

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0092-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.022



法舒地尔联合尤瑞克林治疗脑梗死后血管性认知障碍临床研究*

宋旭¹, 杨汉文², 黄杰英¹, 王芹³, 杨姣², 刘银花^{2△}

(1. 济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272007; 2. 湘雅博爱康复医院, 湖南 长沙 410000; 3. 山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250001)

摘要:目的 探讨法舒地尔联合尤瑞克林治疗脑梗死后血管性认知障碍(VCI)的临床疗效及对患者脑血流灌注、神经电生理指标及同型半胱氨酸(Hcy)的影响。方法 选取医院2020年6月至2022年12月收治的脑梗死后VCI患者116例,根据治疗方案的不同分为观察组(69例)和对照组(47例)。两组患者均接受常规抗血小板聚集治疗及注射用尤瑞克林静脉滴注,观察组患者加予盐酸法舒地尔注射液静脉滴注。两组均持续治疗2个月。结果 观察组总有效率为91.30%,显著高于对照组的76.60%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的脑基底的脑血流量、脑血容量显著增加,平均通过时间显著缩短,P300波幅显著增大,P300潜伏期显著缩短,脑电波比值 $[(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)]$ 、血清Hcy水平显著降低($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(13.04%比8.51%, $P > 0.05$)。结论 法舒地尔联合尤瑞克林治疗脑梗死后VCI,能改善患者的脑血流灌注及神经电生理功能指标,降低Hcy水平。

关键词:法舒地尔;尤瑞克林;脑梗死;血管性认知障碍;脑血流灌注;神经电生理功能;同型半胱氨酸;临床疗效

Clinical Study of Fasudil Combined with Urinary Kallidinogenase in the Treatment of Vascular Cognitive Impairment After Cerebral Infarction

SONG Xu¹, YANG Hanwen², HUANG Jieying¹, WANG Qin³, YANG Jiao², LIU Yinhu²

(1. The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining, Shandong, China 272007; 2. Xiangya Boai Rehabilitation Hospital, Changsha, Hunan, China 410000; 3. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China 250001)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of fasudil combined with urinary kallidinogenase in the treatment of vascular cognitive impairment (VCI) after cerebral infarction, and its effect on the cerebral blood flow perfusion, neuroelectrophysiological indexes and homocysteine (Hcy) in patients. **Methods** A total of 116 patients with VCI after cerebral infarction admitted to the hospital from June 2020 to December 2022 were selected and divided into the observation group (69 cases) and the control group (47 cases) according to different treatment regimens. The patients in the two groups were given routine anti-platelet aggregation therapy and intravenous drip of Urinary Kallidinogenase for Injection, on this basis, the patients in the observation group were given intravenous drip of Fasudil Hydrochloride Injection. Both groups were treated continuously for two months. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.30%, which was significantly higher than 76.60% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV) significantly increased, mean transit time (MTT) significantly shortened, P300 amplitude significantly increased, P300 latency significantly shortened, $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ and Hcy level significantly decreased ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.04% vs. 8.51%, $P > 0.05$). **Conclusion** Fasudil combined with urinary kallidinogenase can improve the cerebral blood flow perfusion and neuroelectrophysiological indexes, and decrease the Hcy level in patients with VCI after cerebral infarction.

Key words: fasudil; urinary kallidinogenase; cerebral infarction; vascular cognitive impairment; cerebral blood flow perfusion; neuroelectrophysiological function; homocysteine; clinical efficacy

脑梗死为常见的脑血管疾病,患者以中老年为主,其患病率随人口老龄化加剧呈上升趋势^[1]。患者除身体功能缺陷外,还会出现血管性认知障碍(VCI)等非躯体功能异常^[2]。VCI发生的主要原因为缺血引起的神经细胞损伤,故治疗应以增加缺血区的脑供血为主^[3]。目前,临床常采用溶栓、抗血小板聚集、调血脂药物等治疗,

虽能改善患者的语言表达能力和肢体麻木症状,但不能提高患者的认知功能及有效防止血管性认知损害^[4-5]。法舒地尔和尤瑞克林可显著改善脑梗死后VCI患者的神经和认知功能,对于VCI的防治有重要临床意义^[3,6]。尤瑞克林可生成激肽,从而扩张脑部动脉,使血流供应恢复,抑制神经细胞凋亡,但其可能引起缺血再

*基金项目:山东省中医药科技项目[M-2023102]。

第一作者:宋旭,男,大学本科,主治医师,研究方向为脑卒中后康复治疗,(电子信箱)13563780224@163.com。

△通信作者:刘银花,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为脑卒中后康复治疗,(电子信箱)liuyinhua66@163.com。

灌注损伤;法舒地尔是高效的 Rho 激酶抑制剂,通过拮抗 Rho 激酶的活性减轻组织损伤,从而起到保护脑组织的作用。基于此,本研究中探讨了法舒地尔联合尤瑞克林对脑梗死后 VCI 患者脑血流灌注、神经电生理指标及同型半胱氨酸(Hcy)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《2016 中国血管性认知障碍诊疗指南》^[7]中 VCI 的诊断标准;有脑梗死病史;年龄 ≥ 45 岁;

