

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.14.016

丹参川芎嗪联合前列地尔对急性脑梗死患者 神经功能缺损的影响

衡卫卫,朱亮[△],李君

(江苏省徐州市中心医院,江苏 徐州 221000)

摘要:目的 研究丹参川芎嗪联合前列地尔治疗急性脑梗死的效果及对患者神经功能缺损的影响。方法 选择医院2013年1月至2017年2月收治的急性脑梗死患者80例,按治疗方案的不同分为观察组(采用丹参川芎嗪联合前列地尔治疗)与对照组(采用前列地尔治疗),各40例。结果 治疗2周后,观察组疗效等级显著优于对照组($P < 0.05$);血液流变学指标,血清神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S100B蛋白、B细胞淋巴瘤基因-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)等指标水平,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及改良Rankin量表(mRS)评分均显著下降($P < 0.05$),且显著低于对照组($P < 0.05$),而Bcl-2水平、Barthel index(BI)指数显著上升($P < 0.05$),且显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 丹参川芎嗪联合前列地尔治疗急性脑梗死疗效较单用前列地尔更佳,对神经功能缺损的改善作用更显著,安全性更佳,且可改善患者的预后。

关键词:丹参川芎嗪;前列地尔;急性脑梗死;神经功能缺损

中图分类号:R285.6;R277.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)14-0047-04

Effect of Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection Combined with Prostadil on Neurological Impairment in Patients with Acute Cerebral Infarction

Heng Weiwei, Zhu Liang, Li Jun

(Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu, China 221000)

Abstract: Objective To study the effect of Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with alprostadil in the treatment of acute cerebral infarction (ACI) and its effect on neurological impairment. **Methods** Totally 80 patients with ACI admitted to our hospital from January 2013 to February 2017 were selected and divided into the observation group (Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with alprostadil) and the control group (alprostadil) according to the different treatment regimens, 40 cases in each group. **Results** After 2 weeks of treatment, the curative effect of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The hemorheology indexes, the levels of GFAP, S100B protein and Bax, the scores of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin scale (mRS) in the observation group were significantly decreased, which were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the Bcl-2 and Barthel index (BI) in the observation group were significantly increased, which were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with alprostadil in the treatment of ACI has better effect and safety than alprostadil alone, it has more significant effect on improving the neurological impairment, and it also can improve the prognosis of patients.

Key words: Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection; alprostadil; acute cerebral infarction; neurological impairment

急性脑梗死(ACI)占脑卒中的70%以上^[1]。其治疗目前以溶栓或介入治疗为主,以快速恢复梗死部位血流灌注,最大限度挽救缺血半暗带区,减轻缺血缺氧所致神经细胞损伤,并尽可能恢复受损脑神经,但主要适用于发病时间不超过6 h患者,针对错过溶栓或介入时间窗患者的治疗则以最大限度恢复受损神经功能为主^[2]。前列地尔为前列腺素E₁脂微球载体制剂,相对其他改善循环药物,有靶向血管分布优势,在急性脑梗死的临床治疗中有重要作用^[3]。现代药理学研究证实,丹参川芎嗪的抗脂质过氧化损伤及调节载脂蛋白代谢机制对脑梗死患者有确切疗效^[4]。本研究中观察了丹参川芎嗪

联合前列地尔对急性脑梗死患者神经功能缺损的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合急性脑梗死诊断标准^[5];CT或MRI影像学明确诊断;既往无脑梗死病史;发病时间 ≤ 24 h;入院前1年内无大型外科手术史;患者临床资料无缺失,不影响对照研究;本研究通过医院医学伦理委员会批准,患者自愿参与本研究并签署知情同意书。

排除标准:脑疝;深度昏迷;出血性脑梗死;严重心、肝、肾、肺功能不全;急性冠脉综合征,严重感染,关节炎

第一作者:衡卫卫,男,住院医师,主要从事脑血管病临床诊疗工作,(电话)0516-83956400(电子信箱)vlewd@163.com。

[△]通信作者:朱亮,男,住院医师,主要从事脑血管病及痴呆临床诊疗工作,(电子信箱)254842054@qq.com。

及周围血管性疾病;凝血功能或自身免疫功能障碍。

病例选择与分组:选择我院 2013 年 1 月至 2017 年 2 月收治的急性脑梗死患者 80 例,按治疗方案的不同分为观察组与对照组,各 40 例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 40$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女,例)	28/12	24/16	0.001	0.974
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	51.27 $\pm$ 10.22	50.01 $\pm$ 9.87	0.560	0.576
病程($\bar{X} \pm s$,h)	32.10 $\pm$ 10.35	31.09 $\pm$ 10.47	0.433	0.665
梗死部位				
基底节区	20	19		
(例) 脑叶	10	12	0.951	0.813
脑干	6	7		
小脑	4	2		
梗死灶直径($\bar{X} \pm s$,cm)	2.10 $\pm$ 0.85	2.02 $\pm$ 0.89	0.411	0.682
合并症				
糖尿病	9	7		
(例) 高血压	12	11	0.566	0.904
高血脂	4	4		

