

舒血宁用于急性脑梗死的研究进展

黄芳¹ 周首邦²

(1 广西钦州市中医院 钦州 535000; 2 广西中医学院 钦州 535000)

关键词: 急性脑梗死; 舒血宁; 联合治疗; 综述

中图分类号: R 743.33

文献标识码: A

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.04.069

急性脑梗死是指各种原因所致脑部血液循环障碍、缺血、缺氧引起的脑组织缺血性坏死。脑缺血、缺氧可造成能量代谢障碍、兴奋性神经递质释放、自由基反应、细胞死亡等一系列缺血性连锁反应,导致神经细胞不可逆的死亡。大量研究证明,要挽救脑组织就必须进行缺血脑组织再灌注及脑保护,最大限度地争取神经细胞的存活,恢复血流供血、供氧;拮抗缺血造成的多种代谢紊乱和再灌注损伤,真正挽救脑组织;缩小梗死灶面积,降低致残率和病死率。舒血宁注射液为银杏叶提取物制剂,主要含有总黄酮醇苷和银杏内酯。研究表明,银杏叶提取物具有多方面生物效能^[1-2]:(1)在血液学方面可改善微循环,增加红细胞变形能力,拮抗血小板活化因子,抑制血小板的活化与聚集,降低血液黏滞度,抗血栓形成。(2)在能量代谢方面可保护线粒体的功能,减少酸中毒,清除氧自由基,防止自由基对神经细胞的损伤,抑制自由基诱导的神经细胞坏死和凋亡。(3)通过特异性拮抗 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体,对抗兴奋性氨基酸的毒性作用,减轻脑水肿,减少脑梗死的面积。(4)刺激前列环素和内皮舒张因子,抑制细胞内钙超载。黄酮醇苷化合物能调节血管张力,改善脏器血液循环及末梢微循环,增加红细胞的变形能力;银杏内酯则具有很强的血小板受体阻断作用,抑制血小板的聚集性,使血浆纤维蛋白原(FIB)溶解,降低全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原,增加红细胞携氧能力等。舒血宁已在临床上广泛用于治疗脑梗死,为更好发挥其效能,现将其联合运用治疗脑梗死的疗效研究综述如下。

1 与阿加曲班联合治疗急性脑梗死

凝血酶抑制剂阿加曲班(Argatroban)又称 MD-805,是日本三菱化学所首先合成的精氨酸衍生物,

其作用机制为通过与凝血酶催化位点可逆性结合,达到抑制凝血酶的作用。作为一种选择性凝血酶抑制剂,在直接作用于凝血酶的同时并不抑制其他丝氨酸蛋白酶如胰蛋白酶、Xa 因子、血纤维蛋白溶酶和激肽释放酶等^[3],与肝素相比,出血倾向小,安全性较高。孟丽莉等^[4]研究认为阿加曲班联合舒血宁治疗急性脑梗死的临床显效率及神经功能缺损程度评分明显均优于对照组,疗效显著,安全性高,临床值得推广。

2 与奥扎格雷钠联合治疗急性脑梗死

奥扎格雷钠为凝血恶烷 A2(TXA2)合成酶抑制剂,能选择性抑制 TXA2 合成酶,使其失去活性,抑制生成血栓素 A2(TXA2),具有抗血小板聚集、扩张脑血管、降低血液黏度、改善微循环、促进脑代谢、消除脑血管痉挛、防止血栓形成等作用,从而可有效改善血液流变学指标,使血液流速加快血液黏度下降增加组织血液供给^[5]。田秀芳等^[6]、朱秀梅^[7]、胡艳^[8]、杨照玲^[9]、贾中海^[10]临床研究发现,奥扎格雷钠与舒血宁联合治疗进展性脑梗死具有协同作用,比单独应用舒血宁效果好,且无明显副作用,值得临床进一步推广应用。