临床资料完整。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:精神疾病;伴先天性心脏病;重要内脏功能不全;意识不清或认知不全;伴全身感染性疾病。

病例选择与分组:选取医院 2020 年 6 月至 2022 年 12 月收治的脑梗死后 VCI 患者 116 例,根据治疗方法的不同分为观察组(69 例)和对照组(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

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别	年龄	体质量指数	病程	合并症	VCI 程度(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	($\bar{X} \pm s$, 年)	(有/无,例)	轻度	中度	重度
观察组($n = 69$)	39 / 30	65.31 $\pm$ 6.24	23.67 $\pm$ 2.12	4.61 $\pm$ 1.23	36 / 33	34	23	12
对照组($n = 47$)	21 / 26	63.96 $\pm$ 5.89	24.03 $\pm$ 2.31	5.12 $\pm$ 2.11	22 / 25	20	17	10
χ^2 / t 值	1.570	1.170	0.866	1.641	0.322	0.559		
P 值	0.210	0.245	0.388	0.104	0.571	0.756		

1.2 方法

两组患者均接受常规抗血小板聚集治疗[阿司匹林肠溶片(每次 300 mg,每日 1 次) + 硫酸氢氯吡格雷片(首次剂量 300 mg,之后每次 75 mg,每日 1 次)],以及注射用尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20052065,规格为每支 0.15 PNA)0.15 PNA,溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注(1 h 滴完),每日 1 次;观察组患者加予盐酸法舒地尔注射液(山西普德药业有限公司,国药准字 H20103208,规格为每支 2 mL:30 mg)30 mg,加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注(30 min 滴完),每日 2 次。两组患者均持续治疗 2 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)脑血流灌注指标。行头颅 CT 检查,测定脑基底的脑血流量(CBF)、平均通过时间(MTT)及脑血容量(CBV)。2)神经电生理指标。采用肌电-诱发电位仪及脑电图测定 P300 波幅、P300 潜伏期、脑电波比值 $[(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)]$ 。3)血清 Hcy 水平。抽取患者空腹静脉血 3 mL,离心,取血清,采用循环酶法检测,按试剂盒说明书操作。

疗效判定^[7-8]:显效,临床症状明显好转,且蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分升幅 $> 70\%$;有效,临床症状明显好转或好转,MoCA 评分升幅为 $30\% \sim 70\%$;无效,临床症状未明显好转,或恶化,且 MoCA 评分升幅 $< 30\%$ 。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察患者治疗期间过敏、低血压、肠胃道不适、肝功能受损等不良反应发生情况。

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 5。治疗后,观察组患者的 Hcy 水平为 $(10.12 \pm 2.51) \mu\text{mol/L}$,显著低于对照组的 $(14.16 \pm 2.75) \mu\text{mol/L}$ ($t = 8.186, P < 0.001$)。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 69$)	36(52.17)	27(39.13)	6(8.70)	63(91.30)
对照组($n = 47$)	13(27.66)	23(48.94)	11(23.40)	36(76.60)
χ^2 值	2.924			
P 值	0.004			

表 3 两组患者脑血流灌注指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of cerebral blood flow perfusion indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	CBF[mL/(100 g·min)]		MTT(s)		CBV(mL/100 mg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 69$)	15.67 $\pm$ 4.37	24.68 $\pm$ 7.76 [*]	10.56 $\pm$ 5.03	7.16 $\pm$ 2.31 [*]	1.81 $\pm$ 0.29	2.76 $\pm$ 0.37 [*]
对照组($n = 47$)	16.23 $\pm$ 5.14	20.12 $\pm$ 8.11 [*]	10.01 $\pm$ 4.79	8.26 $\pm$ 2.73 [*]	1.76 $\pm$ 0.27	2.49 $\pm$ 0.49 [*]
t 值	0.631	3.051	0.589	2.338	0.937	3.379
P 值	0.530	0.003	0.557	0.021	0.351	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者神经电生理指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of neuroelectrophysiological indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	P300波幅(μV)		P300潜伏期(ms)		$(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=69$)	4.16 $\pm$ 0.83	5.46 $\pm$ 0.51 [*]	375.17 $\pm$ 24.37	324.68 $\pm$ 21.76 [*]	3.01 $\pm$ 0.37	0.98 $\pm$ 0.27 [*]
对照组($n=47$)	4.21 $\pm$ 0.79	5.09 $\pm$ 0.63 [*]	366.93 $\pm$ 25.14	341.12 $\pm$ 24.11 [*]	2.97 $\pm$ 0.49	1.17 $\pm$ 0.34 [*]
t 值	0.325	3.484	1.765	3.823	0.501	3.346
P 值	0.746	0.001	0.080	<0.001	0.618	0.001

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	过敏	低血压	肠胃道不适	肝功能受损	合计
观察组($n=69$)	1(1.45)	2(2.90)	3(4.35)	3(4.35)	9(13.04)
对照组($n=47$)	0(0)	1(2.13)	2(4.26)	1(2.13)	4(8.51)
χ^2 值					0.577
P 值					0.447

