

· 临床研究 ·

## 醒脑静联合尼莫地平治疗急性脑梗死的临床疗效观察\*

何建国<sup>1</sup>, 李苕清<sup>2</sup>, 马书明<sup>1</sup>, 张玉方<sup>2△</sup>, 汪奇柏<sup>1</sup>, 刘峰<sup>2</sup>

(重庆市红十字会医院: 1. 神经外科; 2. 药剂科 400020)

**摘要:**目的 观察醒脑静联合尼莫地平治疗急性脑梗死的临床疗效。方法 筛选急性脑梗死患者 125 例,按脑梗死严重程度分层(轻度 65 例、中重度 60 例),每层再随机分为观察组和对照组。观察组给予醒脑静加尼莫地平,对照组给予醒脑静加生理盐水。比较两组的神经功能缺损评分和临床疗效。结果 治疗两周后,观察组和对照组的神经功能缺损评分均降低,观察组显效率(66.7%)明显高于对照组(40.3%),差异有统计学意义( $P < 0.01$ );且轻度脑梗死患者的显效率高于中重度患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组和对照组不良反应发生率分别为 6.3%、1.6%。结论 醒脑静联合尼莫地平能有效提高治疗急性脑梗死(尤其是轻度脑梗死患者)的疗效,且未发现安全性问题,值得在临床中推广。

**关键词:**醒脑静;尼莫地平;急性脑梗死;治疗结果

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.12.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)12-1166-02

## Efficacy of awaking brain injection combined with nimodipine in treatment of acute cerebral infarction\*

He Jianguo<sup>1</sup>, Li Changqing<sup>2</sup>, Ma Shuming<sup>1</sup>, Zhang Yufang<sup>2△</sup>, Wang Qibai<sup>1</sup>, Liu Feng<sup>2</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing, 400020, China;

2. Department of Pharmacy, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing, 400020, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the efficacy of awaking brain injection combined with nimodipine in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** According to the cerebral infarction level, a total of 125 patients with acute cerebral infarction were divided into two groups; mild group ( $n = 65$ ) and mid-severe group ( $n = 65$ ), randomly received nimodipine and awaking brain injection (Group I), physiological saline and awaking brain injection (Group II) respectively. Before and after treatment, the neurological deficits were assessed. **Results** The neurological function impairment of two groups was significantly improved after treatment. The significant efficiency of Group I was 66.7%, and that of Group II was 40.3%. There was significant difference between the two groups ( $P < 0.01$ ). The same results were presented by the comparison between mild group and mid-severe group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reaction in Group I and Group II were 6.3% and 1.6% respectively. **Conclusion** Awaking brain injection combined with nimodipine can effectively and safely improve the neurological dysfunction after acute cerebral infarction, especially mild cerebral infarction, and it is worth of popularizing in clinic.

**Key words:** awaking brain injection; nimodipine; acute cerebral infarction; treatment outcome

急性脑梗死又称为缺血性脑卒中,是临床上常见病、多发病,占脑血管病的 70%~80%<sup>[1]</sup>,且发病率呈逐年上升趋势。目前尚无特殊的治疗及预防方法,其治疗均以改善症状及预后,降低病残率,提高生活质量为目的。急性脑梗死的治疗方法是改善脑循环、控制脑水肿、防止脑损害、尽早使用脑保护剂,促进受损神经功能尽快恢复。近年来,醒脑静作为脑保护剂在急性脑梗死的治疗中应用较多,并取得了一定的疗效<sup>[2]</sup>。而尼莫地平作为钙通道拮抗剂,能选择性地作用于颅内血管、改善脑循环,在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛治疗方面应用广泛<sup>[3-4]</sup>,但用于治疗急性脑梗死的报道较少。而作为脑保护剂的醒脑静如与改善脑循环的尼莫地平联合应用,将很可能产生协同效应,提高急性脑梗死的疗效。为此,本院神经外科 2009 年 5 月至 2011 年 5 月间筛选了 125 例患者,采用分层、随机、对照的方法进行了临床观察研究。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 根据全国第四届脑血管病学术会议通过的脑梗死诊断标准及神经功能缺损程度评分标准对入选患者进行诊断和神经功能缺损评分<sup>[5-6]</sup>,经临床和头颅 CT 证实为脑梗死,且发病至住院时间小于 3 d。并排除有明显的肝、肾或心功

