

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.023

灯盏花素联合依达拉奉治疗脑卒中后脑细胞损伤临床评价*

刘芳, 温乙托, 官海莲, 卢茜

(海南省干部疗养院·海南省老年病医院, 海南 海口 570100)

摘要:目的 探讨灯盏花素注射液联合依达拉奉注射液治疗脑卒中后脑细胞损伤的临床疗效及对患者血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。方法 选取医院2016年9月至2019年9月收治的脑卒中后脑细胞损伤患者514例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各257例。两组患者均予脑卒中的基础治疗,并予依达拉奉注射液静脉滴注,观察组患者加用灯盏花素注射液静脉滴注。两组患者均持续治疗4周。结果 观察组总有效率为90.27%,显著高于对照组的81.71% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及神经元特异性烯醇化酶(NSE)、高切全血黏度(HBV)、中切全血黏度(MBV)、低切全血黏度(LBV)水平均显著低于对照组,简易精神状态评价量表(MMSE)评分、日常生活活动量表(ADL)评分及VEGF、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$);治疗期间,观察组与对照组不良反应发生率相当(9.73%比6.61%, $\chi^2 = 1.659$, $P = 0.158 > 0.05$)。结论 灯盏花素联合依达拉奉治疗脑卒中后脑细胞损伤效果显著,能减轻神经功能缺损程度,提高认知功能,上调VEGF和TGF- β_1 水平,降低NSE水平,改善血液流变学指标。

关键词:灯盏花素;依达拉奉;脑卒中;脑细胞损伤;血管内皮生长因子;临床疗效

中图分类号:R2-031;R285.6;R255.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)19-0078-03

Clinical Evaluation of Breviscapine Injection Combined with Edaravone in the Treatment of Patients with Brain Cell Injury After Stroke

LIU Fang, WEN Yituo, GUAN Hailian, LU Xi

(Cadre Sanatorium of Hainan · Geriatric Hospital of Hainan, Haikou, Hainan, China 570100)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of breviscapine injection combined with edaravone for patients with brain cell injury after stroke and its effect on the level of vascular endothelial growth factor(VEGF). **Methods** A total of 514 patients with brain cell injury after stroke in the hospital from September 2016 to September 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, 257 cases in each group. Both groups were treated with basic treatment of stroke; the control group received edaravone injection, and the observation group received breviscapine injection. Both groups were continuously treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.27%, which was significantly higher than 81.71% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score, neuron-specific enolase(NSE), high-cut whole blood viscosity(HBV), mid-cut whole blood viscosity(MBV), low cut whole blood viscosity(LBV) level in the observation group were significantly lower than those of the control group, while the simple mental state evaluation scale, MMSE score, activity of daily living(ADL) score, VEGF, and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) levels were significant higher than those of the control group ($P < 0.05$); during the treatment, the observation group and the control group had the same incidence of adverse reactions(9.73% vs. 6.61%, $\chi^2 = 1.659$, $P = 0.158 > 0.05$). **Conclusion** Breviscapine injection combined with edaravone has a significant therapeutic effect for patients with brain cell injury after stroke, which can improve the degree of neurological deficit, improve the cognitive function, up regulate the level of VEGF and TGF- β_1 , reduce the level of NSE, improve the indexes of hemorheology of the patients.

Key words: breviscapine; edaravone; stroke; brain cell injury; vascular endothelial growth factor; clinical efficacy

脑卒中复发率、致残率和死亡率较高,预后差^[1-2],临床常以溶栓、外科介入手术治疗,但常规治疗对患者的认知功能及肢体活动功能的改善效果欠佳^[3],甚至会出现脑细胞损伤等后遗症,严重降低患者的语言功能、记忆功能及识别功能,对其健康生活状态、生活质量产生负面影响^[4]。依达拉奉属脑保护剂,通过清除脑内自由基,抑制脂质过氧化及脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞的氧化损伤,从而改善患者的认知功能,是临床治疗脑卒中后脑损伤治疗的常用药物,但单用疗效欠佳^[5-7]。灯盏花素是灯盏花活性提取物,能活血化瘀、通脉止痛,临

