

己酮可可碱治疗动脉粥样硬化性脑梗死的疗效研究

刘雪松 李雪 张帅
(辽宁省沈阳市沈河区第二人民医院内科 沈阳 110065)

摘要:目的:探讨己酮可可碱治疗动脉粥样硬化性脑梗死的疗效,对突触后致密物 -95(PSD-95)、内皮素 -1(ET-1)、一氧化氮(NO)表达以及血液流变学的影响。方法:选取 2018 年 2 月至 2021 年 4 月收治的动脉粥样硬化性脑梗死患者 80 例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,各 40 例。观察组采用己酮可可碱治疗,对照组采用常规治疗,对比两组临床疗效,不同时间 PSD-95、ET-1、NO 及血液流变学指标水平。结果:观察组临床疗效明显高于对照组($P<0.05$);观察组治疗 3、7、30 d 的 PSD-95 水平均明显高于对照组($P<0.05$);治疗前两组血浆黏度等血液流变学指标水平对比无显著性差异($P>0.05$),治疗后观察组低于对照组($P<0.05$);治疗前两组 ET-1、NO 水平对比,无显著性差异($P>0.05$),治疗后观察组 ET-1 水平低于对照组($P<0.05$),NO 水平高于对照组($P<0.05$)。结论:将己酮可可碱应用于动脉粥样硬化性脑梗死患者治疗中,可提高临床疗效以及突触后致密物 -95 表达,且能改善患者血液流变学指标,降低 ET-1 水平,提高 NO 水平。

关键词:动脉粥样硬化性脑梗死;己酮可可碱;突触后致密物 -95;内皮素 -1;一氧化氮;血液流变学

中图分类号:R743.3 文献标识码:B doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.031

临床上将动脉粥样硬化血栓形成性脑梗死简称为动脉粥样硬化性脑梗死,指因形成供应脑部动脉血栓,导致动脉管腔狭窄或出现完全闭塞的情况,导致其供血区局部脑组织出现缺血、缺氧以及坏死,从而引起局限性神经功能障碍。动脉粥样硬化血栓形成是引起动脉粥样硬化性脑梗死的重要病因^[1-4]。动脉粥样硬化性脑梗死患者可出现偏瘫、失语等脑局灶性损害症状,属缺血性脑血管病,以老年人多见,高脂饮食、糖尿病、吸烟等人群发病率较高。临床上对于动脉粥样硬化性脑梗死患者以综合治疗为主,包括药物治疗、康复训练治疗,改善生活方式,控制合并慢性疾病等^[5-7]。常用治疗药物为抗动脉粥样硬化类药物,比如阿司匹林肠溶片等。合理调整生活方式,同时需积极控制治疗合并慢性疾病,比如高血压病、糖尿病等。抗动脉粥样硬化药主要用来活血通脉,可抑制胆固醇的结合,减少该物质在血管壁上的

沉积,有效预防和治疗高血压、高脂血症、动脉粥样硬化和中风偏瘫后遗症。己酮可可碱可用于脑部血液循环障碍、外周循环障碍、内耳循环障碍疾病及眼部循环障碍疾病[®]。本研究探讨己酮可可碱治疗动脉粥样硬化性脑梗死的疗效及对突触后致密物 -95(PSD-95)、内皮素 -1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平和血液流变学指标的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2021 年 4 月收治的动脉粥样硬化性脑梗死患者 80 例作为研究对象,随机分为观察组与对照组,各 40 例。纳入标准:符合动脉粥样硬化性脑梗死诊断标准[®];对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:合并皮肤湿疹;合并心肺功能不全;合并脑肿瘤或脑外伤;中途转院或退出研究。本研究经我院医学伦理委员会批准。两组一般资料对比无显著差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男(例)	女(例)	平均年龄(岁)	梗死灶(例)		合并疾病(例)		
					单个	多发	高血压	冠心病	2 型糖尿病
观察组	40	21	19	60.25± 2.54	16	24	12	17	11
对照组	40	22	18	60.53± 2.65	17	23	13	18	9
t/χ^2		0.050		0.482	0.052		0.270		
P		0.823		0.631	0.820		0.874		

