

【 临床评价 】

单唾液酸四己糖神经节苷脂联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及对血清相关指标的影响

李卫民, 刘宏伟, 雷小平

榆林市第一医院 急诊医学科, 陕西 榆林 719000

摘要: 目的 分析单唾液酸四己糖神经节苷脂联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及对血清相关指标的影响。方法 以2010年10月—2016年5月榆林市第一医院急诊救治的126例急性脑梗死患者为研究对象,根据就诊顺序分为观察组和对照组,每组63例。对照组患者在常规治疗基础上给予依达拉奉注射液,观察组在对照组的基础上加用单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液,两组均连续治疗2周。比较两组的临床疗效,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数评分,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 蛋白、氧化应激相关指标[超氧化物歧化酶(SOD)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)和丙二醛(MDA)]水平在治疗前后的变化情况。结果 观察组的总有效率(90.48%)显著高于对照组(76.19%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2周后,两组的NIHSS和Barthel指数评分均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组NIHSS和Barthel指数评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组的NSE、S100 β 蛋白、AOPP、MDA水平较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的以上指标显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);SOD水平较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 单唾液酸四己糖神经节苷脂可协同提高依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效,促进患者神经功能及生活能力恢复,且发挥协同作用的机制可能与协同改变血清NSE、S100 β 蛋白、SOD、AOPP、MDA水平有关。

关键词: 急性脑梗死;依达拉奉;单唾液酸四己糖神经节苷脂;神经元特异性烯醇化酶;S100 β 蛋白;氧化应激

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)06-0807-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.015

Influence of Trisialoganglioside-GT1b combined with Edaravone Injection on clinical effect and serum related indicators in patients with acute cerebral infarction

LI Wei-min, LIU Hong-wei, LEI Xiao-ping

Department of Emergency Medicine, The First Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

Abstract: Objective To investigate the influence of Trisialoganglioside-GT1b combined with Edaravone Injection on clinical effect and serum related indicators in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 126 cases of patients with acute cerebral infarction in our hospital from October 2010 to May 2016 were selected and divided into observation group and control group, 63 cases in each group. Patients in the control group were treated with regular treatment and Edaravone Injection, and patients in the observation group were treated with regular treatment, Edaravone Injection and Trisialoganglioside-GT1b. The clinical effect, NIHSS scores, Barthel index scores, serum level of neuron specific enolase (NSE), S100 β protein, superoxide dismutase (SOD), advanced oxidation protein products (AOPP) and malondialdehyde (MDA) were compared. **Results** The total effective rate of the observation group (90.48%) was significantly higher than that of the control group (76.19%), the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After two weeks of treatment, two groups of NIHSS and Barthel index scores were significantly lower than before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); and the NIHSS and Barthel index

收稿日期: 2016-11-11

作者简介: 李卫民(1975—),男,本科,副主任医师,研究方向为急诊。Tel: 18992270081 E-mail: liweimin_197508@medarticleonline.com

scores of observation group were significantly lower than that of control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). NIHSS scores, Barthel index scores of the observation group were significantly better than that of the control group ($P < 0.05$); The serum level of NSE, S100, AOPP, MDA of two groups after treatment were significantly lower than that before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); and the above indexes of the observation group was significantly lower than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); SOD levels of two groups were significantly increased than before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); and the SOD levels of observation group was significantly higher than that of control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Trisialoganglioside-GT1b can synergy improve the clinical effect of Edaravone Injection in patients with acute cerebral infarction, and be good to recovery the neurologic function and ability of daily living, and these may be related to the change of the serum level of NSE, S100 β protein, SOD, AOPP and MDA.

Keywords: acute cerebral infarction; Edaravone Injection; Trisialoganglioside-GT1b; neuron specific enolase; S100 β protein; oxidative stress

