

脑蛋白水解物联合辛伐他汀治疗 急性脑梗死的临床研究

曾 杰

(五华县中医医院内一科, 广东 梅州 514400)

摘要: **目的** 探讨脑蛋白水解物联合辛伐他汀对急性脑梗死患者神经功能与血液流变学的影响。**方法** 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月五华县中医医院收治的 76 例急性脑梗死患者, 按照随机数字表法分为对照组和试验组, 各 38 例。对照组患者采用控制颅内压、改善脑部循环等常规治疗, 试验组患者在对照组的基础上联合辛伐他汀、脑蛋白水解物治疗, 两组患者均持续治疗 4 周, 并随访 6 个月。比较两组患者治疗后临床疗效、不良事件发生情况, 治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、颈动脉斑块面积、颈动脉内膜中层厚度及血液流变学指标的变化。**结果** 治疗后试验组患者临床总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者 NIHSS 评分均降低, 且试验组低于对照组; 两组患者颈动脉斑块面积均缩小, 且试验组小于对照组; 两组患者颈动脉内膜中层厚度均减小, 且试验组小于对照组; 两组患者红细胞比容 (HCT)、血小板凝聚率 (PAgR)、纤维蛋白原 (FIB)、全血黏度 (WBV)、血浆黏度 (PV) 水平均降低, 且试验组低于对照组; 治疗后试验组患者不良事件发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 急性脑梗死患者应用脑蛋白水解物联合辛伐他汀治疗可有效促进神经功能恢复, 减轻动脉粥样硬化, 改善血液流变学指标水平, 降低不良事件的发生, 且治疗效果显著。

关键词: 急性脑梗死; 脑蛋白水解物; 辛伐他汀; 神经功能; 血液流变学

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.16.0041.03

急性脑梗死是指脑血供突然中断后导致的脑组织坏死, 动脉粥样硬化是急性脑梗死发病的重要病理基础, 因此该疾病治疗的重点在于在神经细胞发生不可逆性损伤前恢复脑血流供应。目前临床上常用抗血小板聚集、溶栓等治疗方案对急性脑梗死患者进行对症治疗, 可在一定程度上延缓病情进展, 但由于患者存在个体差异, 部分患者在停药后病情反复发作, 因此整体治疗效果欠佳。辛伐他汀在临床中多用于降脂、抗血栓治疗, 该药物能够降低血液中胆固醇的含量, 从而控制动脉粥样硬化的发生和发展, 延缓心血管疾病进程^[1]。脑蛋白水解物是一种脑特异性肽类神经营养药物, 其可通过多种方式作用于中枢神经, 发挥改善神经元代谢的作用, 从而促进突触形成, 诱导神经元分化, 最终达到保护神经细胞的目的^[2]。本研究旨在探讨脑蛋白水解物联合辛伐他汀对急性脑梗死患者神经功能与血液流变学的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2020 年 10 月五华县中医医院收治的 76 例急性脑梗死患者, 按照随机数字表法分为对照组和试验组, 各 38 例。对照组中男、女患者分别为 20、18 例; 年龄 61~73 岁, 平均 (68.47 ± 4.25) 岁; 发病至入院时间 2~24 h, 平均 (12.37 ± 4.56) h; 梗死位置: 脑叶 9 例, 基底节 16 例, 脑干 7 例, 放射冠区 4 例, 多发 2 例。试验组中男、女患者分别为 23、15 例;

年龄 60~73 岁, 平均 (68.75 ± 3.54) 岁; 发病至入院时间 2~25 h, 平均 (12.45 ± 4.72) h; 梗死位置: 脑叶 7 例, 基底节 15 例, 脑干 9 例, 放射冠区 5 例, 多发 2 例。两组患者一般资料相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[3] 中的相关诊断标准者; 经影像学检查确诊者; 对本研究所用药物无过敏史者等。排除标准: 合并恶性肿瘤者; 合并肝、肾等脏器功能损伤者; 伴有凝血功能异常、血液疾病者等。患者家属对本研究知情同意, 且本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 方法 对照组患者接受溶栓、扩容、降纤、血压调控及抑制血小板聚集等常规治疗, 同时根据患者病情进展, 予以甘露醇、血栓通等药物治疗, 并使用尼莫地平、阿司匹林等药物预防并发症的发生^[4]。观察组患者在对照组的基础上给予脑蛋白水解物联合辛伐他汀, 口服辛伐他汀片 (上海信谊万象药业股份有限公司, 国药准字 H19980055, 规格: 20 mg/片), 20 mg/次, 1 次/d; 使用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: 60 mg/支) 治疗, 将 120 mg 注射用脑蛋白水解物 (Ⅲ) 溶于 250 mL 0.9% 的氯化钠溶液中, 缓慢滴注, 1 次/d。两组患者均持续治疗 4 周, 并随访 6 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。按照美国国立卫生研究院