1.2 方法

两组患者均参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[5]进行规范化临床救治,包括积极控制高血压、糖尿病等基础疾病,积极抗炎、脱水、稳定颅内压、抗感染、抗血小板聚集、营养脑细胞、维持机体水电解质平衡等,同时对症处理各类并发症,并按常规临床护理路径进行护理。对照组在此基础上将前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司,国药准字 H20084565,规格为每支 2 mL:10 μ g)20 μ g 溶于 0.9% 氯化钠注射液 10 mL 混匀后静脉注射,2 次/日。观察组在对照组治疗基础上将丹参川芎嗪注射液(贵州拜特制药有限公司,国药准字 H52020959,规格为每支 5 mL)10 mL 溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,2 次/日。两组患者的疗程均为 2 周。治疗期间密切监测患者的肾功能指标,如有异常立即停药。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标^[6]:应用 HSTECNM KN 型血清自动分析仪(日本日立公司)及 HK2098 型细胞技术仪(四川医疗

设备有限公司)检测血液流变学指标,包括全血黏度、血浆黏度、红细胞比容及纤维蛋白原(Fib,采用微量热沉法检测)水平;应用酶联免疫吸附法检测血清神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP,试剂盒购自美国 ADL 公司),S100B 蛋白(试剂盒购自瑞典 CanAg Diagnostics AB),并参照文献[7]检测 B 细胞淋巴瘤基因-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)相对表达量;采用日常生活活动能力 BI 指数(barthel index 评分)评价患者生活能力,分值越高,日常生活能力越强;采用改良 Rankin 量表(mRS)评价残障程度,分值越高,残障程度越严重,回归社会能力越差;采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价残障程度,分值越高,残障程度越重,神经系统功能越差。

临床疗效:参照 NIHSS 评分减少幅度[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times$ 100%]及 mRS 评分,并结合文献[8]判定。NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$,mRS 评分 ≤ 1 分,为基本治愈;NIHSS 评分减少 50%~89%,mRS 评分 1~3 分,为显效;NIHSS 评分减少 18%~49%,为有效;NIHSS 评分减少不足 18%或增加均为无效。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,疗效等级比较采用秩和 U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。治疗期间,观察组患者肾功能未见异常,未见丹参川芎嗪注射液所致皮疹反应;观察组疗效等级显著优于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

前列地尔用于急性脑梗死时,能靶向作用于责任血管,增加梗死部位局部血流灌注,不仅能改善局部缺血及侧支循环,还能有效抑制血小板聚集,避免梗死

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 40$]

组别	基本治愈	显效	有效	无效
观察组	20(50.00)	12(30.00)	3(7.50)	5(12.50)
对照组	10(25.00)	14(35.00)	12(30.00)	4(10.00)
U 值		8.998		
P 值		0.029		

表 3 两组患者血液流变学指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	全血黏度-高切(mPa·s)		全血黏度-低切(mPa·s)		血浆黏度(mPa·s)		红细胞比容(%)		Fib(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.55 $\pm$ 0.67	5.91 $\pm$ 0.47*	12.08 $\pm$ 1.46	7.94 $\pm$ 1.10*	2.59 $\pm$ 0.51	1.80 $\pm$ 0.45*	53.34 $\pm$ 3.58	43.67 $\pm$ 3.17*	5.19 $\pm$ 0.59	3.87 $\pm$ 0.46*
对照组	7.40 $\pm$ 0.79	6.74 $\pm$ 0.54*	12.36 $\pm$ 1.51	9.55 $\pm$ 1.32*	2.72 $\pm$ 0.49	2.28 $\pm$ 0.40*	54.54 $\pm$ 3.67	48.98 $\pm$ 3.49*	5.31 $\pm$ 0.52	4.65 $\pm$ 0.45*
t 值	0.915	7.332	0.843	5.926	1.162	5.042	1.480	7.123	0.965	7.666
P 值	0.362	0.000	0.401	0.000	0.248	0.000	0.142	0.000	0.337	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表4 两组患者血清相关蛋白及基因表达水平比较($\bar{X} \pm s, n=40$)

组别	GFAP(ng/L)		S100B(μ g/L)		Bcl-2		Bax	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2 510.47 $\pm$ 362.15	2 007.59 $\pm$ 218.36*	1.06 $\pm$ 0.74	0.29 $\pm$ 0.22*	0.27 $\pm$ 0.04	0.94 $\pm$ 0.13*	1.11 $\pm$ 0.12	0.32 $\pm$ 0.15*
对照组	2 498.72 $\pm$ 360.24	2 377.52 $\pm$ 296.38*	1.10 $\pm$ 0.68	0.65 $\pm$ 0.38*	0.26 $\pm$ 0.05	0.56 $\pm$ 0.10*	1.13 $\pm$ 0.10	0.70 $\pm$ 0.10*
t 值	0.145	6.355	0.251	5.185	0.987	14.653	0.809	13.331
P 值	0.884	0.000	0.801	0.000	0.326	0.000	0.420	0.000