脑梗死是临床常见病及多发病, 占脑血管病的70%以上^[1]。而急性脑梗死引起的脑组织缺血缺氧可导致脑组织发生严重的炎症反应、氧化应激及脑神经功能受损, 从而严重影响患者的预后及生活质量^[2]。依达拉奉为新型的自由基清除剂, 单唾液酸四己糖神经节苷脂为临床常用的脑细胞修复保护剂, 具有促进脑神经细胞生长和分化的作用^[3]。临床研究已表明, 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合依达拉奉可显著提高急性脑梗死患者的临床疗效, 且可有效降低患者血清炎症因子, 及相关脑神经因子^[4]。但对于单唾液酸四己糖神经节苷脂联合依达拉奉协同降低急性脑梗死患者血清氧自由基水平的效果及其是否具有显著性等尚未见临床报道。因此本研究拟进一步分析单唾液酸四己糖神经节苷脂联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 蛋白、氧自由基相关指标[超氧化物歧化酶(SOD)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)和丙二醛(MDA)]水平的影响, 以期临床更加系统评价单唾液酸四己糖神经节苷脂联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效, 及为急性脑梗死治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2010年10月—2016年5月榆林市第一医院急诊救治的126例急性脑梗死患者为研究对象, 所有患者均符合急性脑梗死的相关诊断标准^[5], 且经磁共振(MRI)和CT等影像学检查确诊, 发病时间在48 h以内, 均为初次发病, 患者或家属知情同意本研究。排除合并严重脏器功能障碍及其他全身系统疾病、对研究药物过敏者, 排除术前精神异常或存在认知功能障碍的患者。将126例患者根据就

诊顺序分为观察组和对照组, 每组63例。观察组中男33例, 女30例, 年龄52~75岁, 平均年龄(62.5 $\pm$ 11.2)岁, 其中合并高血压36例, 合并糖尿病19例, 吸烟者15例, 饮酒者13例; 对照组中男35例, 女28例, 年龄50~75岁, 平均年龄(60.5 $\pm$ 12.6)岁, 其中合并高血压33例, 合并糖尿病18例, 吸烟者16例, 饮酒者10例。两组患者的年龄、性别、合并症、生活习惯等一般资料比较, 差异不具有统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法

两组患者入院后均首先给予吸氧、脱水、降糖、降脂、降压等基础对症治疗。对照组患者在此基础上加用依达拉奉注射液(西安利君制药有限公司, 批号20100908、20120806, 规格20 mL:30 mg)20 mL, 溶于100 mL 0.9%的氯化钠溶液中静脉滴注, 滴注时间30 min, 每天2次。观察组患者在对照组用药方案的基础上加用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(齐鲁制药有限公司, 批号20100826、20130505, 规格2 mL:20 mg)4 mL, 溶于100 mL 0.9%的氯化钠溶液中静脉滴注, 滴注时间30 min, 每天2次。两组均连续治疗2周。

1.3 疗效评价

根据治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分变化及治疗后患者的病残程度评价两组的临床治疗效果。基本痊愈为治疗后NIHSS评分较治疗前降低90%及以上, 病残程度0级; 显效为治疗后NIHSS评分较治疗前降低46%~89%, 病残程度1级至3级(包括3级); 有效为治疗后NIHSS评分较治疗前降低18%~45%; 无效为治疗后NIHSS评分较治疗前降低少于17%。

总有效率=(基本痊愈例数+显效例数+有效例数)/

总例数

1.4 观察指标

所有患者住院期间进行跟踪随访。

1.4.1 NIHSS 评分 Barthel 指数 及患者入院时和第 15 天, 采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评价患者的神经功能恢复情况, 分值越低, 表示恢复越好; 采用 Barthel 指数评定量表评价患者的日常生活能力, 分值 0~100 分, 分值越高表示, 生活自理能力越高。

1.4.2 血清学指标 患者入院时及第 15 天清晨, 采取患者外周静脉血 5 mL, 静置 30 min 后高速离心分离血清, 待测。采用酶联免疫吸附法检测患者血清中 NSE、S100 β 蛋白、AOPP 的水平, SOD 通过光化学扩增法测定, 计算方法参照参考文献^[6]; MDA 水平通过硫代巴比妥酸比色法测定。所有试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 操作过程严格按照说明书进行。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件, 计量资料 (NIHSS、ADL 评分、NSE、S100 β 蛋白、SOD、MDA 水平) 以 $\bar{x} \pm s$

表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料 (临床疗效) 用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗 2 周后, 观察组的总有效率 (90.48%) 显著高于对照组 (76.19%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 NIHSS 和 Barthel 指数评分比较

治疗前, 观察组和对照组的 NIHSS 和 Barthel 指数评分比较, 差异无统计学意义; 治疗 2 周后, 两组的 NIHSS 和 Barthel 指数评分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的 NIHSS 和 Barthel 指数评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后血清学指标水平比较

