

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.016

胞二磷胆碱联合尼麦角林治疗急性脑梗死临床评价*

廖忠正¹, 龙登毅¹, 贝 箐¹, 俞 容¹, 杨国正², 吴小晏¹, 许书源¹

(1. 海南省干部疗养院·海南省老年病医院, 海南 海口 571100; 2. 海南省人民医院, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨胞二磷胆碱联合尼麦角林治疗急性脑梗死的效果及对胰岛素样生长因子1(IGF-1)、 β -肌动蛋白(β -actin)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平的影响。方法 选取海南省老年病医院2017年6月至2019年6月收治的急性脑梗死患者84例,随机分为观察组和对照组,各42例。两组患者均予急性脑梗死的基础治疗(包括抗凝、溶栓、抗血小板、调血脂等),并予注射用尼麦角林静脉滴注,观察组患者加用胞二磷胆碱注射液静脉滴注,均连续治疗2周。结果 观察组总有效率为90.48%,明显高于对照组的73.81%($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分明显低于对照组,简易智力状态检查量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分均明显高于对照组,IGF-1水平明显高于对照组, β -actin、H-FABP水平均明显低于对照组,健康调查简表(SF-36)中生理职能、情感职能、躯体功能、社会功能评分均明显高于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(16.67%比9.52%, $P > 0.05$)。结论 胞二磷胆碱联合尼麦角林治疗急性脑梗死,能改善患者的认知功能、血清生化指标,提高生活质量。

关键词:急性脑梗死;尼麦角林;胞二磷胆碱;临床疗效;认知功能;血清学指标

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)18-0049-03

Cytidine Diphosphate Choline Injection Combined with Nicergoline for Patients with Acute Cerebral Infarction

LIAO Zhongzheng¹, LONG Dengyi¹, BEI Zheng¹, YU Rong¹, YANG Guozheng², WU Xiaotian¹, XU Shuyuan¹

(1. Cadre Sanatorium of Hainan · Geriatric Hospital of Hainan, Haikou, Hainan, China 571100; 2. Hainan General Hospital, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To study the therapeutic effect of cytidine diphosphate choline injection combined with nicergoline for patients with acute cerebral infarction and its effect on the levels of insulin-like growth factor 1(IGF-1), β -actin, and heart-shaped fatty acid binding protein(H-FABP). **Methods** A total of 84 patients with acute cerebral infarction admitted to Hainan Geriatric Hospital from June 2017 to June 2019 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 42 cases in each group. Both groups were given basic treatment for acute cerebral infarction(including anticoagulation, thrombolysis, antiplatelet, blood lipid regulation, etc.), and intravenous drip of nicergoline; the observation group were added with intravenous drip of cytidine diphosphate choline injection. Both groups were treated continuously for 2 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.48%, which was significantly higher than 73.81% of the control group($P < 0.05$). After treatment, the score of the National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) of the observation group was significantly lower than that of the control group; the scores of the Mini Mental State Examination Scale(MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment Scale(MoCA) were significantly higher than those in the control group; the level of IGF-1 was significantly higher than that of the control group, and the levels of β -actin and H-FABP were significantly lower than those of the control group; the scores of physiological function, emotional function, physical function, and social function in the SF-36 of the control group were significantly higher than those of the control group($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was similar(16.67% vs. 9.52%, $P > 0.05$). **Conclusion** Cytidine diphosphate choline injection combined with nicergoline for patients with acute cerebral infarction can improve the cognitive function, serological indicators and life quality of patients.

Key words: acute cerebral infarction; nicergoline; cytidine diphosphate choline; clinical efficacy; cognitive function; serological indicators

急性脑梗死为脑血管意外性疾病,常规治疗的预后欠佳,由于脑内短暂或持续缺血缺氧,对脑组织神经功能造成损伤,使得患者出现认知功能障碍^[1-2],表现为记忆力、定向力、语音、活动功能的缺失,严重影响治疗后恢复过程中的生活质量和身心健康。目前以药物治疗为主,抗血小板聚集、改善微循环、控制血压、补充电解质平衡等基础治疗手段发挥着重要作用^[3-4]。尼麦角林

为常用的半合成麦角碱衍生物,属 α 受体拮抗剂,具有扩张脑血管、改善颅内微循环的作用,常用于治疗急性脑梗死^[5],但其恢复脑功能的效果欠佳。胞磷胆碱钠为脑代谢激活剂,可保护脑细胞,改善脑功能状态,增强脑组织上行网状结构激活系统功能^[6]。本研究中探讨了胞二磷胆碱联合尼麦角林治疗急性脑梗死的临床疗效及对患者血清生物学指标的影响。现报道如下。

*基金项目:海南省自然科学基金面上项目[817399]。

第一作者:廖忠正,男,大学本科,主治医师,研究方向为脑卒中的治疗,(电子信箱)celinylin3022@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会神经病学分会《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识》^[7]诊断标准,经头颅CT、核磁共振(MRI)等影像学及血管造影检查确诊;首次发病;对本研究拟用药物无明显禁忌证。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:并发其他心脑血管疾病;原发性认知功能障碍、精神疾病;严重心、肝、肾功能不全及多器官功能衰竭;一般资料、临床资料缺失或不全。

