

碟脉灵注射液治疗急性脑梗死疗效观察

冯立群, 张 苗, 马 露, 张 华

(首都医科大学附属安贞医院神经内科, 北京市 100029)

[关键词] 神经病学; 碟脉灵注射液治疗急性脑梗死; 疗效评定; 碟脉灵注射液; 急性脑梗死; 有效率

[摘要] 为了观察碟脉灵注射液治疗急性脑梗死的疗效及安全性,采用随机、对照、开放试验,将 110 例急性脑梗死患者分为低分子肝素钙组($n=34$)、碟脉灵注射液组($n=36$)和低分子肝素钙加碟脉灵注射液组($n=40$),观察治疗前后的神经功能缺损评分、疗效、血浆纤维蛋白原含量、肝肾功能、血常规及心电图,头颅计算机断层成像测定脑梗死最大面积。结果发现,治疗 14 天、28 天时,低分子肝素钙组和碟脉灵注射液组神经功能缺损评分降低接近($P>0.05$),低分子肝素钙加碟脉灵注射液组神经功能缺损评分比低分子肝素钙组和碟脉灵注射液组降低更明显($P<0.05$ 和 $P<0.01$)。治疗 14 天,低分子肝素钙组、碟脉灵注射液组和低分子肝素钙加碟脉灵注射液组总有效率分别为 50%、52.7%和 67.5%;治疗 28 天分别为 70.6%、72%和 87.5%。低分子肝素钙加碟脉灵注射液组疗效优于低分子肝素钙组和碟脉灵注射液组($P<0.01$),而低分子肝素钙组与碟脉灵注射液组疗效无显著性差异。低分子肝素钙加碟脉灵注射液组基本痊愈率、显著进步率均高于低分子肝素钙治疗组和碟脉灵注射液治疗组。碟脉灵注射液组和低分子肝素钙加碟脉灵注射液组缺血性心电图的改善优于低分子肝素钙组($P<0.01$)。治疗前后三组纤维蛋白原和最大梗死面积无明显改变。用药过程中,患者耐受性好,未发现明显毒副作用,对肝肾功能及周围血象无明显影响。结果提示,碟脉灵注射液治疗急性脑梗死有效,其疗效与低分子肝素钙接近,碟脉灵注射液与低分子肝素钙联合用药,疗效明显提高。碟脉灵注射液有较好的安全性和耐受性。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Therapeutic Effects on Acute Cerebral Infarction Treated by Die-Mai-Ling Injection

FENG Li-Qun, ZHANG Zhuo, MA Cui, and ZHANG Hua

(Department of Neurology, An-Zhen Hospital, Shoudu Medical University, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] Die-Mai-Ling Injection; Acute Cerebral Infarction; Effective Rate; Low Molecular Heparin; Neurological scales

[ABSTRACT] **Aim** To observe therapeutic effects and safety of Die-mai-ling injection (DMLI) on acute cerebral infarction. **Methods** 110 cases with acute cerebral infarction were randomly divided into three groups. 34 cases were given low molecular heparin (LMWH), 36 cases were given DMLI, and 40 cases were given DMLI + LMWH. Supporting treatment and heteropathy were employed in three groups. Neurological scales, therapeutic assessment, fibroprotein and the largest infarction area in CT of this attack were compared in three groups before and after treatment. Liver and renal function, blood routine and ECG were observed simultaneously. **Results** On the 14 th and 28 th day after treatment, neurological scales decreased significantly in the LMWH + DMLI group compared with LMWH group and DMLI group ($P<0.05$ or $P<0.01$), there was no significant difference between LMWH group and DMLI group ($P>0.05$). On the 14th and 28 th day, the total effective rate of LMWH group, DMLI group and LMWH + DMLI group was 50%, 52.7%, 67.5% and 70.6%, 72%, 87.5%, LMWH + DMLI group was significantly higher than LMWH group and DMLI group ($P<0.01$), but no significant difference was found between LMWH group and DMLI group ($P>0.05$). Rates of healing in LMWH + DMLI group was higher than LMWH group and DMLI group. The recovery ratio of DMLI group and LMWH + DMLI group was higher than that of LMWH group ($P<0.01$). There was no significant difference on the fibroprotein levels and the largest infarction area in the three groups before and after treatment ($P>0.05$). The treatment of DMLI was well tolerated, no adverse effects on liver and renal function and blood routine were observed. **Conclusions** DMLI is effective for the treatment of acute cerebral infarction, which curative effect is similar to LMWH. DMLI conjoined with LMWH in the treatment of acute cerebral infarction can improve effective rates significantly. The safety and tolerance of DMLI were comparatively good.

