

盐酸法舒地尔与低分子肝素联合治疗 急性后循环脑梗死的临床研究

李尽义, 贾永林, 景黎君, 鲁晶晶, 彭涛, 张博爱, 贾延劫

郑州大学第一附属医院神经内科, 郑州 450052

摘要:目的 观察盐酸法舒地尔与低分子肝素钠联合治疗急性后循环脑梗死(POCI)的治疗效果。方法 随机将95例急性后循环脑梗死病人分为两组:治疗组50例,对照组45例。在常规治疗基础上,治疗组用盐酸法舒地尔注射液60mg加入250ml生理盐水静脉点滴每日1次、低分子肝素钠6000u皮下注射每日2次,疗程均14d;对照组用依达拉奉注射液30mg加入100ml生理盐水静脉点滴每日2次、低分子肝素钠6000u皮下注射每日2次,疗程均14d。治疗前后定期对患者进行欧洲脑卒中量表(ESS)、日常生活能力(ADL)和常规检查,以治疗第14d ESS增分率和第90d ADL(Barthel)评分作为主要疗效判断标准。结果 治疗14d后,ESS增分率分别为(42.5±10.2, 28.3±7.8),治疗组与对照组相比有极显著性差异($P < 0.01$),ADL评分治疗组与对照组相比也有极显著性差异($P < 0.01$)。结论 盐酸法舒地尔与低分子肝素联合治疗急性后循环脑梗死临床疗效显著,安全可靠,可在后循环脑梗死的急性期应用。

关键词: 后循环脑梗死;法舒地尔;低分子肝素钠

中图分类号: R743.3 文献标识码: B 文章编号: 1672-3422(2011)01-0020-04

Clinical study on union treatment of acute posterior circulation infarction with fasudil hydrochloric and low molecular weight heparin

LI Jin-yi, JIA Yong-lin, JING Li-jun, LU Jing-jing, PENG Tao, ZHANG Bo-ai, JIA Yan-jie

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University

Zhengzhou 450052, China

ABSTRACT Objective To investigate union treatment effects of fasudil hydrochloric and low molecular weight heparin sodium on acute posterior circulation infarction. **Methods** This trial selected 95 acute posterior circulation infarction patients which were divided into two groups treatment group(50 cases) and control group(45 cases) randomly. Based on routine therapy and low molecular weight heparin sodium 6000U, i. h, bid, treatment group received fasudil hydrochloric 60mg, i. v. gtt, qd and control group received edaravone 30mg, i. v. gtt, bid, totally 14 days. Measure The European Stroke Scale(ESS) and Activities of Daily Living (ADL) and routine examine of fore-and-aft treatment, compare these two groups ESS increments of after treatment on 14th day and ADL (Barthel) Scores of after treatment on 90th day to study most effect. **Results** After treatment on 14th, ESS increments of treatment group and control group are (42.5±10.2), (28.3±7.8), they have very marked difference ($P < 0.01$); ADL(Barthel) Scores were elevated very markedly compared with that of control group($P < 0.01$). **Conclusions** Clinical union treatment effects of fasudil hydrochloric and low molecular weight heparin on acute posterior circulation infarction were marked, safe and effective, can apply in the acute time of posterior circulation infarction.

KEY WORDS Posterior circulation infarction; Fasudil; Low molecular weight heparin sodium