3 讨论

脑梗死又称缺血性脑卒中,为发病率、致残率均较高的脑部血液循环障碍疾病,严重降低患者的生活质量^[9]。VCI是脑梗死常见并发症,其主要病因为患者脑部血液灌注不足,会对其认知功能和神经功能产生较大的负面影响^[10]。临床研究表明,VCI为可逆性疾病,对其采用有效的治疗方法可改善患者的认知功能障碍和神经功能缺损,提高其生活质量水平及生活自理能力^[11]。脑梗死患者发生VCI时脑内出现大量的氧自由基,可导致不饱和脂肪酸的氧化及细胞膜通透性的下降,从而对患者的脑组织造成损伤,故临床以清除氧自由基为治疗重点来保护VCI患者的脑组织功能。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,提示法舒地尔联合尤瑞克林治疗脑梗死后VCI的临床疗效优于单用尤瑞克林。分析原因,尤瑞克林主要化学成分为人尿激肽原酶,具有扩张微血管及改善脑部血流灌注量的作用^[12];法舒地尔为蛋白激酶抑制剂,属细胞内钙离子阻滞剂,可通过阻断血管收缩发挥扩张血管、抑制血管痉挛的作用^[13]。法舒地尔联合尤瑞克林可改善脑梗死后VCI患者病变部位的血流灌注量,减轻其脑神经功能的损伤。

脑梗死后VCI患者的脑血流灌注、神经电生理指标及血清Hcy水平均会出现异常。本研究结果显示,治疗后,观察组患者的CBF和CBV水平均显著高于对照组,MTT显著短于对照组。提示法舒地尔联合尤瑞克林改善脑梗死后VCI患者的脑血流灌注异常情况效果更优。有研究发现,法舒地尔可促进内皮细胞一氧化氮合酶的合成,从而改善脑血流灌注水平^[13-14],与本研究结论一致。本研究结果显示,治疗后观察组患者的P300潜

伏期及 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 水平均显著低于对照组,P300波幅显著大于对照组。提示法舒地尔联合尤瑞克林改善脑梗死后VCI患者的神经电生理功能效果更佳。分析原因,法舒地尔能增强患者肌球蛋白轻链磷酸酶的活性,使其血管扩张、平滑肌细胞舒张,改善微循环,从而修复被损伤后的周围神经细胞,改善神经电生理功能^[15-16]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的Hcy水平显著低于对照组同期,提示法舒地尔联合尤瑞克林改善脑梗死后VCI患者的血清Hcy水平较单用尤瑞克林效果更佳。有研究发现,法舒地尔联合尤瑞克林治疗可有效调节患者的血清Hcy水平,改善其认知功能障碍及日常生活能力障碍^[17-18],与本研究结论相符。

综上所述,法舒地尔联合尤瑞克林治疗脑梗死后VCI,可改善患者的脑血流灌注及神经电生理功能指标,降低Hcy水平。

参考文献

[1] 马林,巢宝华,曹雷,等. 2007—2017年中国脑卒中流行趋势及特征分析[J]. 中华脑血管病杂志:电子版,2020,14(5):253-258.

[2] 梁群娣,吴文军,郑静红. 丁苯酞注射液序贯丁苯酞胶囊治疗急性脑梗死后认知功能障碍的临床效果[J]. 中国当代医药,2019,26(22):51-54.

[3] 安晓雷,刘君,郭靖,等. 丁苯酞联合尤瑞克林对血管性认知障碍的预防作用[J]. 中国医学创新,2019,16(28):11-15.

[4] 苏应龙,王智光. 脑梗死后认知功能障碍的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2020,42(6):670-672.

[5] CAO JX, LIU L, SUN YT, et al. Escitalopram improves neural functional prognosis and endothelial dysfunction in patients with acute cerebral infarction [J]. Restorative Neurology and Neuroscience,2020,38(5):385-393.

[6] 王茂基. 丁苯酞联合法舒地尔治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志,2021,32(5):580-581.

[7] 王拥军. 2016中国血管性认知障碍诊疗指南[J]. 心脑血管病防治,2017,17(1):3-6.

[8] 余艳,张祖余,周静,等. 血塞通注射液联合盐酸多奈哌齐片对血管性认知功能障碍患者hs-CRP、Hcy、脑血流灌注和电生理的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(9):82-85.

[9] 刘瑞,崔子玉. 替罗非班联合依达拉奉治疗对缺血性脑卒中患者sLOX-1、Galectin-3、miR-126水平的影响[J]. 湘南学院学报(医学版),2023,25(2):37-40.

[10] 王军英,段毅,赵平平,等. 丁苯酞氯化钠注射液联合经颅磁刺激对急性脑梗死后血管性认知功能障碍的影响及机制研究[J]. 河北医药,2020,42(22):3459-3461.

[11] 邢俊领,张永森,吕林亚,等. 血管内栓塞术后应用依达拉奉对颅内动脉瘤患者认知功能的影响[J]. 新乡医学院学报,2020,37(3):266-269.

[12] LI C, ZHAO GF, HE QY, et al. Study on the clinical efficacy of Human Urinary Kallikrein in the treatment of acute cerebral infarction according to TOAST classification [J].