卒中量表 (NIHSS) 评分^[5] 比较两组患者治疗后的临床疗效, 显效: 头痛、头晕、恶心呕吐等临床症状明显好转, NIHSS 评分减少 >45%; 有效: 上述临床症状有所改善, NIHSS 评分减少 18%~45%; 无效: 上述临床症状无改善甚至出现加重迹象, NIHSS 评分减少 <18%。治疗总有效率 = 显效率 + 有效率。②神经功能、颈动脉斑块面积及颈动脉内膜中层厚度。治疗前后采用 NIHSS 评分评估两组患者神经功能缺损情况, 总分 42 分, 分值越高表示神经缺损程度越严重; 采用多普勒超声检测颈动脉斑块面积与颈动脉内膜中层厚度。③血液流变学。治疗前后采集两组患者空腹静脉血 5 mL, 经枸橼酸钠抗凝处理, 以 3 500 r/min 离心 10 min, 取血浆, 采用血细胞分析仪检测红细胞比容 (HCT), 采用比浊法检测血小板凝聚率 (PAgR), 采用全自动凝血仪检测血浆纤维蛋白原 (FIB)、全血黏度 (WBV)、血浆黏度 (PV) 水平。④不良事件。统计两组患者治疗后急性冠脉综合征、缺血性脑卒中复发的发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗后试验组患者的临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 NIHSS 评分、颈动脉斑块面积及颈动脉内膜中层厚度 与治疗前比, 治疗后两组患者 NIHSS 评分均降低, 且试验组低于对照组; 两组患者颈动脉斑块面积均缩小, 且试验组小于对照组; 两组患者颈动脉内膜中层厚度均减小, 且试验组小于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 血液流变学 与治疗前比, 治疗后两组患者 HCT、PAgR、FIB、WBV、PV 水平均降低, 且试验组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不良事件 治疗后对照组发生急性冠脉综合征 4 例,

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	38	12(31.58)	18(47.37)	8(21.05)	30(78.95)
试验组	38	20(52.63)	16(42.11)	2(5.26)	36(94.74)
χ^2 值					4.145
P 值					<0.05

表 2 两组患者 NIHSS 评分、颈动脉斑块面积及颈动脉内膜中层厚度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分 (分)		颈动脉斑块面积 (cm ²)		颈动脉内膜中层厚度 (mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	19.02 ± 4.08	11.01 ± 1.53*	1.82 ± 0.46	1.55 ± 0.32*	1.45 ± 0.17	1.38 ± 0.08*
试验组	38	19.30 ± 3.16	8.03 ± 1.44*	1.81 ± 0.45	1.33 ± 0.28*	1.46 ± 0.18	1.14 ± 0.05*
t 值		0.334	8.743	0.096	3.189	0.249	15.682
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表。

表 3 两组患者血液流变学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HCT (%)		PAgR (%)		FIB (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	50.36 ± 4.75	45.32 ± 3.64*	57.96 ± 8.94	45.32 ± 10.26*	4.85 ± 1.74	3.15 ± 0.76*
试验组	38	49.86 ± 5.03	37.82 ± 2.16*	57.64 ± 8.45	38.11 ± 2.53*	4.91 ± 1.72	2.56 ± 0.25*
t 值		0.446	10.923	0.160	4.206	0.151	4.546
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	WBV (mPa · s)		PV (mPa · s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	5.76 ± 0.53	3.79 ± 0.82*	1.67 ± 0.45	1.42 ± 0.16*
试验组	38	5.64 ± 0.51	1.56 ± 0.46*	1.63 ± 0.43	1.20 ± 0.12*
t 值		1.006	14.621	0.396	6.781
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。HCT: 红细胞比容; PAgR: 血小板凝聚率; FIB: 纤维蛋白原; WBV: 全血黏度; PV: 血浆黏度。

缺血性脑卒中复发 4 例, 试验组患者发生急性冠脉综合征 1 例, 缺血性脑卒中复发 1 例, 试验组患者的不良事件总发生率 (5.26%) 低于对照组 (21.05%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.145, P<0.05$)。

3 讨论

急性脑梗死是由于动脉粥样硬化, 使管腔狭窄或者闭塞, 导致脑组织局部供血出现障碍所引起的一种缺血、缺氧性脑组织坏死性疾病, 肥胖、高血压、冠心病等均是导致其发生的危险因素。如果急性脑梗死患者得不到及时有效的治疗, 极易引起残疾、偏瘫、认知功能障碍等情况的发生, 对患者的身心健康产生威胁。目前, 溶栓仍是临床中公认治疗急性脑梗死的最有效手段, 其可明显改善患者预后, 降低致死、致残率, 但是静脉溶栓治疗对“溶栓治疗时间窗”的要求较为严格, 且费用昂贵, 不易被患者接受^[6]。

