

脑苷肌肽辅助治疗脑梗死后认知功能障碍的临床效果*

裴双 温昌明 李燕飞

(河南省南阳市中心医院神经内科 南阳 473000)

摘要:目的:探究脑苷肌肽辅助治疗脑梗死后认知功能障碍的临床效果。方法:选取 2018 年 9 月~2020 年 5 月接受治疗的 130 例脑梗死后认知功能障碍患者为受试对象,根据随机数字表法分为观察组与对照组,各 65 例。对照组予以神经内科基础治疗,观察组在对照组基础上联合脑苷肌肽辅助治疗。比较两组治疗前后神经功能(神经功能缺损评分、精神状态评分)、促炎因子(血小板活化因子、亲环素 A、单核细胞趋化蛋白-1)、血清神经生化标志物(中枢神经特异蛋白、人脑髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶)变化情况,并记录治疗过程中的不良反应,评估用药安全。结果:治疗 14 d 后,两组患者神经功能缺损评分、血小板活化因子、亲环素 A、单核细胞趋化蛋白-1、中枢神经特异蛋白、人脑髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组患者精神状态评分较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);观察组患者畏寒、低热、头晕等不良反应发生率均高于对照组($P<0.05$),而两组皮疹、白细胞减少不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:脑苷肌肽辅助治疗可明显改善脑梗死患者认知功能障碍,有利于神经功能的恢复,且还可显著降低炎症介质水平,但其不良反应较多,需引起重视,临床可根据实际情况进行选择。

关键词:脑梗死;脑苷肌肽;认知功能

中图分类号:R743.3

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.02.023

脑梗死是指因脑部短暂性缺血缺氧而导致的脑组织坏死及软化,占全部脑卒中的 70%,且已成为我国死因第 2 位^[1]。研究表明,脑梗死后痴呆率为 30%,认知障碍率为 65%,临床主要表现为意识障碍、语言障碍等,严重影响患者生活质量^[2]。目前临床针对脑梗死后认知功能障碍的治疗以药物为主,以改善缺血区的血液循环、促进神经功能恢复为主要目的^[3]。现临床基础治疗中常采用常规降压、降糖、抗感染等药物治疗,但研究发现脑梗死病情发展迅速、病因复杂、病死率高等特点,其单纯常规治疗效果不佳,需配合其他类型药物共同治疗^[4]。脑苷肌肽作为临床常见脑保护剂,具有营养与供能、神经保

护、神经再生等多重作用,可有效改善患者神经功能损伤。因此,本研究探究了脑苷肌肽辅助治疗脑梗死后认知功能障碍的临床效果及不良反应。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究符合医学伦理道德,经医院医学伦理委员会批准实施。选取 2018 年 9 月~2020 年 5 月于我院接受治疗的 130 例脑梗死患者为受试对象,根据随机数字表法分为观察组与对照组,各 65 例。两组患者性别、年龄、合并危险因素、梗死灶体积等一般临床资料比较均无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)								
组别	n	性别[例(%)]		年龄(岁)	合并危险因素[例(%)]			梗死灶体积(cm^3)
		男	女		高血压	冠心病	高血脂	
观察组	65	37(56.92)	28(43.08)	60.54± 4.73	17(26.15)	2(3.08)	12(18.46)	7.26± 2.14
对照组	65	40(61.54)	25(38.46)	62.21± 5.16	20(30.77)	3(4.62)	13(20.00)	7.34± 2.51
t/χ^2		0.287		1.923		0.111		0.196
P		0.593		0.057		0.946		0.845

1.2 纳入标准 (1)经电子计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)等实验室检查确诊为脑梗死^[5];(2)首次发病,且发病至入院时间 $<72\text{ h}$;(3)自愿签署知情同意书;(4)存在轻中度认知功能障碍,简易精神状态评定(MMSE)量表评分 ≤ 24 分。

1.3 排除标准 (1)临床资料不完整者;(2)因外伤等其他原因引起的认知功能障碍者;(3)合并活动性癫痫者;(4)怀孕或哺乳期女性。

1.4 治疗方法 对照组给予神经内科基础治疗,包括控制体温、调脂降压、溶栓、抗凝药物改善脑血循环、降低颅内压等。观察组在对照组基础上给予脑

苷肌肽注射液(国药准字 H22025046),静脉滴注前使用 0.9%的氯化钠溶液 250 ml 混合,5~20 ml/次,1 次/d。14 d 为一个疗程,两组患者均治疗 1 个疗程。

1.5 检测方法 分别于治疗前、治疗 14 d 后,采集清晨空腹静脉血 5 ml,离心处理,取血清保存待测,以酶联免疫吸附法检测血小板活化因子(PAF)、亲环素 A(CyPA)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平,试剂盒来自上海钰博生物科技有限公司。采用酶联免疫吸附法中枢神经特异蛋白(S100 β)、人脑髓鞘碱性蛋白(MBP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,试剂盒来自上海江莱生物科技有限公司。