表5 两组患者预后相关评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=40$)

组别	NIHSS		mRS		BI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	27.72 $\pm$ 4.25	10.70 $\pm$ 6.18*	4.05 $\pm$ 0.46	1.32 $\pm$ 0.28*	43.72 $\pm$ 5.39	65.17 $\pm$ 8.46*
对照组	27.18 $\pm$ 4.36	19.57 $\pm$ 5.60*	4.00 $\pm$ 0.52	2.04 $\pm$ 0.28*	44.36 $\pm$ 5.44	56.76 $\pm$ 7.52*
t 值	0.560	6.726	0.455	11.499	0.528	4.699
P 值	0.576	0.000	0.650	0.000	0.598	0.000

部位出现血栓诱导继发性脑损伤,且能调节红细胞变形能力,使其能顺利通过毛细血管,从而降低血液黏度,改善脑局部微循环,并减少自由基大量生成,抑制脂质过氧化反应,预防再灌注损伤,从而有效保护神经细胞,因此,在脑梗死的临床治疗中得到广泛应用^[8]。

本研究结果表明,观察组疗效等级显著优于对照组,这与梁金秋等^[9]的报道相符。为进一步分析其具体机制,本研究中对两组患者血液流变学指标进行了对比分析。结果显示,治疗后,两组患者全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞比容、纤维蛋白(Fib)水平均降低,且观察组降低更明显($P < 0.05$),这与张东伟等^[10]的报道结果相符。究其原因,与丹参川芎嗪的药理机制密不可分。丹参川芎嗪注射液的主要成分为丹参及川芎提取物丹参素、川芎嗪,后两者均为小分子量物质,能快速穿透血脑屏障并广泛分布于心、脑等血流丰富的器官组织且持久存在,川芎中的有效成分川芎嗪为新型钙离子拮抗剂,抗血小板聚集、预防微血栓形成及扩张小动脉效果显著,现代药理学亦证实,丹参川芎嗪注射液能加大红细胞流速,降低血液黏度,从而与前列地尔协同改善血液流变学指标,从而改善脑局部微循环^[11]。

GFAP 蛋白及 S100B 蛋白均为评价脑损伤的高敏感度、高特异度的标志性生化指标,前者为以中间微丝蛋白和可溶性蛋白形式存在的细胞骨骼蛋白,作为星形胶质细胞的标志蛋白,有高度特异性,但出现脑损伤后,星形胶质细胞活化并促进 GFAP 表达增强;后者除分布于星形胶质细胞胞浆外,在少突胶质细胞的胞浆亦有大量分布,在中枢神经系统呈高度特异性表达,正常水平下的 S100B 能激活神经胶质细胞并促进神经元生长、分化,直接参与细胞信号转导,组织蛋白磷酸化,并调节酶活性,协调钙离子平衡,但脑损伤后,血脑屏障被破坏,S100B 降解并进入血液循环,导致血清 S100B 水平

升高^[12]。而 Bcl-2 为细胞凋亡抑制因子,Bax 为细胞凋亡因子,正常状态下两者处于动态平衡,以调控细胞正常凋亡,当脑梗死发生后,Bcl-2 及 Bax 平衡机制被破坏,Bax 水平上升,加速细胞凋亡^[13-15]。本研究中,观察组治疗后 GFAP,S100B,Bax 水平下降,且显著低于对照组,Bcl-2 上升且显著高于对照组,提示观察组脑损伤程度更轻,联合丹参川芎嗪能抑制神经细胞凋亡。这在张玉森等^[16]的报道中亦有提及。观察组患者日常工作能力更强,肢体残障及神经残损程度更轻,不仅进一步验证了丹参川芎嗪抑制细胞凋亡的机制,也表明丹参川芎嗪能通过多靶点有效挽救缺血半暗带损伤,在保护神经功能的同时,改善局部微循环,改善受损神经功能;治疗期间,观察组亦未见肾功能异常,未发生丹参川芎嗪所致不良反应。

综上所述,急性脑梗死患者在常规规范化治疗基础上使用丹参川芎嗪联合前列地尔治疗,能通过多靶点改善血液流变学指标,抑制神经细胞凋亡,减轻神经缺损程度,且安全性佳,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 兰 天,呼日勒特木尔. 脑卒中流行病学现状及遗传学研究进展[J]. 疑难病杂志,2015,14(9):986-989.
- [2] 李孟娟,线 杰. 小剂量尿激酶溶栓治疗急性脑梗死 40 例疗效及护理干预[J]. 中国药业,2015,24(23):223-225.
- [3] 江思德,肖 静,邹耀兵,等. 前列地尔注射液治疗急性脑梗死 44 例临床疗效研究[J]. 中国药业,2015,24(24):31-32.
- [4] 黄 玲,郑玲利,蒋 婷,等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死的疗效与安全性评价[J]. 中国药业,2015,24(8):29-32.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志,2010,43(2):16-19.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M].