能衰竭、严重全身感染、代谢免疫性疾病或接受免疫抑制剂治疗的患者,最终入选 125 例急性脑梗死患者。对入选患者按神经功能缺损评分与脑梗死严重程度进行分层抽样<sup>[7]</sup>,分层为轻度(0~15 分)65 例和中重度(>15 分)60 例。每层采用随机数字表分配法分为观察组(醒脑静加尼莫地平)和对照组(生理盐水加醒脑静)。轻度患者:观察组 33 例,其中男 18 例,女 15 例,平均(60.58±10.04)岁,病灶部位基底节区 15 例,内囊区 3 例,额顶区 3 例,颞顶区 2 例,多发性 10 例。神经功能缺损评分平均为 10.52±4.53;对照组 32 例,其中男 18 例,女 14 例,平均年龄(61.73±10.96)岁,病灶部位基底节区 16 例,内囊区 5 例,额顶区 2 例,颞顶区 2 例,多发性 7 例。神经功能缺损评分平均为 11.60±5.09。中重度患者:观察组 30 例,其中男 16 例,女 14 例,平均(63.3±11.3)岁,病灶部位基底节区 11 例,内囊区 3 例,额顶区 2 例,颞顶区 2 例,多发性 13 例。神经功能缺损评分平均为 19.12±6.84;对照组 32 例,其中男 15 例,女 15 例,平均年龄(62.4±10.9)岁,病灶部位基底节区 13 例,内囊区 2 例,额顶区 3 例,颞顶区 1 例,多发性 11 例。神经功能缺损评分平均为 18.77±7.12。

**1.2 治疗方法** 两组均给予常规基础治疗,如给予奥扎格雷

抗血小板凝集和扩张血管、甘露醇控制脑水肿、单唾液酸四己糖神经节苷脂营养神经、尿激酶溶栓、泮托拉唑抑酸等。观察组给予醒脑静 30 mL、尼莫地平注射液 8 mg 分别加入 0.9% 氯化钠溶液 250 mL，静脉滴注，每天 1 次。对照组给予醒脑静 30 mL 加入 0.9% 氯化钠溶液 250 mL 和 0.9% 氯化钠溶液 250 mL 分别静脉滴注，每天 1 次。治疗 14 d，停药后进行疗效评价。

**1.3 疗效判定标准** 根据表 1 标准进行疗效判定，其中基本痊愈加显著进步为显效。

**表 1 临床疗效判断标准**

疗效	判断标准
基本痊愈	神经功能缺损程度评分减少 91%~100%，神志清，言语流利，能独立行走，患肢肌力恢复到 4~5 级
显著进步	神经功能缺损程度评分减少 46%~90%，主要体征显著恢复，患肢肌力提高 2 级以上
进步	神经功能缺损程度评分减少 18%~45%
无变化	神经功能缺损程度评分减少或增加 7% 以内，主要体征无改善
恶化	神经功能缺损程度评分增 18% 以上

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS11.0 统计学软件进行处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料采用  $\chi^2$  检验，组间比较采用方差分析，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**表 3 观察组与对照组临床疗效比较[n(%)]**

分层	组别	<i>n</i>	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	死亡	显效
轻度	观察组	33	11(33.3)	15(45.4)	5(15.2)	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	26(78.8)
	对照组	32	5(15.6)	12(37.5)	10(31.3)	4(12.5)	1(3.1)	0(0.0)	17(53.1)
中重度	观察组	30	5(16.7)	11(36.7)	10(33.3)	3(10.0)	1(3.3)	0(0.0)	16(53.3)
	对照组	30	3(10.0)	5(16.7)	15(50.0)	5(16.7)	1(3.3)	1(3.3)	8(26.7)

**2.4 不良反应** 观察组不良反应有 4 例，发生率分别为 6.3%。在输注尼莫地平注射液后有 1 例轻度恶心、上腹不适，2 例出现头痛，1 例血压轻度下降，经调节尼莫地平注射液滴速后，血压恢复正常；对照组有 1 例在输注醒脑静后出现皮肤瘙痒，发生率为 1.6%。所有不良反应均在用药结束后消失。

**3 讨论**

醒脑静注射液于 2003 年在我国上市，其主要成分为麝香冰片、栀子、郁金等，有开窍醒脑、安神定志、清热解暑、镇惊止痛、凉血行气之功效。药理学研究证实<sup>[8]</sup>，醒脑静通过静脉给药可直接透过血脑屏障而作用于脑部，能有效地降低血管通透性、减轻脑水肿、保护大脑功能；同时具有清除自由基、降低血浆内纤维蛋白原、降低血液黏稠度、降低血管阻力、减轻神经损伤的作用，对脑血管病的治疗效果较为肯定。本研究显示醒脑静注射液能明显降低脑梗死患者的神经功能缺损评分，治疗急性脑梗死的显效率达 40.3%，跟文献报道基本一致<sup>[9]</sup>。