3 与巴曲酶、降纤酶联合治疗急性脑梗死

巴曲酶是强力降纤酶制剂,主要通过将纤维蛋白原转化为可溶性纤维蛋白,降低纤维蛋白原的浓度,不仅可降低血黏度,改变血液流变学,还能抑制血栓形成^[11]。降纤酶化学成分为类凝血酶,其可诱发内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物,使纤溶酶原激活从而降低血浆纤维蛋白原浓度,减少纤溶酶原激活物抑制剂而发生溶栓;降低血液黏度,抑制红细胞聚集及沉降,增加红细胞变形能力,减少血小板聚集,改善微循环;同时可清除自由基及抗脂质过氧化,从而保护脑组织^[12]。葛建国等^[13]发现在常规

中医药信息杂志,2002,9(8):39
[21]吴娅妮.加味六磨汤治疗胆汁反流性胃炎伴幽门螺杆菌感染疗效观察[J].河南中医,2006,26(5):31-32
[22]苏峥,张雷钧.中医学辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床疗效观察[J].实用医学杂志,2007,23(21):3 445-3 446
[23]张存均,周萍,蒋振民,等.中药复方根除幽门螺杆菌疗效观察[J].上海中医药杂志,2001,23(10):24
[24]黄配宜.麦门冬颗粒剂治疗幽门螺杆菌性胃炎 200 例疗效观察

[J].新中医,2007,9(3):37-38
[25]黄国栋,黄媛华,黄道富,等.健胃愈腐颗粒对慢性胃炎伴幽门螺杆菌感染胃黏膜 PAF、PS2 的表达及对上皮细胞凋亡的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2008,29(4):468-471
[26]阳兴国,郑学刚.中药胃痛宁治疗幽门螺杆菌相关性胃病疗效观察[J].湖北民族学院学报,2006,23(1):52-54
(收稿日期: 2011-06-24)

治疗的基础上,运用巴曲酶联合舒血宁注射液治疗急性脑梗死,并与巴曲酶联合常规治疗及常规治疗相比较,结果提示,前者的疗效优于后两者。叶常青等^[14]认为,舒血宁与东菱迪夫联合用药,药效互补,疗效肯定,是治疗急性脑梗死的有效方案。高敏等^[15]研究表明,对于脑梗死急性期病人采用降纤酶、舒血宁注射液颈动脉灌注治疗较之静脉输注治疗,对提高治疗成功率、降低致残率具有更大的临床意义。而梁红斌^[16]临床观察发现降纤酶联合舒血宁能有效对抗血小板聚集,阻止脑梗死的进展,改善患者的神经功能缺损程度,且安全有效,值得临床推广应用。

4 与低分子肝素联合治疗急性脑梗死

低分子肝素钠具有持久的抗血栓形成作用,能与抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)及其复合物结合,加强抗凝血酶Ⅲ对凝血酶和 Xa 因子的灭活;能促进血管 1-PA 的释放,发挥纤溶作用;能与血管内皮细胞结合,保护内皮细胞,增强抗栓作用^[17]。刘国庆^[18]临床研究认为大剂量低分子肝素联合舒血宁治疗伴颈动脉斑块的脑梗死是安全、有效的,且可显著减少脑梗死的复发。郭辉栋等^[19]认为低分子肝素钠合舒血宁治疗脑梗死,能使神经功能缺损评分显著改善,生活质量明显提高,显著降低血液黏稠度,扩张脑血管,改善脑功能,疗效明显优于对照组。方振辉等^[20]、夏云^[21]、蒋旭九等^[22]临床观察亦发现舒血宁联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死具有较好效果。

5 与高压氧联合治疗急性脑梗死

高压氧治疗机制是:(1)高压氧可减轻脑水肿,迅速降低颅内压。(2)高压氧可快速提高脑组织的氧含量及氧储量,改善脑组织和周身组织缺氧,减少脑细胞的变性坏死。(3)高压氧下可增加脑组织毛细血管氧弥散距离,可弥补因脑水肿使毛细血管间距离加大而出现的缺氧区域。(4)高压氧下可增加对病灶周围(缺血半暗影区)的受损细胞的供氧,加速受损细胞恢复。(5)高压氧可以加速胶原纤维、毛细血管的再生,加速病灶的修复。(6)高压氧下可增加椎-基底动脉血流量,可提高网状激活系统和脑干的氧分压,加快意识恢复速度,从而维持生命功能的正常活动^[23]。徐利远^[24]、石广莲等^[25]临床观察发现高压氧联合舒血宁治疗急性脑梗死疗效明显优于单用舒血宁,未见毒性反应增加,且两种治疗方法的结合,协同改善微循环,促进脑组织的氧合作用,并抑制血小板聚集,降低血液黏稠度,提高有效率,减少后遗症,值得临床推广。王志艺等^[26]研究发现,舒血宁注射液结合高压氧治疗急性脑梗死,