应用化学制剂方法生产的中草药制剂,国内已广泛应用于急性脑梗死的治疗,并取得了一定的疗

效。鉴于脑梗死治疗的复杂性和患者的个体差异,对中草药制剂的疗效、安全性评价,仍需做全面、深入的研究。本研究采用随机、对照、开放试验,对国家重点新药碟脉灵注射液(1999 年 11 月批准,项目编号:99G041D6600008)治疗急性脑梗死的疗效及安全性进行了观察,并做一报道。

[收稿日期] 2002-12-31

[修回日期] 2004-01-15

[作者简介] 冯立群,副主任医师,主要从事脑血管病及神经肌肉病研究。张苗,教授,硕士研究生导师,主要从事脑血管病研究。马露,住院医师,主要从事神经内科临床工作及脑血管病研究。

1 对象与方法

1.1 病例选择

病例入选标准:①急性脑梗死患者,性别、年龄不限;②诊断符合1995年全国第4届脑血管病学术会议制定的《各类脑血管病诊断要点》,并经头颅CT或MRI证实;③发病在7天以内,且未予正规治疗者;④首次发病,或过去发病未留下病残者;⑤无明显意识障碍,无严重的心、肺、肝、肾功能障碍,无颅内出血和其他器官的出血倾向,无血液系统疾病;⑥患者及家属同意。符合入选标准并完成观察共110例,其中男56例,女54例,年龄40~86岁,病程 3.1 ± 1.3 天。既往病史中糖尿病39例,高血压48例,冠心病21例(其中7例有心肌梗死病史),下肢闭塞性血管病6例,肺栓塞1例,脑梗死12例,无症状性脑梗死14例,短暂性脑缺血发作9例。入院后行常规体检及神经功能缺损评分,评分标准依据1995年全国第4届脑血管病学术会议制定的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》,在治疗后14天及28天按上述标准再予以评定。在治疗前和治疗后14天,观察患者血浆纤维蛋白原含量、肝肾功能及本次脑梗死最大面积的变化。并对治疗前和治疗中的血常规、心电图进行动态观察。

将110例患者随机分为3组:①低分子肝素钙组($n=34$),年龄 64.8 ± 6.6 岁,病程 3.1 ± 1.4 天;②碟脉灵注射液组($n=36$),年龄 65.5 ± 9.8 岁,病程 2.8 ± 1.2 天;③低分子肝素钙加碟脉灵注射液组($n=40$),年龄 67.3 ± 4.8 岁,病程 3.6 ± 1.2 天。3组间年龄、病程无显著性差异。

1.2 治疗方法

低分子肝素钙组腹壁皮下注射低分子肝素钙7500AXaICU/次,先每12h使用1次,共7天,然后每天1次,共7天。碟脉灵注射液组将50mL碟脉灵注射液(吉林通化长白山制药厂产品,吉卫药准字1996第430973号)加入250mL 5%葡萄糖或生理盐水中静脉滴注,每天1次,共14天。低分子肝素钙加碟脉灵注射液组同时应用上述两组方案。3组患者中,经14天治疗疗效未达到进步者,继续原方案治疗7天。3组患者均给予支持、对症治疗,疗程结束后均予肠溶阿司匹林50mg,每天1次口服。

1.3 疗效评定

基本痊愈为功能缺损评分减少91%~100%,病残程度0级。显著进步为功能缺损评分减少46%~90%,病残程度1~3级。进步为功能缺损评分减少18%~45%。无变化为功能缺损评分减少

或增加均在17%以内。恶化为功能缺损评分增加在18%以上。死亡。

1.4 安全性评价

制定药物不良反应分级方法表,根据出现不良反应程度和与药物的相关性进行填表。

1.5 统计学处理

百分率采用 χ^2 检验,其余数据采用 t 检验。

2 结果

2.1 治疗前后神经功能缺损评分变化

治疗前3组间神经功能缺损评分无显著性差异。治疗后,3组神经功能缺损评分均有降低,但低分子肝素钙加碟脉灵注射液组降低较低分子肝素钙组和碟脉灵注射液组更明显,而低分子肝素钙组与碟脉灵注射液组之间无显著性差异(表1, Table 1)。