尼莫地平是 L 型电压敏感性钙通道特异性拮抗剂，可选择性地作用于脑血管平滑肌，直接对抗血管收缩，抑制血小板聚集，增加脑血流量<sup>[10]</sup>，对缺血性脑损伤有保护作用，尤其对缺血性脑血管痉挛的作用更明显<sup>[11]</sup>。此外，尼莫地平为脂溶性，可有效透过血脑屏障，并特异地与脑细胞内相关受体结合，

**2 结果**

**2.1 治疗前患者的一般情况比较** 按轻度和中重度分层，层内观察组和对照组的性别、年龄、病灶部位等一般情况和神经功能缺损评分，经 *Z* 检验，两组患者差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，具有可比性。

**2.2 治疗前后患者神经功能缺损评分比较** 所有患者治疗后与治疗前比较，神经功能缺损评分均降低，经 *t* 检验两者差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。组间比较，观察组改善明显优于对照组 (*P* < 0.05)，结果见表 2。

**表 2 治疗前后患者神经功能缺损评分比较( $\bar{x} \pm s$ )**

分层	组别	治疗前	治疗后
轻度层	观察组	10.52 ± 4.53	3.34 ± 2.78
	对照组	11.60 ± 5.09	6.31 ± 3.02
中重度层	观察组	29.12 ± 7.84	15.63 ± 5.54
	对照组	28.77 ± 7.12	20.25 ± 5.97

**2.3 观察组与对照组疗效比较** 治疗 14 d 后，所有病例中，观察组患者共 63 例，显效 42 例 (66.7%)；对照组患者共 62 例，显效 25 例 (40.3%)。观察组显效率明显高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.01)；轻、中重度患者观察组的显效率分别高于对照组 (*P* < 0.05)；轻度患者中观察组和对照组的显效率分别高于中重度患者 (*P* < 0.05)，结果见表 3。

有效地调解  $Ca^{2+}$  流入细胞内，防止钙超载，保护神经元线粒体的完整性，进而达到保护脑细胞，提高其对缺氧的耐受性，减轻脑细胞水肿的作用<sup>[12]</sup>。目前，尼莫地平主要用于蛛网膜下腔出血及缺血性脑卒中等脑血管病的治疗<sup>[13]</sup>。鉴于尼莫地平的上述药理作用，本研究将尼莫地平用于急性脑梗死的治疗，结果显示，同单用醒脑静相比，联合使用尼莫地平能明显改善急性脑梗死患者的神经功能缺损评分和显效率，表现出协同效应。本研究还显示，不论是醒脑静还是醒脑静联合尼莫地平对轻度急性脑梗死患者的治疗效果均优于中重度患者。可能因为轻度患者多处于脑梗死早期，血流并未完全中断，梗死灶中心区周围的半暗带通过再灌注或神经保护疗法，可使功能得到恢复，而中重度患者多处于脑梗死晚期，梗死部分大，神经元已发生不可逆损害，脑功能恢复则很困难<sup>[14]</sup>，此外，也可能同轻度患者部分侧支循环对脑梗死部位的有效血药浓度高于中重度患者有关。

由于联合用药很可能带来患者用药安全性的问题，为此，本研究重点关注了患者不良反应情况，结果显示，联合用药组不良反应的临床表现均是尼莫地平药理作用本身所具有的，未出现新的不可预知的情况，发生率也同尼莫地平单药相比并未见增高<sup>[15]</sup>。当然，要清楚认识醒脑静联合尼(下转第 1170 页)

本文报道了 31 例 HB 患者 FⅨ 基因突变的研究,对临床进行 HB 携带者筛查及产前基因诊断具有重要的参考和指导意义。而 FⅨ 基因新突变的发现,在丰富 HB 基因突变谱的同时,还有助于进一步了解 FⅨ 基因中某些氨基酸残基对于 FⅨ 凝血活性的重要性,为明确 HB 的分子致病机制提供了实验数据。

#### 参考文献:

- [1] Giannelli F, Green PM, High KA, et al. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions-third edition[J]. *Nucleic Acids Res*, 1992, 20(Suppl):2027-2063.
- [2] 段宝华. 血友病 B 患者及其携带者基因诊断新进展[J]. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2002, 23(3):133-134.
- [3] Vidal F, Farssac E, Altisent C, et al. Factor Ⅸ gene sequencing by a simple and sensitive 15-hour procedure for haemophilia B diagnosis: identification of two novel mutations[J]. *British J Haematol*, 2000, 111(21):549-551.
- [4] Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, et al. Nucleotide sequence of the gene for human factor(antihemophilic factor B) [J]. *Biochemistry*, 1985, 24(3):3736-3750.
- [5] Bowen D. Haemophilia A and haemophilia B; molecular insight[J]. *Mol Patllo*, 2002, 55(2):127-144.
- [6] Garmen E, Pilar C, Satumino H, et al. Molecular analysis in hemophilia B families: identification of six new mutations in factor Ⅸ gene[J]. *Haematologia*, 2003, 88(101):235-236.

