

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.023

奥拉西坦联合脑蛋白水解物治疗脑卒中颈动脉粥样斑块临床评价*

曹术东,高宏美,张金凤,郭朋杰,佟力平,高建如,杨建宇

(河北省遵化市人民医院,河北 唐山 064200)

摘要:目的 探讨奥拉西坦联合脑蛋白水解物治疗脑卒中颈动脉粥样斑块的临床疗效,以及对患者认知功能和血液流变学的影响。**方法** 选取医院2017年2月至2019年2月收治的脑卒中颈动脉粥样斑块患者94例,随机分为观察组和对照组,各47例。两组患者均予抗凝、溶栓、抗血小板、调血脂等基础治疗及脑蛋白水解物治疗,观察组患者加用奥拉西坦注射液,均连续治疗4周。**结果** 观察组总有效率为89.36%,明显高于对照组的72.34% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活活动量表(ADL)评分均明显高于对照组 ($P < 0.05$),高切全血黏度(HBV)、中切全血黏度(MBV)、低切全血黏度(LBV)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、髓过氧化物酶(MPO)、神经烯醇化酶(NSE)水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(14.89%比8.51%, $P > 0.05$)。**结论** 奥拉西坦联合脑蛋白水解物治疗脑卒中颈动脉粥样斑块,能明显改善患者的认知功能、血液流变学指标及血清炎症指标水平。

关键词: 脑卒中; 颈动脉粥样斑块; 奥拉西坦; 脑蛋白水解物; 认知功能; 血液流变学

中图分类号:R969.4;R972⁺.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0073-03

Clinical Evaluation of Oxiracetam Combined with Brain Protein Hydrolysate in the Treatment of Carotid Atherosclerotic Plaque After Cerebral Stroke

CAO Shudong, GAO Hongmei, ZHANG Jinfeng, GUO Pengjie, TONG Liping, GAO Jianru, YANG Jianyu

(Zunhua People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 064200)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of oxiracetam combined with brain protein hydrolysate in the treatment of patients with carotid atherosclerotic plaque after cerebral stroke and its effect on cognitive dysfunction and hemorheology. **Methods** Totally 94 patients with carotid atherosclerotic plaque after cerebral stroke admitted to our hospital from February 2017 to February 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 47 cases in each group. The patients in the two groups were given anticoagulation, thrombolysis, antiplatelet, blood lipid regulation and other basic treatment, and they were treated with brain protein hydrolysate, on this basis, the patients in the observation group were treated with Oxiracetam Injection. Both groups were continuously treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.36%, which was significantly higher than 72.34% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and activities of daily living scale (ADL) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of high shear whole blood viscosity (HBV), medium shear whole blood viscosity (MBV), low shear whole blood viscosity (LBV), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), myeloperoxidase (MPO) and neuron-specific enolase (NSE) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (14.89% vs. 8.51%, $P > 0.05$). **Conclusion** Oxiracetam combined with brain protein hydrolysate in the treatment of cerebral stroke patients with carotid atherosclerotic plaque can significantly improve cognitive function, hemorheological indexes and serum inflammatory indexes.

Key words: cerebral stroke; carotid atherosclerotic plaque; oxiracetam; brain protein hydrolysate; cognitive function; hemorheology

脑卒中为常见脑血管意外,复发率、致残率、死亡率较高,预后较差^[1-2]。其病因主要是脑动脉、颈动脉粥样硬化斑块的形成,继而在脑部血管内壁出现小栓子,脱落后导致动脉-动脉栓塞^[3-4]。目前,临床治疗该病多

以溶栓、外科介入手术为主,但受病情急迫、治疗窗狭窄、治疗条件的限制,常规治疗对患者认知功能等的改善作用欠佳,患者的语音、记忆及识别能力仍处于较低水平^[5]。对脑卒中患者进行早期认知功能干预,对于提

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题[20181418]。

第一作者:曹术东,男,大学本科,副主任医师,研究方向为神经内科临床及基础,(电子信箱)usiai3s@163.com。

病稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 199-201.

