

双嘧达莫联合舒血宁治疗超溶栓时间窗急性脑梗死的临床疗效及凝血指标观察

刘迪葵, 朱秋红*, 刘涛生, 郭宏伟, 胡义奎, 谭龙君, 冯琼(武汉市武昌医院神经内科, 武汉 430063)

摘要: 目的 探讨双嘧达莫联合舒血宁治疗超溶栓时间窗(发病时间>6 h)急性脑梗死的临床疗效及对患者凝血指标的影响。方法 选取2018年1月—2019年1月武汉市武昌医院收治的104例急性脑梗死患者作为研究对象,依据随机对照的方法分为对照组(52例)和观察组(52例)。2组均接受常规治疗,对照组予以舒血宁治疗,观察组予以双嘧达莫联合舒血宁治疗。比较2组临床疗效及不良反应发生率,同时比较2组治疗前后凝血指标[血浆纤维蛋白原(FG)、凝血时间(TT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)及凝血酶原时间(PT)]、NIHSS及Fugl-Meyer评分。结果 观察组总有效率为92.31%,显著高于对照组(76.92%),差异具有统计学意义($P=0.03$, $\chi^2=4.73$)。治疗24 h及48 h后观察组FG水平显著低于对照组,TT、APTT及PT均显著高于对照组($P<0.01$)。治疗后观察组NIHSS评分显著低于对照组,Fugl-Meyer评分显著高于对照组($P<0.01$)。治疗期间2组均发生心率减慢、恶心呕吐、胃肠出血等不良反应,2组不良反应发生率差异无统计学意义。结论 双嘧达莫联合舒血宁治疗超溶栓时间窗急性脑梗死患者效果优于常规对症治疗,可改善患者血液流变学指标,保护患者神经功能及运动功能,且具有较高的安全性,值得临床推广使用。

关键词: 双嘧达莫;舒血宁;超溶栓时间窗;急性脑梗死;临床疗效;凝血指标

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)10-1214-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.011

引用本文: 刘迪葵, 朱秋红, 刘涛生, 等. 双嘧达莫联合舒血宁治疗超溶栓时间窗急性脑梗死的临床疗效及凝血指标观察[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1214-1217.

Clinical Efficacy of Dipyridamole Combined with Shuxuening in the Treatment of Acute Cerebral Infarction with Ultrathrombolytic Time Window

LIU Diyan, ZHU QiuHong*, LIU Taosheng, GUO Hongwei, HU Yikui, TAN Longjun, FENG Qiong(Department of Neurology, Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan 430063, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical efficacy of dipyridamole combined with Shuxuening in the treatment of acute cerebral infarction with ultrathrombolytic time window(onset time>6 h) and its effect on coagulation index. **METHODS** From January 2018 to January 2019, according to the method of random control, 104 patients with acute cerebral infarction in Wuhan Wuchang Hospital were divided into control group(52 cases) and observation group(52 cases). Both groups received routine treatment. The control group was treated with Shuxuening, the observation group was treated with dipyridamole combined with Shuxuening. The clinical efficacy and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The coagulation index[FG, TT, APTT and PT], NIHSS and Fugl-Meyer scores were also compared between the two groups before and after treatment. **RESULTS** The total effective rate of the observation group was 92.31%, which was significantly higher than that of the control group(76.92%). The difference was statistically significant($P=0.03$, $\chi^2=4.73$). 24 h and 48 h after treatment, the level of FG in the observation group were significantly lower than those in the control group, the TT, APTT and PT of were significantly higher than those of the control group($P<0.01$). After treatment, the score of NIHSS in the observation group was significantly lower than that in the control group. The Fugl-Meyer score was significantly higher than that in the control group($P<0.01$). During the treatment, the heart rate slowed down, nausea and vomiting, gastrointestinal hemorrhage and other adverse reactions occurred in both groups, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **CONCLUSION** The effect of dipyridamole combined with Shuxuening in the treatment of acute cerebral infarction with super thrombolytic time window is better than that of routine therapy. It can improve the hemorheological indexes of patients and protect the neurological and motor functions of patients. And it has high safety and is worth popularizing and using in clinic.

