

舒血宁注射液对脑梗死患者临床疗效及血浆 Hcy、UCH-L1 及血清 fibulin-5 水平的影响

李永军

(秦皇岛市第四医院体检科,河北 秦皇岛 066000)

摘要:目的 探讨舒血宁注射液对脑梗死患者疗效及血浆同型半胱氨酸(Hcy)、泛素羧基末端水解酶-1(UCH-L1)及血清衰老关键蛋白抗原-5(fibulin-5)水平的影响。方法 选取124例脑梗死患者,根据随机数字表法将患者分为治疗组($n=62$)及对照组($n=62$),两组均接受神经内科常规治疗,同时给予依达拉奉辅助治疗,治疗组在对照组基础上给予舒血宁注射液静脉输注治疗,比较两组治疗效果、神经功能、日常生活恢复情况、血液流变学指标及治疗前后血浆Hcy、UCH-L1及血清fibulin-5水平变化。结果 治疗组总有效率为93.55%,对照组总有效率为77.42%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)为(5.18 ± 0.86)分低于对照组(9.78 ± 1.18)分($P<0.05$),而日常生活功能评分(ADL)为(74.96 ± 5.26)分高于对照组(61.42 ± 4.85)分($P<0.05$)。治疗组治疗后血浆D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、血浆黏度(CP)、红细胞聚集指数(RCAI)水平分别为(125.22 ± 22.45) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(128.96 ± 23.69) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(1.52 ± 0.47) $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、(0.82 ± 0.14)%,对照组治疗后D-D、FIB、CP、RCAI水平分别为(215.98 ± 24.98) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(219.33 ± 20.77) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(1.78 ± 0.38) $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 、(1.10 ± 0.21)%,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后血浆Hcy、UCH-L1及血清fibulin-5水平分别为(8.52 ± 1.63) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(0.25 ± 0.12) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(45.22 ± 2.96) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,对照组治疗后血浆Hcy、UCH-L1及血清fibulin-5水平分别为(10.36 ± 2.45) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(0.40 ± 0.18) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(68.96 ± 4.85) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 舒血宁注射液能有效提高脑梗死患者临床治疗效果,改善患者血液黏稠度,降低血浆Hcy、UCH-L1、fibulin-5水平,有利于脑梗死患者预后。

关键词:舒血宁注射液;脑梗死;疗效;血浆同型半胱氨酸;泛素羧基末端水解酶-1;血清衰老关键蛋白抗原-5

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.037

Effects of Shuxuening on the clinical efficacy of patients with cerebral infarction and the levels of plasma Hcy, UCH-L1, fibulin-5

LI Yongjun

(Department of Medical Examination, The Fourth Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of Shuxuening on the clinical efficacy of patients with cerebral infarction and the levels of plasma homocysteine (Hcy), ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-1 (UCH-L1), fibulin-5. **Methods** One hundred and twenty-four cases of patients with cerebral infarction were assigned into observation groups ($n=62$) and control group ($n=62$) from June 2014 to June 2016 in Department of Medical Examination, The Fourth Hospital of Qinhuangdao. Two groups were treated with conventional neurologic therapy and adjuvant therapy of edaravone. On this basis, observation group received intravenous infusion of Shuxuening. The therapeutic effects of two groups were compared. The nerve function, daily life recovery, hemorheology and the levels of Hcy, UCH-L1, fibulin-5 of two groups before and after treatment were compared. **Results** The total effective rate of control group was 77.42% and that of observation group was 93.55%; there was statistically significant difference ($P<0.05$). The levels of NIH neurological deficits (NIHSS) of observation group (5.18 ± 0.86) after treatment were lower than the control group (9.78 ± 1.18) ($P<0.05$), while the rates of daily living (ADL) (74.96 ± 5.26) were higher than control group (61.42 ± 4.85) ($P<0.05$). The levels of plasma D-dimer (D-D) (125.22 ± 22.45) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, fibrinogen (FIB) (128.96 ± 23.69) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, plasma viscosity (CP) (1.52 ± 0.47) $\text{mPa} \cdot \text{s}$, erythrocyte aggregation index (RCAI) (0.82 ± 0.14)% of observation group after treatment were lower than control group ($P<0.05$). The levels of plasma Hcy (8.52 ± 1.63) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, UCH-L1 (0.25 ± 0.12) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, fibulin-5 (45.22 ± 2.96) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ of observation group after treatment were lower than control group (10.36 ± 2.45) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (0.40 ± 0.18) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (68.96 ± 4.85) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P<0.05$). **Conclusions** Shuxuening can improve clinical outcomes, blood viscosity and decrease plasma Hcy, UCH-L1, fibulin-5 levels in patients with cerebral infarction, which is beneficial to the prognosis of patients with cerebral infarction.

