脑苷肌肽联合重组人组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者血清超敏C反应蛋白、胰岛素样生长因子-1水平的影响

段淑娟¹, 王雁飞²

(1. 中航工业西安医院 神经内科, 陕西 西安, 710077;

2. 陕西省西安市第三医院 神经内科, 陕西 西安, 710021)

摘要: **目的** 探讨脑苷肌肽联合重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。**方法** 选取120例急性缺血性脑卒中患者,随机分为2组各60例。对照组采取rt-PA静脉溶栓治疗,研究组在对照组基础上加用脑苷肌肽注射液。比较2组治疗前及疗程结束后的日常生活能力(ADL)及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、临床疗效、血清hs-CRP、IGF-1水平以及不良反应发生率。**结果** 研究组总有效率91.67%,显著高于对照组71.67% ($P < 0.05$)。2组疗程结束后NIHSS较治疗前显著降低,ADL较治疗前显著增高,且研究组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。疗程结束后,2组IGF-1水平显著高于治疗前,hs-CRP显著低于治疗前,且研究组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。研究组不良反应发生率15.00%,与对照组11.67%比较无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论** 应用rt-PA静脉溶栓联合脑苷肌肽注射液治疗急性缺血性脑卒中安全有效,可调节血清hs-CRP、IGF-1水平,改善神经功能及提高日常生活能力,且不会增加不良反应发生率。

关键词: 脑苷肌肽; 重组人组织型纤溶酶原激活物; 静脉溶栓; 急性缺血性脑卒中; 超敏C反应蛋白; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R 743.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)20-011-04 DOI: 10.7619/jcmp.201920003

Influence of cerebroside carnosine combined with intravenous thrombolysis with recombinant human tissue plasminogen activator on serum high-sensitivity C reactive protein and insulin-like growth factor-1 levels in patients with acute ischemic stroke

DUAN Shujuan¹, WANG Yanfei²

(1. Department of Neurology, Xi'an Hospital of Aviation Industry of China, Xi'an, Shaanxi, 710077;

2. Department of Neurology, Third Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi, 710021)

ABSTRACT: Objective To investigate the influence of cerebroside carnosine combined with intravenous thrombolysis with recombinant human tissue plasminogen activator (rt-PA) on serum high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in patients with acute ischemic stroke. **Methods** A total of 120 patients with acute ischemic stroke were selected and randomly divided into two groups, with 60 cases in each group. The control group was treated with rt-PA intravenous thrombolysis, while the study group was treated with cerebroside carnosine injection on the basis of the control group. The scores of Activities of Daily Living (ADL) and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), clinical efficacy, serum hs-CRP and IGF-1 levels, and the incidence rate of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate was 91.67% in the study group, which was significantly higher than 71.67% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score was

significantly lower and ADL was significantly higher in both groups, and the scores in study group were significantly better than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IGF-1 and hs-CRP in both groups were significantly higher than those before treatment, and the level of hs-CRP in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the study group was 15.00%, which showed no significant difference when compared to 11.67% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Application of rt-PA intravenous thrombolysis combined with cerebroside carnosine injection is safe and effective in the treatment of acute ischemic stroke, which can regulate the levels of serum hs-CRP and IGF-1, improve nerve function and daily living ability, and does not increase the incidence rate of adverse reactions.

KEY WORDS: cerebroside carnosine; recombinant human tissue plasminogen activator; intravenous thrombolysis; acute ischemic stroke; high-sensitivity C reactive protein; insulin-like growth factor-1

