

注射用丹参多酚酸联合尤瑞克林治疗急性心源性脑梗死的单中心前瞻性研究

谭文刚

驻马店市中心医院神经内三科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸联合尤瑞克林治疗急性心源性脑梗死 (ACCE) 的临床疗效及安全性。**方法** 选择驻马店市中心医院收治的 102 例 ACCE 患者, 随机分为对照组和观察组, 每组各 51 例, 全部患者均予以静脉滴注 0.5 g 胞磷胆碱钠注射液+250 mL 生理盐水, 每日 1 次, 予以口服 100 mg 阿司匹林肠溶片+20 mg 阿托伐他汀片, 每日 1 次。对照组患者在以上治疗的基础上予以静脉滴注 0.15 PNA 尤瑞克林+100 mL 生理盐水, 每日 1 次。观察组患者在对照组治疗的基础上予以静脉滴注 100 mg 丹参多酚酸+250 mL 生理盐水进行治疗, 每日 1 次。一个疗程为 14 d。观察指标: (1) 对两组患者治疗前后的神经功能缺损情况、功能恢复水平进行观察分析; (2) 对两组患者的临床疗效进行评价; (3) 对两组患者治疗前后的血液流变学指标 (全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原、血小板黏附率) 进行记录比较; (4) 对两组患者治疗过程中的不良反应 (恶心、呕吐、头晕、头痛) 进行统计分析。**结果** 两组患者治疗后的 NIHSS 评分及 mRS 评分均显著低于治疗前 ($P < 0.01$), 且观察组患者治疗后的 NIHSS 评分均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。观察组的总有效率显著高于对照组 (96.08% vs 76.47%, $P < 0.01$)。两组患者治疗后的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平及血小板黏附率显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组患者治疗后的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平及血小板黏附率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者之间的不良反应率比较差异无统计学意义。**结论** ACCE 缓和采用注射用丹参多酚酸联合尤瑞克林较单纯采取尤瑞克林临床疗效较好, 能够显著降低患者的血液黏滞度, 改善患者的神经功能缺损情况, 提高患者治疗后的日常生活功能水平, 且不良反应发生率未发生明显变化, 用药安全性好。

关键词: 急性脑梗死, 心源性; 注射用丹参多酚酸; 尤瑞克林; 临床疗效; 安全性

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 02-0273-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.010

A single center prospective study of Salvianolic Acids for Injection combined with urinary kallikrein in treatment of acute cardiogenic cerebral embolism

TAN Wengang

Department of NO.3 Neurology, the Central Hospital of Zhumadian, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of Salvianolic Acids for Injection combined with urinary kallikrein in the treatment of acute cardiogenic cerebral embolism (ACCE). **Methods** One hundred and two patients with ACCE in our hospital were randomly divided into the control group and the observation group, 51 cases in each group. All patients were given intravenous drip of 0.5 g citicoline sodium injection + 250 mL saline and oral administration of 100 mg Aspirin enteric-coated tablets +20 mg atorvastatin tablet, once a day. One course of treatment lasted 14 days. The neurological deficits and functional recovery levels of the two groups before and after treatment were observed and analyzed. The clinical efficacy of two groups of patients was evaluated. The hemorrheology indexes (Whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity, hematocrit, fibrinogen, platelet adhesion rate) of the two groups before and after treatment were recorded and compared. The adverse reactions (nausea, vomiting, dizziness, headache) in the two groups were analyzed statistically. **Results** The NIHSS scores and mRS scores of the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), the NIHSS score of the observation group after treatment was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). The total effective rate of the observation

收稿日期: 2018-10-20

第一作者: 谭文刚 (1975—), 男, 研究生, 副主任医师, 研究方向为脑血管病方向。Tel: 13303967691 E-mail: twgjht@sina.com

group was significantly higher than that of the control group (96.08% vs 76.47%, $P < 0.01$). The total blood viscosity, low shear viscosity, plasma viscosity, hematocrit, fibrinogen level and platelet adhesion rate after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the total blood viscosity, low shear viscosity, plasma viscosity, hematocrit, fibrinogen level and platelet adhesion rate in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Salvianolic Acids for Injection combined with urinary kallikrein is better than pure urinary kallikrein in treating acute cardiogenic cerebral embolism, it can significantly reduce the blood viscosity of patients, improve the neurological deficit and improve the daily life function after treatment. The incidence of adverse reactions did not increase significantly, so its safety can also be proved.