比一般常规药物加高压氧或舒血宁治疗疗效更显著,总有效率高,能提高病人生存质量,改善病残程度,降低病死率及致残率,并且无明显不良反应,安全可靠,费用低,值得在基层医院推广应用。

6 与纳洛酮联合治疗急性脑梗死

纳洛酮是阿片受体的特异性拮抗剂,极易通过血脑屏障,与脑内吗啡受体结合成为竞争性吗啡抑制剂,使 β -内啡肽失活,从而一定程度上阻断这类物质介导的神经毒性作用,促进神经恢复;同时纳洛酮作为脑神经细胞保护剂,改善平均动脉压,减轻再灌注损伤,改善组织的氧合作用,保护神经元,减轻脑水肿,促进神经功能恢复^[27]。黄剑臻等^[28]、常广树^[29]、邱承尧^[30]报道舒血宁注射液联合纳洛酮治疗急性脑梗死有协同作用,能有效改善循环,增加缺血区血流量,保护脑细胞,阻断继发性脑损害过程,抗血小板形成,从而降低病死率和致残率,具有起效快、安全高效的优点,有很好的临床应用价值。张月辉等^[31]临床研究表明,对急性脑梗死昏迷患者采用纳洛酮与舒血宁联合治疗较常规治疗及常规治疗加纳洛酮方法效果显著,其催醒快,使用方便,效果可靠,无毒副作用。在急诊抢救急性脑梗死昏迷患者的治疗中,早期、足量、持续联合使用纳洛酮及舒血宁,值得临床推广。

7 与依达拉奉联合治疗急性脑梗死

依达拉奉是一种新型的自由基清除剂,化学名为 3-甲基-1-苯基-2-比唑啉-5-酮,是目前唯一在临床上用于治疗脑血管病的自由基清除剂。实验证明依达拉奉具有以下功能:清除缺血、再灌注后脑内具有高度细胞毒性的羟基基团;抑制脑缺血后梗死区迟发性神经元死亡;抑制脂质过氧化,显著缩小梗死面积,减轻血脑屏障的破坏和能量生成障碍;抑制炎性介质白三烯的形成,明显减轻 I/R 所致脑水肿。临床研究也证实急性脑梗死患者在发病 72 h 内应用依达拉奉可减少梗死面积,促进神经功能恢复^[32]。张明虎^[33]、徐捷^[34]、张玲^[35]、江玉山等^[36]、楚海波等^[37]研究表明,舒血宁注射液联合依达拉奉治疗脑梗死可明显改善神经功能,有效改善急性脑梗死神经功能缺损和日常生活能力,提高疗效,无不良反应,值得临床推广应用。

8 其他

阳晓等^[38]临床观察发现,前列腺素 E1 结合舒血宁注射液治疗缺血性脑梗死疗效确切、安全,不良反应少,一般无需特殊处理,值得临床推广使用。卢龙等^[39]临床观察发现,肌氨肽苷并舒血宁是临床治疗脑梗死的一种较为有效的方法,值得推广。董玉

玲等^[40]临床观察表明,舒血宁与甘露醇联合应用治疗脑梗死,从药理学上起到协同或增强作用,可减少致残率,且未见不良反应,是安全有效的治疗药物。张静^[41]临床观察证实,舒血宁、盐酸丁咯地尔对于脑组织及神经损伤的保护、改善脑血管循环、治疗和预防脑血管疾病有一定的作用。吴永光^[42]报道舒血宁联合氟桂利嗪治疗脑梗死有协同作用,可提高疗效和患者的生活质量,值得临床推广应用。邓智建等^[43]、安丽荣^[44]临床观察表明,桂哌齐特联合舒血宁治疗急性脑梗死具有较好的临床效果,协同发挥作用,抑制脑梗死后脑水肿,对半暗带具有保护作用,使脑梗死后损伤得到改善,促进神经功能恢复,降低致残率,且两药合用较为安全,未发现不良反应,值得在临床上推广应用。