表1. 3组神经功能缺损评分变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The changes of neurological scales in three groups

分 组	n	治疗前	治疗14天	治疗28天
低分子肝素钙组	34	19.8 ± 9.2	17.8 ± 9.3	14.1 ± 6.5
碟脉灵注射液组	36	21.1 ± 7.7	17.8 ± 8.9	13.2 ± 8.2
低分子肝素钙加碟脉灵注射液组	40	20.6 ± 8.2	16.6 ± 9.1^a	10.4 ± 7.7^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与低分子肝素钙组和碟脉灵注射液组比较。

2.2 疗效观察

低分子肝素钙加碟脉灵注射液组疗效明显优于低分子肝素钙组和碟脉灵注射液组($P < 0.01$)。低分子肝素钙组与碟脉灵注射液组疗效接近(表2, Table 2)。3组均无恶化及死亡。

2.3 最大梗死面积

低分子肝素钙组、碟脉灵注射液组和低分子肝素钙加碟脉灵注射液组最大梗死面积治疗前分别为 $5.89 \pm 4.87 \text{ cm}^2$ 、 $4.94 \pm 4.21 \text{ cm}^2$ 和 $6.52 \pm 5.21 \text{ cm}^2$,治疗后14天分别为 $6.15 \pm 4.58 \text{ cm}^2$ 、 $4.27 \pm 4.12 \text{ cm}^2$ 和 $6.27 \pm 5.53 \text{ cm}^2$,3组治疗前后及3组间差异均无显著性。

2.4 血浆纤维蛋白原含量

低分子肝素钙组、碟脉灵注射液组和低分子肝素钙加碟脉灵注射液组血浆纤维蛋白原含量治疗前分别为 $3.37 \pm 0.79 \text{ g/L}$ 、 $3.15 \pm 0.67 \text{ g/L}$ 和 $3.57 \pm 0.73 \text{ g/L}$,治疗14天分别为 $3.16 \pm 0.57 \text{ g/L}$ 、 $3.02 \pm 0.46 \text{ g/L}$ 和 $3.11 \pm 0.58 \text{ g/L}$ 。治疗后3组血浆纤维蛋白原含量轻度下降,且3组之间也无显著性差异。

表 2. 3 组疗效比较

Table 2. Therapeutic evaluation in three groups

疗 效	低分子肝素钙组 (n=34)		碟脉灵注射液组 (n=36)		低分子肝素钙加碟脉灵注射液组 (n=40)	
	14 天	28 天	14 天	28 天	14 天	28 天
基本痊愈	1 (2.9%)	3 (8.8%)	1 (2.8%)	3 (8.3%)	3 (7.5%)	5 (12.5%)
显著进步	4 (11.8%)	7 (20.6%)	4 (11%)	8 (22%)	6 (15%)	13 (32.5%)
进步	12 (35.3%)	14 (41.2%)	14 (39%)	15 (42%)	18 (45%)	17 (42.5%)
无变化	17 (50%)	10 (29.4%)	17 (47.2%)	10 (28%)	13 (32.5%)	5 (12.5%)
总有效率	50%	70.6%	52.7%	72%	67.5% ^a	87.5% ^a

a: $P < 0.01$, 与低分子肝素钙组和碟脉灵注射液组比较。

2.5 其他观察结果

各组周围血象和肝肾功能均未发现异常。缺血性心电图的改善比率低分子肝素钙组为 35.3% (6/17), 碟脉灵注射液组为 63.6% (7/11), 低分子肝素钙加碟脉灵注射液组为 57.1% (12/21), 碟脉灵注射液组和低分子肝素钙加碟脉灵注射液组明显高于低分子肝素钙组 ($P < 0.01$)。

2.6 不良反应

碟脉灵注射液组和低分子肝素钙加碟脉灵注射液组各有 1 例静脉滴注碟脉灵中出现面色潮红、心慌及头胀, 放慢输液速度后得以缓解, 继续用药过程中以上症状未再发生。未见其他不良反应。