KEYWORDS: dipyridamole; Shuxuening; ultrathrombolytic time window; acute cerebral infarction; clinical efficacy; coagulation index

基金项目: 武汉市卫生计生委科研基金资助项目(WX18D19)

作者简介: 刘迪葵, 男, 硕士, 副主任医师 Tel: 15802728179 E-mail: 1489811637@qq.com
师 Tel: 13995515496 E-mail: 1035067443@qq.com

*通信作者: 朱秋红, 女, 主管护

脑梗死又称缺血性卒中,是临床常见卒中类型,约占卒中发病率的 70%~80%^[1]。急性脑梗死的发生与年龄、高血压、高血脂及血管畸形等多种因素有关^[2]。其病因按照 TOAST 分型,分为大动脉粥样硬化型(主要表现为皮质损害体征,如失语、意识障碍等)、心源性栓塞型、小动脉粥样硬化型(可无典型临床表现)、其他病因型、不明病因。目前脑梗死的治疗强调极早期治疗,力争在治疗时间窗内有效挽救缺血半暗带脑组织,恢复其血流供应而又不导致严重的缺血再灌注损伤^[3]。其中超早期溶栓治疗及抗血小板治疗是主要治疗方案,国内外有关急性脑梗死治疗指南都明确指出发病后 3~4.5 h 内推荐尽快进行溶栓治疗,对于无条件静脉溶栓治疗或超出溶栓时间窗的患者可采取抗血小板、降纤、扩容等治疗方案进行治疗^[4]。本研究选取双嘧达莫联合舒血宁治疗超溶栓时间窗急性脑梗死患者,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月武汉市武昌医院收治的 104 例急性脑梗死患者作为研究对象,纳入标准^[5]:①所有患者均符合全国脑血管病会议(1995 年第四届)中制定的关于急性脑梗死的诊断标准;②经头颅 MRI 及 CT 检查确认为首次发病脑梗死;③超出溶栓时间窗,发病 6~72 h 内;④均得到所有患者及家属同意。排除标准:①合并肝肾功能衰竭、呼吸衰竭及肿瘤等严重疾病;②精神异常、认知功能障碍者;③对本次研究中药双嘧达莫、舒血宁过敏者。依据随机数字表法将 104 例患者分为对照组(52 例)和观察组(52 例),其中对照组患者 50~78 岁,平均年龄为(60.26±7.55)岁;男 28 例,女 24 例;发病到就诊时间为 6~52 h;NISS 评分分级:轻度 14 例、中度 29 例、重度 9 例。观察组患者 52~80 岁,平均年龄为(61.08±7.47)岁;男 27 例,女 25 例;发病到就诊时间为 7~54 h;NISS 评分分级:轻度 13 例、中度 31 例、重度 8 例。所有患者一般资料差异无统计学意义,故具有可比性。本研究经笔者所在医院医学伦理会审核批准。

1.2 方法

所有患者予以口服 100 mg 阿司匹林(江苏平光制药有限责任公司,国药准字 H32026317;规格:25 mg×100 s)抗血小板聚集,每天 1 次;30 mg 依达拉奉(南京先声东元制药有限公司,国药准字

H20031342;规格:10 mg×6 支)加入 100 mL 氯化钠注射液(浓度为 0.9%)行静脉滴注,每天 2 次;每晚睡前口服 10 mg 阿托伐他汀(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字 H20093819;规格:20 mg×7 片);30 mg 双嘧达莫加入 250 mL 葡萄糖液(浓度为 5%)行静脉滴注,每天 1 次。观察组在上述治疗的基础上予以 5 mL 舒血宁(山西太原药业有限公司,国药准字 Z14021962,规格:每支 5 mL)注入 300 mL 生理盐水行静脉滴注,每天 1 次,连续治疗 14 d。溶栓完成后 24 h 予以所有患者口服 300 mg·d⁻¹ 的阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078;规格:100 mg×30 片),连续服用 10 d;之后改为 100 mg·d⁻¹,连续服用 80 d,总疗程为 90 d。

1.3 观察指标

①临床疗效;②治疗前后 NIHSS 及 Fugl-Meyer 评分;③治疗前后凝血指标:血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FG)、凝血时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial TT, APTT)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT);④不良反应发生率。

