

早期使用前列地尔治疗急性脑梗死的临床观察

华 焯*, 陆云南, 陈 萍, 徐鹏飞*(无锡市第二人民医院神经内科, 江苏 无锡 214000)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3684-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.26

摘要 目的:探讨早期使用前列地尔治疗急性脑梗死的疗效,及其对患者血浆正五聚体蛋白(PTX)3、肾功能与颈动脉斑块稳定性的影响。方法:选取我院2011年8月—2015年8月收治的急性脑梗死患者93例,根据就诊顺序进行编号,并按照就诊顺序单双号依次纳入观察组(47例,2例病例脱落,共45例完成研究)和对照组(46例,1例病例脱落,共45例完成研究)。对照组患者给予胞磷胆碱钠注射液0.5 g+银杏叶提取物注射液20 ml加入0.9%氯化钠注射液(NS)250 ml中,ivgtt,qd;观察组患者在此基础上给予前列地尔注射液20 μg加入NS 250 ml中,ivgtt,qd。两组患者疗程均为2周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后PTX-3、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、24 h尿蛋白定量(Upro)、颈动脉斑块稳定性的差异以及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率(91.1%)明显高于对照组(73.3%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者PTX-3、BUN、SCr和24 h Upro比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PTX-3、BUN、SCr和24 h Upro均明显降低,且观察组患者明显低于对照组;观察组患者斑块稳定性(100.0%)亦明显高于对照组(64.0%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者出现的不良反应未进行特殊处理均自行缓解,且差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:早期使用前列地尔治疗急性脑梗死疗效较好,可明显降低患者PTX-3,改善肾功能,提高颈动脉斑块稳定性,且安全性较好。

关键词 急性脑梗死;前列地尔;疗效;正五聚体蛋白3;颈动脉斑块;肾功能

Clinical Observation of Alprostadil in the Treatment of Acute Cerebral Infarction in the Early Stage

HUA Ye, LU Yunnan, CHEN Ping, XU Nanfei (Dept. of Neurology, the Second People's Hospital of Wuxi, Jiangsu Wuxi 214000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the therapeutic effect of early use of alprostadil and the effects on PTX-3, renal function and stability of carotid plaque in patients with acute cerebral infarction. METHODS: 93 patients with acute cerebral infarction in our hospital from Aug. 2011 to Aug. 2015 were selected, and divided into observation group (47 cases, 2 case withdrew from the test and 45 cases completed the test) and control group (46 cases, 1 case withdrew from the test and 45 cases completed the test) by odd and even number of registration order. Control group was given Citicoline sodium injection 0.5 g + Extract of ginkgo biloba leaves injection 20 ml added into Sodium chloride injection (NS) 250 ml, ivgtt, qd; observation group was additionally given Alprostadil injection 20 μg added to NS 250 ml, ivgtt, qd. They were treated for 2 weeks. Clinical efficacy, and the differences of PTX-3, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), 24 h urinary protein (Upro), stability of carotid plaque before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group (91.1%) was higher than control group (73.3%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistical significance in PTX-3, BUN, SCr, 24 h Upro between 2 groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, PTX-3, BUN, SCr, 24 h Upro in 2 groups decreased, and observation group was lower than control group; stability of carotid plaque in observation group (100.0%) was higher than control group (64.0%), the differences were no statistically significant ($P<0.05$). The adverse reactions in 2 groups relieved themselves with no special treatment, and with no statistical significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The early use of alprostadil is effective for acute cerebral infarction, and can obviously reduce PTX-3 and improve renal functions, increase stability of carotid plaque with good safety.

KEYWORDS Acute cerebral infarction; Alprostadil; Therapeutic effect; PTX-3; Carotid plaque; Renal function

急性脑梗死为脑供血障碍致脑组织缺氧、缺血的脑血管疾病,发病率较高,占脑卒中事件的70%,其病死率居各疾病之首^[1]。急性脑梗死的主要危险因素有高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒和肥胖等,常伴发脑动脉粥样硬化、

血管内膜损伤和局部血栓形成等,其主要的治疗方法为溶栓治疗和介入治疗,减轻缺血、缺氧所致神经细胞损伤,并恢复脑血管血流灌注,适用于发病6 h内的患者。急性脑梗死起病急,治疗后常无法完全恢复缺损的神经功能,严重影响患者的

[J].浙江医学,2013,35(23):2 089.