1.2 治疗方法 对照组采用常规治疗方法。根据患者的具体情况行控制血糖、血压,调节血脂、戒烟、减重等治疗。并静脉滴注营养神经药物:单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(国药准字 H20041890)进行辅助治疗,每日 1 次,40 mg/次。另外指导患者服用阿司匹林肠溶片(国药准字 H23021839),每日 1 次,首次剂量为 300 mg,嚼碎后服用以快速吸收,根据患者具体情况可适当减少用量,每日 100~200 mg,共治疗 4 周。观察组在对照组基础上采用己酮可可碱治疗。患者取平卧位,己酮可可碱(国药准字 H20043828)静脉滴注,初次剂量设置为 100 mg,于 2~3 h 内输完,且注意最大滴速不可超过 100 mg/h。根据患者个体化耐受性,每次增加 50 mg,但单次用药量不可超过 200 mg,每日 1~2 次。每日最大剂量不应超过 400 mg,共治疗 4 周。

1.3 观察指标与评定标准 (1) 观察两组临床疗效。临床疗效:痊愈为眩晕等症状消失,检查无阳性体征;显效为无眩晕,坐起有轻度不稳感;有效为偶有眩晕,但发作次数明显减少;无效为眩晕症状及体征无明显改善。总有效 = 显效 + 有效。(2) PSD-95 水平,采用免疫组化检测患者治疗后 3、7、30 d 的 PSD-95 水平。(3) 血液流变学指标,对比两组治疗前与治疗 4 周后红细胞压积、血浆黏度、全血还原黏度、血沉方程 K 值、红细胞聚集指数。(4) 治疗前、治疗 4 周后抽取患者肘静脉血,并采用放射免疫法检

测 ET-1 水平,硝酸还原酶法检测 NO 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析。计数资料以%表示,行 χ^2 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后,观察组临床疗效高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	25 (62.50)	11 (27.50)	4 (10.00)	36 (90.00)
对照组	40	14 (35.00)	15 (37.50)	11 (27.50)	29 (72.50)
χ^2					4.021
<i>P</i>					0.045

2.2 两组 PSD-95 水平比较 观察组治疗 3、7、30 d 的 PSD-95 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 PSD-95 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 30 d
观察组	40	0.05± 0.01	0.09± 0.03	0.17± 0.04
对照组	40	0.04± 0.01	0.07± 0.03	0.14± 0.04
χ^2		4.472	2.981	3.354
<i>P</i>		0.000	0.004	0.000

2.3 血液流变学指标比较 治疗前两组血液流变学指标水平对比无显著性差异 ($P > 0.05$);治疗后观察组血液流变学指标水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血液流变学指标水平对比($\bar{x} \pm s$)															
组别	<i>n</i>	血浆黏度(mPa•s)				红细胞压积(%)				全血还原黏度(mPa•s)					
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>		
观察组	40	1.93± 0.21	1.60± 0.11	8.804	0.000	48.56± 1.64	39.76± 1.12	28.025	0.000	17.36± 1.78	10.35± 1.23	20.491	0.000		
对照组	40	1.92± 0.19	1.69± 0.15	6.009	0.000	48.55± 1.98	42.21± 1.13	17.589	0.000	17.34± 1.03	10.98± 1.23	25.073	0.000		
<i>t</i>		0.223	3.060			0.025	9.739			0.062	2.291				
<i>P</i>		0.824	0.003			0.980	0.000			0.951	0.025				

