

醒脑静注射液联合丁苯酞治疗大脑中动脉供血区梗死的临床观察

张子健^{1*}, 刘志超^{2#}, 何景华¹ (1. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 2. 武汉大学人民医院神经内科, 武汉 430060)

中图分类号 R543.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2388-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.23

摘要 目的: 探讨醒脑静注射液联合丁苯酞对大脑中动脉供血区梗死患者神经功能、认知功能、凝血功能、生活活动能力的影响及安全性。方法: 选取2014年6月—2015年12月于武汉大学人民医院就诊的大脑中动脉供血区梗死患者106例为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各53例。除常规对症治疗外, 对照组患者给予丁苯酞软胶囊0.2 g, po, tid; 观察组患者在对照组基础上给予醒脑静注射液20 mL加至0.9%氯化钠注射液250 mL, ivgtt, qd。两组患者均持续治疗14 d。观察两组患者治疗前后神经功能[按美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和临床神经功能缺损评分标准(NFDS)评分]、认知功能[按蒙特利尔认知量表(MoCA)和简易精神状态评价量表(MMSE)评分]、凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)]、日常生活活动能力量表(BI)评分, 并记录继发远隔损害和不良反应发生情况。结果: 脱落病例共8例, 其中对照组3例、观察组5例。治疗前, 两组患者神经功能评分、认知功能评分、凝血功能指标、BI评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者NIHSS、NFDS评分和FIB水平均较治疗前明显降低, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者MoCA、MMSE、BI评分均较治疗前明显升高, PT、APTT均较治疗前明显延长, 且观察组明显高于或长于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的继发远隔损害发生率(11.3%)明显低于对照组(41.5%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 醒脑静注射液联合丁苯酞治疗大脑中动脉供血区梗死, 可降低远隔损害发生风险, 促进患者神经功能、认知功能恢复, 改善凝血功能和生活活动能力, 且安全性较高。
关键词 醒脑静注射液; 丁苯酞; 大脑中动脉; 梗死; 远隔损害; 神经功能; 认知功能; 凝血功能; 生活活动能力

Clinical Observation of Xingnaojing Injection Combined with Butylphthalide in the Treatment of Middle Cerebral Artery Infarction

ZHANG Zijian¹, LIU Zhichao², HE Jinghua¹ (1. School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Dept. of Neurology, Wuhan University People's Hospital, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects and safety of Xingnaojing injection combined with butylphthalide on neurological function, cognitive function, coagulation function and living activity. METHODS: A total of 106 patients with middle cerebral artery infarction in Wuhan University People's Hospital during Jun. 2014-Dec. 2015 were divided into control group and obser-

- moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy by rhuEPO combined with ganglioside (GM1) [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(20):3955-3960.
- [15] Zhang X, Zhang Q, Li W, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on neonatal rat hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(1):35-45.
- [16] 周君芬, 顾红丹. 神经节苷脂对新生儿缺血缺氧性脑病的疗效及作用机制[J]. *中国药业*, 2011, 20(5):15-16.
- [17] 郭又嘉, 王宏, 辛迪. 神经节苷酯治疗新生儿缺氧缺血性脑病效果分析[J]. *实用预防医学*, 2009, 16(6):1881-1882.
- [18] 鲍秀兰. 新生儿行为和0~3岁教育[M]. 北京: 中国少年儿童出版社, 1995:120、135、139、141.
- [19] 张波, 戚利坤, 李立新. 神经节苷脂GM1对大鼠急性脑损伤的保护作用及相关机制研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(9):48-50.
- [20] 张建林, 郑利敏, 袁中瑞. 神经节苷脂对急性脑出血患者神经功能缺损程度及日常生活活动能力的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(5):104-105.
- [21] 高海光. 神经节苷脂联合高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(15):63-64.
- [22] 许马利, 王杨. 鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的Meta分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(7):652-654.
- [23] 吴倩, 邓扬嘉. 鼠神经生长因子对急性脑血管病认知功能及运动功能恢复的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(7):737-739.

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 药理学。电话: 022-60362738。
E-mail: 376030426@qq.com

通信作者: 副主任医师, 副教授, 博士。研究方向: 癫痫和脑血管病的诊治。电话: 027-88041919。E-mail: 834987789@qq.com

(收稿日期: 2016-07-20 修回日期: 2017-03-31)