* 主治医师,硕士。研究方向:神经内科疾病诊断与治疗。电话:0510-68562222。E-mail:huayep84@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:神经内科疾病诊断与治疗。电话:0510-68562222。E-mail:welcomapl@163.com

[16] 寇雪莲,朱燕平,唐维国,等.高压氧联合复方海蛇胶囊对脑梗死大鼠学习记忆及GFAPmRNA表达的影响[J].浙江医学,2012,34(6):427.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-07-26)

(编辑:陶婷婷)

生活质量。对于发病时间超过6 h的患者,临床以最大限度恢复其神经功能缺损为主要治疗目标,也是改善预后的关键。前列地尔为新型的心脑血管疾病治疗药物,在扩张血管平滑肌、抑制血小板激活方面具有显著疗效^[2]。早期使用前列地尔对急性脑梗死患者有营养神经、改善神经功能的作用^[3]。鉴于此,本研究观察了早期使用前列地尔治疗急性脑梗死患者的临床疗效及对患者血浆正五聚体蛋白(PTX)3、肾功能、颈动脉斑块稳定性的影响以及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010)》^[4]诊断标准;②经脑部CT或磁共振成像(MRI)确诊;③发病时间≤24 h。

排除标准:①合并严重肝、肾功能不全者;②有1年内手术史者;③合并急性冠脉综合征、严重感染、关节炎、肝纤维化及周围血管疾病者;④合并恶性肿瘤者;⑤凝血功能异常者;⑥对本研究治疗药物过敏者。

脱落标准:①治疗依从性差者;②因发生不良反应而无法继续进行本研究者。

1.2 研究对象

选取我院2011年8月—2015年8月收治的急性脑梗死患者93例进行前瞻性研究,根据患者就诊顺序进行编号,并按照单双号依次纳入观察组($n=47$)和对照组($n=46$)。观察组患者男性28例,女性19例;平均年龄(56.6 ± 7.1)岁;平均病程(13.0 ± 3.1)h;合并疾病为高血压4例、糖尿病2例、血脂异常2例。对照组患者男性26例,女性20例;平均年龄(56.9 ± 7.4)岁;平均病程(13.4 ± 3.6)h;合并疾病为高血压5例、糖尿病3例、血脂异常1例。两组患者的性别比例、年龄、病程以及合并疾病等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予胞磷胆碱钠注射液(辰欣药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20055277,规格:2 ml:0.25 g)0.5 g+银杏叶提取物注射液(悦康药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20070226,规格:5 ml:17.5 mg)20 ml加入0.9%氯化钠注射液(NS)250 ml中,ivgtt,qd;观察组患者在此基础上给予前列地尔注射液(北京泰德制药股份有限公司,批准文号:国药准字H10980024,规格:2 ml:10 μg)20 μg加入NS 250 ml中,ivgtt,qd。两组患者疗程均为2周。

1.4 疗效评价标准

参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010)》^[4]中的疗效评价标准——显效:临床症状消失或明显好转,神经功能缺损程度评分改善 $\geq 80\%$;有效:临床症状减轻,神经功能缺损程度评分改善20%~80%;无效:临床症状未减轻甚至加重,神经功能缺损程度评分 $<20\%$ 。总有效=显效+有效。

1.5 观察指标及检测方法

①比较两组患者治疗前后PTX-3水平、晨起采集静脉血5 ml,以转速3 000 r/min离心15 min(离心半径为6 cm),留取上清液置于-80℃下保存,待测,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测PTX-3水平。②比较两组患者治疗前后肾功能指标,包括血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、24 h尿蛋白定量(Upro)。③比较两组患者治疗前后颈动脉粥样斑块稳定性,采用ATL-HDI 5000型彩色多普勒超声仪(探头频率5~12 MHz)检查患者颈内动脉、颈动脉分叉部、椎动脉、双侧颈总动脉等内中膜厚度 ≥ 1.2 mm且局部隆起区;超声表现为高、强回声的硬斑为稳定斑块,局部低、弱或混合回声为不稳定斑块。④记录两组患者治疗期间药品不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

本研究治疗过程中因依从性差造成脱落的患者为观察组2例、对照组1例,实际入组为观察组45例,对照组45例。观察组患者总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|----------|-----|----------|----------|----------|----------|
| 观察组 | 45 | 25(55.6) | 16(35.6) | 4(8.9) | 41(91.1) |
| 对照组 | 45 | 19(42.2) | 14(31.1) | 12(26.7) | 33(73.3) |
| χ^2 | | | | | 4.865 |
| P | | | | | 0.027 |