组别	<i>n</i>	红细胞聚集指数				血沉方程 K 值			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	40	3.28± 0.23	1.65± 0.54	17.564	0.000	73.86± 1.52	68.09± 1.45	17.372	0.000
对照组	40	3.32± 0.36	1.99± 0.35	16.753	0.000	73.85± 1.15	69.65± 1.45	14.353	0.000
<i>t</i>		0.592	3.342			0.033	4.811		
<i>P</i>		0.556	0.000			0.974	0.000		

2.4 两组 ET-1、NO 水平比较 治疗前两组 ET-1、NO 水平对比无显著性差异 ($P > 0.05$);治疗后观察

ET-1 水平较对照组低,NO 水平较对照组高 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组 ET-1、NO 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET-1 (pg/ml)				NO (pmol/ml)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	40	66.28± 3.23	52.35± 2.54	21.441	0.000	39.36± 6.52	49.69± 3.45	8.857	0.000
对照组	40	66.32± 3.36	54.69± 3.35	15.502	0.000	39.58± 6.15	45.35± 6.45	4.095	0.000
t		0.054	3.520			0.155	3.753		
P		0.957	0.001			0.877	0.000		

3 讨论

动脉粥样硬化一旦发生极难治愈，但可通过治疗改善症状。动脉粥样硬化性脑梗死患者出现脑局灶性损害症状，属于缺血性脑血管病。在药物治疗中，己酮可可碱是一种扩血管药，可改善血液流变性，用于脑部血液循环障碍及外周血液循环障碍^[10]。己酮可可碱同时也是一种血液流变学改善剂，具有免疫调节、抗炎、血液流变学改善、抗纤溶和抗增殖作用。对于动脉粥样硬化性脑梗死患者，治疗应增加血流，改善患者的微循环，提高组织所需氧气，进而缓解相应症状^[11]。本研究所使用的阿司匹林肠溶片，对血小板聚集有抑制作用，可用于短暂性脑缺血发作以及手术相关血栓形成的预防。该药属于抗血小板聚集药，用于心脑血管疾病患者或具有心脑血管疾病高危风险患者的治疗和预防。有研究表明，胰岛素强化治疗联合己酮可可碱应用于 2 型糖尿病肾病患者中，可以提高患者肾功能，降低患者血小板参数水平^[12]。另有研究发现，己酮可可碱可治疗心血管疾病，并且疗效显著，可降低患者血浆和血液黏稠度，具有抗炎作用^[13]。因此，本研究探讨己酮可可碱治疗动脉粥样硬化性脑梗死的疗效，及对 PSD-95、ET-1、NO 水平和血液流变学指标的影响。

本研究结果显示，观察组临床疗效较对照组高 ($P<0.05$)；观察组治疗 3、7、30 d 的 PSD-95 水平明显高于对照组 ($P<0.05$)。这表明采用己酮可可碱治疗动脉粥样硬化性脑梗死患者，可提高临床疗效以及患者 PSD-95 水平。这是因为 PSD-95 以不同结构域作为桥梁与其他蛋白进行相互作用，且可维持突触正常功能及可塑性，介导和整合 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体以及谷氨酸受体的信号，并且在信号转导中具有关键性作用^[14]。己酮可可碱药理作用是通过降低血液黏稠度和改变血液流变的性质来达到效