ATP 代谢影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(11): 1523-1525.

[15] 杨 萃,高 勇.冠心舒通胶囊治疗冠状动脉临界病变的疗效及对生活质量的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2016,14(11):1275-1276.

[17] 隋竞仪,徐 卉,秦 玲,等.冠心舒通胶囊治疗冠心病心绞痛有效性及安全性的 Meta 分析[J].中国中医急症,2016,25(10):1863-1865.

[16] 张 艳,王 懿,礼 海,等. 冠心舒通胶囊对心衰大鼠

(收稿日期:2019-07-23;二次修回日期:2020-09-10)

高其生活质量有重要意义。脑蛋白水解物为大脑特有的肽能神经营养药物,能改善脑部神经组织功能,从而改善神经功能缺损状态,提高认知功能^[6]。奥拉西坦可促进脑组织修复和功能重建,有显著的改善记忆、智力障碍作用^[7]。本研究中探讨了奥拉西坦联合脑蛋白水解物治疗脑卒中的临床疗效。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《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[8]诊断标准,并经血管造影、磁共振成像等确诊;伴颈动脉粥样斑块;首次发病;对本研究拟用药物不过敏。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学要求,患者家属签署知情同意书。

排除标准:并发其他心脑血管疾病;病情严重,需行外科手术;严重的心、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:基础资料、临床资料不完整;中途自愿退出本研究;未按本研究治疗方案治疗;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院 2017 年 2 月至 2019 年 2 月收治的脑卒中颈动脉粥样斑块患者 94 例,随机分为观察组和对照组,各 47 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($n=47$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	卒中类型(例)		基础疾病(例)		
			脑梗死	脑出血	高血压	高脂血症	糖尿病
观察组	27/20	53.28 $\pm$ 10.25	23	24	10	8	7
对照组	22/25	54.97 $\pm$ 10.71	28	19	6	6	9
χ^2/t 值	1.066	0.782	1.072		1.197		
P 值	0.302	0.436	0.300		0.550		

1.2 方法

两组患者均予常规抗凝、溶栓、抗血小板、调血脂等基础治疗,并予注射用脑蛋白水解物(Ⅲ)(云南盟生药业有限公司,国药准字 H20041581,规格为每支 60 mg)60 mg,加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每日 1 次。观察组患者加用奥拉西坦注射液(哈尔滨三联药业股份有限公司,国药准字 H20060070,规格为每支 5 mL:1 g)20 mL,加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每日 1 次。两组患者均持续治疗 1 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)认知功能相关量表评分。分别于治疗前后采用简易精神状态评价量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估患者的认知功能,2 个量表满分均为 30 分,分值越高表明认知功能越好。采用日常生

活能力量表(ADL)评估患者的生活质量,满分 100 分,分值越高表明生活能力越好。2)血液流变学指标。采用 DxH800 型全自动血液流变仪(美国 Beckman 公司)检测高切全血黏度(HBV)、中切全血黏度(MBV)、低切全血黏度(LBV)。3)血清学指标。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各约 3 mL,以放射免疫分析法检测基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、髓过氧化物酶(MPO)、神经烯醇化酶(NSE)水平,检测试剂盒购自上海罗氏诊断试剂公司,操作步骤严格按试剂盒说明书要求进行。

疗效判定^[9]:显效,头痛、呕吐、意识障碍等各项症状基本消失,MMSE 评分 >24 分;有效,临床症状均显著减轻,MMSE 评分介于 20~24 分;无效,临床症状无明显改善,MMSE 评分 <20 分。总有效=显效+有效。

安全性:统计患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 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。

3 讨论

脑卒中为急性脑血管疾病,脑组织长期缺血缺氧会影响患者脑部神经功能,导致视觉空间感减弱、失语、失声、记忆受损等认知功能障碍,严重的还会出现痴呆。因此,治疗脑卒中须在抗凝、溶栓、抗血小板、调血脂等基

