

· 论著 ·

前列地尔和丹参治疗急性脑梗死 115 例 临床对照研究

周伟君 叶静 陆一鸣

【摘要】 目的 比较前列地尔和丹参注射液对急性脑梗死的治疗作用。**方法** 将 115 例急性脑梗死患者分为前列地尔组(61 例)和丹参组(54 例),观察两组患者临床神经功能缺损情况和病情程度,检测血小板聚集率等。**结果** 两组患者在用药后第 7、14、21 和 90 天神经功能缺损评分和日常生活活动 Barthel 指数与前一观察日的差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。与丹参组比较,前列地尔组患者神经功能恢复较早,且增幅明显,在用药后第 21 和 90 天两组增幅的差异有显著性(P 值均 < 0.05)。治疗后两组血小板聚集率均较治疗前有明显改善(P 值均 < 0.01),且前列地尔组较丹参组下降更为明显($P < 0.01$)。两组用药后不良反应均轻微。**结论** 与丹参相比,前列地尔治疗急性脑梗死安全性高、疗效更确切。

【关键词】 脑梗死;前列地尔;丹参

A clinical study of alprostadil vs salvia miltiorrhiza in treatment of 115 patients with cerebral infarction ZHOU Wei-jun, YE Jing, LU Yiming, Department of Emergency Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic effects of alprostadil and salvia miltiorrhiza injection in treating cerebral infarction. **Methods** Patients with cerebral infarction ($n = 115$) were allocated into two groups: alprostadil group(61 patients) and miltiorrhiza group (54 patients). Observation on clinical neurofunctional disorder and severity was carried out. **Results** According to the Chinese Stroke Scale and the Barthel Score, we found that there were definite effectiveness and statistical significances in the patients of the two groups after the 7th, 14th, 21st, 90th days of treatment comparing to those prior to the treatment. There were also significant differences between the above two groups regarding the efficacies of alprostadil and salvia miltiorrhiza at the 21st and 90th days ($P < 0.05$), of which the improvement of Chinese Stroke Scale and the Barthel Score came earlier and being more effective in the alprostadil group since the 2nd day. Concomitantly, inhibition of platelet aggregation of the alprostadil group also improved more significantly ($P < 0.01$). Adverse reactions were modest in all patients. **Conclusion** Alprostadil is safe and being more effective in treatment of cerebral infarction. (Shanghai Med J, 2007, 30:94-96)

【Key words】 Cerebral infarction; Alprostadil; Salvia miltiorrhiza

临床治疗急性脑梗死有各种方法和药物,采用溶栓、抗凝、降纤和中医中药等,但在恢复神经功能缺损方面尚缺乏非常有效的治疗手段。前列地尔又称前列腺素 E1(PGE1),具有显著的扩张血管和抑制血小板等作用,曾被证明是治疗末梢循环障碍的有效化学物质,近来更有研究表明应用该药静脉注射对颈动脉斑块具有良好的治疗作用^[1]。本研究旨在比较前列地尔和丹参注射液治疗急性脑梗死的疗效及安全性。

对象与方法

一、研究对象

115 例研究对象为 2004 年 1 月至 2005 年 1

月我院急诊监护病房或急诊住院病房患者。病例选择标准:入院时有不同程度的意识障碍、头痛、偏瘫等临床表现,神经功能缺损评分(按第四届全国脑血管疾病会议制订的临床评分标准^[2])为 5~40 分,经急诊头颅 CT 检查诊断为急性脑梗死并排除脑出血或其他颅内疾病者。将入选患者分为前列地尔组和丹参组。前列地尔组 61 例,男 29 例,女 32 例,年龄 48~91 岁,平均为(73.6 ± 10.6)岁,发病时间为 2~24 h,其中伴有糖尿病 11 例、高血压病 16 例和冠心病 8 例。丹参组 54 例,男 26 例,女 28 例,年龄 49~90 岁,平均为(72.7 ± 10.6)岁,发病时间为 6~26 h,其中伴有糖尿病 9 例、高血压病 13 例和冠心病 7 例。两组患者年龄、性别、伴发疾病的差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科