* 基金项目:河南省科技发展计划项目(编号:192102310349)

1.6 神经功能评估标准 分别于治疗前、治疗 14 d 后, 采用美国国立卫生院神经功能缺损评分 (NIHSS)^[6]及 MMSE 量表评分^[7]评价。其中 NIHSS 量表总分 0~42 分, 根据分数的高低评估神经功能缺损严重性, 0~1 分为基本正常, 2~4 分为存在轻度缺损, 5~15 分为中度缺损, 16~20 分为中重度缺损, 得分>20 分为重度缺损。MMSE 量表包括定向力、记忆力、计算力、注意力等维度, 共 30 项, 得分>24 分为正常, 21~24 分轻度认知功能缺损, 11~20 分为中度缺损, ≤10 分为重度缺损。

1.7 观察指标 比较两组患者治疗前、治疗 14 d 后神经功能 (NIHSS 量表、MMSE 量表)、促炎因子 (PAF、CyPA、MCP-1)、血清神经生化标志物 (S100β、MBP、NSE) 变化情况, 并记录治疗过程中的不良反应, 评估其用药安全。

1.8 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学软件分析数据, 计数资料用%表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NIHSS、MMSE 量表评分比较 治疗 14 d 后, 两组 NIHSS 量表评分较治疗前降低, 且观察组明显低于对照组 ($P<0.05$); 两组 MMSE 量表评分较治疗前升高, 且观察组明显高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 NIHSS、MMSE 量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	NIHSS	MMSE
观察组	65	治疗前	13.25± 3.21	15.25± 3.24
		治疗 14 d 后	5.24± 1.24 ^{##}	24.45± 3.15 ^{##}
对照组	65	治疗前	13.59± 4.12	15.26± 3.56
		治疗 14 d 后	7.01± 2.05 [#]	19.14± 3.45 [#]

注: 与同组治疗前相比, [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后相比, ^{##} $P<0.05$ 。

2.2 两组 PAF、CyPA、MCP-1 水平比较 治疗 14 d 后, 两组 PAF、CyPA、MCP-1 水平较治疗前下降, 且观察组明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组 PAF、CyPA、MCP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PAF (pg/ml)	CyPA (ng/L)	MCP-1 (μg/L)
观察组	65	治疗前	237.75± 28.58	6.14± 1.59	125.36± 15.24
		治疗 14 d 后	104.07± 14.81 ^{##}	2.57± 0.28 ^{##}	70.23± 8.57 ^{##}
对照组	65	治疗前	238.12± 29.10	6.51± 1.83	125.31± 15.34
		治疗 14 d	160.17± 15.18 [#]	4.48± 0.49 [#]	92.16± 6.58 [#]

注: 与同组治疗前相比, [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后相比, ^{##} $P<0.05$ 。

2.3 两组不良反应情况比较 两组用药期间均无持物不能、四肢无力等严重症状。观察组畏寒、低热、头晕等不良反应发生率均明显高于对照组 ($P<0.05$); 两组皮疹、白细胞减少不良反应发生率比较无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应情况比较 [例 (%)]

组别	n	畏寒	低热	头晕	皮疹	白细胞减少
观察组	65	7 (10.77)	6 (9.23)	9 (13.85)	2 (3.08)	2 (3.08)
对照组	65	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.54)	0 (0.00)	0 (0.00)
χ^2		5.436	4.368	6.933	0.508	0.508
P		0.020	0.037	0.008	0.476	0.476

2.4 两组 S100β、MBP、NSE 水平比较 治疗 14 d 后, 两组血清神经生化标志物 S100β、MBP、NSE 水平较治疗前降低, 且观察组治疗后 S100β、MBP、NSE 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组 S100β、MBP、NSE 水平比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	S100β	MBP	NSE
观察组	65	治疗前	5.35± 1.04	8.46± 2.27	18.18± 3.35
		治疗 14 d 后	2.23± 0.82 ^{##}	3.12± 1.53 ^{##}	9.52± 2.14 ^{##}
对照组	65	治疗前	5.34± 1.05	8.17± 2.46	19.24± 5.68
		治疗 14 d	3.27± 0.83 [#]	5.84± 1.97 [#]	13.83± 3.72 [#]

注: 与同组治疗前相比, [#] $P<0.05$; 与对照组治疗后相比, ^{##} $P<0.05$ 。

3 讨论

脑梗死通常指的是因各种原因导致脑组织动脉血流灌注突然短暂性减少。该病可造成脑组织损伤, 出现生理功能丧失、认知障碍等, 临床称为损伤级联反应^[8]。脑梗死后最为常见的症状为认知功能障碍, 脑梗死患者中心坏死区脑细胞虽已死亡, 但其周围缺血组织部位依旧存在大量具有活性的神经元细胞, 故临床针对该病的治疗原则主要以恢复缺血区血流灌注, 降低炎症反应, 激活神经元细胞功能为主^[9]。