Key words: acute cerebral embolism; cardiogenic; Salvianolic Acids for Injection; urinary kallikrein; clinical efficacy; safety

急性心源性脑梗死(acute cardiogenic cerebral embolism, ACCE)约占缺血性脑卒中的20%,其主要发病原因是心脏或主动脉产生的栓子引起患者脑部中小动脉发生栓塞^[1]。当患者大脑未充分形成侧支循环供血时,可引起患者发生偏盲、偏瘫、偏身感觉障碍及存在程度不一的意识水平下降^[2]。当发生ACCE后,可进一步造成脑水肿,从而引起梗死灶周围血管受压、脑组织与中线发生移位,脑干因受压迫发生移位,如不能得到及时有效的治疗,则会对患者预后造成严重的影响^[3]。丹参多酚酸属于从中药丹参中提取的多酚酸盐类化合物,在临床上主要作用在于改善心脏供血水平,近年来有药理研究显示,丹参多酚酸具有抗血栓形成、抗氧化损伤、保护心脑血管及促进血管生成的效果^[4]。还有文献报道称,丹参多酚酸能够对脑缺血具有明显的改善效果^[5]。而尤瑞克林属于一种提取人尿液中的蛋白水解酶,有较多文献显示,尤瑞克林能够显著改善脑梗死患者脑循环动力学状态,从而使脑血管阻力下降,并促进新血管生成,使脑部病灶供血量提高,从而能够在一定程度上缓解脑梗死患者的神经功能缺损症状^[6-7]。为进一步提高急性心源性脑梗死的临床疗效,本研究中,通过对驻马店市中心医院收治的102例ACCE患者分别在ACCE常规治疗的基础上单纯采取尤瑞克林或注射用丹参多酚酸联合尤瑞克林进行治疗,并对其神经功能缺损情况、功能恢复水平、临床疗效、血液流变学指标及不良反应进行比较分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择驻马店市中心医院2015年5月—2017年5年收治的102例ACCE患者作为研究对象,研究对象纳入标准:(1)全部患者均符合第4届全国脑血管病会议制定的心源性脑梗死的诊断标准^[8]:a.患者为急性发病,发病时间在12h之内,且具有明显的偏瘫、偏盲或偏身感觉障碍等神经症状,并行头颅CT或MRI检查显示存在血栓;b.患者予以心电图及彩色多普勒超声检查显示存在心脏血栓形成等疾病;(2)根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分不低于4分^[9];(3)全部患者及家属均对本研究知情同意,并签署了由本院伦理委员会制定的知情同意书。排除标准:(1)患者对尤瑞克林或丹参多酚酸过敏;(2)患者有凝血功能障碍;(3)患者严重的肺部感染;(4)患者有恶性肿瘤;(5)患者存在深静脉等其他梗死情况;(6)患者存在严重肝、肾等重要器官功能障碍;将102例患者随机分为对照组和观察组,每组各51例,两组患者在性别、年龄、发病时间、原发性心脏病类型、合并症及其他临床资料上差异无统计学意义(表1),具有可比性。

1.2 方法

全部患者均予以静脉滴注0.5g胞磷胆碱钠注射液+250mL生理盐水,每日1次,予以口服100mg阿司匹林肠溶片+20mg阿托伐他汀片,每日1次。对照组患者在以上治疗的基础上予以静脉滴注

表1 两组患者的基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups of patients

组别	n/例	性别/例		平均年龄/岁	发病时间/h	原发性心脏病类型/例				合并症/例		
		男	女			心房颤动	心肌梗死	心脏瓣膜病	心脏黏液瘤	高血压	糖尿病	高脂血症
对照	51	28	23	63.22±7.51	6.22±1.35	19	17	10	5	19	17	11
观察	51	26	25	62.82±8.05	6.60±1.22	18	18	9	6	20	18	10