9 评价与展望

综上所述,近几年对舒血宁的临床研究有很大进展,舒血宁注射液治疗急性脑梗死,与西药相比,都具有改善脑组织血液循环,增加脑血流量,降低血管阻力,防止血小板聚集以及去纤、溶栓、降血脂等作用,且在某些方面大大优于西药。随着经济学的发展,医院越来越重视成本,以求用最小的成本换来最大的效果。因此,怎样发挥舒血宁的最大效能,临床研究不断推陈出新。以上临床研究方案可为医疗决策提供参考,指导临床医师合理用药,给患者提供准确、有效的药物治疗信息。在临床工作中,可根据实际需要选择最优于患者的治疗方案。

参考文献

[1]Mdzinarishvili A,Kiewert C,Kumar V,et al.Bilobalide preventsischemia-induced edema formation in vitro and in vivo[J]. Neuro Science,2007,144(1):217-222

[2]蔡少雄,向海燕,兰国斌,等.舒血宁注射液与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J].中华中医药杂志,2008,23(1):77-78

[3]朱晓冬,王景华,程焱.阿加曲班治疗急性脑梗死的有效性和安全性研究[J].天津医药,2006,34(6):366-367

[4]孟丽莉,殷春梅,徐辉,等.阿加曲班联合舒血宁治疗急性脑梗死的有效性和安全性研究[J].牡丹江医学院学报,2010,31(4):34-36

[5]Itohh,Yamatanik,Oshidan,et al.Clinical effects of sodium ozagrel and urkinase in patients with acute cerebral infarction in the territory of the internal carotid artery[J].No To Shinkei,1998,50(2):147-155

[6]田秀芳,赵永军.奥扎格雷钠联合舒血宁治疗急性脑梗死[J].现代中西医结合杂志,2007,16(33):4 946

[7]朱秀梅.奥扎格雷钠联合舒血宁治疗进展性脑梗死临床研究[J].临床医药实践杂志,2008,17(7):563-565

[8]胡艳.奥扎格雷钠联合舒血宁注射液治疗脑梗死疗效观察[J].黑龙江医药,2010,23(6):967-968

[9]杨照玲.奥扎格雷钠与舒血宁在治疗急性脑梗死中的临床对比[J].实用心脑血管病杂志,2008,16(9):24-25

[10]贾中海.丹奥联合舒血宁治疗急性脑梗死疗效观察[J].临床心身疾病杂志,2007,13(3):249-250

[11]Klocking HP,Hoffmann A,Markwardt F.Release of plasminogen activator by batroxobin[J].Haemostasis,1997,17(8):235-239

[12]高晶,刘秀琴,郭玉璞.降纤酶制剂的研究和临床应用新进展[J].中华神经科杂志,2001,34(5):305-307

[13]葛建国,李相杰,张强.巴曲酶联合舒血宁治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(19):4 515-4 516

[14]叶常青,侯群.东菱迪夫联合舒血宁治疗急性脑梗死疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2005,14(20):2 669

[15]高敏,杨晓文,陈景亮,等.降纤酶合舒血宁注射液对脑梗死急性期神经内分泌激素的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2004,2(2):88-89

[16]梁红斌.降纤酶联合舒血宁治疗进展型脑梗死临床观察[J].广西医学,2009,31(8):1 162-1 163

[17]De Candiae,De Cristofaror,Landlfi R.Thrombin-induced platelet activation is inhibited by high and low molecular weight heparin[J]. Circulation,1999,99(25):3 308

[18]刘国庆.低分子肝素联合舒血宁治疗伴颈动脉斑块的脑梗死临床研究[J].河北医学,2010,16(10):1 166-1 169

[19]郭辉栋,杜金辉,嵇丽梅.低分子肝素钠合舒血宁治疗脑梗死疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2007,16(8):1 073