急性缺血性脑卒中的治疗措施较多,包括特异性治疗、抗血小板聚集及溶栓治疗等,其中重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓较为常用。阿替普酶属第2代溶栓药物,可活化纤溶酶原,降解纤维蛋白,属特异性纤维蛋白溶解剂^[1-2]。脑苷肌肽注射液含有氨基酸、多肽及神经节苷脂等诸多成分,具有供能、营养及神经修复等功效,能恢复患者神经功能^[3]。超敏C反应蛋白(hs-CRP)所介导的炎症反应在急性缺血性脑卒中发生、发展中具有重要作用,而胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在脑组织生长发育及修复中具有重要作用。本研究探讨rt-PA静脉溶栓与脑苷肌肽注射液联合应用的效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2015年6月—2017年12月急性缺血性脑卒中患者120例,随机数字表法分为2组各60例。对照组男33例,女27例;年龄43~69岁,平均(56.21±6.69)岁;发病至就诊时间1.2~4.3 h,平均(2.71±0.79) h;合并疾病包括糖尿病10例,高血压22例,冠心病5例,其他5例。研究组男36例,女24例;年龄41~72岁,平均(55.97±7.02)岁;发病至就诊时间1.0~4.5 h,平均(2.68±0.81) h;合并疾病包括糖尿病11例,高血压19例,冠心病6例,其他4例。本研究经本院伦理委员会审批通过。2组基线资料比较无显著差异($P > 0.05$)。

纳入标准:①患者家属知晓本研究,签署同意书;②发病至就诊时间≤4.5 h;③经影像学

检查确诊。排除标准:①短暂性脑缺血发作者;②合并脑部肿瘤、癫痫者;③合并全身性重度感染性疾病者;④合并免疫系统、血液系统及内分泌系统重度病变者;⑤合并肝、肾等脏器器质性病变者;⑥纳入研究前2周内行颅脑手术者;⑦颅内出血者。

1.2 方法

对照组采用rt-PA(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,批准文号S20110051)静脉溶栓治疗,应用剂量为0.9 mg/kg,于1 min静脉推注10% rt-PA药量,1 h内静脉滴注完成其余90%药量;24 h后颅脑CT检查,无出血后服用氯吡格雷75 mg/d及阿司匹林200 mg/d。

研究组在对照组基础上加用脑苷肌肽注射液(吉林振澳制药有限公司,国药准字H22025067),将脑苷肌肽注射液6~10 mL加入5%质量浓度的葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,1次/d。2组均治疗14 d。

1.3 观察指标

①治疗前及疗程结束后,评价2组日常生活能力及神经功能缺损评分,神经功能依据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估,分值越低越好;日常生活能力依据日常生活活动能力(ADL)量表评估,分值越高越好。②依据NIHSS评估临床疗效,NIHSS评分降低不足45%为无效;NIHSS评分降低45%~<80%为有效;NIHSS评分降低≥80%为显效;总有效率=(显效+有效)/总例数×100%^[4]。③采用酶联免疫吸附法测定治疗前及疗程结束后的hs-CRP、IGF-1水平。④记录并比较2组不良反应。

1.4 统计学方法

采以 SPSS 18.0 对数据进行分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 行 t 检验, 计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示, 行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究组总有效率 91.67%, 显著高于对照组 71.67% ($P < 0.05$)。见表 1。2 组治疗前 NIHSS 及 ADL 比较无显著差异 ($P > 0.05$); 2 组疗程结束后 NIHSS 较治疗前显著降低, ADL 较治疗前显著增高, 且研究组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。

见表 2。治疗前, 2 组血清 hs-CRP 及 IGF-1 水平无显著差异 ($P > 0.05$); 疗程结束后, 2 组 hs-CRP 水平显著低于治疗前, IGF-1 显著高于治疗前, 且研究组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。研究组不良反应发生率 15.00%, 与对照组 11.67% 比较无显著差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
研究组	60	29(48.33)	26(43.33)	5(8.33)	55(91.67)*
对照组	60	21(35.00)	22(36.67)	17(28.33)	43(71.67)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 2 组 NIHSS 及 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NIHSS		ADL	
		治疗前	疗程结束后	治疗前	疗程结束后
研究组	60	20.07 $\pm$ 2.01	6.47 $\pm$ 0.95*#	40.67 $\pm$ 10.10	70.39 $\pm$ 7.30*#
对照组	60	20.23 $\pm$ 1.95	8.66 $\pm$ 1.11*	41.02 $\pm$ 10.29	61.34 $\pm$ 6.43*

NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; ADL: 日常生活活动力量量表。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 2 组血清 hs-CRP 及 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP/(mg/L)		IGF-1/(ng/mL)	
		治疗前	疗程结束后	治疗前	疗程结束后
研究组	60	12.34 $\pm$ 3.41	3.19 $\pm$ 0.87*#	32.86 $\pm$ 4.14	56.15 $\pm$ 5.69*#
对照组	60	12.53 $\pm$ 3.53	4.64 $\pm$ 1.01*	33.20 $\pm$ 4.24	45.26 $\pm$ 5.11*

hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 2 组不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	呕吐	转氨酶增高	皮疹	恶心	总计
研究组	60	3(5.00)	3(5.00)	1(1.67)	2(3.33)	9(15.00)
对照组	60	1(1.67)	1(1.67)	2(3.33)	3(5.00)	7(11.67)

3 讨论

急性缺血性脑卒中为脑部血流供给异常, 致使对应供血区域脑组织因缺氧、缺血发生软化或坏死, 并造成持久性或短暂性脑损伤, 引发神经功能缺损症候群。早期改善脑组织缺氧、缺血状态是急性缺血性脑卒中治疗的关键, 且应促使神经元及神经细胞修复与再生, 避免脑损伤加剧^[5]。

目前临床常应用抗凝、抗血小板聚集、溶栓等方案治疗急性缺血性脑卒中, 其中静脉溶栓最为常用, 其具有成本低、创伤小等特性, 易被接受^[6]。rt-PA 为机体中天然存在的纤溶酶原激活剂, 属第 2 代溶栓药物, 用药后可有效溶解血块, 且 rt-PA 对整个凝血系统不同组分系统性作用较轻, 其作为纤溶酶原激活剂, 对纤维蛋白亲和力较

高, 可特异性激活血栓内纤溶酶原, 且引发出血的风险较低, 不会引发系统性纤溶状态^[7-8]。脑苷肌肽注射液也是临床治疗急性缺血性脑卒中的常用药物, 其为天然活性多肽、氨基酸及多种神经节苷脂复方制剂, 可减轻神经兴奋氨基酸对神经细胞、神经元毒性作用, 还可增强红蛋白载氧能力, 恢复脑组织血氧的正常供给。相关研究^[9-10]指出, 脑组织缺血可使大量氧自由基释放堆积, 以致神经系统发生退行性病变, 而脑苷肌肽注射液可提升抗氧化酶活性, 减轻脂质过氧化反应, 抑制神经细胞膜脂肪酸丢失, 进而缓解神经元对氧自由基损伤造成的抵抗作用, 减轻氧自由基对神经细胞及神经元的损伤程度。脑苷肌肽注射液中神经节苷脂成分可于神经元细胞膜合成中发挥重要作用, 加速神经干细胞分化, 并对三磷酸腺苷及腺苷

酸环化酶活性予以调节,维持神经代谢,以此加速神经组织修复,且还可抑制兴奋性氨基酸异常释放,减少氧自由基生成量^[11]。本研究中,研究组疗程结束后 ADL 及 NIHSS 优于对照组,总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),提示常规治疗联合 rt-PA 静脉溶栓、脑苷肌肽注射液,可更有效恢复急性缺血性脑卒中患者神经功能,恢复其日常生活能力。