0.15 PNA 尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20052065)+100 mL生理盐水,每日1次。观察组患者在对照组治疗的基础上予以静脉滴注100 mg丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,国药准字Z20110011,规格:每支装0.13 g,含丹参多酚酸100 mg,批号20150326)+250 mL生理盐水进行治疗,每日1次,用药时对药物流速进行严格控制,应低于40滴/min。全部患者一个疗程均为14 d。

1.3 观察指标

(1)对两组患者治疗前后的神经功能缺损情况、功能恢复水平进行观察分析。(2)对两组患者的临床疗效进行评价。(3)对两组患者治疗前后的血液流变学指标(全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原、血小板黏附率)进行记录比较。(4)对两组患者治疗过程中的不良反应(恶心、呕吐、头晕、头痛)进行统计分析。

1.4 评价标准

(1)神经功能缺损情况采用NIHSS量表表示,评分在0~28分,评分越高,神经功能恢复越差^[9];功能恢复水平采用改良的Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)进行评价,评分在0~6分,评分越高,功能状态越差^[10]。(2)临床疗效评估:患者NIHSS评分减少90%~100%,患者无眩晕、麻木等明显神经功能障碍,工作及生活能够独立完成为显效;患者NIHSS评分减少18%~89%,神经功能障碍基本恢复,工作及生活能够独立完成但较为迟缓为有效;患者NIHSS评分减少低于18%为无效^[11]。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 统计学方法

本文中所涉及的全部数据均采用SPSS 22.0统计学软件进行处理,其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组患者治疗前后的NIHSS评分、mRS评分、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平及血小板黏附率比较采用组间分析 t 检验,两组患者之间的临床总有效率及不良反应发生率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的NIHSS评分情况

两组患者治疗前的NIHSS评分差异无统计学意义;而两组患者治疗后的NIHSS评分均显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.01$);且观察组患者治疗后的NIHSS评分均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后的NIHSS评分比较
Table 2 Comparison on NIHSS score between two groups before and after treatment

组别	n/例	NIHSS评分	
		治疗前	治疗后
对照	51	19.27±3.21	12.35±2.35**
观察	51	19.32±3.53	8.02±1.93***

与同组治疗前比较:** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较:*** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.2 两组患者治疗前后的mRS评分情况

两组患者治疗前的mRS评分差异无统计学意义;而两组患者治疗后的mRS评分均显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者治疗后的mRS评分均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表3。

2.3 两组患者的临床疗效

观察组的总有效率为96.08%,显著高于对照组的76.47%,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。见表4。

表3 两组患者治疗前后的mRS评分比较
Table 3 Comparison on mRS scores between two groups before and after treatment

组别	n/例	mRS评分	
		治疗前	治疗后
对照	51	4.55±1.31	3.53±1.01*
观察	51	4.49±1.28	2.25±0.72#

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4 两组患者的临床疗效比较
Table 4 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	10	29	12	76.47
观察	51	16	33	2	96.08**

与对照组比较:** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

2.4 两组患者治疗前后的血液流变学指标情况

两组患者治疗前的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平及血小板黏附率比较差异无统计学意义;两组患者治疗后的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞

压积、纤维蛋白原水平及血小板黏附率显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者治疗后的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平及血小板黏附率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组患者治疗过程的药物不良反应情况

两组患者之间的不良反应率比较差异无统计学意义,见表6。

3 讨论

有文献报道称,起源于心脏的栓子中约有四分之三会随着血流梗死在脑部,一旦栓子造成脑动脉血流阻断,患者则会出现供血区脑组织血供不足,且在侧枝循环未能建立的情况下,会造成脑细胞发生缺血缺氧性改变,从而引起脑细胞肿胀及坏死,并导致患者出现相应功能范围的神经功能受损症状^[12]。ACCE通常的病因分别为心律失常、房颤及心肌梗死等。且部分患者还合并有糖尿病、高血压等基础性疾病。且上述基础病能够引起患者发生动脉粥样硬化,也是造成患者发生脑梗死的重要诱因^[13]。同时,还有文献报道显示,血液系统异常也是引起心源性脑梗死的重要因素,一旦血液中的有形成分水平上升,从而会发生功能异常,并使血液黏稠度上升,从而使血液的流动性下降,增加了凝固的发生,并促进了动脉血栓的形成,其次因动脉粥样硬化破坏了血管弹性,从而造成血管腔出现狭窄或闭塞,并造成局部脑组织缺血缺氧,并形成大量自由基,并造成局部神经细胞变性坏死^[14]。临床

