

依达拉奉与胞磷胆碱钠联合对急性脑梗死患者脑血流量、血浆黏稠度及细胞因子等的影响

刘宇敏, 马涛, 许红, 华烨, 陆云南

南京医科大学附属无锡市第二人民医院神经内科, 江苏 无锡 214002

摘要: **目的** 探讨依达拉奉与胞磷胆碱钠联合应用对急性脑梗死患者缺氧诱导因子(HIF)-1 α 及细胞凋亡蛋白酶(Caspase)-3水平变化的影响。**方法** 对2014年1月至12月神经内科确诊为急性脑梗死的患者,以回顾性分析的方法根据用药不同,从采用常规治疗的患者中随机抽取30例作为对照组,从常规治疗基础上加用依达拉奉与胞磷胆碱钠治疗的患者中随机抽取30例作为实验组。检测两组患者的脑血流量、脑容量、血浆黏稠度,测定调控因子[核因子(NF)- κ B、肿瘤坏死因子(TNF)- α]、炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、HIF-1 α]及Caspase-3水平以及预后状况等的变化情况。**结果** 实验组患者基本痊愈率和总有效率较对照组有所提高,但无统计学差异($P > 0.05$)。与对照组比较,观察组患者脑血流量、脑容量明显升高(P 均 < 0.05),血浆黏稠度、纤维蛋白原(FIB)水平明显降低(P 均 < 0.05);NF- κ B、TNF- α 、HIF-1 α 、Caspase-3水平明显降低(P 均 < 0.05)。两组均未发生严重用药相关不良反应。**结论** 依达拉奉及胞磷胆碱钠联合应用可有效改善急性脑梗死患者脑血流量、血浆黏稠度及机体炎性、调控、诱导、凋亡等因子水平,具有重要临床的意义。

关键词: 依达拉奉; 胞磷胆碱钠; 脑梗死; 脑血流量; 脑容量; 血浆黏稠度; 细胞因子

中图分类号: R 743.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)11-1464-03

急性脑梗死是威胁人们健康的脑血管疾病。中老年人群中脑梗死疾病发病率较高,占脑血管疾病人群总数的68.35%^[1]。临床上以溶栓治疗为主,但其临床有效率较低,颅内出血风险大,最佳治疗时机难以掌握,临床中43.28%的患者仍会在病情控制后复发加重,其致死率及致残率可高达37.49%^[2-4]。急性脑梗死患者需在早期确诊并及时接受治疗,以改善脑组织供血供氧,避免脑细胞大量坏死、凋亡;且脑组织修复率较低,临床常伴有恶心、呕吐、头晕、头痛甚至昏迷、休克等危重现象,极易累及机体其他脏器及系统。临床上以脑血流量、脑容量及血流动力学水平作为检测指标,并根据调控因子中核因子(NF)- κ B、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、炎症因子中超敏C反应蛋白(hs-CRP)、缺氧诱导因子(HIF)-1 α ,以及细胞凋亡蛋白酶(Caspase-3)水平的变化作为药物剂量调节的依据^[5-7]。因此,本实验通过对脑血流量、脑容量、血流动力学及NF- κ B、TNF- α 、hs-CRP、HIF-1 α 及Caspase-3的水平变化情况进行分析,探讨依达拉奉与胞磷胆碱钠联合应用对急性脑梗死临床疗效的影响,为临床

对急性脑梗死的诊断及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2014年1月至12月确诊为急性脑梗死患者60例,用回顾性分析的方法,根据用药不同分为实验组与对照组各30例。实验组男性16例,女性14例;年龄49~58(53.1 \pm 5.2)岁;对照组男性15例,女性15例;年龄48~58(53.4 \pm 4.9)岁。两组患者性别、年龄、治疗前血清指标、血流动力学指标、影像指标比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表1~3。