二、治疗方法

患者除给予常规护理、吸氧、甘露醇或甘油果糖降颅压及对症处理外,前列地尔组患者予前列地尔(商品名凯时,北京泰得制药有限公司)针剂 20 μg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 20 mL 中静脉推注,每日 1 次,连续 14 d;丹参组患者予丹参注射液 20 mL 溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 或 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注,每日 1 次,连续 14 d。

三、观察项目

1. 临床神经功能缺损情况:于治疗前及用药后第 1、2、7、14、21 和 90 天评估患者的临床神经功能缺损情况,包括意识、水平凝视功能、面瘫、言语、上肢肌力、手肌力、下肢肌力、步行能力及日常活动项目(ADL)量表(Barthel 指数,包括进餐、洗澡、穿衣、修饰、可控制大小便、用厕、平地行走、上下楼梯、床椅转移)。

2. 病情程度比较:根据患者就诊时意识状态及神经功能缺损评分对病情程度进行分级,意识清醒者病情为轻度(神经功能评分 5~15 分),嗜睡为中度(神经功能评分 16~30 分),昏迷为重度(神经功能评分 31~40 分)。

3. 检测指标:用药前及用药后第 14 天分别检测血和尿常规、血小板聚集率(PAG)、血糖及肝、肾功能。

三、统计学处理

应用 SPSS 软件包,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。用药前、后比较采用自身对照配对 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用团体 *t* 检验。

结 果

一、病情程度比较

治疗前,前列地尔组患者病情程度为轻度 11 例、中度 36 例、重度 14 例,丹参组分别为 12、30 和 12 例,两组的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

二、神经功能恢复

治疗前,两组神经功能缺损评分和 Barthel 指数的差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。前列地尔组患者用药后第 2、7、14、21 和 90 天的神经功能缺损评分和 Barthel 指数与前一观察日的差异均有统计学意义(P 值均 < 0.01)。丹参组患者用药后第 7、14、21 和 90 天的神经功能缺损评分和 Barthel 指数与前一观察日的差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05 或 0.01)。与丹参组比较,前列地尔组患者神经功能恢复较早,且增幅明显,在用药后第 21 和 90 天两组神经功能缺损评分值的差异

有统计学意义(P 值均 < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前、后神经功能缺损评分和 Barthel 指数比较

组别	时间	神经功能缺损评分	Barthel 指数
前列地尔组	用药前	24.49 ± 8.79	27.05 ± 20.19
	用药后第 1 天	24.18 ± 8.93	27.30 ± 20.32
	[增幅(%)]	(-1.55 ± 4.70)	(0.96 ± 11.95)
	用药后第 2 天	22.89 ± 8.64 [ⓐ]	29.75 ± 19.36 [ⓐ]
	[增幅(%)]	(-5.33 ± 9.12)	(15.31 ± 27.01)
	用药后第 7 天	20.66 ± 8.11 [ⓐ]	33.61 ± 18.93 [ⓐ]
	[增幅(%)]	(-9.98 ± 9.75)	(18.46 ± 22.45)
	用药后第 14 天	17.30 ± 7.55 [ⓐ]	38.21 ± 18.28 [ⓐ]
	[增幅(%)]	(-15.57 ± 15.18)	(19.38 ± 19.93)
	用药后第 21 天	15.07 ± 6.49 [ⓐ]	47.46 ± 14.22 [ⓐ]
[增幅(%)]	(-10.41 ± 25.49 [ⓐ])	(37.60 ± 52.45 [ⓐ])	
用药后第 90 天	13.80 ± 5.66 [ⓐ]	50.33 ± 13.41 [ⓐ]	
[增幅(%)]	(-5.42 ± 15.16)	(7.57 ± 14.44 [ⓐ])	
丹参组	用药前	23.22 ± 9.62	30.93 ± 23.77
	用药后第 1 天	23.15 ± 9.82	30.93 ± 23.85
	[增幅(%)]	(-2.14 ± 14.52)	(-0.15 ± 8.94)
	用药后第 2 天	22.89 ± 9.56	31.76 ± 23.17
	[增幅(%)]	(-0.47 ± 4.88)	(10.25 ± 27.81)
	用药后第 7 天	22.06 ± 9.50 [ⓐ]	32.59 ± 23.06 [ⓐ]
	[增幅(%)]	(-3.86 ± 8.48)	(4.59 ± 14.90)
	用药后第 14 天	20.94 ± 8.97 [ⓐ]	35.00 ± 22.90 [ⓐ]
	[增幅(%)]	(-4.53 ± 7.78)	(14.08 ± 28.32)
	用药后第 21 天	19.72 ± 8.55 [ⓐ]	42.22 ± 19.37 [ⓐ]
[增幅(%)]	(-5.08 ± 9.18)	(41.19 ± 54.90)	
用药后第 90 天	18.61 ± 7.44 [ⓐ]	44.54 ± 17.44 [ⓐ]	
[增幅(%)]	(-8.85 ± 19.85)	(9.56 ± 21.56)	

