

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.020

❖ 临床研究 ❖

曲克芦丁脑蛋白水解物联合 rt-PA 治疗急性脑梗死的疗效研究

董芬芬¹, 刘婷¹, 张小静²

(1. 商洛市中心医院神经内科, 陕西 商洛 726000; 2. 宝鸡高新医院神经内科, 陕西 宝鸡 721000)

【摘要】目的: 探究曲克芦丁脑蛋白水解物联合重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 治疗急性脑梗死的疗效。**方法:** 选取 193 例急性脑梗死患者为研究对象, 按照治疗方式不同分组, 接受曲克芦丁脑蛋白水解物联合 rt-PA 治疗的患者为观察组 ($n=98$), 接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的患者为对照组 ($n=95$)。比较两组患者治疗期间的死亡情况和药物不良反应发生情况; 治疗前和治疗后的脑血流动力学指标、脑血流灌注 [脑血流容积 (CBV)、脑血流量 (CBF)、平均通过时间 (MTT)]、血清因子水平和预后效果 [美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、改良 Rankin 量表 (mRS)]。**结果:** 在治疗期间, 两组患者的药物不良反应发生率无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗后, 两组患者的脑血流动力学指标、CBV、CBF 和血清因子水平均提高, 且观察组高于对照组 ($P<0.05$); MTT、NIHSS 和 mRS 值均较治疗前下降, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$)。**结论:** 采用曲克芦丁脑蛋白水解物联合 rt-PA 治疗急性脑梗死具有较好的疗效, 能改善患者脑血流动力学指标, 使脑组织血流灌注水平和血清因子水平恢复, 提高预后效果。

【关键词】 曲克芦丁脑蛋白水解物; rt-PA 治疗; 急性脑梗死; 脑血流灌注; 血清 sFas; sFasL

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A

Efficacy of troxerutin cerebroprotein hydrolysate combined with rt-PA in treating acute cerebral infarction

DONG Fen-fen¹, LIU Ting¹, ZHANG Xiao-jing²

(Department of Neurology, 1. Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000; 2. Baoji High-Tech Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy of troxerutin cerebroprotein hydrolysate combined with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods:** 193 patients with acute cerebral infarction were selected as the research subjects, and divided into two groups according to the different treatment methods. 98 patients who received troxerutin cerebroprotein hydrolysate combined with rt-PA were selected as observation group, and 95 patients who underwent rt-PA intravenous thrombolysis were collected and included in control group. The death status and adverse drug reactions during treatment, cerebral hemodynamic indicators, cerebral blood perfusion [cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), mean transit time (MTT)], serum factors and prognosis effect [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, modified Rankin Scale (mRS)] before and after treatment were compared between the two groups of patients. **Results:** During treatment, there were no obvious differences in the adverse drug reactions between both groups ($P>0.05$). The cerebral hemodynamic indicators, CBV, CBF and serum factors in the two groups after treatment were enhanced compared with those before treatment, and the above indicators in observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). MTT, NIHSS score and mRS score were reduced compared to before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Troxerutin cerebroprotein hydrolysate combined with rt-PA has a good efficacy in the treatment of acute cerebral infarction, and it can improve the recovery of cerebral hemodynamics, cerebral blood perfusion and serum factors, and enhance the prognosis effect.

【Key words】 Troxerutin cerebroprotein hydrolysate; rt-PA therapy; Acute cerebral infarction; Cerebral blood perfusion; Serum sFas; sFasL

急性脑梗死 (acute cerebral infarct, ACI) 是一种常见且严重的中枢神经系统疾病, 由于脑血管突然

发生阻塞, 导致脑部供血不足, 病死率为 5% ~ 15%^[1]。随着现代医学技术的发展, 早期溶栓治疗

基金项目: 西安市科技计划项目 [2017118SF/YX012(3)]

作者简介: 董芬芬 (1990 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: wyf20200518@163.com