结果见表 3。治疗前, 观察组和对照组的血清 NSE、S100 β 蛋白、SOD、AOPP、MDA 水平比较, 差异无统计学意义; 治疗 2 周后, 两组的 NSE、S100 β 蛋白、AOPP、MDA 水平较治疗前显著降低, 同组

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	3	22	23	15	76.19
观察	63	9	31	16	6	90.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 治疗前后两组 NIHSS 和 Barthel 指数评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS and Barthel index score before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分/分		Barthel 指数/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	20.61 $\pm$ 2.81	15.36 $\pm$ 2.58 [#]	32.69 $\pm$ 8.10	52.17 $\pm$ 7.64 [#]
观察	63	20.32 $\pm$ 2.69	9.11 $\pm$ 1.26 ^{**}	33.25 $\pm$ 8.22	69.61 $\pm$ 9.85 ^{**}

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 两组治疗前后血清学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	S100 β 蛋白/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/($\mu\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	AOPP/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	63	治疗前	27.83 $\pm$ 5.06	1.25 $\pm$ 0.36	33.91 $\pm$ 4.02	112.01 $\pm$ 13.05	9.71 $\pm$ 1.31
		治疗后	13.06 $\pm$ 3.50 [#]	0.76 $\pm$ 0.15 [#]	56.33 $\pm$ 4.92 [#]	99.60 $\pm$ 12.41 [#]	7.02 $\pm$ 1.33 [#]
观察	63	治疗前	27.28 $\pm$ 4.99	1.20 $\pm$ 0.31	33.56 $\pm$ 3.49	110.48 $\pm$ 13.51	9.65 $\pm$ 1.22
		治疗后	10.72 $\pm$ 2.61 ^{**}	0.51 $\pm$ 0.12 ^{**}	69.36 $\pm$ 5.25 ^{**}	70.18 $\pm$ 7.92 ^{**}	4.52 $\pm$ 1.03 ^{**}

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

治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的上述指标显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 SOD 水平较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的 SOD 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

脑血管梗死区缺血是急性脑梗死的主要病理改变, 进而引起脑组织缺血缺氧、脑细胞死亡, 而从脑组织缺氧至脑细胞死亡是一个复杂、多因素、多途径相互作用的病理过程, 可能与神经细胞能量耗竭、乳酸堆积、神经递质异常释放、自由基大量产生有关^[7]。因此临床在治疗中常使用神经保护剂, 阻断脑组织死亡, 促进神经功能恢复, 使用自由基清除剂, 减轻继发损伤^[8]。

依达拉奉是目前临床公认的一种强效的新型自由基清除剂, 因其具有相对分子质量小、脂溶性高, 因此易透过血脑屏障, 进入脑组织, 继而发挥脑保护作用, 临床常用于缺血缺氧性脑血管病的治疗中^[9], 其作用机制可能为: 清除氧自由基和单线态氧, 抑制脂质过氧化, 抑制黄嘌呤和次黄嘌呤氧化酶的活性, 减少羟自由基的生成, 阻止氧自由基对脑细胞的损伤; 抑制白介素、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白等与脑损伤相关的炎症因子的生成和释放; 调节脑缺血后花生四烯酸的代谢, 抑制可加重脑组织损伤和水肿的前列腺素、白三烯和血栓素的生成; 通过抑制线粒体凋亡途径, 抑制高迁移率蛋白 1 的表达, 抑制神经细胞的凋亡; 促进神经生长因子的表达, 保护神经细胞^[10]。神经节苷脂由一个亲脂的鞘磷脂和一个或多个亲水的唾液酸及糖链组成, 是哺乳动物细胞膜的天然组成部分, 尤其在大脑皮质的神经元细胞膜尤为丰富, 其在细胞膜的脂质双分子层中聚集, 参与调节神经元的生长、分化和细胞迁移等。而单唾液酸四己糖神经节苷脂是目前临床应用的唯一可透过血脑屏障的外源性神经节苷脂, 透过血脑屏障后在受损脑区聚集, 嵌入细胞膜, 模拟内源性的神经节苷脂的生物功能, 从而发挥神经保护和神经修复双重作用^[11]。

李宝柱^[12]等研究显示, 依达拉奉联合神经节苷脂治疗急性脑梗死的临床疗效要显著优于单用依达拉奉, 本研究结果同样显示, 观察组的总有效率 (90.48%) 显著高于对照组 (76.19%), 治疗 2 周后, 两组的 NIHSS 和 Barthel 指数评分均较治疗前显著