上针对ACCE的治疗采用抗凝、溶栓、改善脑代谢、活血化瘀、扩血管、降脂、脱水及改善脑血流情况等,尽管以上的治疗方法具有一定的临床效果,但存在部分患者治疗效果不佳^[15],从而需要进一步对治疗进行优化。

尤瑞克林属于一种提取人尿液中的尿蛋白水解酶,能够在机体内通过对激肽原进行活化而产生赖氨酸缓激肽等多种激肽类活性物质,而激肽能够和环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷等受体结合从而使多种信号传导途径获得激活,并产生一系列生物效应,促进平滑肌收缩和舒张及血管舒张,并对炎症反应产生一定的抑制效果。有研究显示,尤瑞克林能够在脑梗死发生后迅速启动二级侧支循环,从而使缺血区脑血流增加,并能够使患者的神经功能缺失情况进行改善^[16]。而丹参多酚酸为丹参提取物中最重要的水溶性成分,与传统的丹参类药物相比,具有更高的纯度,有效成分更加稳定,并能够进行质量控制。有文献报道显示,丹参多酚酸能够对心肌细胞产生一定的保护作用,并能够产生血小板抑制及抗血小板聚集、抗粥样动脉硬化效果,对血管内皮功能进行改善,并避免了破坏血脑屏障,从而使脑灌注损伤的发生及脑梗死的面积减少^[17]。还有文献报道称,丹参多酚酸能够对脑梗死患者的临床症状进行改善,并能够促进患者神经功能的恢复,且副作用少,更适合于中老年心源性脑梗死患者的临床治疗^[18]。本文研究结果显示,两组患者治疗后的NIHSS评分及mRS评分均显著低于治疗前($P < 0.01, 0.05$),且观察组患者治疗后的NIHSS评分显

表5 两组患者治疗前后的血液流变学指标比较

Table 5 Comparison on hemorheological parameters between two groups before and after treatment

组别	n/例	观察时间	全血高切黏度/(mPa·s ⁻¹)	全血低切黏度/(mPa·s ⁻¹)	血浆黏度/(mPa·s ⁻¹)	红细胞压积/%	纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	血小板黏附率/%
对照	51	治疗前	6.52±1.87	11.29±2.03	1.68±0.39	51.25±3.67	4.05±0.79	36.92±8.78
		治疗后	5.83±1.65*	8.56±1.82*	1.47±0.31*	45.96±1.92*	3.21±0.82*	31.57±6.53*
观察	51	治疗前	6.56±1.93	11.21±1.98	1.72±0.38	52.05±6.53	4.11±0.83	38.25±9.15
		治疗后	4.97±1.60**	7.53±1.39**	1.28±0.23**	35.92±1.87**	2.53±0.56**	25.26±7.19**

与同组治疗前比较:** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较:** $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; * $P < 0.01$ vs control group after treatment

表6 两组患者治疗过程的药物不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse drug reactions during treatment between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	头晕/例	头痛/例	不良反应率/%
对照	51	1	2	2	9.80
观察	51	1	0	1	3.92

著均低于对照组($P<0.01, 0.05$)。观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.01$)。说明联合注射用丹参多酚酸联合尤瑞克林较单用尤瑞克林在治疗急性心源性脑梗死能够显著改善患者的神经功能缺失情况,并提高患者的功能恢复水平,使临床疗效更佳。与上述文献^[18]较为一致。同时,本文结果还显示,两组患者治疗后的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平及血小板黏附率显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组患者治疗后的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平及血小板黏附率显著低于对照组($P<0.05$)。说明联用注射用丹参多酚酸后,其能够进一步减少血液中的有形成分的含量,并使血液黏稠度下降更为明显。同时,还有研究显示,丹参多酚酸能够使缺血区脑血流量增加,而对正常血液供血区的血流量未产生明显影响,从而不会发生“盗血”情况^[19]。而本文结果还显示,两组患者之间的不良反应率比较差异无统计学意义。说明联用注射用丹参多酚酸后,用药安全性并未下降。