通讯作者: 张小静。E-mail: 164945100@qq.com

已成为 ACI 患者恢复的一种有效方案^[2]。与传统的治疗方式相比,早期溶栓治疗不但能够降低患者的病死率,患者的生活质量和功能恢复也可以得到有效提高。重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant human tissue-type plasminogen, rt-PA) 作为常用的溶栓剂,在使用过程中可能会增加脑出血的风险^[3],在临床应用中具有一定的局限性。而曲克芦丁脑蛋白水解物的出现,为预防血栓形成提供一种创新的解决方案,其独特之处在于它来源于天然动植物,通过提取、分离和纯化等工艺,获得的曲克芦丁脑蛋白水解物富含多种活性成分,这些成分能在机体内发挥独特的生物学效应。研究^[4]表明,该物质有抑制血小板聚集的能力,可预防血栓形成。目前,有关曲克芦丁脑蛋白水解物联合 rt-PA 治疗 ACI 的研究报道鲜少。因此,本研究探究曲克芦丁脑蛋白水解物联合 rt-PA 治疗 ACI 的疗效及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 4 月至 2023 年 6 月商洛市中心医院收治的 193 例急性脑梗死患者为研究对象。按照治疗方式不同分组,接受曲克芦丁脑蛋白水解物联合 rt-PA 治疗的患者为观察组 ($n = 98$);接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的患者为对照组 ($n = 95$)。纳入标准:(1)符合诊断标准^[5],经 CT/MRI 检测诊断为 ACI 患者;(2)45 ~ 75 岁;(3)无溶栓禁忌证;(4)初次发病,资料完整。排除标准:(1)既往脑出血史;(2)心、肝、肾、肺等功能障碍;(3)严重精神障碍者;(4)依从性差。本研究获得医院伦理委员会审查,患者家属均签署知情同意书。两组患者一般资料无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	平均年龄 (岁)	平均病程 (h)	脑梗死部位			
			脑叶	基底节	侧脑室	其他
观察组 ($n = 98$)	60.2 ± 25.51	2.71 ± 0.59	24(24.5)	40(40.8)	28(28.6)	6(6.1)
对照组 ($n = 95$)	59.9 ± 86.01	2.68 ± 0.63	19(20.0)	34(35.8)	32(33.7)	10(10.5)
χ^2 值	0.289	0.342	0.562	0.516	0.515	1.231
P 值	0.773	0.733	0.454	0.473	0.473	0.267

1.2 方法

1.2.1 常规治疗 在所有患者接受吸氧、营养神经、改善循环等常规治疗的基础上,同时使用他汀类药物。然后进行纠正治疗,包括水电解质平衡和血压控制,并进行影像学检查。溶栓后 24 h 进行头颅 CT 检查,结果显示若无出血,在此基础上进行抗血小板聚集和活血化瘀药物治疗。

1.2.2 对照组 采用 rt-PA 静脉溶栓治疗^[6]。静脉

滴注 rt-PA (勃林格殷格翰药业有限公司),剂量 0.9 mg/kg,1 min 内静脉注射 10%,其余持续静脉滴注 1 h。待滴注完毕,进行颅脑 CT 检查,若 24 h 内无出血征象,持续 1 周口服阿司匹林 300 mg/d,之后剂量降低为 100 mg/d,口服 1 周。

1.2.3 观察组 在对照组治疗基础上再予以曲克芦丁脑蛋白水解物(吉林四环制药有限公司)静脉滴注,1 次/d,每次 4 ~ 10 mL,稀释到 200 ~ 500 mL 的生理盐水中使用,连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 死亡情况及药物不良反应 针对两组患者的死亡情况和治疗期间药物不良反应进行记录,其中,药物不良反应多集中在皮肤瘙痒、胃肠不适、出血和心率失常等方面。

1.3.2 脑血流动力学指标 于治疗前后,采用超声经颅多普勒血流分析仪(京械注准 20152070181,北京悦琦创通科技有限公司)检测颅内血流,包括平均血流速度 (V_m)、舒张末期血流速度 (V_d)、收缩期峰值血流速度 (V_p)。

1.3.3 脑血流灌注 于治疗前后进行脑灌注 CT 检查,包括脑血流容积 (CBV)、脑血流量 (CBF)、平均通过时间 (MTT)。

1.3.4 血清因子水平 于治疗前后取患者 5 mL 空腹静脉血,将采集到的血液样本进行离心,以分离血浆和细胞成分,并采用酶联免疫吸附法检测血清中的可溶性 Fas (soluble fas, sFas) 和可溶性 Fas 配体 (soluble fas ligand, sFasL) 水平。

1.3.5 预后效果 于治疗前后,采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分^[7] 和改良 Rankin 量表 (mRS)^[8] 评估两组患者预后效果。NIHSS 分值 0 ~ 42 分, mRS 分值 0 ~ 6 分,均是分值越高表示预后效果越差。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。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 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者药物不良反应比较

治疗后,两组患者药物不良反应率无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者脑血流动力学指标比较

治疗后,两组患者的 V_m 、 V_d 和 V_p 均较治疗前提高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。

见表 3。

2.3 两组患者脑血流灌注比较

治疗后,两组患者的 CBV 和 CBF 均提高,且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); MTT 均下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者药物不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	皮肤瘙痒	胃肠不适	出血	心率失常	合计
观察组 ($n=98$)	1(1.02)	2(2.04)	4(4.08)	2(2.04)	9(9.18)
对照组 ($n=95$)	2(2.10)	3(3.16)	6(6.32)	4(4.21)	15(15.79)
χ^2 值	-	-	0.490	-	1.933
P 值	0.617	0.679	0.484	0.440	0.164