近年来, 研究发现脑梗死患者随着病情的发展, 其神经细胞坏死程度越严重, 而现代医学认为, 可能是因为脑梗死患者机体内谷氨酸含量过度增加, 促进 S- 位点半胱氨酸富集蛋白 (Scr) 激酶磷酸化, 进一步引发门控通道开放, 促使 Ca^{2+} 内流, 激活钙依赖性蛋白激酶活性, 以致细胞快速死亡, 且还可引起大量基质的溶解, 以 CyPA 及 MMP-8 为代表的基质过量表达, 参与组织病变中, 影响病情发展。再者, 正常生理情况下, S100β 蛋白作用于脑神经元, 有助神经细胞的生长及识别, 但研究发现, 该蛋白在组织坏死后, 可产生一定的神经毒性, 影响神经细胞的信息传递^[10]。以往常规治疗中常采用多种基础药物以对症治疗, 但值得注意的是, 脑梗死患者病情发展快、神经功能损伤严重、病死率高等, 常规治疗在一定程度上可于短期内改善患者临床症状, 但总体治疗效果不佳, 不利于病情的控制^[11]。因此, 寻找另外安全有效的治疗药物已成为现临床研究热点。本研究显示, 观察组治疗后 NIHSS 量表评分、PAF、CyPA、MCP-1、S100β、MBP、NSE 水平降低更为明显, 而 MMSE 量表评分则得到更为显著的升高, 提示, 脑苷肌肽对脑梗死患者疾病恢复有积极影响, 可

促进神经细胞的再生及修复。分析原因,可能是因为脑苷肌肽于临床属于兴奋性氨基酸毒性拮抗剂,其主要成分为神经节苷脂,具有较强的感知及传递信息的作用,可参与神经细胞的黏着及分化等生理过程,通过对兴奋性氨基酸的抑制作用进行提高运氧能力,且该药物还可同时发挥抗氧化作用,进而有效保护神经细胞。张红心^[12]研究发现,脑苷肌肽可通过对细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节,进而发挥对脑梗死患者体内 CyPA、MMP-8 及 S100 β 蛋白表达能力的抑制作用,可减少血清中各项指标的含量,预防细胞内钙超载,进而抑制神经细胞损伤。

近年来诸多研究指出,脑苷肌肽虽在治疗脑梗死方面具有理想疗效,但其不良反应较为严重。本研究结果显示,观察组患者畏寒、低热、头晕等不良反应发生率均明显高于对照组,考虑可能是因为该药物为多组分生化药,其来源、成分、结构不清,存在一定安全隐患,而己知成分中神经节苷脂为半抗原致敏物质,进入机体后较易与体内组织蛋白结合,进而成为抗原,引起超敏反应的发生,而根据反应的速度及类型则表现出不同程度的变态反应,出现畏寒、低热等。本研究出现的不良反应均较为轻微,但发生后仍需及时停药,并给予针对性处理。综上所述,在常规对症治疗的基础上联合脑苷肌肽辅助治疗确

(上接第5页) Traction: Does it Really Work in Cervical Radiculopathy Due to Herniated Disc? [J]. FTR-Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 2012, 58(4): 277-282.

[12] Chen B, Zhang C, Zhang RP, et al. Acupotomy versus acupuncture for cervical spondylotic radiculopathy: protocol of a systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e029052.

[13] Mitsutake T, Sakamoto M, Chyuda Y, et al. Greater Cervical Muscle Fat Infiltration Evaluated by Magnetic Resonance Imaging is Associated With Poor Postural Stability in Patients With Cervical Spondylotic Radiculopathy [J]. Spine, 2016, 41(1): E8-E14.

[14] Yun Y, Lee EJ, Kim Y, et al. Asymmetric atrophy of cervical multifidus muscles in patients with chronic unilateral cervical radiculopathy [J]. Medicine, 2019, 98(32): e16041.

[15] Amiri-Arimi S, Mohseni Bandpei MA, Rezasoltani A, et al. Measurement of Cervical Multifidus and Longus Colli Muscle Dimensions in Patients With Cervical Radiculopathy and Healthy Controls Using Ultrasonography: A Reliability Study [J]. PM R, 2019, 11(3): 236-242.

[16] Rollinghoff M, Zarghooni K, Hackenberg L, et al. Quality of life and radiological outcome after cervical cage fusion and cervical disc arthroplasty [J]. Acta Orthop Belg, 2012, 78(3): 369-375.

[17] Parker SL, Godil SS, Shau DN, et al. Assessment of the minimum clinically important difference in pain, disability, and quality of life after anterior cervical discectomy and fusion: clinical article [J]. J Neurosurg Spine, 2013, 18(2): 154-160.