脱落/剔除标准:未严格按本研究治疗方案接受治疗;中途自愿退出本研究;随访期间失访。

病例选择与分组:选取海南省老年病医院2017年6月至2019年6月收治的急性脑梗死患者84例,随机分为观察组和对照组,各42例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 42$)

组别	性别	年龄	发病至入院时	梗死部位(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	间($\bar{X} \pm s$,h)	小脑	基底节	脑干
观察组	23/19	56.13 $\pm$ 9.38	18.23 $\pm$ 4.38	12	18	12
对照组	20/22	56.97 $\pm$ 9.38	18.98 $\pm$ 4.42	11	16	15
χ^2/t 值	0.429	0.410	0.781		0.494	
P 值	0.513	0.683	0.440		0.781	

1.2 方法

两组患者均予急性脑梗死的基础治疗,包括常规抗凝、溶栓、抗血小板、调血脂等,并予注射用尼麦角林(重庆莱美药业股份有限公司,国药准字H20058886,规格为每支4 mg)4 mg溶于0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注,每日2次。观察组患者加用胞二磷胆碱注射液(吉林百年汉克制药有限公司,国药准字H22026208,规格为每支2 mL:0.25 g)4 mL溶于0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注,每日2次。两组患者均连续治疗2周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)神经功能。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价患者神经功能的缺损程度,满分42分,得分越高表明神经功能缺损越严重。2)认知功能。采用简易精神状态评价量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价患者认知功能,满分均为30分,分值越高表明认知功能越好。3)血清学指标。分别于患者入院时、治疗结束后采集空腹静脉血各约3 mL,离心,分离得血清,以放射免疫分析法,采用AQT90 FLEX型放射免疫分析仪(丹麦雷度公司)检测血清中胰岛素样生长因子1(IGF-1)、 β 肌动蛋白(β -actin)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平。试剂盒均购自大连美仑生物科技有限公司,按仪器操作规程及试剂盒说明书要求

操作。4)生活质量。采用健康调查简表(SF-36)评价,分为生理职能、情感职能、躯体功能、社会功能4项,每项评分范围0~100分,分值越高表明生活质量越好。

疗效判定^[8]:显效,头痛、呕吐、意识障碍等各项症状基本消失,MMSE评分高于24分;有效,临床症状均明显减轻,MMSE评分20~24分;无效,临床症状无明显改善,MMSE评分低于20分。总有效=显效+有效。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、胸闷、食欲降低、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 42$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	21(50.00)	17(40.48)	4(9.52)	38(90.48)*
对照组	18(42.86)	13(30.95)	11(26.19)	31(73.81)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 3.977$,* $P = 0.046 < 0.05$ 。

表3 两组患者神经功能及认知功能评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 42$)

组别	NIHSS		MMSE		MoCA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	26.38 $\pm$ 5.01	7.89 $\pm$ 2.11*	16.23 $\pm$ 4.22	26.88 $\pm$ 2.79*	15.12 $\pm$ 4.07	26.11 $\pm$ 2.83*
对照组	26.97 $\pm$ 4.89	9.73 $\pm$ 2.24*	16.82 $\pm$ 4.17	24.25 $\pm$ 2.69*	15.69 $\pm$ 4.34	24.02 $\pm$ 2.78*
t 值	0.546	3.875	0.644	4.398	0.621	3.414
P 值	0.586	0.000	0.521	0.000	0.536	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s$,ng/mL, $n = 42$)

组别	IGF-1		β -actin		H-FABP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31.31 $\pm$ 4.92	98.12 $\pm$ 11.35*	11.34 $\pm$ 3.90	4.28 $\pm$ 1.35*	165.68 $\pm$ 19.23	86.82 $\pm$ 9.81*
对照组	30.29 $\pm$ 4.76	91.09 $\pm$ 10.06*	11.85 $\pm$ 3.23	5.69 $\pm$ 1.78*	161.72 $\pm$ 18.76	94.35 $\pm$ 10.74*
t 值	0.966	3.004	0.653	4.090	0.955	3.355
P 值	0.337	0.004	0.516	0.000	0.342	0.001

3 讨论

急性脑梗死的发病机制复杂,予以溶栓、抗凝、抗血小板聚集、调血脂等为主的基础治疗,虽可解除堵塞、狭窄血管导致的颅内缺血缺氧状态,缓解颅内缺血坏死引起的各种恶性临床症状,但对已出现损伤的脑部神经功能组织的改善效果欠佳,治疗后患者仍会出现神经功能缺损症状,影响认知功能、日常生活状态等。尼麦角林为半合成 α 受体阻断剂,可扩张颅内血管,改善颅内微循环,有效降低缺血性脑梗死对颅内组织功能的损伤,有助于恢复脑部功能^[9]。本研究中

