

尼麦角林与吡啶布芬联合应用治疗急性脑梗死的效果研究

张娜, 杨彩芹, 王颖

(南京医科大学附属淮安第一医院药学部, 江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的 研究尼麦角林与吡啶布芬联合应用治疗急性脑梗死的效果。方法 选择南京医科大学附属淮安第一医院收治的急性脑梗死患者122例,以随机数字表法分成研究组($n=61$)与对照组($n=61$)。2组均接受基础治疗,对照组在此基础上给予吡啶布芬治疗,研究组在对照组的基础上给予尼麦角林治疗。2组均治疗14 d。比较2组美国国立卫生研究所卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分、临床疗效、血清心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP)、 β -肌动蛋白(β -actin)、胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor-1, IGF-1)水平、血浆比黏度、全血比高切黏度、血浆纤维蛋白原、全血比低切黏度及安全性。结果 治疗后,2组 NIHSS 评分、mRS 评分均降低,研究组低于对照组($P<0.05$)。研究组总有效率(91.80%)比对照组(77.05%)高($P<0.05$)。治疗后,2组血清 H-FABP、 β -actin 水平均降低,研究组低于对照组($P<0.05$);治疗后,2组血清 IGF-1 水平均升高,研究组高于对照组($P<0.05$)。治疗后,2组血浆比黏度、全血比高切黏度、血浆纤维蛋白原及全血比低切黏度均降低,研究组低于对照组($P<0.05$)。2组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 尼麦角林与吡啶布芬联合应用治疗急性脑梗死效果确切,可改善患者神经功能、血清生化指标及血液流变学,且不良反应少。

[关键词] 脑梗死;尼麦角林;吡啶布芬 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.004

[中图分类号] R743.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)09-1007-05

Effect of niergoline combined with indobufen in the treatment of acute cerebral infarction

ZHANG Na, YANG Cai-qin, WANG Ying

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Huaian, Nanjing Medical University, Jiangsu Province, Huaian 223300, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of niergoline combined with indobufen in the treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 122 patients with ACI admitted to the First Affiliated Hospital of Huaian were selected and divided into research group ($n=61$) and control group ($n=61$) by random number table method. Both groups received basic treatment, the control group was additionally given indobufen, and the research group was additionally given niergoline. Both groups were treated for 14 d. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Modified Rankin Scale (mRS) score, clinical efficacy, serum levels of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), β -actin (β -actin), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), plasma specific viscosity, whole blood high shear viscosity, plasma fibrinogen, whole blood low shear viscosity and safety of the two groups were compared. **Results** After treatment, both groups showed a decrease in NIHSS scores and mRS scores, with the research group being lower than the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the research group (91.80%)

[收稿日期]2023-06-29

[基金项目]江苏省自然科学基金(BK20191212)

[作者简介]张娜(1986-),女,江苏淮安人,南京医科大学附属淮安第一医院药剂师,理学学士,从事药理学方面研究。

was higher than that of the control group (77.05%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum H-FABP and β -actin in both groups decreased, with the research group being lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IGF-1 levels in both groups increased, with the research group being higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups showed a decrease in plasma specific viscosity, whole blood high shear viscosity, plasma fibrinogen, and whole blood low shear viscosity, with the research group being lower than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Niergoline combined with indobuprofen is effective in the treatment of ACI, and can improve the neurological function, serum biochemical indexes and hemorheology, and has few adverse reactions.