1.4 检测方法及疗效标准

检测方法:治疗完成后给予患者头颅 CT 扫描复查,行肝肾功能、心电图、FG、TT、APTT 及 PT 检查。

疗效标准^[6]:参照相关文献,根据患者临床症状改善程度及 NIHSS 评分下降率评估临床疗效。

①治愈:治疗后患者临床症状均基本消失,相比治疗前,NIHSS 评分下降率≥90%;②显效:治疗后患者临床症状有所改善,相比治疗前,NIHSS 评分下降率在 45.0%~90.0%;③有效:治疗后患者临床症状轻微改善,相比治疗前,NIHSS 评分下降率在 18.0%~45.0%;④无效:治疗后患者临床症状无改善或加重,相比治疗前,NIHSS 评分下降率<18.0%或上升。治疗总有效率=治愈率+显效率+有效率。

采用 NIHSS 评分评定患者神经功能^[7],主要包括:肢体运动能力、脑神经功能、意识状态等,总分为 42 分,分数越高代表神经缺损越严重。

采用 Fugl-Meyer 量表评定患者运动功能^[8],量表总分为 100 分,96~99 分表示患者有轻度运动障碍(IV级);85~95 分表示患者有中度运动障碍(III级);50~84 分表示患者有明显运动障碍(II级);<50 分表示患者有严重运动障碍(I级)。

1.5 统计学方法

本研究中所有统计学资料均录入 SPSS 21.0 专业统计学软件进行分析, NIHSS 及 Fugl-Meyer 评分及凝血指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行 t 检验。临床疗效及不良反应发生率以例数(百分率)表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效的比较

观察组总有效率为 92.31%, 显著高于对照组 (76.92%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.73$, $P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 2 组临床疗效的比较($n=52$)

Tab. 1 Comparison of clinical effects between two groups ($n=52$)

组别	治愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
对照组	15(28.85)	12(23.08)	13(25.00)	12(23.08)	76.92
观察组	26(50.00)	15(28.85)	7(13.46)	4(7.69)	92.31 ¹⁾

注: 与对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后 2 组凝血指标的比较

治疗前 2 组 FG、TT、APTT 及 PT 各凝血指标差异无统计学意义, 治疗后 24 h 及 48 h 观察组 FG 水平显著低于对照组, TT、APTT 及 PT 均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 治疗前后 2 组凝血指标的比较($\bar{x} \pm s$)

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

项目	时间	观察组	对照组	t	P
FG/g·L ⁻¹	治疗前	3.93±0.31	3.95±0.32	0.32	0.75
	治疗后 24 h	2.31±0.55 ¹⁾²⁾	3.42±0.46 ¹⁾	11.16	0.00
	治疗后 48 h	2.26±0.51 ¹⁾²⁾	3.03±0.45 ¹⁾	8.16	0.00
TT/s	治疗前	12.21±3.26	12.16±3.23	0.08	0.94
	治疗后 24 h	18.42±4.11 ¹⁾²⁾	15.07±3.31 ¹⁾	4.58	0.00
	治疗后 48 h	17.38±3.82 ¹⁾²⁾	14.02±2.79 ¹⁾	5.12	0.00
APTT/s	治疗前	29.41±5.65	29.32±5.61	0.08	0.94
	治疗后 24 h	38.55±10.27 ¹⁾²⁾	34.84±7.35 ¹⁾	2.12	0.04
	治疗后 48 h	32.38±6.31 ¹⁾²⁾	29.83±6.02	2.11	0.03
PT/s	治疗前	11.85±1.24	12.03±1.19	4.24	0.00
	治疗后 24 h	17.79±2.23 ¹⁾²⁾	14.58±1.73 ¹⁾	8.20	0.00
	治疗后 48 h	16.02±2.38 ¹⁾²⁾	13.28±1.74	6.70	0.00

注: 与组内治疗前相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组相比, ²⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before treatment in the same group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with control group, ²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 2 组不良反应发生率的比较($n=52$)

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups($n=52$)

组别	心率减慢/例(%)	一过性低血压/例(%)	恶心呕吐/例(%)	皮疹/例(%)	胃肠道出血/例(%)	肝肾功能损害/例(%)	总发生率/%
对照组	3(5.77)	3(5.77)	2(3.85)	3(5.77)	2(3.85)	1(1.92)	26.92
观察组	2(3.85)	2(3.85)	3(5.77)	1(1.92)	0(0.00)	3(5.77)	21.15