果，可降低血液浓度，提高红细胞变形，改善白细胞相关血液流变特性，并抑制嗜酸性粒细胞的黏附以及激活活性。对于慢性外周动脉血管疾病患者而言，己酮可可碱治疗可增加血流量，有利于微循环的改善，提高供氧量，进而提高 PSD-95 表达，临床疗效显著。治疗前两组血液流变学指标对比无显著性差异 ($P>0.05$)，治疗后观察组低于对照组 ($P<0.05$)，说明己酮可可碱治疗动脉粥样硬化性脑梗死患者，可改善患者的血液流变学指标水平。血液成分发生变化造成血液流动性发生相应改变，黏滞性、血液黏度也发生变化，因此需检测血液流速。当血液黏度变大时，血液的流动就会变得非常慢，此时易发生血栓性疾病。所以血液流变学的检查，对于预防脑血管疾病有着非常重要的意义。己酮可可碱属于改善微循环的药物，能改善血液循环，增加血流量，降低血管阻力，且不影响机体血压。还可改善红细胞的变形能力，进而抑制血小板发生凝聚，并降低血液黏滞度，改善流变特性，进而增加营养性微循环^[15]。此药还可改善缺氧组织的氧化能力，可舒张支气管。因此可降低患者血液流变学指标。治疗前两组 ET-1、NO 水平对比无显著性差异 ($P>0.05$)，治疗后观察组 ET-1 水平较对照组低 ($P<0.05$)，NO 水平较对照组高 ($P<0.05$)，表明己酮可可碱治疗动脉粥样硬化性脑梗死患者，可以降低患者 ET-1 水平，并且提高患者 NO 水平。这是因为 ET-1 是一种可作用于调节机体心血管功能的因子，在维持基础血管张力、心血管系统稳态中具有重要作用。低浓度 NO 可舒张支气管平滑肌以及肺血管，而高浓度 NO 则会产生气道上皮毒性。己酮可可碱可以增加血流，影响微循环，并提高组织的供氧量，此药物通过肾脏排泄。在用药的过程中与抗血小板聚集或者抗凝血药物合用的时候，凝血时间延长^[16]。己酮可可碱常见的不良反应为

胃肠道症状如恶心及腹泻等, 偶见眩晕、头痛, 罕见血压降低、心律失常等症状。因此服用期间要注意定期复查肝肾功能、血常规、凝血功能。

综上所述, 将己酮可可碱应用于动脉粥样硬化性脑梗死患者治疗中, 可提高临床疗效及患者 PSD-95 的表达, 改善血液流变学指标、ET-1 水平, 提高患者 NO 水平。

参考文献

[1]张翠,司君增,郑立峰.MicroRNA-126 在动脉粥样硬化性脑梗死患者血清中的表达变化及其机制研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(12):36-42.

[2]杨骏,罗维,刘倩,等.血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 联合血清抵抗素对动脉粥样硬化性脑梗死患者预后转归的评估价值[J].临床和实验医学杂志,2019,18(21):2313-2316.

[3]张金洪,王红,杨淑英,等.绝经前后急性脑梗死病人的血管病危险因素及颅内动脉粥样硬化性病变特征探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(21):3406-3409.

[4]岳孟孟,张瑜,赵迎春,等.P- 选择素及 P- 选择素糖蛋白配体 -1 基因多态性与上海汉族人群颈动脉粥样硬化及急性脑梗死的相关性分析[J].脑与神经疾病杂志,2020,28(5):265-271.

[5]杨平,廖萍,伍文娟.血清同型半胱氨酸、C 反应蛋白与 2 型糖尿病伴脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系[J].中国医药导报,2019,16(5):126-129,141.

[6]王晖,李志路,张勇,等.ABCG1 基因单核苷酸多态性与海南黎族动脉粥样硬化性脑梗死的关联性分析[J].中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(8):705-709.

[7]晏子俊,张良明,徐关丽,等.依折麦布联合氟伐他汀对动脉粥样硬化性脑梗死患者血脂四项及 Apo-B、hs-CRP 水平的影响[J].中国

医药导刊,2019,21(11):669-673.

[8]晏继喜,查淑娟,谈欢.己酮可可碱联合骨髓间充质干细胞对高糖诱导的肾小球系膜细胞炎症因子及 NF- κ B 信号通路的影响[J].中国现代应用药学,2020,37(19):2328-2332.

[9]倪小佳,陈耀龙,蔡业峰.中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)[J].中国循证医学杂志,2020,20(8):901-912.

[10]郑刚,任广翔,赵智勇.己酮可可碱保护肾脏作用的临床研究进展[J].世界临床药物,2020,41(12):993-997.