降低, 且观察组的显著低于对照组。临床研究表明, 神经节苷脂协同提高依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床疗效可能与升高患者血清脑源性神经营养因子和神经生长因子的水平、降低炎症因子水平等有关^[4, 13]。本研究进一步观察了单唾液酸四己糖神经节苷脂对依达拉奉的神经保护作用 and 自由基清除能力的影响。NSE 来自脑神经元细胞和神经内分泌细胞, 参与神经元的糖酵解, 当神经元受损时, NSE 从神经元细胞溢出, 进入血液循环^[14]; S100 β 蛋白是一种钙结合蛋白, 是神经胶质的标记蛋白, 正常水平下, S100 β 蛋白可促进神经元细胞和神经胶质细胞的生长和修复, 高水平时, 则诱导神经元及神经胶质细胞的凋亡, 呈神经毒性, 在急性脑梗死患者中, S100 β 蛋白漏出受损神经细胞, 进而进入脑脊液, 在血脑屏障受损时, 进入体循环^[15]。AOPP 为血清白蛋白被自由基氧化后的产物, 可间接反应机体的氧化损伤程度。MDA 为脂质过氧化终极产物, 其含量直接反应机体的氧自由基状态。SOD 为抗氧化酶, 具有清除氧自由基的作用^[16]。本研究中, 治疗 2 周后, 两组的 NSE、S100 β 蛋白、AOPP、MDA 水平较治疗前显著降低, 且观察组的显著低于对照组, SOD 水平较治疗前显著升高, 且观察组的显著高于对照组。提示单唾液酸四己糖神经节苷脂可协同提高依达拉奉的神经保护和自由基清除能力。

综上所述, 单唾液酸四己糖神经节苷脂可协同提高依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效, 促进患者神经功能及生活能力恢复, 且发挥协同作用的机制可能与协同改变血清 NSE、S100 β 蛋白、SOD、AOPP、MDA 水平有关。

参考文献

- [1] Wen X, Wang Y, Zhang F, et al. In vivo monitoring of neural stem cells after transplantation in acute cerebral infarction with dual-modal MR imaging and optical imaging [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16): 4627-4635.
- [10] Sun X, Berthiller J, Derex L, et al. Post-thrombolysis haemostasis changes after rt-PA treatment in acute cerebral infarct. Correlations with cardioembolic aetiology and outcome [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 349(1/2): 77-83.
- [11] 顾群. 依达拉奉联合神经节苷脂治疗老年急性脑梗死的临床疗效及安全性评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(12): 1079-1081.
- [12] 凌雪辉. 依达拉奉联合神经节苷脂对急性脑梗死患者

- 血清 BDNF、NGF 和神经功能缺损的影响 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(1): 55-58.
- [13] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [14] 李清华, 肖伟忠, 储新娟, 等. 依达拉奉联合叶酸治疗急性脑梗死患者的疗效及对血清 NO、MAD 和 SOD 的影响 [J]. 热带医学杂志, 2014, 14(12): 1567-1569.
- [15] 杨丽英, 负莉. 依达拉奉注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 640-643.
- [16] Liu J, Xing Y, Gao Y, et al. Changes in serum interleukin-33 levels in patients with acute cerebral infarction [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(2): 298-300.
- [17] Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator [J]. J Neurol Sci, 2014, 345(1/2): 106-111.
- [18] 王桂斌, 刘沫, 周璟, 等. 依达拉奉对神经元缺氧复氧损伤的保护机制研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(10): 1126-1130.
- [19] Schnaar R L, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration [J]. Physiol Rev, 2014, 94(2): 461-518.
- [20] 李宝柱, 杨敏, 刘颖. 依达拉奉联合神经节苷脂治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 海南医学, 2016, 27(16): 2612-2614.
- [21] 王锦华, 陈强, 汪东良. 老年急性脑梗死患者依达拉奉联合神经节苷脂治疗的临床效果及对炎症因子的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(10): 2179-2181.
- [22] 李娟, 刘敬霞, 吴鹏, 等. 扎里奴思方对急性脑梗死患者血清 NSE 水平的影响 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1750-1751.
- [23] 汤菲, 安黎云, 贾志然. 动态观察急性脑梗死患者血清 S100B 蛋白的表达与神经功能缺损程度的关系 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(16): 2216-2217.
- [24] 李平, 汪波. 依达拉奉联合溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对氧自由基清除效果的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(28): 49-52.