本研究结果显示,研究组疗程结束后 hs-CRP 水平显著低于对照组,IGF-1 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。研究^[12]表明,hs-CRP 为典型急性时相蛋白,若机体遭受损伤,则其血清含量会异常增高,并引起损伤局部的多核白细胞聚集与炎性介质生成,进而加剧损伤,且血清含量与急性缺血性脑卒中患者炎症反应程度存在正相关关系。IGF-1 主要分布于中枢神经系统,可对抗兴奋性氨基酸毒性,减小脑血管阻力,抑制神经细胞凋亡,参与神经元生长及分化,调节神经递质生成,减轻脑损伤程度。本研究结果证实,联合用药方案在减轻急性缺血性脑卒中患者炎症反应程度及脑损伤程度方面更具优势。2 组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$),提示 rt-PA 静脉溶栓联合脑苷肌肽注射液安全性较好。

综上所述,rt-PA 静脉溶栓联合脑苷肌肽注射液治疗急性缺血性脑卒中安全有效,可调节血清 hs-CRP、IGF-1 水平,改善神经功能及提高日常生活能力,且不会增加不良反应发生率。

参考文献

[1] 殷文明,张小宁. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性的 Meta 分析[J].

中国全科医学, 2014, 17(14): 1629 - 1634.

[2] 何建军,沈建,余晓春,等. rtPA 静脉溶栓联合动脉溶栓或支架取栓治疗急性缺血性脑卒中[J]. 江苏医药, 2017, 43(2): 146 - 147.

[3] 魏玉玲. 大株红景天联合脑苷肌肽注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. 中国医学工程, 2017, 25(3): 16 - 19.

[4] 熊兵,戴百良,刘玲荣,等. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死对神经功能缺损和日常生活活动能力的影响[J]. 中国现代医生, 2014, 52(2): 57 - 59.

[5] 袁州. 脉络宁注射液联合脑苷肌肽治疗急性缺血性脑血管病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2363 - 2367.

[6] 李光宁,利伟江,李金彩,等. 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性脑卒中临床疗效与安全性分析[J]. 中国药业, 2017, 26(9): 35 - 37.

[7] 徐冬娟,程赣萍,戴美芬,等. 80 岁以上急性缺血性脑卒中患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗的有效性和安全性[J]. 中国综合临床, 2014, 30(8): 824 - 827.

[8] 许育伟,曾宪杰,何文贞. 重组组织型纤溶酶原激活剂联合鼠神经生长因子对缺血性脑卒中患者疗效的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8(2): 237 - 239.

[9] 贾玉洁,佟宇,闵连秋. 脑苷肌肽对缺血性脑卒中老年患者的疗效及血清 S100B、同型半胱氨酸和神经肽 Y 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(8): 2245 - 2246.

[10] 陈瑜,杨昊,徐锦凤. 脑苷肌肽对缺血性脑卒中患者的临床治疗作用研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(11): 1273 - 1274.

[11] 高雪武. 脑苷肌肽与丁苯酚治疗急性缺血性脑血管病的疗效比较[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(8): 1024 - 1025.

[12] 张良明,王菲,柏若玉. 脑苷肌肽对缺血性脑卒中患者的疗效及血清细胞因子水平的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(3): 241 - 242.

(上接第 10 面)

[17] Joundi R A, Martino R, Saposnik G, et al. Predictors and outcomes of dysphagia screening after acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2017, 48(4): 900 - 906.

[18] Ho C H, Lin W C, Hsu Y F, et al. One-year risk of pneumonia and mortality in patients with poststroke dysphagia: A nationwide population-based study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(5): 1311 - 1317.

[19] 黄振华,曾庆理,肖孝男,等. 糖尿病合并急性脑卒中并发医院获得性肺炎的临床特征和危险因素[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(2): 177 - 180, 220.

[20] Castellanos M R, Szerszen A, Saifan, et al. Fasting hyperglycemia upon hospital admission is associated with higher pneumonia complication rates among the elderly[J]. Int Arch Med, 2010, 3: 16 - 16.

[21] Suda S, Aoki J, Shimoyama T, et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality[J]. J Neurol, 2018, 265(2): 370 - 375.

[22] 郝俊杰,郑天衡,王少石. 急性卒中后肺炎的早期风险识别和预防[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 157 - 163.