

磷酸川芎嗪注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

彭 川

重庆市开州区人民医院 神经内科, 重庆 405400

摘要:目的 探讨磷酸川芎嗪注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。方法 选取2015年1月—2018年1月重庆市开州区人民医院神经内科收治的急性脑梗死患者300例为研究对象,采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各150例。对照组给予注射用阿替普酶,5 mL加入到生理盐水10 mL中,10 s内静脉推注;而后45 mL加入到生理盐水100 mL,60 min内静脉滴注,1次/d,只给予1次。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注磷酸川芎嗪注射液,100 mg稀释于5%葡萄糖注射液500 mL中,1次/d。两组均连续治疗10 d。观察两组的临床疗效,比较两组的神经功能缺损情况、抗凝纤溶系统功能、血清生化指标和生活质量。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.33%、92.67%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组意识、面瘫、水平凝视功能、言语、上下肢肌力、步行能力评分和总评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组凝血酶原时间均显著延长,纤维蛋白原、血浆高切黏度、红细胞聚集指数均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组抗凝纤溶系统功能指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清内皮素-1(ET-1)、血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清生化指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。随访3个月,治疗组躯体功能、角色功能、社会功能、认知功能和总体健康评分均显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 磷酸川芎嗪注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可改善患者临床症状,保护患者脑神经功能,改善患者血液高凝状况,提高患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 磷酸川芎嗪注射液;注射用阿替普酶;急性脑梗死;美国国立卫生研究院卒中量表评分;抗凝纤溶系统功能

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)02-0308-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.008

Clinical study on Ligustrazine Phosphate Injection combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

PENG Chuan

Department of Neurology, the People's Hospital of Kaizhou District, CQ, Chongqing 405400, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Ligustrazine Phosphate Injection combined with Alteplase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (300 cases) with acute cerebral infarction in Department of Neurology of the People's Hospital of Kaizhou District, CQ from January 2015 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 150 cases. Patients in the control group were given Alteplase for injection, 5 mL added into normal saline 10 mL, injected into the vein for 10 s, then 45 mL added into normal saline 100 mL, intravenous injection for 60 min, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ligustrazine Phosphate Injection on the basis of the control group 100 mg, added into 5% glucose solution 500 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and neurological deficits, anticoagulant fibrinolysis system function, serum biochemical indicators, and quality of life in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.33% and 92.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of consciousness, facial paralysis, horizontal gaze, speech, upper and lower limbs muscle strength, walking ability, and total scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the scores in the treatment

收稿日期: 2018-08-01

作者简介: 彭 川(1986—),女,重庆铜梁人,硕士,从事神经内科工作,对神经内科常见病、多发病、危重症的诊治具有丰富的临床经验。

E-mail: suihongtao11@163.com

group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, prothrombin times in two groups were significantly extended, but fibrinogen, plasma high shear viscosity, and erythrocyte aggregation index in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the anticoagulant fibrinolysis system function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1, VCAM-1, and ICAM-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum biochemical indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Follow up for 3 months, the scores of physical function, role function, social function, cognitive function, and general health in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ligustrazine Phosphate Injection combined with Alteplase for injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve the clinical symptoms, protect the neurological function, improve the blood hypercoagulability, and improve the quality of life of the patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Ligustrazine Phosphate Injection; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; anticoagulant fibrinolysis system function

近年来,心血管疾病发生率呈现逐年上升趋势,急性脑梗死具有发病急促、病情发展快、预后严重等特征^[1]。在时间窗内使用阿替普酶进行静脉溶栓治疗,可提高半暗带区灌注情况,有效保护患者神经功能^[2]。磷酸川芎嗪注射液可显著改善急性脑梗死患者的神经功能缺损,减低致残率,且药物不良反应少^[3]。本研究选取重庆市开州区人民医院神经内科收治的300例急性脑梗死患者为研究对象,考察磷酸川芎嗪注射液联合注射用阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2018年1月重庆市开州区人民医院神经内科收治的急性脑梗死患者300例为研究对象,标准参照第四届脑血管会议制定的相关标准^[4],患者起病突然,发病后迅速出现偏瘫、语言、感觉功能缺失、意识障碍等表现,提示局灶性神经功能缺损,经头颅磁共振成像(MRI)扫描确定梗死病灶与缺血半暗带。其中男185例,女115例,年龄42~75岁,均为初次发病,发病至入院治疗 ≤ 4.5 h,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)神经功能缺损评分4~24分,无溶栓禁忌症。本研究经医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