与同组前一观察日比较:ⓐ $P < 0.05$, ⓑ $P < 0.01$;与丹参组同一观察日比较:ⓐ $P < 0.05$

三、辅助检查

与治疗前比较,两组患者治疗后 1 min PAG、5 min PAG 及 PAG 最大值均明显下降(P 值均 < 0.01),且前列地尔组较丹参组下降更为明显(P 值均 < 0.01),但两组血小板计数均无明显变化(P 值均 > 0.05),见表 2。治疗后尿常规、血糖及肝、肾功能均无明显变化。

表 2 两组患者治疗前、后 PAG 和血小板计数比较

组别	时间	1 min PAG	5 min PAG	PAG 最大值	血小板计数 ($C_{cell}/10^9 \cdot L^{-1}$)
前列地尔组	治疗前	60.48 ± 5.68	93.72 ± 12.71	96.70 ± 12.53	191.33 ± 58.10
	治疗后	40.20 ± 4.39 [ⓐ]	63.11 ± 10.84 [ⓐ]	67.16 ± 10.98 [ⓐ]	186.13 ± 46.41
丹参组	治疗前	59.80 ± 7.21	92.91 ± 14.68	95.39 ± 13.40	189.74 ± 55.48
	治疗后	47.13 ± 10.93 [ⓐ]	73.30 ± 14.39 [ⓐ]	82.87 ± 9.96 [ⓐ]	185.09 ± 47.48

与同组治疗前比较:ⓐ $P < 0.01$;与丹参组比较:ⓐ $P < 0.01$

四、不良反应

前列地尔组有 1 例患者在用药后第 4 天注射部位出现红肿反应,应用硫酸镁粉剂湿敷后好转,未影响继续治疗,其他患者治疗过程中未见不良反应。

五、病程演进

大多数患者经治疗后病情好转出院,两组中各有 1 例患者因并发肺部感染死亡。前列地尔组患者的平均住院时间为 (21.41 ± 5.95) d (12~40 d),明显短于丹参组的 (25.09 ± 8.49) d (10~55 d, $P < 0.05$)。

讨 论

脑梗死发病后数小时,梗死区中心部位脑细胞即发生不可逆的缺血性坏死,但周围的边缘地带还是缺血性半暗带或水肿带,如治疗合理,可能使缺血缓解,脑梗死区不再扩大,从而有利于神经功能的代偿及康复^[3-4]。目前,脑梗死治疗的基本原则是首先快速恢复脑血流量,如采取溶栓、抗凝、减轻脑水肿、扩血管等方法,其次是限制脑的进一步损伤,保存缺血而尚未坏死的脑组织,并防止并发症的发生^[4]。