Keywords: shuxuening; cerebral infarction; efficacy; homocysteine; ubiquitin carboxy-terminal hydrolase 1; fibulin-5

脑梗死是临床常见的神经内科疾病,患者具有高发病率、高病死率及高致残率的特点,患者预后效果差,大部分患者出院后常合并不同程度的肢体功能障碍^[1]。目前关于脑梗死发病机制尚不明确,但相关研究认为^[2]血流减慢、血管闭塞或脑血流阻断是诱发脑梗死发生的重要致病机制。血浆同型半胱氨酸(Hcy)、泛素羧基末端水解酶-1(UCH-L1)及血清衰老关键蛋白抗原-5(fibulin-5)属于脑梗死标记物,不少研究表明血浆 Hcy、UCH-L1、fibulin-5 与脑梗死发病及病情进展有密切的关系^[3-4]。通过测定上述指标可有效评价脑梗死患者脑组织损伤情况。目前脑梗死的治疗包括降低血管血液黏稠度,抑制动脉粥样斑块形成,减轻脑神经功能损伤,保护脑组织等^[4]。舒血宁注射液主要是银杏叶单体异黄酮类化合物,具有改变血液流变学、预防血栓及保护神经功能的作用^[5]。本研究将探讨舒血宁注射液对脑梗死患者治疗效果及其对血浆 Hcy、UCH-L1 及血清 fibulin-5 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014年6月—2016年6月选取秦皇岛市第四医院神经内科收治的124例脑梗死患者,纳入标准:(1)符合全国第四届脑血管病学术会议相关标准^[6];(2)经脑部CT或MRI确诊;(3)为首发患者,发病时间6~72h;(4)入院时神志清醒;(5)入院前未应用过降纤、抗凝、抗生素、溶栓等药物。排除标准:(1)合并心肝肾等功能异常者;(2)合并全身性感染或出血者;(3)入院时出现严重感染、昏迷、出血者;(4)中途转院或死亡者。所有患者均签署知情同意书并经秦皇岛市第四医院医学伦理委员会批准。根据随机数字表法将患者分为治疗组($n=62$)及对照组($n=62$),两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

1.2 方法 对照组:患者入院后均给予抗血小板聚集剂、依达拉奉等药物治疗,同时根据病情需要予以控制血压、降低颅内压、抗感染等治疗。治疗组在对照组基础上联合应用舒血宁注射液(北京华