排除标准:排除短暂性脑缺血者、腔隙性或出血性梗死者、合并严重性原发病者、恶性肿瘤者、哺乳期、妊娠期妇女及受试药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各150例。其中对照组男90例,女60例;年龄45~70岁,平均年龄(54.02 \pm 6.57)岁;

NIHSS评分10~21分,平均(17.02 \pm 3.58)分;伴有高血压33例,糖尿病29例,高血脂15例;梗死部位:基底节88例,脑叶38例,脑干29例。治疗组男95例,女55例;年龄46~72岁,平均年龄(53.26 \pm 6.32)岁;NIHSS评分11~20分,平均评分(16.39 \pm 3.26)分;伴有高血压31例,糖尿病26例,高血脂18例;梗死部位:基底节82例,脑叶31例,脑干28例,小脑9例。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者入院后均接受常规治疗,包括保持呼吸道通畅、采用适当措施控制血糖血压,维持电解质平衡,应用钙拮抗剂、血小板抑制剂、甘露醇等进行对症治疗。对照组给予注射用阿替普酶(上海勃林格殷格翰药业有限公司分装,规格50 mg/支,批号2011-06-20),5 mL加入到生理盐水10 mL中,10 s内静脉推注;而后45 mL加入到生理盐水100 mL,60 min内静脉滴注,1次/d,只给予1次。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注磷酸川芎嗪注射液(山东圣鲁制药有限公司生产,规格2 mL:50 mg,批号2010-12-04)100 mg,稀释于5%葡萄糖注射液500 mL中,1次/d。两组均连续治疗10 d。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

基本痊愈:神经功能缺损评分减少 $\geq 91\%$,病残程度0级;显效:神经功能缺损评分减少 $\geq 46\%$,病残程度1~3级;好转:神经功能缺损评分减少 $\geq 18\%$;无效:患者神经功能缺损评分减少 $< 18\%$,病情恶化甚至死亡。

总有效率 = (基本痊愈 + 显效 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能缺损程度 分别于治疗前后,根据

脑梗死患者临床神经功能缺损程度评分标准从意识、面瘫、水平凝视功能、言语、上肢肌力、下肢肌力、步行能力 7 个方面对患者神经功能进行评估,得分范围 0~44 分,得分与患者神经功能呈反比^[5]。

1.4.2 抗凝纤溶系统功能 分别于治疗前后取患者空腹静脉血 5 mL,使用血流变测定仪检测其凝血酶原时间、纤维蛋白原数量、血浆高切黏度、红细胞聚集指数。

1.4.3 血清生化指标 分别于治疗前后取患者空腹静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附法检测两组患者内皮素-1(ET-1)、血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平。

1.4.4 生活质量 随访 3 个月,采用 36 条目简明健康量表(SF-36)从躯体功能、社会功能、角色功能、认知功能、总体健康 5 个方面对患者生活质量进行评估,得分与生活质量呈正比^[6]。

1.5 不良反应观察

治疗期间监控药物的不良反应情况。

1.6 统计学方法

数据分析用 SPSS 19.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用独立样本 t 检验,时间点比较

采用配对 t 检验;计数资料以比例或百分比形式表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本痊愈 80 例,显效 21 例,好转 21 例,总有效率 81.33%;治疗组基本痊愈 99 例,显效 26 例,好转 14 例,总有效率 92.67%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组神经功能缺损情况比较

治疗后,两组意识、面瘫、水平凝视功能、言语、上下肢肌力、步行能力和总评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组各评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组抗凝纤溶系统功能比较

治疗后,两组凝血酶原时间均显著延长,纤维蛋白原、血浆高切黏度、红细胞聚集指数均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组抗凝纤溶系统功能指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	150	80	21	21	28	81.33
治疗	150	99	26	14	11	92.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组神经功能缺损情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 150$)