2.3 治疗前后 2 组 NIHSS 及 Fugl-Meyer 评分的比较

治疗前 2 组 NIHSS 及 Fugl-Meyer 评分差异无统计学意义, 治疗后观察组 NIHSS 评分显著低于对照组, Fugl-Meyer 评分显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 结果见表 3。

表 3 治疗前后 2 组 NIHSS 及 Fugl-Meyer 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

Tab. 3 Comparison of NIHSS and Fugl-Meyer scores between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, $n=52$)

组别	NIHSS 评分		Fugl-Meyer 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23.18±8.52	15.94±5.42 ¹⁾	24.86±6.35	59.26±5.76 ¹⁾
观察组	22.95±8.31	11.81±4.55 ¹⁾²⁾	24.52±6.48	68.72±5.53 ¹⁾²⁾

注: 与组内治疗前相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组相比, ²⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before treatment in the same group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with control group, ²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 2 组不良反应发生率的比较

治疗期间 2 组均发生心率减慢、恶心呕吐、胃肠出血等不良反应, 2 组不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.47$, $P > 0.05$)。结果见表 4。

3 讨论

急性脑梗死死亡人数在目前导致死亡疾病中位列第二, 也是导致患者残疾的第三大疾病^[9]。由于急性脑梗死致死性及致残性高, 故一直是研究人员探索的热点方向。急性脑梗死是一种血栓炎性疾病, 目前抗血小板治疗主要为二级预防, 抗血小板药物用于神经保护尚存在较多问题待解决, 其中包括缺血后重复给予较高水平剂量的阿司匹林治疗大鼠大脑中动脉缺血模型, 其治疗效果较好, 但增加出血风险^[10]; 阿昔单抗能够阻止血小板活化最终途径, 但是该药物在脑梗死出血过度的研究中疗效欠佳^[11]。对血小板激活及黏附事件采取早期选择性阻断措施, 可能对实验性卒中模型中的梗死面积及神经功能评分产生积极作用, 而到目前为止未开发出有效治疗药物, 对于超出脑梗死急性溶栓时间窗的患者, 目前治疗方案尚未达成共识。

目前脑梗死的治疗强调极早期治疗, 力争在治疗时间窗内有效挽救缺血半暗带脑组织, 恢复其血流供应而又不导致严重的缺血再灌注损伤^[12], 而对

于超出溶栓时间窗患者,主张抗血小板治疗。阿司匹林是强效抗血小板药物,可发挥抗血小板聚集作用。但规则服用阿司匹林的患者再发脑梗死的机率仍很高,考虑为阿司匹林抑制血小板聚集的方式为阻断环氧化酶途径,而血小板仍旧可以通过花生四烯酸脂氧化酶代谢途径进行活化、聚集,形成血栓^[13]。舒血宁具有疏通脉络、益气健脑的功效,被用于治疗出血性脑梗死,可有效减少患者梗死面积。

体外研究^[14]显示,黄酮苷在短时间内改善高血液黏稠度小鼠模型的血液流变学指标,对小鼠血液黏稠度的降低起促进作用,此外还能恢复红细胞变形能力,进一步改善循环。有研究^[15]指出,舒血宁体外注射后,患者脑血管痉挛得到缓解,血液循环得到一定改善,在超溶栓时间窗的脑梗死患者中具有一定治疗价值。

双嘧达莫具有扩血管及抗血小板的双重作用,其主要治疗机制为抑制体内磷酸二酯酶活性,增加腺苷环化酶活性进而使血小板内环磷酸腺苷水平增加,黏附作用降低^[16];此外双嘧达莫还能抑制细胞对腺苷的降解及摄取,对腺苷扩血管作用有一定加强,抑制血栓素 A₂(TXA₂)形成,同时增强前列腺素-2(PEG-2)作用^[16],进而促进血管扩张。本研究采用双嘧达莫联合舒血宁治疗超溶栓时间窗急性脑梗死患者,结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,经 χ^2 检验,差异具有统计学意义;观察组 FG 水平显著低于对照组,TT、APTT 及 PT 均显著高于对照组,经 t 检验,差异具有统计学意义,说明舒血宁联合双嘧达莫具有对超溶栓时间窗脑梗死患者血液流变学指标的改善作用,且效果优于常规对症治疗。笔者分析原因认为双嘧达莫可扩张血管,从而调节脑梗死患者血管张力及血流动力学。此外双嘧达莫联合舒血宁发挥改善微循环的作用,从而减少“盗血现象”。本研究结果还显示,观察组治疗后 NIHSS 评分显著低于对照组,Fugl-Meyer 评分显著高于对照组,提示联合用药后保护了患者神经功能,同时改善患者运动功能,笔者分析原因认为双嘧达莫联合舒血宁可有效改善脑梗死患者血液流变学,清除自由基,从而发挥改善患者神经功能及运动功能作用。本研究结果显示,2 组不良反应差异无统计学意义,说明联合用药不增加用药风险。