[Key words] brain infarction; nicergoline; indobuprofen

急性脑梗死为一种临床上常见的脑血管疾病,其致死率、致残率、发病率均较高,严重威胁患者的生命健康^[1]。临床上目前处理急性脑梗死强调“早期预防再发、早期康复及早期诊治”,近年来为保证急性脑梗死的诊疗行为规范,国内已前后发表多项共识与指南^[2-3]。抗血小板药物为治疗急性脑梗死患者的基石,临床研究^[4]指出,吲哚布芬为临床上常见的抗血小板聚集药物,其可通过影响花生四烯酸代谢和抑制多种血小板因子释放来改变血小板功能、发挥抗血小板聚集作用。已有研究^[5]证实,吲哚布芬可改善急性脑梗死患者的神经功能,减轻炎症损伤,但其单独作用恢复患者脑功能的效果有限。尼麦角林是一种麦角生物碱衍生物,其可增强脑部新陈代谢与神经递质转化,有助于恢复脑部神经功能,其目前已广泛应用于血管性痴呆、急性脑梗死等多种脑血管疾病^[6]。目前,尼麦角林与吲哚布芬联合治疗急性脑梗死的效果如何尚不清楚,且二者联合对脑内神经损伤的相关血清学指标的影响仍需进

一步探讨,鉴于此,本研究期望为增强急性脑梗死患者临床疗效提供一定的科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年7月—2022年9月医院收治的急性脑梗死患者122例,以随机数字表法分成研究组($n=61$)与对照组($n=61$)。2组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。纳入标准:①符合急性脑梗死的诊断标准^[2];②发病至入院时间 ≤ 48 h;③吞咽功能正常;④均签署知情同意书。排除标准:①有血液系统疾病或出血倾向者;②肝肾功能严重障碍者;③大面积脑梗死或出血性脑梗死深度昏迷者;④对本研究药物过敏者;⑤合并严重高血压(收缩压 > 200 mmHg)(1 mmHg=0.133 kPa);⑥患有高尿酸血症或有痛风史;⑦合并恶性肿瘤者。

本研究经医院医学伦理委员会批准。

表1 2组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

($n=61$)

组别	性别(例数)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病至入院时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	合并基础疾病(例数)			
	男性	女性			高血压	血脂异常	糖尿病	冠心病
对照组	35	26	65.73 \pm 10.35	21.82 \pm 4.65	33	20	15	12
研究组	38	23	64.21 \pm 10.67	21.23 \pm 4.89	36	22	12	10
χ^2/t 值	0.307		0.799	0.683	0.300	0.162	0.453	0.232
P 值	0.580		0.426	0.496	0.584	0.687	0.501	0.630

1.2 治疗方法 入院后,2组均接受营养支持、改善微循环、控制血压等基础治疗。对照组在此基础上另给予吲哚布芬治疗。口服吲哚布芬片(国药准字H20163311,杭州中美华东制药有限公司,规格为200 mg/片),每次100 mg,1次/d。研究组在对照组的基础上另给予尼麦角林治疗。口服尼麦角林片(国药准字H20054470,辉瑞制药有限公司,规格

为5 mg/片),每次5 mg或10 mg,3次/d。2组均治疗14 d。

1.3 观察指标 ①比较2组神经功能:采用美国国立卫生研究所卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)^[7]评估2组神经功能损伤情况,包括感觉、运动、意识等方面,分值0~42分,分值越低代表患者神经损伤程度越轻。采用改

良 Rankin 量表 (Modified Rankin Scale, mRS)^[8] 评估 2 组神经功能恢复情况, 分值 0~6 分, 患者死亡记为 6 分, 患者生活可完全自理记为 0 分。分别于前后进行评估。②比较 2 组临床疗效: 治疗后评估 2 组临床疗效, 病残程度 0 级, NIHSS 评分降低 91%~100% 记为基本痊愈; NIHSS 评分降低 46%~<91%, 病残程度 1~3 级记为显著进步; NIHSS 评分降低 18%~<46% 记为进步; NIHSS 评分降低 17%~<18% 记为无变化; NIHSS 评分降低 <17% 记为恶化。总有效率为进步、显著进步及基本痊愈占比之和^[2]。③比较 2 组血清学指标: 治疗前后分别抽取患者 4~5 mL 空腹静脉血, 离心血清(半径为 10 cm, 转速为 3 000 r/min, 时间为 15 min), 通过 KZ4GC-911 型放射免疫分析仪(北京海富达科技有限公司)测定血清心型脂肪酸结合蛋白 (heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP)、 β -肌动蛋白(β -actin)及胰岛素样生长因子 1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 水平, 通过放射免疫分析法测定, 由上海晶抗生物工程有限公司提供试剂盒。④比较 2 组血液流变学: 分别于治疗前后采集患者 3 mL 空腹静脉血, 通过式 KT67-LG-R-80C 型血液黏度仪(北京海富达科技有限公司)测定血浆比黏度、全血比高切黏度、血浆纤维蛋白原及全血比低切黏度。⑤比较 2 组安全性: 记录