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=47$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	24(51.06)	18(38.30)	5(10.64)	42(89.36)*
对照组	20(42.55)	14(29.79)	13(27.66)	34(72.34)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.397$, $*P=0.036<0.05$ 。

表 3 两组患者认知功能相关量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=47$)

组别	MMSE		MoCA		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	17.46 $\pm$ 3.06	26.29 $\pm$ 2.98*	15.91 $\pm$ 3.72	25.79 $\pm$ 2.75*	52.63 $\pm$ 6.72	81.27 $\pm$ 6.74*
对照组	16.78 $\pm$ 3.01	24.14 $\pm$ 2.52*	15.12 $\pm$ 3.65	23.20 $\pm$ 2.51*	53.91 $\pm$ 6.83	77.06 $\pm$ 6.63*
t 值	1.086	3.777	1.039	4.769	0.916	3.053
P 值	0.280	0.000	0.301	0.000	0.312	0.003

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$ 。表 4、表 5 同。

表 4 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$,mPa·s, $n=47$)

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	4.82 $\pm$ 1.28	3.23 $\pm$ 0.76*	5.73 $\pm$ 1.39	4.18 $\pm$ 0.97*	12.93 $\pm$ 2.84	7.23 $\pm$ 1.82*
对照组	4.74 $\pm$ 1.25	3.89 $\pm$ 0.93*	5.80 $\pm$ 1.36	4.83 $\pm$ 1.04*	12.80 $\pm$ 2.81	8.70 $\pm$ 2.03*
t 值	0.307	3.767	0.247	3.133	0.223	3.696
P 值	0.760	0.000	0.806	0.002	0.824	0.000

表5 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s, n=47$)

组别	MMP-9($\mu\text{g/L}$)		MPO(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	76.98 $\pm$ 7.21	40.92 $\pm$ 5.90 [*]	61.45 $\pm$ 5.97	39.12 $\pm$ 5.45 [*]	92.11 $\pm$ 8.97	52.57 $\pm$ 6.46 [*]
对照组	77.74 $\pm$ 7.74	46.24 $\pm$ 5.97 [*]	62.51 $\pm$ 6.09	43.47 $\pm$ 5.56 [*]	93.54 $\pm$ 9.06	57.49 $\pm$ 6.71 [*]
t值	0.493	4.345	0.852	3.832	0.769	3.621
P值	0.623	0.000	0.396	0.000	0.444	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=47$]

组别	恶心呕吐	皮疹瘙痒	腹泻	气促	合计
观察组	2(4.26)	2(4.26)	2(4.26)	1(2.13)	7(14.89) [#]
对照组	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	4(8.51)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.927$,[#] $P=0.336>0.05$ 。

础上加用相应辅助治疗措施干预^[10]。脑蛋白水解物是由动物脑组织蛋白通过酶水解获得的多种氨基酸和低分子肽混合物,为脑功能改善剂,其进入机体后易透过血脑屏障,作用于脑内神经组织,促进神经细胞功能的恢复,改善脑组织的代谢能力,减轻脑内缺血缺氧对脑部神经功能的损伤。另外,脑蛋白水解物中含有多种游离氨基酸和特有的低分子肽类物质,能营养神经组织,促进脑部神经细胞新陈代谢,改善脑卒中导致的颅内养分供应不足状况^[11]。