3 讨论

碟脉灵注射液是从菊科植物抱茎苦卖菜全草制备的纯中药制剂, 其有效成份是腺苷和总黄酮, 具有抗凝和血管活性作用, 总黄酮还具有强烈的抗氧化作用^[1]。研究证明, 碟脉灵注射液可降低血小板聚集, 抑制血栓形成, 增加纤溶酶活性, 促进血栓溶解; 碟脉灵可降低脑血管阻力, 增加脑血流量, 增加冠状动脉流量, 降低心肌耗氧量^[2]; 碟脉灵还具有改善微循环及血液流变学作用, 减轻或阻断组织的缺血、缺氧状态^[3]。崔建亚等^[4]应用碟脉灵注射液对 100 例急性缺血性脑血管病患者进行临床疗效及血液流变学观察, 总有效率可达 91%, 明显高于复方丹参对照组 (76.6%), 神经功能缺损积分的降低和血液流变学指标的改善均优于对照组。徐翔等^[5]报道 92 例脑梗死患者应用碟脉灵注射液治疗, 总有效率为 78.26%, 而复方丹参对照组为 66.61%。本研究发现, 碟脉灵治疗急性脑梗死的近期疗效与低分子肝素钙接近, 碟脉灵与低分子肝素钙联合用药疗效明显提高, 在治疗 14 天和 28 天, 神经功能缺损积分的

降低和总有效率都优于非联合用药组, 且基本痊愈率、显著进步率也以联合用药组为优。联合用药疗效提高的原因, 除两药的抗凝作用和血管活性作用叠加外, 碟脉灵所含总黄酮的抗氧化作用可能是主要原因。研究证明, 氧自由基在脑缺血后迟发性神经元死亡过程起关键作用, 针对氧自由基的抗氧化治疗可以有效地保护神经元^[6,7]。碟脉灵的主要成分腺苷具有非内皮依赖性平滑肌舒张效应, 对冠状动脉有强烈的舒张作用, 不仅可以改善冠状动脉血液供应, 还对缺血心肌有明显的保护作用^[2,8]。应用碟脉灵的患者心电图 ST-T 明显改善。3 组患者血浆纤维蛋白原含量和最大梗死面积治疗后均无显著改变。本组用药过程中, 患者耐受性好, 未发现碟脉灵注射液的明显毒副作用。提示碟脉灵注射液治疗急性脑梗死有效, 其疗效与低分子肝素钙接近, 碟脉灵注射液联合低分子肝素钙治疗急性脑梗死疗效明显提高。碟脉灵注射液有较好的安全性和耐受性。

【参考文献】

- [1] 杜荣增, 任雨笙, 王咏梅, 黄忠高, 廖德宁, 吴宗贵. 茶色素对冠心病患者血浆总抗氧化能力和氧化低密度脂蛋白水平的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (4): 369-370
- [2] 王 黎, 陈满秋, 睢大员, 于晓风, 曲绍春. 碟脉灵注射液对犬实验性心肌梗死的保护作用. 中国医院药学杂志, 2002, 22 (2): 80-82
- [3] 尹一子, 李子建, 睢大员. 碟脉灵注射液对大鼠急性心肌梗死面积及血液流变学的影响. 中成药, 1999, 21 (4): 191
- [4] 崔建亚, 邵宏元, 张瑞霞, 吴 琴. 碟脉灵治疗缺血性脑血管病的临床及血液流变学观察. 中国新药杂志, 2001, 10 (5): 375-376
- [5] 徐 翔, 陈 韵, 魏文石, 李文贤, 苗 玲, 郭明光, 等. 碟脉灵治疗急性脑梗塞疗效观察. 老年医学与保健, 2002, 10 (3): 110
- [6] Lindsberg PJ, Roine RO, Tatlisumak T, et al. The future of stroke treatment. *Neurol Clin*, 2000, 18 (2): 495-510
- [7] Demerle-Pallardy C, Gillard-Roubert V, Marin JG, et al. In vitro antioxidant neuroprotective activity of BN 80933, a dual inhibitor neuronal nitric oxide synthase and lipid peroxidation. *J Neurochem*, 2000, 74 (5): 2 079-086
- [8] 杨小毅, 万毅阳, 黄红林, 涂玉林, 杨永宗. 腺苷及腺嘌呤衍生物对离体猪冠状动脉环和主动脉平滑肌细胞增殖的影响. 中国动脉硬化杂志, 1995, 3 (4): 296-298

(此文编辑 文玉珊)