床广泛用于各类心血管疾病的治。本研究中探讨了灯盏花素联合依达拉奉治疗脑卒中后脑细胞损伤的临床疗效及对患者血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会神经病学分会制订的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[8]诊断标准,经血管造影、核磁共振成像等确诊;首次发病;伴脑细胞损伤。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签

*基金项目:海南省卫生厅科学研究课题[1801032054A2011]。

第一作者:刘芳,女,大学本科,主管药师,研究方向为脑卒中的诊治,(电子信箱)sunonly89635@163.com。

署知情同意书。

排除标准: 并发其他心脑血管疾病; 过敏体质及对本研究中拟用药物过敏; 病情严重需进行外科手术; 严重心、肝、肾功能不全及多器官功能衰竭; 自身免疫性疾病, 全身恶性肿瘤; 原发性认知功能障碍, 精神疾病。

脱落/剔除标准: 自愿退出本研究; 未严格按本研究治疗方案服药; 基础资料、临床资料缺失; 随访期间失访。

病例选择与分组: 选取医院 2016 年 9 月至 2019 年 9 月收治的脑卒中后脑细胞损伤患者 514 例, 按随机数字表法分为观察组 and 对照组, 各 257 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 ($\bar{X} \pm s, n = 257$)

组别	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	基础疾病(例)		
				高血压	高血脂症	高血糖
观察组	145/112	54.18 ± 9.92	24.38 ± 2.38	29	33	21
对照组	132/125	54.87 ± 10.38	24.76 ± 2.42	34	27	29
χ^2/t 值	1.323	0.770	1.794	1.996		
P 值	0.250	0.441	0.073	0.368		

注: BMI 为体质量指数。

1.2 方法

两组患者均予抗凝、溶栓、抗血小板、调血脂等脑卒中的基础治疗, 并予依达拉奉注射液(昆明积大制药股份有限公司, 国药准字 H20080495, 规格为每瓶 20 mL: 30 mg) 20 mL, 加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注, 30 min 内滴完, 每日 2 次。观察组患者加用灯盏花素注射液(神威药业集团有限公司, 国药准字 Z13020778, 规格为每瓶 5 mL: 20 mg) 10 mL, 加入 500 mL 10% 葡萄糖注射液静脉滴注, 每日 1 次。两组患者均持续治疗 4 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)评估患者的神经功能缺损症状, 满分为 42 分, 分值越低表明神经功能缺损症状程度越轻。2) 认知功能。采用简易精神状态评价量表(MMSE)评估患者的认知功能, 满分为 30 分, 分值越高表明认知功能越好。3) 生活质量。采用日常生活能力量表(ADL)评估患者的生活质量, 满分为 100 分, 分值越高表明生活能力越好。4) 血清学指标。采集患者空腹静脉血约 3 mL, 离心, 分离得血清。采用放射免疫分析法, 以 Vidas-209B 型全自动放射免疫分析仪(法国 Mérieux 公司)检测血清指标, 包括血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)。试剂盒购自德国 Merck 公司, 按仪器操作规程和试剂盒说明书要求操作。5) 血液流变学。采用 LBY-N6COMPACT

型全自动血液流变仪(北京普利生仪器有限公司)检测血液流变学指标, 包括高切全血黏度(HBV)、中切全血黏度(MBV)、低切全血黏度(LBV)。

疗效判定^[9]: 显效, 头痛、呕吐、意识障碍等症状基本消失, MMSE 评分高于 24 分; 有效, 临床症状均明显减轻, MMSE 评分为 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、乏力、皮疹、肢体疼痛、心悸等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料以百分比(%)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(%), $n = 257$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	103(40.08)	129(50.19)	25(9.73)	232(90.27)*
对照组	94(36.58)	116(45.13)	47(18.29)	210(81.71)