综上所述,双嘧达莫联合舒血宁治疗超溶栓时间窗急性脑梗死患者效果优于常规对症治疗,

可改善患者血液流变学指标,保护患者神经功能及运动功能,且具有较高的安全性,值得临床推广使用。

REFERENCES

- [1] 马行,朱晓临. 高血糖对脑梗死患者预后影响的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2017(10): 714-715.
- [2] 何木良,植汉兴,钟向球,等. 老年急性脑梗死的危险因素分析[J]. 老年医学与保健, 2017, 23(3): 201-202.
- [3] FU X H. Research on therapeutic effect of application of batroxobin combined with ginkgo-damole for acute cerebral infarction [J]. China Continuing Med Educ(中国继续医学教育), 2016, 8(7): 152-153.
- [4] WANG Y, DAI D W, FAN Y W, et al. Research progress of acute ischemic stroke treated with thrombolytic [J]. Prog Mod Biomed(现代生物医学进展), 2017, 17(26): 5194-5196, 5047.
- [5] 高跃强. 银杏达莫联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效及其对患者炎症因子的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(1): 93-94.
- [6] LU Y N, WU Y H, LIN L M. Efficacy of the national institutes of health stroke scale in evaluation of acute ischemic stroke patients [J]. Foreign Med Sci Geriatr(国际老年医学杂志), 2017, 38(3): 131-132, F0003.
- [7] 曹志勇,丁妹,凌卓敏,等. 尤瑞克林治疗超出溶栓时间窗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(2): 239-241.
- [8] ZHANG J P, ZHAO G, CHEN J, et al. Effect of Yiqi-Huoxue decoction in combination with rehabilitation therapy on motor function and surface electromyography in convalescence of cerebral infarction [J]. Int J Tradit Chin Med(国际中医中药杂志), 2018, 40(11): 1029-1032.
- [9] ZHANG Y J, GUO D D, XIA L C, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on serum mTOR and tau protein levels in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(6): 908-911.
- [10] TARANTINO E, AMADIO P, SQUELLERIO I, et al. Role of thromboxane-dependent platelet activation in venous thrombosis: Aspirin effects in mouse model [J]. Pharmacol Res, 2016(107): 415-425.
- [11] 杜杰. 脑活素联合阿昔单抗对缺血性脑卒中患者认知功能恢复的影响[J]. 河北医药, 2017, 39(6): 868-870.
- [12] DU W, FAN B Y. Clinical efficacy of early intervention of comprehensive in treating acute cerebral infarction [J]. J Hebei Nat Sci(河北医学), 2016, 22(9): 1460-1462.
- [13] LIANG Q Q, ZHANG Q, LI L, et al. Clinical trial of aspirin combined with clopidogrel in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2016, 32(16): 1446-1448, 1467.
- [14] HE C J. Clinical efficacy of aspirin enteric-coated tablets combined with dipyridamole in the treatment of cerebral thrombosis [J]. Clin Lab J Electron Ed[临床检验杂志(电子版)], 2017, 6(2): 163-164.
- [15] 俞浩,张孝林,熊友谊,等. 滁菊总黄酮和白背三七总黄酮配伍对糖尿病血瘀证大鼠血糖及血液流变学的影响[J]. 中成药, 2014, 36(4): 830-834.
- [16] ZHANG S J, SONG Y N, LI N K, et al. Risk factors for aspirin resistance in patients with acute cerebral infarction [J]. Shandong Med J(山东医药), 2016, 56(15): 62-64.

收稿日期: 2019-05-22

(本文责编: 李艳芳)