[18] Tarazona D, Boody B, Hilibrand AS, et al. Longer Preoperative Duration of Symptoms Negatively Affects Health-Related Quality of Life After Surgery for Cervical Radiculopathy [J]. Spine, 2019, 44(10): 685-690.

[19] Smith JR, Lee J, Winkelstein BA. Nerve Root Compression Increases Spinal Astrocytic Vimentin in Parallel With Sustained Pain and

可明显改善脑梗死患者认知功能障碍,有利于神经功能的恢复,且还可显著降低炎症介质水平,但其不良反应较多,需引起重视。

参考文献

[1] 李艳琴,刘斌,李世英.急性脑梗死病因分型及进展[J].中国煤炭工业医学杂志,2015,18(7):1247-1252.

[2] 戴轶伟,季燕.急性脑梗死后认知功能障碍相关影响因素[J].医学综述,2016,22(21):4316-4318.

[3] 闫纪琳. rt-PA 静脉溶栓对脑梗死后认知功能障碍的保护作用[J].神经损伤与功能重建,2016,11(2):114-115,144.

[4] 赵建华,李月娟,梁可可,等.肢体缺血后处理改善脑梗死预后和认知障碍[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(3):268-274.

[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.中国无症状脑梗死诊治共识[J].中华神经科杂志,2018,51(9):692-698.

[6] 侯东哲,张颖,巫嘉陵,等.中文版美国国立卫生院卒中量表的信度与效度研究[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(5):372-374.

[7] 陈阳,于德华,杨蓉,等.国内外认知功能障碍常用筛查量表及其社区应用[J].中国全科医学,2018,21(12):1392-1396,1401.

[8] 李慧英,蒋初明,高永红,等.急性脑梗死早期认知功能与脑血流灌注相关关系的临床分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(4):385-388.

[9] 杨璇,穆兰,林青,等.脑梗死患者认知功能障碍的评估与干预[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(5):537-539.

[10] 殷萍,魏亚芬.脑苷肌肽治疗脑梗死患者的疗效及对血清中基质金属蛋白酶 7 表达的影响[J].医学综述,2014,20(12):2263-2264.

[11] 沈显群.脑苷肌肽对脑梗死患者血清 S100B MMP-2 MMP-9 CyPA 和 MMP-8 的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(18):39-40.

[12] 张红心.脑苷肌肽治疗脑梗死老年患者疗效及其对血清中 S100B、MMP-7 和 MMP-8 的影响[J].重庆医学,2014,43(21):2781-2782.

(收稿日期: 2020-08-24)

Endothelial Vimentin in Association With Spinal Vascular Reestablishment [J]. Spine, 2017, 42(19): 1434-1439.

[20] Zheng N, Liu X, Zhang R, et al. Jingshu Keli attenuates cervical spinal nerve ligation-induced allodynia in rats through inhibition of spinal microglia and Stat3 activation [J]. Spine J, 2018, 18(11): 2112-2118.

[21] Yu Y, Zhu M, Zhao Y, et al. Overexpression of TUSC7 inhibits the inflammation caused by microglia activation via regulating miR-449a/PPAR- γ [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2): 1020-1026.

[22] Balci K, Asil T, Tekinaslan I, et al. Does Cervical Radiculopathy Have an Effect on Peripheral Nerve Conduction Studies? An Electrophysiological Evaluation [J]. Eur Neurol, 2011, 66(1): 53-58.

[23] Shakir A, Ma V, Mehta B. Prediction of Therapeutic Response to Cervical Epidural Steroid Injection According to Distribution of Radicular Pain [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2011, 90(11): 917-922.

[24] Savva C, Giakas G, Efsthathiou M, et al. Test-retest reliability of handgrip strength measurement using a hydraulic hand dynamometer in patients with cervical radiculopathy [J]. J Manipulative Physiol Ther, 2014, 37(3): 206-210.

[25] Yu CX, Ji TT, Song H, et al. Abnormality of spontaneous brain activities in patients with chronic neck and shoulder pain: A resting-state fMRI study [J]. J Int Med Res, 2017, 45(1): 182-192.

[26] Shen WS, Li CF, Zhou ZS, et al. MicroRNA-204 silencing relieves pain of cervical spondylotic radiculopathy by targeting GDNF [J]. Gene Ther, 2020, 27(6): 254-265.

[27] Pickett GE, Van Soelen J, Duggal N. Controversies in cervical discectomy and fusion: practice patterns among Canadian surgeons [J]. Can J Neurol Sci, 2004, 31(4): 478-483.

[28] 王骏,何森,边桦.人工颈椎间盘置换术后异位骨化的临床研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2019,25(5):850-853.

(收稿日期: 2020-09-27)