润高科天然药物有限公司,生产批号:201608112)20 mL+250 mL生理盐水静脉输注治疗,每天1次,持续治疗2周。

1.3 疗效评价 参照中华医学会全国第四次脑血管病会议中对脑梗死疗效的评价标准^[6]。治愈:与治疗前相比,美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)评分下降90%~100%,病残程度为0级;显效:与治疗前相比,NIHSS评分下降45%~<90%,病残程度为1~3级;进步:与治疗前相比NIHSS评分下降15%~<45%,病程程度无改变;无效:与治疗前相比,NIHSS评分无变化或较治疗前显著升高或死亡。总有效率=(治愈+显效+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 (1)记录两组患者治疗前后神经功能、日常生活恢复情况,神经功能采用NIHSS进行评价,分值越高患者神经功能损伤越显著;日常生活功能:采用日常生活功能评分(ADL)进行评价,总分100分,>60分生活基本能自理,40~60分需要帮助,20~<40分为需要获得较多的帮助,<20分为完全不能自理。(2)血液流变学指标:分别于治疗前及治疗2周后抽取两组患者静脉血5 mL,离心处理后留取血浆,应用全自动化生化分析仪测定两组血浆D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、血浆黏度(CP)、红细胞聚集指数(RCAI)。(3)血浆Hcy、UCH-L1:应用酶联免疫法测定两组血浆Hcy、UCH-L1、fibulin-5水平,Hcy试剂盒购于上海基免实业有限公司;UCH-L1试剂盒购于北京泰泽瑞达科技有限公司;(4)血清fibulin-5水平:分别于治疗前及治疗2周后抽取两组患者静脉血3 mL,离心处理后留取血清,采用酶联免疫法测定,fibulin-5试剂盒购于厦门慧嘉生物科技有限公司。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0数据软件对两组结果进行分析,治疗前后神经功能、日常生活恢复、血液流变学指标、血浆Hcy、UCH-L1、fibulin-5水平,比较以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,总有效率以百分比表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	合并症/例				梗死部位/例					
		男	女		高血压	冠心病	糖尿病	高血脂	基底节	放射冠	脑叶	脑干	丘脑	小脑
对照组	62	34	28	59.2 $\pm$ 3.5	17	23	12	18	25	15	10	7	3	2
治疗组	62	32	30	58.6 $\pm$ 3.4	18	22	10	22	28	12	12	5	3	2
$\chi^2(t)$ 值		0.129		(0.952)	0.605				1.018					
P 值		0.718		0.343	0.895				0.961					

表2 两组患者治疗效果比较/例(%)

组别	例数	治愈	显效	进步	无效	总有效率
对照组	62	18(29.03)	20(32.26)	10(16.13)	14(22.58)	48(77.42)
治疗组	62	35(56.45)	14(22.58)	9(14.52)	4(6.45)	58(93.55) ^a

注:a与对照组相比, $\chi^2=6.499, P=0.011$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 治疗组总有效率为93.55%,对照组总有效率为77.42%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组患者治疗前后NIHSS评分及ADL评分比较 两组患者治疗前NIHSS评分及ADL评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组治疗后NIHSS评分低于对照组($P<0.05$),而ADL评分高于对照组($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后NIHSS评分及ADL评分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62	12.45 $\pm$ 2.18	9.78 $\pm$ 1.18 ^a	51.98 $\pm$ 5.12	61.42 $\pm$ 4.85 ^a
治疗组	62	12.98 $\pm$ 2.50	5.18 $\pm$ 1.02 ^{ab}	52.25 $\pm$ 4.69	74.96 $\pm$ 5.26 ^{ab}
<i>t</i> 值		1.902	2.659	0.306	14.901
<i>P</i> 值		0.211	0.000	0.760	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 两组患者治疗前血浆D-D、FIB、CP、RCAI水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组治疗后血浆

D-D、FIB、CP、RCAI水平较对照组显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 两组患者治疗前后Hcy、UCH-L1及血清fibulin-5水平比较 两组患者治疗前血浆Hcy、UCH-L1及血清fibulin-5水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组治疗后血浆Hcy、UCH-L1及血清fibulin-5水平较对照组显著下降($P<0.05$),见表5。

3 讨论

脑梗死患者由于存在运动功能障碍、神经功能障碍,导致患者生活质量受到较大影响。通过改善脑梗死患者运动功能及神经功能将有助于患者预后,提高患者生活质量。脑梗死患者发病基础为动脉粥样硬化,脑组织梗死后会破坏血管内膜下胶原组织,导致内皮细胞坏死,引起血小板粘连及血管动脉狭窄,并最终导致脑梗死^[7]。