“-”为 Fisher 精确概率检验。

表 3 两组患者脑血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s, \text{cm/s}$)

组别	V_m		V_d		V_p	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=98$)	23.51 ± 2.37	32.47 ± 3.14 *	23.16 ± 2.31	28.18 ± 2.42 *	35.25 ± 4.35	54.59 ± 5.25 *
对照组 ($n=95$)	23.49 ± 2.41	28.59 ± 3.20 *	23.14 ± 2.27	25.83 ± 2.46 *	35.32 ± 4.38	47.98 ± 5.23 *
t 值	0.058	8.502	0.061	6.689	0.111	8.761
P 值	0.953	<0.001	0.952	<0.001	0.911	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组患者脑血流灌注比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CBV (mL/100 mg)		CBF (mL/100 mg)		MTT (s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=98$)	1.41 ± 0.24	2.77 ± 0.15 *	16.56 ± 2.11	23.81 ± 2.19 *	11.12 ± 1.35	6.59 ± 1.41 *
对照组 ($n=95$)	1.42 ± 0.19	2.59 ± 0.23 *	16.60 ± 2.17	21.53 ± 2.26 *	11.09 ± 1.38	8.63 ± 1.50 *
t 值	0.320	6.459	0.129	7.118	0.152	9.738
P 值	0.749	<0.001	0.896	<0.001	0.879	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者血清因子水平比较

治疗后,两组患者血清 sFas 和 sFasL 水平均提高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者血清 sFas、sFasL 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	sFas		sFasL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=98$)	1 215.81 ± 184.21	1 589.39 ± 171.15 *	1 002.39 ± 198.15	1 663.83 ± 200.32 *
对照组 ($n=95$)	1 217.82 ± 182.19	1 437.37 ± 179.23 *	1 007.37 ± 194.23	1 543.58 ± 198.26 *
t 值	0.076	6.027	0.176	4.190
P 值	0.939	<0.001	0.860	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组患者预后效果比较

治疗后,两组患者的 NIHSS 和 mRS 分值均较治疗前下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者预后效果比较 ($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	NIHSS		mRS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=98$)	24.16 ± 1.21	7.77 ± 0.95 *	3.56 ± 0.61	1.21 ± 0.19 *
对照组 ($n=95$)	24.23 ± 1.19	8.59 ± 0.93 *	3.60 ± 0.57	1.35 ± 0.26 *
t 值	0.405	6.057	0.470	4.280
P 值	0.686	<0.001	0.638	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

3 讨论

通过联合使用不同类型的药物配合溶栓剂,利

用它们各自的优势,提高溶栓效果,并同时减少脑出血的风险。聂亚蒙等^[9]证实,采用依达拉奉右苄醇联合 rt-PA 治疗超早期 ACI,能够有效的改善患者的预后情况,具有较好的临床疗效。李海涛等^[10]将尤瑞克林联合 rt-PA 作为一种创新疗法也已证实它能够有效减轻患者的神经功能症状,并降低病情的严重程度。

急性脑梗死发生时,由于血栓形成或血管破裂,导致脑血流受阻或减少,进而引发神经元缺氧和死亡^[11]。本研究发现,曲克芦丁脑蛋白水解物和 rt-PA 联合治疗后患者在改善脑血流动力学指标和脑血流灌注方面表现出明显优势,两者联合治疗能够通过促进脑血流量的增加和改善脑血流速度,促进血液在脑部的灌注,提高脑组织的供氧和供能水平。分析其原因可能是:rt-PA 是一种经典的血栓溶解剂,通过促进血栓的溶解,可以迅速恢复阻塞的脑血管通畅性,从而改善脑部血液供应,但使用 rt-PA 可能存在短时间内治疗效果不稳定,再次形成血栓^[12]。近年来研究^[13]表明,曲克芦丁脑蛋白水解物被证明具有抗氧化、抗血小板聚集、抗凝血作用和神经保护作用,这意味着它可以在脑梗死发作后阻止血小板聚集和血栓形成。同时,曲克芦丁脑蛋白水解物的抗炎、抗氧化等作用也可以减轻脑组织的炎症反应,改善脑血管的功能和微循环的血液流动^[14]。

sFas 和 sFasL 是两种与凋亡(细胞死亡)相关的

蛋白质,在炎症和损伤过程中发挥重要的调节作用,脑细胞分泌的 sFas 与 sFasL 结合,阻止 sFasL 传递的细胞凋亡信号,从而达到抑制细胞凋亡的作用^[15]。本研究还发现,曲克芦丁脑蛋白水解物和 rt-PA 联合治疗可以提高血清中的 sFas 和 sFasL 水平,对神经细胞的保护作用进一步加强。这可能是曲克芦丁脑蛋白水解物含有丰富的活性成分,可以通过调节免疫反应来提高 sFas 和 sFasL 水平,抑制免疫系统的过度活化,降低炎症反应,从而减轻疾病对机体的损伤^[16]。同时,rt-PA 促进血管的通畅,提高局部血液循环,从而增加神经细胞的氧供和营养供应^[17]。