注: 与对照组比较, $\chi^2 = 7.817$, * $P = 0.005 < 0.05$ 。

表 3 两组患者 NIHSS, MMSE, ADL 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 257$)

组别	NIHSS		MMSE		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	28.12 ± 4.97	24.14 ± 2.52*	15.91 ± 3.72	25.79 ± 2.75*	52.63 ± 6.72	81.27 ± 6.74*
对照组	28.78 ± 5.01	26.29 ± 2.98*	15.42 ± 3.65	23.20 ± 2.51*	53.61 ± 6.83	77.06 ± 6.63*
t 值	1.499	8.832	1.507	11.152	1.640	7.139
P 值	0.134	0.000	0.132	0.000	0.102	0.000

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 4 及表 5 同。

表 4 两组患者 VEGF, TGF- β_1 , NSE 水平比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 257$)

组别	VEGF(ng/L)		TGF- β_1 (ng/mL)		NSE(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	208.11 ± 24.91	296.12 ± 32.45*	55.12 ± 6.24	91.23 ± 9.71*	123.30 ± 13.87	71.10 ± 8.12*
对照组	206.72 ± 25.34	278.73 ± 31.10*	55.72 ± 6.78	86.14 ± 9.12*	122.48 ± 13.24	78.02 ± 8.17*
t 值	0.627	6.203	1.044	6.125	0.686	9.630
P 值	0.530	0.000	0.297	0.000	0.493	0.000

表 5 两组患者血液流变学指标比较 ($\bar{X} \pm s$, mPa · s, $n = 257$)

组别	HBV		MBV		LBV	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.12 ± 1.34	3.09 ± 0.98*	5.12 ± 1.58	4.09 ± 0.91*	10.23 ± 3.11	7.12 ± 2.82*
对照组	4.30 ± 1.39	3.75 ± 0.95*	5.31 ± 1.62	4.76 ± 1.02*	10.70 ± 3.78	8.58 ± 2.90*
t 值	1.495	7.752	1.346	7.858	1.539	5.786
P 值	0.136	0.000	0.179	0.000	0.124	0.000

3 讨论

脑卒中患者的脑组织长期缺血缺氧, 神经组织功能

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=257]

组别	恶心呕吐	乏力	皮疹	肢体疼痛	心悸	合计
观察组	5(1.95)	5(1.95)	7(2.72)	4(1.56)	4(1.56)	25(9.73) [#]
对照组	4(1.56)	4(1.56)	4(1.56)	3(1.17)	2(0.78)	17(6.61)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 1.659$, $^{\#}P = 0.158 > 0.05$ 。

严重受损,持续脑缺血还会损伤脑细胞,影响脑部神经功能,损伤视觉空间感知、语言、声音、记忆等功能,重症患者还会出现痴呆^[10]。基础抗卒中治疗后应着重恢复患者的脑部功能,改善脑神经功能缺损症状。依达拉奉可改善脑组织代谢能力,减轻脑内缺血缺氧对脑部神经功能的损伤^[11],还可营养神经组织,加速脑部神经细胞的新陈代谢,改善脑卒中引起的颅内养分供应不足。但单用时缓解脑细胞损伤作用有限。