皮疹、恶心、头痛等不良反应。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。计量资料的比较采用独立样本 t 检验和配对 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组神经功能的比较 治疗前, 2 组 NIHSS 评分、mRS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 NIHSS 评分、mRS 评分较治疗前均降低, 研究组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组神经功能比较

Table 2 Comparison of neurological function between the two groups

($n=61, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	NIHSS 评分		mRS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	18.45 \pm 3.51	13.06 \pm 2.34*	2.43 \pm 0.35	1.35 \pm 0.26*
研究组	19.17 \pm 3.25	7.62 \pm 1.78*	2.39 \pm 0.40	0.72 \pm 0.14*
t 值	1.176	14.451	0.588	16.663
P 值	0.242	<0.001	0.558	<0.001

* P 值 < 0.05 与治疗前比较 (配对 t 检验)

2.2 2 组临床疗效比较 研究组总有效率 (91.80%) 比对照组 (77.05%) 高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups

($n=61$, 例数, %)

组别	恶化	无变化	进步	显著进步	基本痊愈	总有效率
对照组	2(3.28)	12(19.67)	10(16.39)	17(27.87)	20(32.79)	47(77.05)
研究组	0(0.00)	5(8.20)	11(18.03)	20(32.79)	25(40.98)	56(91.80)
χ^2 值						5.052
P 值						0.025

2.3 2 组血清学指标比较 治疗前, 2 组血清 H-FABP、 β -actin 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组血清 H-FABP、 β -actin 水平较治

疗前均降低, 研究组低于对照组, 2 组血清 IGF-1 水平较治疗前均升高, 研究组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组血清学指标比较

Table 4 Comparison of serological indexes between the two groups

($n=61, \bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	H-FABP		β -actin		IGF-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	163.25 \pm 21.37	96.87 \pm 10.23*	11.96 \pm 3.39	5.78 \pm 1.62*	29.82 \pm 4.75	90.05 \pm 9.17*
研究组	160.04 \pm 20.78	85.12 \pm 8.29*	11.71 \pm 3.48	4.03 \pm 0.75*	29.24 \pm 4.43	99.72 \pm 11.85*
t 值	0.841	6.970	0.402	7.656	0.697	5.040
P 值	0.402	<0.001	0.688	<0.001	0.487	<0.001

* P 值 < 0.05 与治疗前比较 (配对 t 检验)

2.4 2 组血液流变学比较 治疗前, 2 组血浆比黏度、全血比高切黏度、血浆纤维蛋白原及全血比低切

黏度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组血浆比黏度、全血比高切黏度、血浆纤维蛋白原及

全血比低切黏度较治疗前均降低, 研究组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组血液流变学比较

Table 5 Comparison of hemorheology between the two groups

($n = 61, \bar{x} \pm s$)

组别	血浆比黏度(mPa·s)		全血比高切黏度(mPa·s)		血浆纤维蛋白原(g/L)		全血比低切黏度(mPa·s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.95±0.32	1.67±0.24*	7.85±1.72	6.82±1.32*	4.89±1.34	3.92±0.83*	13.38±2.74	11.24±1.78*
研究组	1.91±0.30	1.45±0.19*	7.61±1.76	5.03±0.75*	4.62±1.39	3.04±0.50*	13.57±2.48	9.06±1.37*
<i>t</i> 值	0.712	5.613	0.762	9.209	1.092	7.093	0.402	7.580
<i>P</i> 值	0.478	<0.001	0.448	<0.001	0.277	<0.001	0.689	<0.001