[20]方振辉,吕志芳.舒血宁联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死[J].临床医学,2007,27(3):79-80

[21]夏云.舒血宁联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死[J].中国实用医药,2010,5(19):143-144

[22]蒋旭九,张跃武,张健,等.舒血宁联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死的观察[J].现代中西医结合杂志,2007,16(26):3 800-3 801

[23]吴钟琪.高压氧医学[M].长沙:湖南科学技术出版社,1997.162

[24]徐利远.高压氧联合舒血宁治疗急性脑梗死临床观察[J].基层医学论坛,2010,14(10):900

[25]石广莲,孙慧芹.舒血宁联合高压氧治疗急性脑梗死的疗效观察[J].临床医学,2008,28(12):44-45

[26]王志艺,黄皖生,陈火明,等.舒血宁注射液结合高压氧对脑梗死病人神经功能缺损的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(5):386-387

[27]Jabaily J,James ND.Naloxone administration to patients with acute stoke [J].Stoke,1984,15:36-38

[28]黄剑臻,郑方算.舒血宁注射液联合纳洛酮治疗急性脑梗死 45 例[J].医药导报,2007,26(9):1 029-1 030

[29]常广树.纳洛酮和舒血宁早期治疗脑梗死疗效观察[J].医学理论与实践,2007,20(10):1 128-1 130

[30]邱承尧.舒血宁、纳洛酮并用治疗急性脑梗死 106 例疗效观察[J].赣南医学院学报,2008,28(6):894

[31]张月辉,周建中.纳洛酮与舒血宁注射液联合治疗脑梗塞昏迷有效性分析[J].西部医学,2007,19(4):582-583

[32]Edaravone Acute Infarction Study Group.Effect of a novel free radical scavenger,edaravone (MCI-186),on acute brain in-farction? Randomized,placebo-controlled,double-blind study at multicenters [J].Cerebrovasc Dis, 2003,15(3):222

[33]张明虎.舒血宁注射液联合依达拉奉治疗脑梗死疗效观察[J].中国实用医药,2010,5(22):171-172

[34]徐捷.依达拉奉合舒血宁治疗急性脑梗死 46 例临床观察[J].中国医药指南,2007,5(12):642-643

[35]张玲.依达拉奉联合舒血宁治疗急性脑梗死临床疗效观察[J].中国医院药学杂志,2009,29(15):1 305-1 307

[36]江玉山,江霞霞,李道芳,等.依达拉奉联合舒血宁治疗脑梗死疗效观察[J].吉林医学,2010,31(34):6 262-6 263

[37]楚海波,董华丽,廉全荣,等.依达拉奉联合舒血宁注射液治疗急性脑梗死 76 例[J].中国中医急症,2010,19(5):813

[38]阳晓,卢桂珍,阳旭.前列腺素 E1 结合舒血宁治疗缺血性脑梗死的疗效观察 (附 156 例报告)[J].中国现代医学杂志,2005,15(10):1 543-1 545

[39]卢龙,宣艳敏,李磊,等.肌氨肽苷并舒血宁治疗急性脑梗死临床观察[J].陕西医学杂志,2010,39(12):1 677-1 678

[40]董玉玲,王险峰.舒血宁与甘露醇合用治疗急性脑梗死临床观察[J].实用医技杂志,2006,13(9):1 506-1 507

[41]张静.盐酸丁咯地尔和舒血宁治疗急性脑梗死 60 例临床观察[J].中国医药导报,2007,4(32):147

[42]吴永光.舒血宁联合氟桂利嗪治疗脑梗死的疗效观察[J].海峡药学,2008,20(9):99-100

[43]邓智建,尹志奎,曹冬梅.桂哌齐特联合舒血宁治疗急性脑梗死 76 例[J].医学信息手术学分册,2007,20(11):967-969

[44]安丽荣.舒血宁联用马来酸桂哌齐特注射液治疗急性脑梗死 60 例疗效观察[J].黑龙江医药,2010,2(23):265-267