2.2 两组患者PTX-3与肾功能指标比较

治疗前,两组患者PTX-3、BUN、SCr和24 h Upro水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PTX-3、BUN、SCr和24 h Upro水平均较治疗前显著降低,且观察组患者显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后PTX-3与肾功能指标比较见表2。

表2 两组患者治疗前后PTX-3与肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of PTX-3 and renal function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | PTX-3, μg/L | | BUN, mmol/L | | SCr, μmol/L | | 24 h Upro, mg | |
|-----|-----|-------------|----------|-------------|-----------|-------------|-------------|---------------|------------|
| | | 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 | 45 | 5.5±1.0 | 3.2±0.6* | 12.6±1.3 | 8.5±0.9* | 144.6±10.8 | 92.7±9.5* | 133.8±15.0 | 68.9±5.9* |
| 对照组 | 45 | 5.7±1.4 | 3.8±0.8* | 13.0±1.6 | 10.8±1.2* | 143.9±11.6 | 115.5±10.4* | 136.7±17.2 | 107.4±6.7* |
| t | | 0.780 | 4.025 | 1.302 | 10.286 | 0.296 | 10.858 | 0.852 | 28.929 |
| P | | 0.438 | <0.001 | 0.197 | <0.001 | 0.768 | <0.001 | 0.396 | <0.001 |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.3 两组患者颈动脉斑块稳定性比较

两组患者治疗前后颈动脉斑块情况比较见表3。治疗前,观察组患者有71.1%(32/45)检出斑块,对照组为66.7%(30/

45),差异无统计学意义($\chi^2=0.207, P=0.649$)。治疗后,观察组患者仅35.6%(16/45)检出斑块,与治疗前比较差异有统计学意义($\chi^2=11.429, P<0.001$);对照组患者有55.6%(25/45)

检出斑块,与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者斑块稳定性[100.0%(16/16)]明显高于对照组[64.0%(16/25)],差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 两组患者治疗前后颈动脉斑块情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of carotid plaque between 2 groups before and after treatment [case(%)]

| 组别 | n | 治疗前 | | | 治疗后 | | |
|-----|----|----------|---------|----------|----------|---------|----------|
| | | 稳定 | 不稳定 | 无斑块 | 稳定 | 不稳定 | 无斑块 |
| 观察组 | 45 | 24(53.3) | 8(17.8) | 13(28.9) | 16(35.6) | 0(0) | 29(64.4) |
| 对照组 | 45 | 21(46.7) | 9(20.0) | 15(33.3) | 16(35.6) | 9(20.0) | 20(44.4) |

2.4 不良反应

本研究过程中,观察组患者有1例(2.1%)出现头痛,对照组患者有2例(4.3%)出现恶心、腹胀,均未进行特殊处理且自行缓解。两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

急性脑梗死发作后缺血区域脑组织坏死、溶解,缺血灶释放大游离脂肪酸,诱发脑水肿,部分代谢产物具有聚集血小板与收缩血管的作用,进而引起缺血区域出现迟发性微循环障碍^[5]。中老年人群急性脑梗死的发生与动脉粥样硬化有密切关系,斑块的破裂增加了脑部梗死的风险^[6-7]。前列地尔具有抑制血小板聚集和靶向扩张痉挛血管的作用,早期用于急性脑梗死患者具有积极作用^[8]。本研究观察组患者在对照组常规治疗基础上给予前列地尔,结果显示治疗总有效率达91.1%,明显高于对照组(73.3%)。可能与前列地尔的药理机制有关:(1)其中靶向扩张颅内痉挛血管,利于侧支循环的改善,增加梗死区域局部血流量,防止出现“盗血”现象;(2)抑制血小板聚集,避免梗死区域血栓形成;(3)增强红细胞变形性,使红细胞顺利经过毛细血管,降低血液黏度,改善微循环;(4)减少自由基生成,进而抑制自由基所引起的脂质过氧化反应,预防组织细胞因缺血而出现再灌注损伤,保护神经细胞。因此,前列地尔主要通过增加血流量、改善微循环、防止再灌注损伤和保护神经细胞等途径改善急性脑梗死患者的预后。

本研究还显示,观察组患者经治疗后PTX-3与肾功能指标均明显得以改善。PTX-3主要由内皮细胞和心肌细胞分泌,与急性炎症反应或免疫应答有关,可发挥一定免疫作用^[9]。正常状态机体的PTX-3水平较低,出现相关疾病或急性炎症反应时PTX-3水平升高。本研究观察组患者PTX-3水平经治疗后降至较低水平,提示前列地尔在抑制炎症反应方面具有一定作用。