* *P* 值<0.05 与治疗前比较(配对 *t* 检验)

2.5 2 组安全性比较 2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 2 组安全性比较

Table 6 Comparison of safety between the two groups

($n = 61, \text{例数, \%}$)

组别	皮疹	恶心	头痛	总发生率
对照组	1(1.64)	2(3.28)	1(1.64)	4(6.56)
研究组	2(3.28)	2(3.28)	2(3.28)	6(9.84)
χ^2 值				0.436
<i>P</i> 值				0.509

3 讨论

相关研究^[9]指出, 吸烟、血脂异常、高血压、心房颤动、糖尿病等均为急性脑梗死的危险因素。脑梗死目前的诊疗流程具有标准化、规范化等特点, 其中急性期脑梗死的救治原则一般包括并发症的处理与预防、特异性治疗(神经保护、服用他汀类药物、改善脑血循环等)、一般处理等, 旨在减少残疾率、迅速稳定患者病情、降低病死率与复发率^[10]。临床研究^[11]指出, 血小板功能异常与急性脑梗死的发生发展密切相关, 故抗血小板治疗为改善急性脑梗死患者脑循环的重要途径。吲哚布芬属常用抗血小板药物, 可抑制血小板环氧化物酶 2 的活性, 能够反向抑制血小板聚集, 降低血小板权重及比率, 能够明显降低脑梗死面积, 但其单独作用效果仍难以满足部分患者的需求。因此, 寻求一种安全有效的药物用于辅助吲哚布芬治疗急性脑梗死具有重要的临床意义。

本研究结果显示, 治疗后, 研究组 NIHSS 评分、mRS 评分更低, 研究组总有效率(91.80%)比对照组(77.05%)高, 尼麦角林与吲哚布芬联合应用治疗急性脑梗死疗效显著, 可改善患者的神经功能, 可能因为尼麦角林、吲哚布芬均可扩张脑组织血管, 二者联合应用能够发挥药物的协同作用, 有助于增强治疗效果, 共同发挥脑保护作用。研究^[12]指出, 血液流变学异常与急性脑梗死的发生发展关系密

切, 血浆纤维蛋白原水平增加能够引起缺血性损伤, 其次, 在凝血酶的作用下其能够转变为纤维蛋白, 会损伤机体内皮细胞, 加速动脉粥样硬化, 提高心脑血管病的发生风险; 血液黏度增加会造成血液减慢, 加速脑细胞缺氧, 促进急性脑梗死发展。本研究结果显示, 研究组治疗后血浆比黏度、全血比高切黏度、血浆纤维蛋白原及全血比低切黏度更低, 提示尼麦角林与吲哚布芬联合应用可改善急性脑梗死患者的血液流变学, 可能原因为尼麦角林可抑制前列环素(由凝血酶或胶原酶产生), 可明显抑制血小板聚集, 且可增加红细胞变形能力; 吲哚布芬可选择性、可逆性地抑制环氧化酶, 能够减少血小板黏滞度, 二者联合有助于改善患者血液流变学。研究^[13]表明, H-FABP 为一种小分子蛋白质, 主要存在于脑内细胞、心肌细胞中, 与细胞内脂肪酸等代谢物质的分解及转运过程关系密切, 脑梗死发生损伤神经功能, 颅内会有大量的脂肪素类代谢物产生, 引起血清 H-FABP 水平异常增加。 β -actin 在脑内正常血管内皮细胞中含量较低, 当机体出现脑卒中等脑部功能损伤时, 脑内血管内皮细胞缺氧缺血会诱导机体释放大量的 β -actin 蛋白, 引起血清 β -actin 水平显著升高^[14]。IFG-1 属于一种生长调节素, 可抑制神经细胞的凋亡, 当急性脑梗死发生时, 会损伤脑内神经, 造成血清 IFG-1 水平降低^[15]。本研究中, 治疗后, 研究组血清 H-FABP、 β -actin 水平更低, 而研究组血清 IFG-1 水平更高, 提示尼麦角林与吲哚布芬联合用可改善急性脑梗死患者的血清生化指标, 从分子生物学角度证实尼麦角林与吲哚布芬联合治疗急性脑梗死的疗效更佳。既往研究^[16]指出, 尼麦角林联合胞二磷胆碱可升高急性脑梗死患者血清 IFG-1 水平, 降低患者血清 H-FABP、 β -actin 水平。本研究中, 2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义, 提示尼麦角林与吲哚布芬联合治疗急性脑梗死安全性尚可, 可进一步推广。