此外,曲克芦丁脑蛋白水解物和 rt-PA 联合治疗 ACI 还具有较好的预后效果和良好的安全性,这是因为曲克芦丁脑蛋白水解物的主要成分是曲克芦丁和脑蛋白水解物,曲克芦丁是一种天然植物提取物,被广泛用于治疗心血管疾病、改善脑功能和抗氧化,而脑蛋白水解物则是从动物脑组织中提取的,富含多种氨基酸和营养物质,具有促进脑细胞再生和修复的作用,副作用较少^[18],患者更容易接受并忍受治疗过程。而 rt-PA 在合适的剂量和时间窗口内使用,也可以有效减少溶栓治疗所引发的出血风险^[19]。

综上,针对急性脑梗死的治疗,曲克芦丁脑蛋白水解物和 rt-PA 联合应用是一种有效的治疗方法,能够提高治疗的疗效和患者的康复程度。

参考文献

[1] 王红丽,汪晶晶. 血浆 β -TG、PF4 和外周血 S-100B 蛋白在急性脑梗死患者中的表达及临床意义[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 7(6): 93-99.

[2] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378(1): 11-21.

[3] Deguchi I, Tanahashi N, Takao M. Clinical study of intravenous, low-dose recombinant tissue plasminogen activator for acute cerebral infarction: comparison of treatment within 3 hours versus 3-4.5 hours [J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018, 27(4): 1033-1040.

[4] Zhao H, Liu Y, Zeng J, et al. Troxerutin cerebroprotein hydrolysate injection ameliorates neurovascular injury induced by traumatic brain injury - via endothelial nitric oxide synthase pathway regulation [J]. The International Journal of Neuroscience, 2018, 128(12): 1118-1127.

[5] 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.

[6] 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中共识专家组. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识 (2012 版) [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(12): 1006-1010.

[7] Runde D. Calculated Decisions: NIH stroke scale/score (NIHSS) [J]. Emergency Medicine Practice, 2020, 22(7): CD6-CD7.

[8] 刘爱芹,岳冬雪,张津溶,等. 不同 mRS 评分的急性缺血性脑卒中患者血清 PTX3、GAL3、Npt 水平 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4617-4619.

[9] 聂亚蒙,张小强,冯鹏展,等. 依达拉奉右莰醇联合 rt-PA 静脉溶栓治疗超早期急性脑梗死的疗效及对预后的影响 [J]. 天津医药, 2023, 51(7): 766-771.

[10] 李海涛,张永强,孟令弟. 尤瑞克林联合静脉溶栓剂对急性脑梗死患者治疗效果及血清学指标的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(2): 169-172.

[11] Li XX, Liu SH, Zhuang SJ, et al. Effects of intravenous thrombolysis with alteplase combined with edaravone on cerebral hemodynamics and T lymphocyte level in patients with acute cerebral infarction [J]. Medicine, 2020, 99(50): e23414.

[12] Sun F, Liu H, Fu HX, et al. Comparative study of intravenous thrombolysis with rt-PA and urokinase for patients with acute cerebral infarction [J]. The Journal of International Medical Research, 2020, 48(5): 300060519895352.

[13] 曾志,何亮,杨雪梅. 醒脑静注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗老年脑卒中并发意识障碍的疗效及机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(9): 67-71.

[14] Ma W, Wang S, Liu X, et al. Protective effect of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection on cerebral ischemia through inhibition of oxidative stress and promotion of angiogenesis in rats [J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(4): 3148-3158.

[15] Sergeeva SP, Savin AA, Litvitsky PF, et al. Neurohumoral response and Fas-ligand-induced apoptosis in peripheral blood of patients with acute ischemic stroke [J]. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S S Korsakova, 2020, 120(6): 57-63.

[16] 张克飞,王兵. 曲克芦丁脑蛋白水解物联合多奈哌齐对老年帕金森病人免疫功能及神经功能的影响 [J]. 实用老年医学, 2019, 33(12): 1221, 1225, 1222-1224.

[17] Sui R, Zang L, Bai Y. Administration of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating caspase molecules [J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2019, 15: 2345-2352.

[18] 刘利,张桂香,夏武,等. 曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗颅脑损伤患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(23): 3896-3899.

[19] Liu L, Luo GQ, Liu Q, et al. Hemorrhagic risk factors after rt PA thrombolysis in acute cerebral infarction [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2023, 27(12): 5542-5551.

(收稿日期:2023-12-06

修回日期:2024-01-24)