(编辑: 张元媛)

vation group according to random number table, with 53 cases in each group. Besides routine symptomatic treatment, control group was given Butylphthalide soft capsules 0.2 g, po, tid. Observation group was additionally given Xingnaojing injection 20 mL added into 0.9% Sodium chloride injection 250 mL, ivgtt, qd. Both groups were treated for 14 d. The neurological function score (NIHSS, NFDS), cognitive function score (MoCA, MMSE), coagulation function indexes (PT, APTT, FIB), BI score were observed in 2 groups before and after treatment. The occurrence of secondary remote damage and ADR were recorded. RESULTS: Eight patients withdrew from the study, including 3 patients of control group and 5 of observation group. Before treatment, there was no statistical significance in neurological function scores (NIHSS, NFDS), cognitive function scores (MoCA, MMSE), coagulation function indexes or BI scores between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, NIHSS, NFDS scores and FIB of 2 groups were decreased significantly compared to before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). MoCA, MMSE, BI scores in 2 groups were increased significantly, and PT and APTT in 2 groups were prolonged significantly, and the observation group was significantly higher or longer than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of secondary remote damage in observation group (11.3%) was significantly lower than control group (41.5%), with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: For middle cerebral artery infarction, the application of Xingnaojing injection combined with butylphthalide can reduce the risk of remote damage, promote the recovery of neurological function and cognitive function, and improve coagulation function and living activity with good safety.

KEYWORDS Xingnaojing injection; Butylphthalide; Middle cerebral artery; Infarction; Remote damage; Neurological function; Cognitive function; Coagulation function; Living activity

脑部神经系统是一个紧密联系的整体,部分区域出现梗死灶后,与之相关的远端神经纤维也同样可能继发顺行性病变,该类继发性病变可持续3个月左右,延缓神经功能的修复,影响患者预后^[1]。随着相关研究的深入,越来越多的学者将药物干预抑制脑梗死后远隔损害的发生作为研究方向,发现丁苯酞和醒脑静注射液均对梗死后远隔损害具有调节作用^[2]。丁苯酞作为临床治疗脑血管疾病的新药,对减少脑梗死后神经功能缺失、改善患者预后效果具有积极作用^[3]。醒脑静注射液是安宫牛黄丸改良后的制剂,有行气活血、醒脑安神、清热解毒之功效^[4],能改善机体血液微循环状态,促进脑局部血流灌注量恢复和神经细胞再生。本研究探讨了醒脑静注射液联合丁苯酞对大脑中动脉供血区梗死患者神经功能、认知功能、凝血功能、生活活动能力的影响及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合《中国脑血管病防治指南》^[5]和《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[6]中脑梗死相关诊断标准者;(2)经影像学检查确诊为大脑中动脉供血区梗死;(3)发病至就诊时间间隔 ≤ 12 h;(4)初次发病;(5)年龄为18~80岁。

排除标准:(1)合并精神疾病、严重脏器功能不全、严重器质性病变、自身免疫性疾病或恶性肿瘤者;(2)过敏体质,有严重出血倾向或相关药物治疗禁忌证者;(3)妊娠期或哺乳期妇女。

脱落标准:(1)依从性不足者;(2)治疗中更改治疗方案、转院或随访期失联者。

1.2 研究对象

选取2014年6月—2015年12月于武汉大学人民医院就诊的大脑中动脉供血区梗死患者106例为研究对

象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各53例。其中,对照组患者男性34例,女性19例;年龄46~78岁,平均年龄(59.3 ± 6.5)岁;发病至就诊时间间隔(7.6 ± 2.3)h。观察组患者男性35例,女性18例;年龄45~79岁,平均年龄(59.5 ± 6.6)岁;发病至就诊时间间隔(7.5 ± 2.4)h。两组患者的性别、年龄和发病至就诊时间间隔等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均给予控压、控糖、降脂、抗血小板凝集、神经保护、改善大脑血液循环、神经营养支持和辅助康复等常规对症治疗。对照组患者给予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字H20050299,规格:0.1 g)0.2 g, po, tid。观察组患者在对照组基础上给予醒脑静注射液(大理药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z53021638,规格:5 mL)20 mL加至0.9%氯化钠注射液250 mL, ivgtt, qd。两组患者均持续治疗14 d。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后神经功能[按美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[7]和临床神经功能缺损评分标准(NFDS)^[8]评分]。NIHSS评分总分0~42分,得分越高表示神经功能缺损程度越严重;NFDS评分总分0~45分,0~15分为神经功能轻型缺损,16~30分为神经功能中型缺损,31~45分为神经功能重型缺损。(2)观察两组患者治疗前后认知功能[按蒙特利尔认知量表(MoCA)和简易精神状态评价量表(MMSE)评分]^[9]。两量表总分均为0~30分,得分越低均表示认知功能越差,MoCA评分 ≥ 26 分为正常,MMSE评分 ≥ 27 分为正常。(3)观察两组患者治疗前后凝血功能指标[凝血酶原