[11]吕翼,罗立,翟学佳.己酮可可碱通过 Hedgehog 信号通路对日本血吸虫肝纤维化形成的抑制作用[J].中国医院药学杂志,2019,39(9):950-953.

[12]赵飞,姜秀芳,田小娜,等.胰岛素强化治疗联合己酮可可碱对 2 型糖尿病肾病患者肾功能和血小板参数的影响及疗效分析[J].河北医药,2019,41(8):1169-1172.

[13]郑刚,任广翔,赵智勇.己酮可可碱对心血管疾病的药理学作用机制及其研究进展[J].世界临床药物,2020,41(11):905-909.

[14]Vistrup-Parry M,Chen X,Johansen TL,et al.Site-specific phosphorylation of PSD-95 dynamically regulates the postsynaptic density as observed by phase separation [J].Iscience,2021,24(11):103268.

[15]Pal S,Porwal K,Khanna K,et al.Oral dosing of pentoxifylline, a pan-phosphodiesterase inhibitor restores bone mass and quality in osteopenic rabbits by an osteogenic mechanism: A comparative study with human parathyroid hormone[J].Bone,2019,123:28-38.

[16]Samimi AS,Karimifashar M,Samimi K.Comparative anti-inflammatory effects of pentoxifylline, polymyxin B, tyloxapol and flunixin on acute phase proteins, antioxidants and cardiovascular biomarkers during inflammatory responses in dromedary calves [J]. Small Ruminant Research,2019,175:78-82.

(收稿日期: 2021-10-21)

(上接第 26 页)疲劳感,从而有效缓解患者的疼痛感,改善患者腰背部及下肢功能,提升患者独立生活能力。

参考文献

[1]管晨彤,孟超,邓雪,等.粗银针配合银质针温显固定器治疗腰背肌筋膜炎的临床观察[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(4):28-31,36.

[2]邓寒冰,钟前波,黄卫.密集型银质针温针灸治疗腰背肌筋膜炎疼痛综合征疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2020,29(1):81-83,94.

[3]黄京华.火针刺刺肌筋膜激痛点治疗腰背肌筋膜炎疼痛综合征疗效观察[J].实用中医药杂志,2019,35(9):1141-1142.

[4]中华医学会.临床诊断指南 - 物理医学与康复分册[M].北京:人民卫生出版社,2005.105-108.

[5]程莘农.中国针灸学[M].第 5 版.北京:人民卫生出版社,2019.108.

[6]陈晓虹,刘步平,肖薇,等.基于 CONSORT 和 STRICTA 评价针刺激

痛点治疗肌筋膜疼痛综合征随机对照试验报告的质量评价[J].中国康复医学杂志,2020,35(11):1372-1376.

[7]姜美驰,肖京,饶毅,等.腰背肌筋膜炎综合征核心肌群的表面肌电信号与肌纤维类型的相关性分析[J].中国骨伤,2019,32(6):544-548.

[8]张淼,聂文婷,郭颖,等.循经远取动法结合背部阳经透刺治疗轻中度腰背肌筋膜炎疗效观察[J].中国针灸,2019,39(8):817-820.

[9]杨靖,郝蓬亮,关玲.手针联合运动治疗腰部肌筋膜炎疼痛综合征的临床疗效观察[J].解放军医学院学报,2019,40(10):954-957.

[10]郭艳莉,刘瑞.针灸联合曲安奈德对坐骨神经痛患者的临床疗效及生活质量的影响[J].检验医学与临床,2020,17(9):1284-1286.

[11]许维军.拔罐联合针刺刺激痛点治疗腰背肌筋膜炎疼痛综合征的疗效分析[J].中国现代药物应用,2020,14(3):209-211.

[12]林星镇,李菲,支芳.针刺肌筋膜触发点联合拔罐推拿治疗腰背肌筋膜炎疼痛综合征临床研究[J].临床医药实践,2019,28(6):406-409.

(收稿日期: 2021-10-03)