研究表明^[8],高Hcy血症是心血管疾病发生的独立危险因素,且血浆Hcy水平与冠状动脉病变程度呈正相关,随着患者病情加重,血浆Hcy水平呈阶梯状上升。血浆高Hcy水平会损伤心脑血管,加速动脉粥样硬化的发生,促进血栓形成。相关动物研究表明^[9],血浆Hcy水平升高会增强血小板聚集功能,导致血液黏度增加,使得血栓素B2水平随之

表4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	D-D/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		FIB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		CP/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$		RCAI/%	
		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	62	319.06 $\pm$ 48.16	215.98 $\pm$ 24.98 ^a	386.02 $\pm$ 32.70	219.33 $\pm$ 20.77 ^a	1.94 $\pm$ 0.99	1.78 $\pm$ 0.38 ^a	1.27 $\pm$ 0.39	1.10 $\pm$ 0.21 ^a
治疗组	62	321.15 $\pm$ 48.05	125.22 $\pm$ 22.45 ^{ab}	389.07 $\pm$ 34.14	128.96 $\pm$ 23.69 ^{ab}	1.92 $\pm$ 0.82	1.52 $\pm$ 0.47 ^{ab}	1.28 $\pm$ 0.37	0.82 $\pm$ 0.14 ^{ab}
<i>t</i> 值		0.242	21.278	0.508	22.585	0.122	3.387	0.146	8.735
<i>P</i> 值		0.809	0.000	0.612	0.000	0.902	0.000	0.884	0.000

注:与同组治疗前比较(配对*t*检验),^a $P<0.05$;与对照组同期比较(成组*t*检验),^b $P<0.05$ 。

表5 两组患者治疗前后Hcy、UCH-L1、fibulin-5水平比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	Hcy/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		UCH-L1/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		fibulin-5/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62	13.18 $\pm$ 3.02	10.36 $\pm$ 2.45 ^a	0.47 $\pm$ 0.12	0.40 $\pm$ 0.18 ^a	118.48 $\pm$ 30.96	68.96 $\pm$ 4.85 ^a
治疗组	62	13.22 $\pm$ 2.15	8.52 $\pm$ 1.73 ^{ab}	0.48 $\pm$ 0.11	0.25 $\pm$ 0.12 ^{ab}	118.22 $\pm$ 32.22	45.22 $\pm$ 2.96 ^{ab}
<i>t</i> 值		0.085	3.425	0.484	5.459	0.046	32.898
<i>P</i> 值		0.932	0.000	0.629	0.000	0.963	0.000

注:与同组治疗前比较(配对*t*检验),^a $P<0.05$;与对照组同期比较(成组*t*检验),^b $P<0.05$ 。

升高,引起血栓发生。UCH-L1 是判断神经损伤常用的生物标记物,当机体发生脑损伤后,血-脑屏障功能将减弱,导致机体细胞膜功能损伤^[10]。此外,UCH-L1 可参与细胞病理过程,在神经细胞凋亡过程中起到重要的作用。Öhrfelt 等^[11]研究指出,脑梗死后脑组织中 UCH-L1 被大量释放到脑脊液及外周血中,且 UCH-L1 水平与脑损伤程度呈正相关。fibulin-5 广泛分布在富含弹性蛋白的组织中,可与整合素结合增加细胞外基质及内皮细胞黏附力,导致细胞间黏附能力增加^[12]。脑梗死后由于脑血管损伤会导致 fibulin-5 水平上调,且随着梗死面积的增加,血清 fibulin-5 水平显著升高^[12]。因此积极降低脑梗死患者血浆 Hcy、UCH-L1 及血清 fibulin-5 水平对改善脑梗死患者神经功能及预后具有重要的意义。