时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)]。两组患者均常规抽取治疗前后晨起空腹外周静脉血5 mL,采用CS-90型全自动凝血分析仪(美国Sigma公司)经快速凝集半定量法检测上述指标。(4)观察两组患者治疗前后日常生活活动能力量表(BI)评分^[5]。BI评分总分为0~100分,得分越低表示生活活动能力越差。(5)记录两组患者治疗过程中继发远隔损害^[10]和不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

对照组患者脱落3例,观察组患者脱落5例,总体脱落率为7.5%。最终纳入统计的合格病例数为98例,其中对照组50例、观察组48例。

2.2 两组患者治疗前后神经功能评分比较

治疗前,两组患者NIHSS和NFDS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS和NFDS评分均较治疗前明显降低,且观察组评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后神经功能评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 1 Comparison of neurological function scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	NIHSS评分		NFDS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	11.6±2.6	8.6±1.4*	22.5±2.6	17.3±2.5*
观察组	48	11.5±2.7	6.6±1.5**	22.6±2.5	14.6±2.3**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

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

2.3 两组患者治疗前后认知功能评分比较

治疗前,两组患者MoCA和MMSE评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者MoCA和MMSE评分均较治疗前明显升高,且观察组评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of cognitive function scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	MoCA评分		MMSE评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	19.8±3.3	21.9±1.3*	20.5±3.3	22.5±1.5*
观察组	48	19.6±3.5	23.5±1.5**	20.6±3.2	24.3±1.6**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

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

2.4 两组患者治疗前后凝血功能指标水平比较

治疗前,两组患者PT、APTT和FIB水平比较,差异

均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者PT、APTT均明显延长,FIB水平明显降低,且观察组指标改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后凝血功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	PT,s		APTT,s		FIB,g/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	10.5±1.4	11.6±0.8*	27.0±3.1	31.5±2.6*	3.4±0.7	3.0±0.4*
观察组	48	10.6±1.2	12.6±0.6**	26.9±3.2	33.6±2.8**	3.3±0.8	2.5±0.5**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

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

2.5 两组患者治疗前后BI评分比较

治疗前,两组患者BI评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者BI评分较治疗前明显升高,且观察组评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后BI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 4 Comparison of BI scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	50	31.5±2.8	44.3±3.9*
观察组	48	31.2±2.9	68.6±4.3**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

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

2.6 两组患者继发远隔损害和不良反应发生情况比较

观察组患者的继发远隔损害发生率(11.3%)明显低于对照组(41.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗过程中的不良反应主要为皮疹、瘙痒、恶心、面红和幻觉,症状均较轻微,未予以特殊处理并自行好转。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组患者继发远隔损害和不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the occurrence of remote secondary damage and ADR between 2 groups[case (%)]

组别	n	继发远隔损害	不良反应					总不良反应
			皮疹	瘙痒	恶心	面红	幻觉	
对照组	53	22(41.5)	2(3.8)	2(3.8)	2(3.8)	1(1.9)	0(0)	7(13.2)
观察组	53	6(11.3)*	1(1.9)	2(3.8)	1(1.9)	1(1.9)	1(1.9)	6(11.3)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$

3 讨论

临床将缺血性卒中引起的远离梗死灶、非梗死血管供血区相关神经组织发生的继发性损害称为远隔损害,认为其是影响患者康复效果和致残、致死的重要因素^[11]。动物实验显示,大鼠建立右侧大脑中动脉皮层支闭塞模型后7 d,梗死侧的丘脑腹后外侧核和黑质网状核出现

继发性神经元凋亡情况,猜测其发生与神经抑制因子、自噬激活、DNA 过氧化损伤、神经营养障碍和细胞凋亡等相关^[12],故积极有效地早期预防是减轻神经功能损伤、减少远隔损害发生的关键。目前,临床尚缺乏防治大脑中动脉供血区梗死后继发远隔损害的有效手段,故研究重点集中于治疗方案的探索,试图寻求可行性途径以提高临床疗效。

丁苯酞治疗缺血性脑卒中可明显减少梗死后神经功能缺失,改善患者生活能力^[13];可作用于缺血性脑卒中所致脑损伤的多个病理环节,具备理想的促脑血管再灌注及减轻再灌注对神经元损伤的作用^[14];还可缩小脑梗死面积,促进患者病情转归,改善预后等。梁江红等^[15]研究指出,丁苯酞具有调节神经营养状态、改善神经能量代谢、增强神经元抗氧化、抗凋亡能力的作用,对减轻缺血性脑损伤效果确切。但部分患者仅使用丁苯酞并不能获得预期的防治效果,需联合其他药物以在短期内促进病情转归。醒脑静注射液以天然麝香、冰片、栀子、郁金等中药材为主要组分,有开窍醒脑、凉血行气、活血化瘀和清热解毒之功效,被广泛用于脑血管疾病和中枢性昏迷等的临床治疗。现代药理研究证实,醒脑静注射液能通过血脑屏障直接作用于中枢神经系统,发挥其活血功效,增加梗死灶周围血管的血流灌注量,改善局部血液微循环状态,以减轻脑组织的缺血和缺氧程度,促使可逆状态的受损脑细胞功能恢复,从而抑制病情恶化^[16]。