综上所述, 尼麦角林与吲哚布芬联合治疗急性

脑梗死疗效确切,可改善患者神经功能、血清生化指标及血液流变学,且不良反应少。然而,本研究仍存在不足之处,如单中心研究、样本量较少等,研究结论可能不够准确,后续可扩大样本量进行多中心研究来深入分析尼麦角林与吡啶布芬联合应用治疗急性脑梗死的效果。

[参考文献]

- [1] Shao Y, Zhang Y, Wu R, et al. Network pharmacology approach to investigate the multitarget mechanisms of zhishi rhubarb soup on acute cerebral infarction[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):1394-1406.
- [2] 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.
- [3] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病学组.急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(6):324-335.
- [4] Kim H, Cho SC, Jeong HJ, et al. Indoprofen prevents muscle wasting in aged mice through activation of PDK1/AKT pathway[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(4):1070-1088.
- [5] 王双利,李永生,赵子明.乐脉颗粒联合吡啶布芬治疗急性脑梗死的临床研究[J].*现代药物与临床*, 2022, 37(10):2243-2247.
- [6] 刘彦超,盛刚,杨骏.养血清脑颗粒联合尼麦角林治疗急性脑梗死疗效分析[J].*神经损伤与功能重建*, 2021, 16(12):764-765.
- [7] Da RV, Cortese J, Chassin O, et al. Thrombectomy or intravenous thrombolysis in patients with NIHSS of 5 or less [J]. *J Neuroradiol*, 2019, 46(4):225-230.
- [8] Pego-Perez ER, Fernandez-Rodriguez I, Pumar-Cebreiro JM. National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale, and modified thrombolysis in cerebral infarction as autonomy predictive tools for stroke patients [J]. *Rev Neurosci*, 2019, 30(7):701-708.
- [9] 朱东磊,秦一凡,张广波,等.不同年龄急性脑梗死患者危险因素及出院结局研究[J].*北京医学*, 2022, 44(1):10-14.
- [10] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病专家组.诊断相关分组或诊断—治疗打包支付方式下急性脑梗死诊断与治疗中国专家建议[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(1):1-10.
- [11] Zhang S, Zhao LM, Xue BQ, et al. Acute recurrent cerebral infarction caused by moyamoya disease complicated with adenomyosis: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(14):4617-4624.
- [12] Gill JH, Nam TK, Jung HK, et al. Acute cerebral infarction combined with a thyroid storm in a patient with both moyamoya syndrome and graves' disease[J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2022, 24(2):160-165.
- [13] 宋海英,常文利,牛向宏,等.急性脑梗死后运动障碍和神经功能恶化与 H-FABP、MBP 及 BDNF 的相关性分析[J].*脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(2):111-115.
- [14] 陈开民,黄丹,吕艳,等.丁苯酞联合奥扎格雷钠对急性脑梗死的应用效果及对神经细胞功能、氧化应激水平的影响[J].*中华保健医学杂志*, 2021, 23(3):287-289.
- [15] 邓娅,王顺先.脑特异性 miRNA-9 介导 IGF-1R 信号对脑缺血再灌注神经损伤大鼠的保护及作用机制[J].*川北医学院学报*, 2022, 37(7):833-838.
- [16] 廖忠正,龙登毅,贝箐,等.胞二磷胆碱联合尼麦角林治疗急性脑梗死临床评价[J].*中国药业*, 2020, 29(18):49-51.

(本文编辑:何祯)