舒血宁注射液主要成分为黄酮类、白果内酯、银杏内酯等,现代药理学证实,黄酮类可有效清除体内自由基,保护细胞膜,抑制自由基对血管内皮造成的损伤,预防血管动脉硬化及血栓形成^[13-14]。银杏内酯属于强血小板活化因子拮抗剂,能有效抑制血小板活化因子引起的血管内皮损伤、血小板聚集、脂质代谢紊乱及微血栓形成等^[15]。相关研究表明^[16],静脉注射舒血宁能有效预防脑局部组织及心肌组织缺血。本研究对脑梗死患者应用舒血宁注射液进行治疗,结果显示,治疗组总有效率高于对照组,治疗组治疗后 NIHSS 评分及 ADL 评分较对照组显著改善,表明舒血宁注射液能有效提高脑梗死治疗效果。治疗组治疗后血浆 D-D、FIB、CP、RCAl 水平较对照组显著下降,表明舒血宁注射液能有效扩张脑血管,增加脑血管流量,改善血液黏稠度。本研究中两组患者治疗前血浆 Hcy、UCH-L1 及血清 fibulin-5 均处于较高的水平,表明 Hcy、UCH-L1 及血清 fibulin-5 水平升高与脑梗死的发生有密切的关系。治疗组患者治疗后血浆 Hcy、UCH-L1 及血清 fibulin-5 水平较对照组显著下降,表明舒血宁注射液可通过降低血浆 Hcy、UCH-L1 及血清 fibulin-5 水平,从而起到改善脑梗死患者脑神经功能,减轻脑血流灌注损伤,改善患者病情的作用。

综上所述,舒血宁注射液能有效提高脑梗死患者临床治疗效果,改善患者血液黏稠度,降低血浆 Hcy、UCH-L1 及血清 fibulin-5 水平,有利于脑梗死患者预后。

参考文献

- [1] 李召晨,杜瑞艳,王洪娟,等. 颈动脉粥样硬化与急性脑梗死关系的研究[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(6):89-93.
- [2] 温昌明,张保朝,李高申. 急性脑梗死患者脑动脉狭窄的临床特征及危险因素[J]. 中国老年学杂志,2016,36(9):2126-2128.
- [3] 张炜,苏萍,邝兆威. 泛素 C 末端水解酶-1 在急性缺血性脑血管病早期鉴别中的应用价值[J]. 山东医药,2013,53(24):15-17.
- [4] 朱荣志,周英,李其英,等. 老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化的特征及血浆同型半胱氨酸水平的临床观察[J]. 安徽医药,2015,19(10):1955-1956.
- [5] 李娜,陈景红,赵景茹,等. 舒血宁注射液对缺血性脑卒中患者血液流变学及生化指标的影响[J]. 中国药业,2016,25(4):62-64.
- [6] 吴逊. 全国第四届脑血管病学术会议纪要[J]. 卒中与神经疾病,1997,4(2):105-109.
- [7] ROMI F, NAESS H. Spinal cord infarction in clinical neurology: a review of characteristics and long-term prognosis in comparison to cerebral infarction[J]. Eur Neurol, 2016, 76(3/4):95-98.
- [8] WU W, GUAN Y, XU K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4):2510-2517.
- [9] YANG Z, WANG L, ZHANG W, et al. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4):1218-1222.
- [10] RHINE T, BABCOCK L, ZHANG N, et al. Are UCH-L1 and GFAP promising biomarkers for children with mild traumatic brain injury[J]. Brain Inj, 2016, 30(10):1231-1238.
- [11] ÖHRFELT A, JOHANSSON P, WALLIN A, et al. Increased cerebrospinal fluid levels of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 in patients with alzheimer's disease[J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra, 2016, 6(2):283-294.
- [12] GUO J, CHENG C, CHEN CS, et al. Overexpression of fibulin-5 attenuates ischemia/reperfusion injury after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5):3154-3167.
- [13] 王文德. 舒血宁联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(19):70-71.
- [14] 苏军红, 商晓丽. 舒血宁治疗脑梗死后认知障碍的临床疗效研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(3):63-64.
- [15] 杜培坤, 王艳玲, 张秀海. 舒血宁治疗急性脑梗死的临床疗效及其对患者神经功能恢复的影响[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(12):129-130.
- [16] 姜可. 舒血宁联合低分子肝素钠治疗后循环进展性脑梗死疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(6):107-108.

(收稿日期:2016-09-06, 修回日期:2016-10-11)