Table 2 Comparison on neurological deficits between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 150$)

组别	观察时间	意识评分	面瘫评分	水平凝视功能评分	言语评分
对照	治疗前	6.17 ± 1.32	1.92 ± 0.41	2.62 ± 0.41	5.31 ± 1.01
	治疗后	2.54 ± 0.57*	1.11 ± 0.24*	1.44 ± 0.21*	2.57 ± 0.68*
治疗	治疗前	6.11 ± 1.28	1.89 ± 0.32	2.69 ± 0.44	5.27 ± 1.04
	治疗后	1.68 ± 0.38* [▲]	0.87 ± 0.13* [▲]	1.01 ± 0.24* [▲]	1.84 ± 0.54* [▲]

组别	观察时间	上肢肌力评分	下肢肌力评分	步行能力评分	总评分
对照	治疗前	4.21 ± 0.76	4.41 ± 0.85	5.16 ± 1.05	29.80 ± 2.43
	治疗后	1.87 ± 0.23*	1.57 ± 0.31*	2.76 ± 0.37*	13.86 ± 1.54*
治疗	治疗前	4.27 ± 0.74	4.38 ± 0.82	5.18 ± 1.02	29.79 ± 2.41
	治疗后	1.24 ± 0.21* [▲]	1.16 ± 0.25* [▲]	2.13 ± 0.34* [▲]	9.93 ± 1.02* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组抗凝纤溶系统功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 150$)Table 3 Comparison on anticoagulant fibrinolysis system function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 150$)

组别	观察时间	凝血酶原时间/s	纤维蛋白原/(g L ⁻¹)	血浆高切黏度/(mPa s)	红细胞聚集指数
对照	治疗前	11.19±2.11	4.13±0.71	2.29±0.42	4.71±1.12
	治疗后	12.08±2.31*	3.71±0.51*	1.97±0.28*	3.34±0.61*
治疗	治疗前	11.24±2.14	4.16±0.74	2.31±0.41	4.74±1.08
	治疗后	12.79±2.34* [▲]	3.42±0.53* [▲]	1.81±0.26* [▲]	2.73±0.54* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组血清生化指标比较

治疗后, 两组血清 ET-1、VCAM-1、ICAM-1 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清生化指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P <$

0.05), 见表4。

2.5 两组生活质量比较

随访后治疗组躯体功能、角色功能、社会功能、认知功能、总体健康评分均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表5。

表4 两组血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 150$)Table 4 Comparison on serum biochemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 150$)

组别	观察时间	ET-1/($\mu\text{g L}^{-1}$)	VCAM-1/(mg L ⁻¹)	ICAM-1/($\mu\text{g L}^{-1}$)
对照	治疗前	46.44±7.11	1427.36±91.24	546.28±39.87
	治疗后	26.36±5.42*	975.36±31.25*	368.97±25.47*
治疗	治疗前	46.23±7.13	1421.59±89.59	544.14±38.59
	治疗后	21.47±5.02* [▲]	645.23±26.68* [▲]	256.66±24.21* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组生活质量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 150$)Table 5 Comparison on quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 150$)

组别	躯体功能评分	角色功能评分	社会功能评分	认知功能评分	总体健康评分
对照	81.02±10.57	76.14±12.27	78.87±12.04	81.24±11.58	80.14±12.41
治疗	85.26±12.32*	81.26±10.28*	83.68±11.47*	85.21±12.47*	84.17±13.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.6 两组不良反应比较

治疗期间定期采集患者血、尿、大便样本, 行常规血尿检查, 结果本研究中所有患者均未出现严重肝肾功能损伤等不良反应。

3 讨论

在急性脑梗死发作后的3~6h内, 患者脑部梗死核心部分将彻底坏死, 但其周围的缺血半暗带神经细胞在及时恢复血供的情况下具有一定可恢复性。及时进行溶栓治疗, 降低颅内高压, 恢复受损区域血供是临床上抢救急性脑梗死患者的有效措施, 溶栓治疗主要为使用药物使得纤溶酶原转换为