中医将脑卒中归为“中风”,病机为瘀血阻滞经络、血脉痹阻,治疗原则应为通络、化瘀、活血^[12]。本研究结果显示,观察组临床疗效显著优于对照组,表明灯盏花素有活血化瘀、通脉止痛的功效,能有效改善患者的中风症状。灯盏花素活性成分能抗血小板聚集、减轻脑血管阻力、改善脑组织缺氧状态,减轻患者脑损伤程度,保护脑细胞^[13-14]。观察组患者治疗后的NIHSS评分降低,MMSE和ADL评分升高,提示灯盏花素能改善神经功能,修复脑细胞损伤,提升认知功能。VEGF是促血管内皮细胞生长因子,能增加血管通透性;TGF- β_1 参与神经系统的发育并调控中枢系统病变过程,具有保护中枢神经系统作用;NSE存在于神经细胞和神经内分泌细胞。上述因子在正常生理状况下处于较低水平,当机体存在脑细胞损伤或中枢神经系统受损时则会显著升高。本研究中,观察组治疗后的VEGF和TGF- β_1 水平均显著高于对照组,NSE水平显著低于对照组,提示灯盏花素对脑卒中后脑细胞损伤有治疗作用,可促进颅内破裂血管生成修复,恢复受损脑组织的血流供应,改善颅内缺血状态,抑制脑细胞凋亡^[15]。观察组患者的HBV,MBV,LBV水平均低于对照组,提示灯盏花素可进一步降低血液黏度,改善脑部血流量,降低血液黏滞性和血小板黏附性,改善微循环,阻止动脉粥样硬化斑块形成,改善血流循环状态^[16]。本研究结果显示,观察组不良反应发生率较对照组未显著增加。

综上所述,灯盏花素联合依达拉奉治疗脑卒中后脑细胞损伤,能减轻神经功能缺损程度,提高认知功能,上调VEGF及TGF- β_1 水平,降低NSE水平,改善血液流变学状态。

参考文献:

[1] 赵靖华,姚艳,尚美生. 心源性脑卒中诊断及防治的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2017,19(1):290-293.

- [2] WALKER MF, HOFFMANN TC, BRADY MC, et al. Improving the Development, Monitoring and Reporting of Stroke Rehabilitation Research: Consensus - Based Core Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2017, 31(11): 877-884.
- [3] LEE JH, ZHANG J, YU SP. Neuroprotective mechanisms and translational potential of therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke[J]. Neural Regeneration Research, 2017, 12(3): 341-350.
- [4] 黄谷,方耿娜,魏二佳,等. 弱碱性流质饮食联合多潘立酮预防卒中及重型颅脑损伤患者并发应激性溃疡出血的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(2): 146-148.
- [5] 冯新明,吕惠仪,陈达崇. 依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对神经功能的影响[J]. 岭南急诊医学杂志, 2017, 22(6): 540-541.
- [6] 陈文军. 苦碟子联合依达拉奉对急性脑梗死患者血清炎症因子及内皮素的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(6): 42-44.
- [7] 张锐,宋都喜,黄荣. 灯盏花素联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 15-18.
- [8] 彭斌,吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] 张通,赵军. 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.
- [10] HUANG L, MA QY, LI Y, et al. Inhibition of microRNA-210 suppresses pro-inflammatory response and reduces acute brain injury of ischemic stroke in mice[J]. Experimental Neurology, 2018, 300: 41-50.
- [11] TANAKA M, SUGIMURA N, FUJISAWA A, et al. Stabilizers of edaravone aqueous solution and their action mechanisms. 1. Sodium bisulfite[J]. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 2017, 61(3): 291-295.
- [12] 方邦江,李志军,李银平,等. 中国急性缺血性脑卒中中西医结合急诊诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(3): 193-197.
- [13] 杨新利,梁春红,汪永华,等. 灯盏花素注射液联合康复功能训练治疗脑卒中的疗效及对病人早期认知障碍的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(16): 2303-2307.
- [14] 许春立,徐救,顾育明. 依达拉奉联合灯盏花素注射液治疗急性缺血性脑血管病的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(11): 1490-1493.
- [15] SHI FP, WANG XH, ZHANG HX, et al. MiR-103 regulates the angiogenesis of ischemic stroke rats by targeting vascular endothelial growth factor (VEGF)[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2018, 21(3): 318-324.
- [16] 朱维强,施兴华. 灯盏花素对LI患者的效果及血液流变学、血流动力学的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(5): 620-623.

(收稿日期:2020-02-07)