1.2 诊断及排除标准 (1)诊断依据:根据《1995年全国第四届脑血管病学术会议诊断标准》^[5];起病突然,多数无前驱症状;短时间内可出现严重对侧偏瘫、偏侧感觉麻木、偏盲、失语等;可意识清晰或短暂性意识障碍;影像检查可见梗死病灶的位置、范围及周围脑水肿情况和脑出血征象等。(2)排除标准:①伴有糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗性昏迷等糖尿病并发症;②合并重症感染或代谢性疾病;③合并恶性肿瘤;④既往有肝肾等脏器恶性或重大疾病史。

1.3 治疗方法 对照组根据临床用药指南在常规内科预防感染、纠正酸碱、电解质失衡、补液、吸氧等对症治疗基础上,应用注射用尤瑞克林(广东天普生化医药,国药准字H20052065,商品名凯力康,0.15 PNA

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2015.11.017

基金项目: 教育部留学回国人员科研启动基金 [教外司留(2011)1568号]

通讯作者: 马涛, E-mail: tmadoc@126.com

单位/瓶)0.15 PNA 静脉滴注,每日 1 次;注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(齐鲁制药,国药准字 H20051486,商品名申捷,100 mg)40 mg 静脉滴注,每日 1 次。实验组常规治疗同对照组,加用依达拉奉注射液(吉林省博大制药,国药准字 H20051992,商品名易达生,20 ml:30 mg)30 mg 静脉滴注,每日 2 次;胞磷胆碱钠注射液(齐齐哈尔第二制药,国药准字 H19993555,2 ml:0.1 g)0.5 g 静脉滴注,每日 1 次。两组均以 2 周为 1 个疗程,治疗 1 个疗程后评估疗效。

1.4 观察指标 所有研究对象均采集空腹 12 h 后静脉血 5 ml,然后分离血清,采用临床检验科全自动生化分析仪(OLYMPUSAU5400)检测血清 NF- κ B、TNF- α 、hs-CRP、HIF-1 α 、Caspase-3 水平。NICOM 血流动力学监测仪(上海申哲医疗科技有限公司,上海)测定血流动力学[血浆黏稠度、纤维蛋白原(FIB)]水平;进行颅脑 CT 灌注成像测定脑血流量及脑容量。

1.5 评价指标 患者能够自理,且症状基本消失,病残程度为 0 级则判定为基本痊愈;主要症状得到明显好转,同时功能缺损评分降低 21 分,病残程度为 1~3 级则判定为显著进步;症状得到明显好转,且功能缺损评分降低 8~20 分则判定为进步;在治疗后体征并无好转且功能评分降低不足 8 分则判定为无效。总有效率以基本痊愈+显著进步+进步^[2]计算。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对资料 t 检验;组间比较采用成组资料 t 检验;计数资料以频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑容量、血流量及血流动力学水平的比较 与治疗前比较,治疗后两组患者有不同程度脑血流量升高,血浆黏稠度、FIB 降低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);与对照组比较,实验组脑血流量、脑容量明显升高(P 均 < 0.05),血浆黏稠度、FIB 明显降低(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 调控因子及炎症因子的比较 与治疗前比较,治疗后两组患者 NF- κ B、TNF- α 、hs-CRP 水平均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组比较,实验组 NF- κ B、TNF- α 、hs-CRP 降低更明显(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 HIF-1 α 、Caspase-3 水平比较 与治疗前比较,治疗后两组患者 HIF-1 α 、Caspase-3 均明显降低($P <$

0.05, $P < 0.01$),与对照组比较,实验组 HIF-1 α 、Caspase-3 降低更明显(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 两组患者预后状况和不良反应比较 治疗后,实验组的基本痊愈率为 46.7% (14/30),总有效率为 93.3% (28/30);对照组的基本痊愈率为 33.3% (10/30),总有效率为 86.7% (26/30)。实验组临床疗效较对照组有所提高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组均未发生严重用药相关不良反应。