表5 两组患者生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$, 分, $n=42$)

组别	生理职能		情感职能		躯体功能		社会功能	
	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	51.29 ± 5.78	82.39 ± 7.92*	55.13 ± 5.92	84.10 ± 8.35*	54.23 ± 5.85	81.08 ± 7.75*	52.45 ± 5.22	80.91 ± 7.96*
对照组	51.92 ± 5.69	78.19 ± 7.13*	54.76 ± 5.82	79.29 ± 7.87*	55.71 ± 5.90	77.01 ± 7.34*	53.43 ± 5.53	75.57 ± 7.82*
t 值	0.503	2.556	0.289	2.717	1.154	2.471	0.835	3.101
P 值	0.616	0.012	0.773	0.008	0.252	0.016	0.406	0.003

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=42$]

组别	恶心呕吐	胸闷	食欲降低	腹泻	合计
观察组	2(4.76)	2(4.76)	2(4.76)	1(2.38)	7(16.67)*
对照组	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	4(9.52)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.941$, * $P=0.332 > 0.05$ 。

对照组总有效率超过 70%, 提示尼麦角林单用即有一定疗效, 且仍有提高空间。

胞磷胆碱钠为核苷类药物, 为经典的脑部代谢功能保护剂, 可通过促进脑细胞磷酸化提高脑细胞摄氧量, 逐步恢复受损的脑部细胞。并增强脑干网状结构功能, 特别是激活与颅内意识密切相关的网状内皮组织功能, 可促进患者苏醒^[10], 同时, 可改善患者的血管张力, 增加颅内血管的血流量, 改善脑内血管微循环^[11]。本研究中, 相较于对照组, 观察组患者的临床疗效得到进一步提升, 且各项认知功能评分均有显著改善, 充分表明两药联用治疗急性脑梗死, 可减轻颅内损伤, 有助于脑组织功能的修复。IGF-1 为生长调节素, 具有神经营养功能, 能抑制神经细胞的凋亡, 由于急性缺血对脑内神经的损伤, 急性脑梗死患者体内 IGF-1 处于较低水平^[12]。 β -actin 为肌动蛋白中的亚类, 在脑内血管内皮细胞中分布水平较低, 当机体出现脑部功能损伤如脑梗死、脑卒中等, 脑内血管内皮细胞缺血缺氧刺激 β -actin 蛋白释放, 使体内 β -actin 处于较高水平^[13]。H-FABP 主要存在于机体的心肌细胞、脑内细胞中的小分子蛋白质, 是脑内细胞损伤的重要标志物, 可参与细胞内脂肪酸等代谢物质的转运、分解过程, 当脑梗死发生后出现神经损伤, 颅内产生大量脂肪酸类代谢物, H-FABP 水平也会显著升高^[14]。本研究中, 观察组患者的 IGF-1, β -actin, H-FABP 水平均有显著改善, 从分子生物学角度证实了胞磷胆碱钠辅助治疗脑梗死的疗效更显著。患者脑梗死症状得以缓解, 认知功能恢复正常, 各项血清学指标改善, 生活质量也得以恢复。此外, 相较于对照组, 观察组的药品不良反应发生率未明显增加。

综上所述, 胞二磷胆碱注射液联合尼麦角林治疗急性脑梗死, 能改善患者的认知功能、血清生化指标, 提高生活质量。

参考文献:

- [1] HE X, LI DR, CUI C, et al. Clinical significance of serum MCP-1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2017, 21(4):804-810.
- [2] 何斌, 邵斌霞, 刘强晖, 等. 急性脑梗死再通治疗患者近期预后的多因素分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(9):998-1003.
- [3] 黄伟玲. 依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死 60 例[J]. 中国药业, 2013, 22(11):71-72.
- [4] TANG SC, LUO CJ, ZHANG KH, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum VEGF and bFGF levels in acute cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19):4431-4436.
- [5] 查芹. 尼麦角林治疗脑梗死伴认知功能障碍的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(5):52-53.
- [6] 周全. 醒脑静注射液联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9):2681-2685.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4):252-265.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(6):405-412.
- [9] 张晓景. 尼麦角林的药理作用及临床应用[J]. 西北药学杂志, 2016, 29(6):48-49.
- [10] 谭庆晶, 季兴, 江志滨, 等. 依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(8):1081-1084.
- [11] 杨秀生. 丁苯酞联合胞磷胆碱钠治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 29(10):281-284.
- [12] 陶海雁, 王晓平. 急性缺血性脑卒中患者血清胰岛素样生长因子-1 水平变化与相关影响因素的研究[J]. 世界临床药物, 2018, 28(6):280-283.
- [13] 张亚萍, 王斌达, 刘春艳, 等. 急性脑梗死超早期血液生物标志物 β -actin 的表达及临床意义[J]. 温州医科大学学报, 2015, 46(3):174-177.
- [14] 刘俊平. 阿托伐他汀钙联合小牛血清去蛋白注射液治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12):2358-2362.

(收稿日期:2020-02-20)