综上所述,急性心源性脑梗死采用丹参多酚酸联合尤瑞克林能够扩张脑血管,改善微循环,并抑制脑细胞的过氧化作用,减轻脑缺血和脑水肿情况,比单纯采取尤瑞克林临床疗效较好,能够显著降低患者的血液黏滞度,改善患者的神经功能缺损情况,提高患者治疗后的日常生活功能水平,且不良反应发生率未发生明显变化,用药安全性好。

参考文献

- [1] Arponen O, Muuronen A, Taina M, et al. Acute phase IL-10 plasma concentration associates with the high risk sources of cardiogenic stroke [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0120910.
- [2] Zhang X D, Liu Y X, Yan X W, et al. Cerebral embolism secondary to cardiac amyloidosis: A case report and literature review [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 6077-6083.
- [3] Hirabayashi K, Yamauchi S, Matsuzaki S, et al. Anaplastic large-cell lymphoma of the left ventricle presenting with arrhythmia and cerebral infarction due to cardiogenic embolism [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(4): 755-756.
- [4] 任红微, 于涛. 丹参多酚酸盐的研究进展及临床应用 [J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(1): 59-63.
- [5] 牛立强, 牛文斐. 丹参多酚酸盐对心脑血管疾病及糖尿病治疗的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(9): 1319-1322.
- [6] 王娜, 李鼎, 陈丽霞, 等. 尤瑞克林对脑梗死急性期患者脑血管储备能力及临床疗效的影响 [J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(11): 584-587.
- [7] 李聪, 李明, 韩杰, 等. 尤瑞克林对不同性别动脉粥样硬化性血栓性脑梗死的疗效分析 [J]. 医学与哲学, 2015(10): 26-28.
- [8] 邓伟华, 杨勇, 潘小平, 等. 心源性脑梗死与非心源性脑梗死静脉溶栓的对比研究 [J]. 实用医学杂志, 2015(11): 1781-1783.
- [9] Kim W J, Nah H W, Kim D H, et al. Association between left ventricular dysfunction and functional outcomes at three months in acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(9): 2247-2252.
- [10] 范玉华, 姬晓县, 蓝琳芳, 等. 国内脑卒中临床试验疗效判断方法中改良 Rankin 评分的应用现状 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015(7): 412-415.
- [11] 廖燕玲, 蒙兰青, 林丽飞, 等. 脑心通联合注射用丹参多酚酸盐对老年急性脑梗死的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2014(5): 141-143.
- [12] Fu M, He W, Dai W, et al. Efficacy of solitaire stent arterial embolectomy in treating acute cardiogenic cerebral embolism in 17 patients [J]. Med Sci Monit, 2016, 22(1): 1302-1308.
- [13] 李建彬, 段伟, 陈秀丽, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗心源性脑梗死及非心源性脑梗死的疗效及安全性对比 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(14): 1404-1406.
- [14] Sakiyama H, Yamamoto S, Murakami Y, et al. A case of recanalization of innominate artery and right middle cerebral artery embolism due to cardiogenic cerebral infarction with anticoagulation therapy [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2017, 57(7): 391-394.
- [15] Chung G H, Jeong J Y, Kwak H S, et al. Associations between cerebral embolism and carotid intraplaque hemorrhage during protected carotid artery stenting [J]. Am J Neuroradiol, 2016, 37(4): 686-691.
- [16] 王彬, 刘洋, 李小圆, 等. 尤瑞克林治疗急性分水岭脑梗死患者的疗效观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(5): 650-652.
- [17] Jiao C X, Zhou H, Yang C X, et al. Protective efficacy of a single salvianolic acid A treatment on photothrombosis-induced sustained spatial memory impairments [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13(1): 1181-1192.
- [18] 许伟, 宋新军, 赵林, 等. 丹参多酚酸对脑梗死患者的疗效及对同型半胱氨酸的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(9): 1053-1055.
- [19] 张丽芳, 刘涛, 张凤英, 等. 丹参多酚酸联合高氧液治疗急性进展性脑梗死疗效及机制研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(13): 2011-2014.