- [7] Mukherjee S, Mukhopadhyay A, Chaudhuri K, et al. Analysis of haemophilia B database and strategies for identification of common point mutations in the factor Ⅸ gene [J]. *Haemophilia*, 2003, 9(13):187-192.
- [8] 张媛, 杨林花, 陆晔玲, 等. 应用 DNA 测序技术检测血友病 B 患者 FⅨ 基因突变[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(2):476-478.
- [9] 刘敬忠, 向华, 刘亮, 等. 应用基因扩增转录技术诊断乙型血友病[J]. *中华医学杂志*, 1995, 75(10):599-601.
- [10] 王宁遂, 邓兵, 朱静. 应用多聚酶链反应和双链 DNA 循环测序对 FⅨ 基因点突变的研究[J]. *中华血液学杂志*, 1995, 16(5):227-228.
- [11] 刘敬忠, 张纪平, 陈怀华, 等. 27 例乙型血友病患者 Ⅸ 因子基因突变研究[J]. *高技术通讯*, 1994, 4(3):29-32.
- [12] Toyozumi H, Kojima T, Matsushita T, et al. Diagnosis of hemophilia B carriers using two novel dinucleotide polymorphisms and HhaI RFLP of the factor Ⅸ gene in Japanese subjects[J]. *Thromb Haemost*, 1995, 74(4):1009-1014.
- [13] 王宁遂, 邓兵, 朱静. 一种 FⅨ 基因多态性在我国人群中的检出[J]. *中华医学遗传学杂志*, 1994, 11(4):217-218.
- [14] Ketterling RP, Drost JB, Scaring WA, et al. Reported in vivo splice-site mutations in the factor Ⅸ gene severity of splicing defects and a hypothesis for predicting deleterious splice donor mutation[J]. *Human Mutation*, 1999, 13(7):221-231.

(收稿日期:2011-12-08 修回日期:2012-01-15)

(上接第 1167 页)

莫地平后的安全性问题,尚需大样本的观察研究。

综上所述,醒脑静联合尼莫地平能有效提高治疗急性脑梗死的疗效,尤其能显著改善轻度脑梗死患者的预后,且未发现安全性问题,因此,值得在临床中推广。

#### 参考文献:

- [1] 王德新. 神经病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2001:253.
- [2] 陈皆能. 醒脑静注射液治疗急性脑梗死 30 例临床疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(7):76-79.
- [3] 张志彬, 王旭, 王平. 尼莫地平注射液治疗蛛网膜下腔出血疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(24):5852.
- [4] 张永利, 郝国, 张杰. 尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛临床观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(11):91-92.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379.
- [6] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能损伤程度评分标准(1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):381-383.
- [7] 陈兵, 孟祥红, 耿晓非, 等. 急性脑梗死患者血超敏 C 反应蛋白和 D-二聚体含量的改变及其临床意义[J]. *临床神经*

病学杂志, 2008, 21(2):142-143.

- [8] 魏江磊, 邵念方. 醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的研究[J]. *中西医结合实用临床急救*, 1999, 6(5):197.
- [9] 张健莉. 依达拉奉联合醒脑静治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(1):27-28.
- [10] Okten AI, Gezerean Y, Ergun R. Traumatic subarachnoid hemorrhage: a prospective study of 58 cases [J] *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2006, 12(2):107-114.
- [11] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 14 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:366.
- [12] 曹启富, 刘军, 仇长刘. 尼莫地平改善急性脑梗死脑缺血缺氧的临床研究[J]. *中国现代医药杂志*, 2004, 6(5):15-16.
- [13] 唐胜文, 沈为林. 尼莫地平治疗急性脑梗死疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(2):181-182.
- [14] 郭国际, 李淮玉, 丁小灵, 等. 急危重症脑卒中[M]. 安徽:安徽科学技术出版社, 2009:133.
- [15] 王卫平. 尼莫地平在脑出血的应用[J]. *四川医学*, 2010, 31(7):950-952.

(收稿日期:2011-12-02 修回日期:2012-01-05)