急性脑梗死患者早期存在肾脏损害^[10-11]。健康人群肾小囊囊腔中的滤过液仅含少量低分子蛋白质,肾小球的电荷屏障使小分子蛋白可通过滤过膜,大部分蛋白质被重吸收。肾功能受损则肾小球吸收滤过率降低,大分子蛋白也可从肾小球通过,患者24 h Upro等指标随即升高。BUN、SCr均为人体蛋白质代谢的终末产物,其含量随蛋白质大量通过肾小球滤过膜而升高。前列地尔为天然的前列腺素,具有较高的生物活性,可发挥较好的血管扩张作用,改善血液流变学和动力学,利于提高机体的肾血流量,并减少肾小球毛细血管压力与肾血管阻力,降低血液黏度,进而促进肾小球的高滤过、高灌注、高压状态得以改善^[12]。本研究观察组患者经治疗后BUN、SCr和24 h Upro等肾功能指标均明显改善,显示出前列地尔对肾功能的保护作用。

颈动脉粥样硬化为急性脑梗死的基础病变之一,不仅易引起颈动脉狭窄,导致脑供血不足,同时斑块破裂的发生还可能引发继发性血栓,增加梗死风险。因此,提高急性脑梗死患者动脉粥样硬化斑块的稳定性对于预防疾病复发意义重大^[13]。本研究观察组患者经治疗斑块稳定性明显高于对照组,原因可能为前列地尔具有抑制平滑肌细胞增殖的作用,可降低30%的动脉壁胆固醇含量,有效防止并缓解动脉粥样硬化。两组患者治疗期间出现的药品不良反应未进行特殊处理或停药,均自行缓解,且两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示前列地尔在急性脑梗死治疗中并不会明显增加不良反应发生率,安全性较好。

综上所述,早期使用前列地尔治疗急性脑梗死可明显降低患者PTX-3改善肾功能,提高颈动脉斑块稳定性,且安全性较好。但本研究样本量较小,且未对患者进行长期随访,有待进一步扩大样本进行前列地尔治疗急性脑梗死的远期疗效观察。

参考文献

- [1] 唐国文,黄宗海,王会清.前列地尔联合百令胶囊对早期糖尿病肾病患者肾功能和血清炎症因子的影响[J].海南医学院学报,2015,21(5):645.
- [2] 夏圣梅,孙洪波,杨彬杉,等.早期应用前列地尔治疗急性脑梗死临床疗效观察[J].黑龙江医学,2010,23(2):260.
- [3] 郭建队,边莹.前列地尔注射液治疗急性脑梗死60例[J].陕西医学杂志,2012,41(5):563.
- [4] 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:2010[J].中国全科医学,2011,14(35):4 013.
- [5] 邓丽,刘晓冬,张拥波,等.急性脑梗死的治疗进展[J].中国全科医学,2011,14(8):825.
- [6] 陈军,孟琳,孙胜军.脑动脉粥样硬化出血斑块与急性脑梗死的相关性分析[J].实用放射学杂志,2015,31(8):1 247.
- [7] 陈岚,瞿浩,李玫.急性缺血性脑血管病患者脑动脉粥样硬化性狭窄的分布及相关因素分析[J].贵州医药,2012,36(7):602.
- [8] 包晗,卢弢,陶晨丹.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠联合前列地尔治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国药房,2015,26(23):3 287.
- [9] 林芹,何杨莉,符秀虹,等.血浆PTX-3与急性脑梗死患者病情程度及近期预后的相关性[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6 781.
- [10] 李骏,麦高阳.前列地尔治疗80岁以上2型糖尿病合并慢性肾脏病患者的临床分析[J].贵州医药,2016,40(1):22.
- [11] 姚俊秀,戎健,胡永霞,等.前列地尔注射液对高龄慢性肾功能不全的疗效评价[J].四川医学,2013,34(1):61.
- [12] 薛清,徐志云,韩林,等.前列地尔注射液治疗心脏术后急性肾损伤的疗效分析[J].中华医学杂志,2010,90(32):2 266.
- [13] 查芳芳,朱迎春,吴莲叶,等.常规治疗联合丹参多酚酸盐、前列地尔、谷胱甘肽延缓糖尿病肾病患者肾功能减退的临床研究[J].中国临床医学,2013,20(3):330.

(收稿日期:2016-04-25 修回日期:2016-07-15)

(编辑:陶婷婷)