本研究中,观察组的临床疗效优于对照组。奥拉西坦能促进脑中磷酸乙醇胺和磷酸胆碱的生物合成,对神经细胞膜机能和结构均有稳定作用,对物理、化学因素所致脑功能损伤均有改善作用,可增强患者的记忆能力、学习能力,改善其大脑的认知功能^[12]。观察组患者的MMSE,MoCA,ADL评分均明显高于对照组,表明奥拉西坦可促进脑组织功能的重建,有利于神经功能的恢复,从而提高生活质量^[13]。观察组患者的HBV,MBV,LBV水平均明显低于对照组,表明奥拉西坦可进一步降低血液黏度,改善微循环,防止动脉粥样硬化斑块形成,从而改善血液循环^[14]。MPO与MMP-9均为有代表性的血清学指标因子,单核细胞、巨噬细胞等以酶原形式分泌到细胞外,机体脑内缺血缺氧可导致两者大量合成与分泌;NSE则是反映患者脑部功能的重要指标,存在于脑部神经组织中,在颅脑损伤患者的神经胶质细胞中有高表达^[15-16]。治疗后,观察组患者的MMP-9,MPO,NSE水平明显低于对照组,表明奥拉西坦能进一步避免MMP-9,MPO,NSE等在体内的蓄积。两组药品不良反应发生率相当,提示加用奥拉西坦治疗不会明显增加不良反应。

综上所述,奥拉西坦联合脑蛋白水解物治疗脑卒中颈动脉粥样斑块,能明显改善认知功能评分,降低血液流变学指标水平及血清炎性指标水平。

参考文献:

- [1] 胡皓月,冯占辉,廖付军. 颈动脉粥样硬化与缺血性进展性脑卒中的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017,5(23):12-13.
- [2] CHEN G, LEAK RK, SUN Q, et al. Neurobiology of stroke: Research progress and perspectives[J]. Progress in Neurobiology, 2018,163(9):1-7.
- [3] 王炎强,孙绍洋,王玉鸽,等. 责任性颅内动脉粥样硬化性狭窄致首发缺血性脑卒中解剖模式与发病机制的关系[J]. 中风与神经疾病,2017,34(1):43-47.
- [4] SUN LL, LI ZH, TANG WX, et al. High resolution magnetic resonance imaging in pathogenesis diagnosis of single lenticulostriate infarction with nonstenotic middle cerebral artery, a retrospective study[J]. BMC Neurology, 2018,18(1):51.
- [5] 官梦梅,李义. 脑卒中后认知功能障碍的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2018,39(24):2947-2950.
- [6] 赵英敏. 自拟血塞通汤剂联合脑蛋白水解物辨治脑卒中认知功能障碍患者50例[J]. 环球中医药,2017,10(1):80-82.
- [7] 柏峻霞,王义兰,李梁蜜,等. 奥拉西坦与吡拉西坦治疗动脉粥样硬化性脑梗死急性期认知功能障碍对照研究[J]. 中国药业,2015,24(24):29-31.
- [8] 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] 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.
- [10] 张海鹰,高原. 进展性脑卒中的临床特点及溶栓抗凝治疗效果分析[J]. 当代医学,2019,25(2):173-175.
- [11] 司友锋. 奥拉西坦联合认知训练对脑卒中后认知功能障碍患者预后质量的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(9):21-23.
- [12] 刘倩,付本升,钟毓贤,等. 奥拉西坦联合脑蛋白水解物治疗脑卒中后认知功能障碍的临床疗效及对血清Hcy、hs-CRP水平的影响[J]. 广西医科大学学报,2017,34(12):1748-1751.
- [13] LI W, LIU H, JIANG H, et al. (S)-Oxiracetam is the Active Ingredient in Oxiracetam that Alleviates the Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats[J]. Scientific Reports, 2017,7(1):152-157.
- [14] 祁秀丽,邵帅,冯程程. 奥拉西坦治疗缺血性脑卒中后认知功能障碍的疗效及对患者血清NSE、Hcy和血液流变学的影响[J]. 中国医学创新,2019(8):37-40.
- [15] 张阿宁,贾振纲. 增用奥拉西坦对高血压脑出血患者PCT、TIMP-1及MMP-9水平的影响[J]. 中国临床研究,2017,30(10):1353-1355.
- [16] 路燕. 奥拉西坦注射液联合康复训练治疗脑卒中后血管性认知障碍的临床有效性[J]. 医学理论与实践,2017,30(15):2225-2226.

(收稿日期:2019-10-11;二次修回日期:2020-07-11)