表 1 脑容量、血流量及血流动力学比较情况 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	脑血流量($\text{ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	脑容量($\text{ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	血浆黏稠度($\text{mPa} \cdot \text{s}$)	FIB(g/L)
	实验组			
治疗前	66.32 \pm 3.21	3.91 \pm 1.01	1.76 \pm 0.41	6.37 \pm 0.61
治疗后	74.65 \pm 2.19 ^{*Δ}	4.15 \pm 0.93 ^{*Δ}	0.55 \pm 0.08 ^{*Δ}	3.11 \pm 0.54 ^{*Δ}
对照组				
治疗前	65.92 \pm 3.01	3.92 \pm 0.98	1.85 \pm 0.17	6.18 \pm 0.87
治疗后	68.41 \pm 2.51 [*]	3.97 \pm 1.04	1.57 \pm 0.42 [*]	5.23 \pm 0.31 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较, ^{Δ} $P < 0.05$ 。

表 2 NF- κ B、TNF- α 和 hs-CRP 水平比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	NF- κ B (pg/ml)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
实验组			
治疗前	103.23 \pm 7.16	1531.69 \pm 37.81	17.56 \pm 2.41
治疗后	53.67 \pm 5.64 ^{*Δ}	193.26 \pm 33.91 ^{*Δ}	5.10 \pm 0.92 ^{*Δ}
对照组			
治疗前	112.47 \pm 6.28	1491.29 \pm 45.11	18.05 \pm 3.17
治疗后	93.27 \pm 5.37 [*]	598.51 \pm 95.22 ^{**}	15.27 \pm 2.02 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较, ^{Δ} $P < 0.01$ 。

表 3 HIF-1 α 、Caspase-3 水平比较情况 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	HIF-1 α (ng/L)	Caspase-3 (U/L)
实验组		
治疗前	330.29 \pm 10.04	56.29 \pm 11.04
治疗后	160.11 \pm 9.11 ^{*Δ}	14.21 \pm 4.51 ^{*Δ}
对照组		
治疗前	320.31 \pm 11.09	54.31 \pm 12.09
治疗后	290.27 \pm 10.21 [*]	42.27 \pm 9.71 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较, ^{Δ} $P < 0.01$ 。

3 讨论

急性脑梗死的发病机制较为复杂^[8-9],传统治疗以溶栓为首要应对方案,但溶栓时机的把握十分重要,溶栓导致的出血极易造成脑出血等并发症,严重影响治疗效果。目前临床治疗出现早期改善脑组织供血供氧、调节血流动力学等治疗方案,并根据机体各项调控、诱导及坏死因子水平进行药量调节,在保证疗效的同时尽可能减小药物副作用对机体的损伤。本研究中,依达拉奉联合胞磷胆碱钠对机体理化水平影响明显优于传统治疗方案,临床疗效有所提高,未

发生严重不良反应。

本研究结果发现,依达拉奉与胞磷胆碱钠联合应用可明显改善脑组织供血供氧水平,并促进血流动力学水平恢复,降低血小板、FIB 等因素对病灶的影响,证实了该药物的有效性。有研究报道,急性脑梗死若早期得到控制,改善脑组织血氧供应,可减缓坏死病灶进展,并且血流动力学水平改善、血浆黏稠度及 FIB 等水平降低,可获得类似溶栓的治疗效果^[10]。病灶局部血液流速改善,避免栓子的形成及细胞坏死进展,可明显改善脑水肿及颅内积液情况,从而提高临床疗效。依达拉奉联合胞磷胆碱钠可增加脑血流、降低脑血管阻力,促进脑物质代谢,改善脑循环,故对促进大脑功能的恢复和促进苏醒有一定作用。