纤溶酶, 迫使纤维蛋白、纤维蛋白原和多种血浆因子发生降解, 进而实现溶栓目的^[7]。

阿替普酶是一种选择性纤溶酶原激活剂, 可与血栓表面的纤维蛋白选择性结合, 使得纤溶酶原活化为纤溶酶, 进而实现溶解血栓的目的, 本研究结果发现, 经阿替普酶治疗后, 患者神经功能可得到有效保证, 与刘静等^[8]研究的结论相似。而在溶栓治疗的同时, 做好脑损伤保护工作, 减轻有害物质对神经细胞的破坏作用, 改善血液循环, 提高脑细胞生存能力是保障患者预后效果的另一关键。在静脉溶栓的基础上给予患者磷酸川芎嗪注射液静脉滴

注可进一步缓解其临床症状,减轻脑神经损伤^[9]。本研究结果表明,治疗组临床有效率显著高于对照组($P<0.05$)。本研究中两组患者治疗期间未出现严重的不良反应,提示药物的安全性高。随访 3 个月发现治疗组患者生活质量更佳,提示磷酸川芎嗪注射液联合阿替普酶静脉溶栓可有效提高患者预后效果。

急性脑梗死发作期间,患者血液黏稠度出现异常增大现象,在红细胞聚集性变大、全血黏滞度升高、血流阻力变大等不良因素作用下,脑组织缺氧情况加重。凝血功能异常将激活大量黏附因子,包括 VCAM-A、ICAM-1 等,VCAM-1 可介导单核细胞的黏附,促进血小板聚集;ICAM-1 可选择性促进单核细胞与内皮细胞间的黏附作用,两者均可加重血液黏稠度,导致血管内皮受损^[10];ET-1 是血管内皮受损的敏感标志物,主要通过激活钙离子通道促进平滑肌收缩^[11]。本研究结果显示,磷酸川芎嗪注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗后,治疗组患者凝血酶原时间显著延长,纤维蛋白原、血浆高切黏度、红细胞聚集指数均显著降低,血清 ET-1、VCAM-1、ICAM-1 水平也大幅度下降,提示患者抗凝纤溶系统功能得以提高,血液高凝状态得以改善,这与磷酸川芎嗪注射液的功效密不可分。

综上所述,磷酸川芎嗪注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可改善患者临床症状,保护患者脑神经功能,改善患者血液高凝状况,提高患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 高素玲,刘国荣,陈瑞英,等.影响糖尿病并发急性脑梗死近期预后相关因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(11):1206-1207.
- [2] 李元瑞.急性脑梗死应用多模式 CT 指导下 rt-PA 静脉溶栓的疗效观察[J].湖南师范大学学报:医学版,2017,14(3):24-26.
- [3] 李忠思,刘振华,刘丽华.磷酸川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J].承德医学院学报,2006,23(3):264-265.
- [4] 曲东锋,李宏建,陈兴洲.“第四届国际脑血管疾病研究进展学术交流会”纪要[J].国际脑血管病杂志,2003,11(6):477-478.
- [5] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [6] 汪杰,李宏增.脑卒中影响量表在脑卒中患者诊治与康复中的应用价值[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(23):28-29.
- [7] 国家“九五”攻关课题协作组.急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗[J].中华神经科杂志,2002,35(4):210-213.
- [8] 刘静,吴雅坤,吕宪民,等.急性脑梗死 rt-PA 溶栓治疗进展[J].河北医科大学学报,2016,37(3):355-357.
- [9] 马成义.小剂量尿激酶联用磷酸川芎嗪溶栓治疗脑梗死疗效观察[J].青海医药杂志,2007,37(8):27-28.
- [10] 段金海,哈斯朝鲁,张生林.脑梗死患者血浆 ICAM-1、CD62p、CD63 的动态变化及其临床意义[J].临床神经病学杂志,2005,18(4):260-262.
- [11] 袁芳,张国华,袁红,等.急性脑梗死患者高压氧治疗后 ET-1 及 CGRP 含量的动态变化[J].脑与神经疾病杂志,2006,14(1):45-47.