辛伐他汀属于 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 其能够调节血脂代谢, 改变急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块细胞构成, 达到稳定斑块的目的; 同时可缓解患者的氧化应激反应, 提高血管内皮稳定性, 进而抑制血栓生成, 逆转颈动脉斑块的形成; 此外, 该药物还能够保护脑组织, 避免脑神经细胞受损, 提高患者预后^[7]。脑蛋白水解物属于神经保护剂, 在治疗血管性痴呆、脑卒中等疾病时效果较理想, 通过静脉滴注的方式给药可使其直接通过血脑屏障, 改善神经细胞核酸代谢, 并作用于蛋白质合成过程, 从而促使脑组织代谢, 脑组织功能得到恢复^[8]。本研究结果显示, 治疗后试验组患者临床总有效率高于对照组, NIHSS 评分、不良事件发生率低于对照组, 颈动脉斑块面积、颈动脉内膜中层厚度小于对照组, 提示相较于常规治疗, 脑蛋白水解物联合辛伐他汀治疗急性脑梗死可有效改善患者神经功能, 延缓颈动脉粥样硬化进程, 降低不良事件的发生, 且疗效显著。

血液流变学相关指标异常是患者发生脑梗死的征兆之一, 且其水平与脑梗死病情的进展密切相关。HCT 指红细胞占全血容积的百分比, 其水平升高提示血液黏度升高, 血液流速降低, 血栓形成风险增加; 血小板是血栓形成的最小单位, 其黏附、聚集及释放功能增强是诸多疾病中血栓形成的重要条件; PAgr 主要反映血小板的聚集功能, 其水平升高提示机体出现血栓情况; FIB 是参与凝血与止血过程中的重要蛋白纤维蛋白, 该指标水平升高代表脑梗死患者血液黏滞性增加, 血液处于高凝状态, 血流速度减慢, 易产生血栓; WBV 指血液分子间的内摩擦力, 其水平升高可提示血流阻力增加, 表明脑梗死症状有所加重; PV 水平通常与高分子化合物的变化密切相关, 其水平升高提示机体血流不畅, 易引发脑梗死的发生。辛伐他汀能

够上调内源性一氧化氮合酶, 促进一氧化氮合成, 发挥舒张血管、松弛平滑肌及抑制血小板聚集的作用, 从而缓解脑梗死患者颈动脉堵塞、狭窄的现象, 最终达到缓解心肌血流灌注, 改善血液流变学指标水平的目的^[9]。脑蛋白水解物中含有多种肽、氨基酸等物质, 能够改善微循环, 提高脑细胞抗缺血缺氧能力; 此外, 脑蛋白水解物还能够降低血管壁通透性, 降低血液黏度, 有效改善血液流变学异常, 对脑梗死进行有效的治疗和预防^[10]。本研究结果显示, 治疗后试验组患者 HCT、PAgr、FIB、WBV、PV 水平均低于对照组, 提示相较于常规治疗, 脑蛋白水解物联合辛伐他汀可有效改善急性脑梗死患者血流状态, 促进血液流变学指标恢复至正常水平。

综上, 急性脑梗死患者应用脑蛋白水解物联合辛伐他汀治疗可有效促进神经功能恢复, 减轻动脉粥样硬化, 改善血液流变学指标水平, 降低不良事件的发生, 且治疗效果显著。但本研究样本量较少, 故具有一定的局限性, 临床可进一步进行大样本量的研究, 以便后期实施推广应用。

参考文献

- [1] 焦继峰, 龙治华. 大剂量辛伐他汀联合阿替普酶对急性脑梗死患者神经功能的影响 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(2): 277-282.
- [2] 祝善尧, 葛伟, 张欢. 脑蛋白水解物联合尿激酶治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 469-473.
- [3] 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.
- [4] 杨欢, 张珊珊, 余苇成. 脑蛋白水解物和辛伐他汀对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的疗效及对 LVEF 和 CRP 水平的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(3): 352-356.
- [5] 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 例缺血性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.
- [6] 王赫, 孙元林. 超早期应用阿替普酶静脉溶栓对于脑梗死患者临床转归的影响分析 [J]. 河北医学, 2020, 26(2): 286-290.
- [7] 刘颖, 杨慧, 刘业松, 等. 不同剂量辛伐他汀对脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块患者超敏-C 反应蛋白及炎症因子的影响 [J]. 海南医学, 2018, 29(1): 18-21.
- [8] 李慧梅, 代全德, 吕小兰. 脑蛋白水解物注射液联合健脑益智颗粒对老年痴呆病人认知能力及日常生活能力的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(13): 2037-2041.
- [9] 王映林, 李青叶. 辛伐他汀对脑梗死患者神经功能及预后的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3708-3710.
- [10] 左芝治, 袁富玲, 吉祥. 曲克芦丁脑蛋白水解物对缺血性脑卒中的治疗作用及其机制 [J]. 山东医药, 2018, 58(33): 79-81.