研究报道依达拉奉联合胞磷胆碱钠可降低机体调控因子及坏死因子、炎性因子水平,从而减轻其对正常脑细胞的刺激,加速脑水肿状态恢复,在保证疗效的同时,保护并加速药物对脑组织的修复,降低致死率及致残率^[11-12]。依达拉奉联合胞磷胆碱钠可抑制缺氧诱导因子及细胞凋亡蛋白酶的合成及表达,降低其对脑细胞的损害性,改善代谢及正常生理功能的修复。多方面实验已证实,细胞的凋亡及坏死需要诱导因子的激活及凋亡蛋白酶的分解共同作用,传统溶栓治疗仅改善血流供应,对细胞诱导因子 HIF-1 α 及 Caspase-3 未起到抑制及调控作用,难以控制疾病进展,后期复发率较高,影响临床疗效^[13]。依达拉奉联合胞磷胆碱钠可明显抑制脑细胞在缺氧状态下合成凋亡诱导因子及蛋白酶,从而降低其组织内浓度并加速脑代谢及循环^[14]。因此,二者联用在保证脑组织血氧供应的同时,可降低诱导因子对脑细胞的损害,提高临床疗效,降低复发率及致死率。

本研究对 30 例急性脑梗死患者采用依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗和未用该二药的 30 例患者对照,进行脑血流量、脑容量、血流动力学和调控因子(NF-B、TNF-a)、炎性因子(hs-CRP、HIF-1 α)及 Caspase-3 等各项指标的检测和分析,证实依达拉奉联合胞磷胆碱钠可减缓疾病进展,一定程度提高临床疗效,并降低脑损伤对机体各项生理功能的损害,保护代谢及循环系统功能,避免出血倾向,降低不良反应用于患者造

成的痛苦,进而可能降低疾病复发率及病死率。因此,依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死具有重要临床意义。本研究中实验组患者基本痊愈率和总有效率较对照组有所提高,但差异无统计学意义,考虑与研究的样本量太小有关,尚有待进一步扩大研究;同时还将通过患者发病时间及疾病进展水平来进行此方案首剂最佳用量及康复维持用药时间的研究,为本方案的临床治疗效果做进一步论证和分析。

参考文献

- [1] 赵冬. 我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(3): 236-239.
- [2] 肖卫民, 王世芳, 林显仙, 等. 氯吡格雷与阿司匹林预防非心源性脑梗死复发的临床疗效比较[J]. 广东医学, 2009, 30(2): 288-289.
- [3] 刘艺平, 李焕德, 徐萍. 氯吡格雷药理学监护的研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(6): 567-569.
- [4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [5] 李霞. 短暂性脑缺血发作进展为脑梗死相关因素的临床分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(32): 61-62.
- [6] 曾颖, 许姿敏. 阿司匹林联合氯吡格雷应用对血小板聚集率影响的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2008, 8(3): 162-166.
- [7] 周玉姣. 氯吡格雷联合低分子肝素治疗 TIA 疗效观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(9): 1429-1430.
- [8] 程映秋, 雷进. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 云南医药, 2011, 32(6): 588-589.
- [9] 谢五平. 急性脑梗死采用静脉溶栓治疗效果分析[J]. 中国实用医刊, 2015(14): 84-85.
- [10] 李永秋, 马建国, 刘丽萍. 急性脑梗塞非溶栓治疗临床过程及超早期治疗可行性研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 1997, 4(3): 147-150.
- [11] 孙宏春, 张锋. 硫酸氢氯吡格雷联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(10): 51-52.
- [12] 丁松青. 氯吡格雷联合辛伐他汀稳定老年脑梗死患者颈动脉粥样斑块疗效观察[J]. 现代实用医学, 2010, 22(6): 622-624.
- [13] 武彩霞, 李梅, 杜冠华. 脑缺血再灌注损伤的病理机制研究进展[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2015, 37(2): 147-151.
- [14] 姚胜旗, 陆学胜, 许敏, 等. 依达拉奉联合胞二磷胆碱治疗急性缺血性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 408-412.

收稿日期: 2015-05-19 修回日期: 2015-07-07 编辑: 周永彬