前列地尔的药理作用有以下几个方面^[5-6]: ①可升高血管平滑肌内的 cAMP,抑制血管交感神经,使血管平滑肌扩张,改善梗死区的血液供应,而不发生脑缺血现象;②通过激活腺苷酸环化酶,使血小板内 cAMP 含量升高,同时抑制血栓素 A₂ 的释放,从而达到抑制血小板聚集、防止血栓形成的作用;③增加红细胞的变形能力,降低血黏度,改善微循环;④减少自由基的生成,阻止自由基引发的脂质过氧化反应,进而防止动脉硬化的形成。因此,前列地尔治疗脑梗死可以防止缺血和进一步血栓形成,使缺血半暗带区域内处于可逆性损伤的脑细胞得到恢复,神经功能最大限度得到保存。虽然前列地尔有很好的治疗作用,但由于它首次经过肺循环时在氧化酶的作用下,60%~90%即被代谢,从而大大降低其生物活性,且用药剂量过大会出现发热、皮疹、注射部位疼痛和血管刺激症状等不良反应,极大地限制了其临床应用。

本试验前列地尔组用药是将前列地尔封入直径仅 0.2 μm 的脂微球中,避免其在肺内失活,减少药物对血管的刺激,体内活性时间延长,具有高效、低不良反应、高选择性及靶向性等优点^[7]。丹参组用药丹参的成分是含脂溶性的各种丹参酮类

及水溶性的原儿茶酚醛和儿茶酚的衍生物,具有活血、化淤功效,实验证明其具有抗氧化、抑制血小板聚集、抑制凝血、降低血脂和增加血流量等作用^[5],是临床上治疗脑梗死的传统用药。

本研究结果显示,两组患者用药前的病情程度、神经功能缺损评分、Barthel 指数和血小板聚集率的差异无统计学意义(P 值均 > 0.05),经治疗后第 7、14、21 和 90 天的神经功能缺损评分和 Barthel 指数与前一观察日的差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。与丹参组比较,前列地尔组患者神经功能恢复时间较早,且增幅更明显,在发病后第 21 和 90 天两组增幅的差异有统计学意义($P < 0.05$);PAG 也有明显改善($P < 0.01$);平均住院时间也明显缩短($P < 0.05$),这些都说明与传统药物丹参相比,前列地尔治疗更有利于改善急性脑梗死患者的神经功能恢复。

本研究观察到前列地尔不良反应的发生率较低,仅 1 例患者注射部位出现红肿反应,未影响继续治疗,其他患者治疗过程中未见不良反应,对血小板、尿常规、血糖及肝、肾功能均无不良影响。

由于本研究时间较短,要证明前列地尔的疗效更优,尚需长时间、大样本、随机、对照试验进一步研究。

参 考 文 献

- 1 黄延焱,程梅芬. 前列腺素 E1 治疗颈动脉斑块的疗效. 中国临床药理学杂志, 2000, 9:217-219.
- 2 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995). 中华神经科杂志, 1996, 29:381-383.
- 3 刘举祥,郑诚东,汤克仁. 脑血管病篇:动脉硬化性脑梗死//蒋建章,郑诚东,刘梅仕. 临床神经病学. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社, 2002:266-278.
- 4 Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke, 2003, 34:1056-1083.
- 5 傅宏义. 新编医院药物大全. 第 2 版. 北京:中国医药科技出版社, 2003.
- 6 Komaba Y, Kitamura S, Terashi A. Effect of prostaglandin E1 on cerebral blood flow in patients with chronic cerebral infarction. Intern Med, 1998, 37:841-846.
- 7 Sim AK, McCraw AP, Cleland ME, et al. The effect of prostaglandin E1 incorporated in lipid microspheres on thrombus formation and thrombus disaggregation and its potential to target to the site of vascular lesions. Arzneimittelforschung, 1986, 36:1206-1209.

(收稿日期:2005-11-15)

(本文编辑:唐清蓉)