受血液高凝状态影响,脑梗死患者可因脑组织缺血缺氧或脑血管再灌注引起不同程度的神经功能损伤,对患者预后影响极大。NIHSS 和 NFDS 评分在评估患者神经功能损伤后预后方面具有较高的应用价值^[17]。认知功能障碍是脑梗死的常见并发症,故通过 MoCA 和 MMSE 评分可反映患者认知功能状态。本研究结果显示,两组患者在接受丁苯酞治疗后,神经功能和认知功能均较治疗前明显改善,凝血状态也逐渐恢复正常,表明丁苯酞在缺血性脑梗死的临床治疗中具有较高的应用价值。同时,联用醒脑静注射液与丁苯酞的观察组患者神经功能、认知功能和凝血功能的改善效果均显著优于仅用丁苯酞的对照组,同张波^[18]的研究结果基本一致。本研究就两种治疗方案的安全性进行比较发现,两组患者均无严重的不良反应发生,可见其均具有较高的安全性,患者耐受良好。

综上所述,醒脑静注射液联合丁苯酞治疗大脑中动脉供血区梗死,可降低远隔损害发生风险,促进患者神经功能、认知功能恢复,改善凝血功能和生活活动能力,且安全性较高。本研究不足之处在于观察时间较短、病例数较少,尚待更全面、深入的研究进一步确证本结论。

参考文献

[1] 吕田明. 脑出血的血肿远隔效应[J]. 中华临床医师杂志:

电子版,2013,7(9):3707-3709.

- [2] 刘毅,孙智善,孟然,等. 缺血性卒中神经保护药物的临床前和临床研究分析及进展[J]. 中国脑血管病杂志,2013,10(2):108-112.
- [3] 张卫红. 卡马西平联合恩必普对脑卒中后癫痫患者认知功能的影响[J]. 中国药房,2012,23(24):2249-2251.
- [4] 王进,王保申. 通腑法治疗急性脑梗死 90 例临床观察[J]. 四川中医,2005,23(4):45-46.
- [5] 卫生部疾病控制司,中华医学会神经科学会. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:31-32.
- [6] 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 2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [7] 蔡业峰,贾真,张新春,等. 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究:附 537 例缺血中风多中心多时点临床测评研究[J]. 北京中医药大学学报,2008,31(7):494-498.
- [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. 中国脑血管病一级预防指南 2015[J]. 中华神经科杂志,2015,48(8):629-643.
- [9] 李华,刘忠玲,曹辉. 蒙特利尔认知评估量表、简易精神状态量表与 P300 评价早期血管性认知功能损害的对比研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(5):430-431.
- [10] 朱树龙,周春山,张丽娟,等. 磁共振扩散加权在急性缺血性脑梗死的临床应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2013,11(1):19-21.
- [11] 郎悦,梁庆成,史晓东,等. 继发性远隔改变研究进展[J]. 卒中与神经疾病,2013,20(4):246-248.
- [12] 左夏林,侯清华,李昕雨,等. 大脑局部梗死后继发远隔损害的可能机制[J]. 中国脑血管病杂志,2015,12(10):539-542.
- [13] 常嵘,葛斯华,张辉锋. 丁基苯酞治疗脑梗死后轻度认知障碍疗效观察[J]. 临床内科杂志,2016,33(1):31-32.
- [14] 彭凯润,邓兵梅,刘晓燕,等. 丁基苯酞对脑梗死灶远隔部位继发性损害的影响[J]. 神经损伤与功能重建,2014,9(5):391-394.
- [15] 梁江红,魏麓云,汤晓春,等. 丁苯酞通过增强抗氧化活性保护局灶性脑缺血再灌注大鼠[J]. 国际脑血管病杂志,2013,21(3):186-190.
- [16] 卢志刚,王承明. 醒脑静注射液在缺血性脑血管疾病方面的临床应用与实验研究进展[J]. 重庆医学,2016,45(10):1404-1407.
- [17] 路雅宁,乔丽云. NIHSS 评分在急性脑梗死临床评估中的价值[J]. 生物医学工程与临床,2015,19(3):331-333.
- [18] 张波. 醒脑静注射液治疗缺血性脑卒中的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(6):755-757.

(收稿日期:2016-08-11 修回日期:2016-12-29)

(编辑:陶婷婷)