后循环缺血约占缺血性卒中的20%,是常见

的缺血性脑血管疾病^[1]。其中,后循环脑梗死后果严重,预后不良,需要积极的治疗。盐酸法舒地

通讯作者: 贾延劫, Email: Jiayanjie1971@yahoo.com.cn

尔是一种新型异噻琳磺胺衍生物,可抑制多种蛋白激酶,但主要通过抑制 Rho 激酶发挥药理作用,近年来被广泛应用于临床脑血管病的治疗,包括后循环缺血^[2-3]。本研究在常规治疗的基础上加用盐酸法舒地尔与低分子肝素钠治疗急性后循环脑梗死取得较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 6 月至 2010 年 6 月郑州大学第一附属医院神经内科收治的后循环脑梗死患者 95 例,所有病例均符合以下标准:①患者除具有典型的临床表现外,均经颅脑 CT、MRI + DWI + MRA 检查确诊,符合中国后循环缺血专家共识组^[1]和 Bamford^[4]的后循环脑梗死(POCI)的诊断标准;②发病 24h 内就诊;③排除伴有脑出血者;④排除严重肝、肾、心功能不良者;⑤排除有出血倾向者。随机分为 2 组:治疗组 50 例,男 29 例,女 21 例;年龄 39 ~ 75(59.2 ± 8.7)岁;其中小脑梗死 16 例,延髓背外侧综合征 9 例,单侧脑桥梗死 8 例,闭锁综合征 1 例,基底动脉尖综合征 5 例,枕叶脑梗死 11 例;伴高血压 29 例,糖尿病 13 例,高脂血症 25 例,冠心病 9 例。对照组 45 例,男 27 例,女 18 例;年龄 40 ~ 74(58.7 ± 8.5)岁;其中小脑梗死 15 例,延髓背外侧综合征 7 例,单侧脑桥梗死 9 例,闭锁综合征 2 例,基底动脉尖综合征 3 例,枕叶脑梗死 9 例;伴高血压 27 例,糖尿病 10 例,高脂血症 23 例,冠心病 8 例。2 组一般情况相似,具有可比性。

同时参照 Adams 分类法^[5],按患者发病 24h 后头颅 MRI 所显示与症状对应的最大病灶面积进行分类:①最大病灶面积小于 1.5cm² 的为腔隙性梗死(腔梗);②最大病灶面积在 1.5 ~ 3cm² 之间的为小梗死;③最大病灶面积大于 3cm² 的为大梗死;④未见相应病灶的为阴性(表 1)。

1.2 方法 所有患者在发病 24h 内入院并开始接受治疗。治疗组用盐酸法舒地尔注射液(川威,由天津红日药业股份有限公司生产)60mg 加入 250ml 生理盐水静脉点滴每日 1 次、低分子肝素钠(克赛,依诺肝素钠,赛诺菲—安万特公司生产)6000U 皮下注射每日 2 次,疗程均 14d。对照组依达拉奉注射液 30mg 加入 100ml 生理盐水静脉点滴每日 2 次、低分子肝素钠 6000u 皮下注射每日 2 次,疗程均 14d。

1.3 疗效评定 治疗前后定期对患者进行欧洲脑卒中量表(ESS)、日常生活活动能力(ADL)(Bar-

thel) 评分和常规检查,以治疗第 14d ESS 增分率和第 90d ADL(Barthel) 评分作为主要疗效判断标准。

1.4 统计学方法 所有计量资料结果均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料若符合正态分布进行 *t* 检验,不符合正态分布者行秩和检验。以上统计学方法均采用 SPSS17.0 软件。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后欧洲脑卒中量表(ESS) 评分结果 表 2 提示,治疗前两组评分差异无统计学意义($t = 0.102, P = 0.919, P > 0.05$),治疗后 14d 治疗组与对照组相比,ESS 评分增加更明显,差异有统计学意义($t = 11.2, P = 0.000, P < 0.01$);且治疗 14d 后,ESS 增分率分别为(42.5 ± 10.2, 28.3 ± 7.8),治疗组与对照组相比有极显著性差异($t = 14.5, P = 0.000, P < 0.01$)。

2.2 两组患者治疗前后 ADL(Barthel) 评分结果 治疗前两组 ADL(Barthel) 评分差异无统计学意义($t = -0.5, P = 0.589, P > 0.05$),治疗后第 90d ADL 评分治疗组与对照组相比有极显著性差异($t = 10.2, P = 0.000, P < 0.01$, 表 3)。

2.3 不良反应 两组患者除注射部位皮下淤血外,未发现头痛,无低血压发生,无明显出血倾向,不影响治疗。治疗前后血、尿常规、PT、肝肾功能、血糖均无异常变化,对血压、心率、呼吸无明显影响。

表 1 各组患者影像学 Adams 分类(例)

| 分组 | 例数 | 阴性 | 腔梗 | 小梗死 | 大梗死 |
|-----|----|----|----|-----|-----|
| 治疗组 | 50 | 0 | 3 | 35 | 12 |
| 对照组 | 45 | 0 | 2 | 33 | 10 |

表 2 治疗前、后欧洲脑卒中量表(ESS) 评分比较($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 14d | 治疗后 14d 增分 |
|-----|----|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 治疗组 | 50 | 36.8 ± 6.2 ^a | 82.4 ± 7.6 ^b | 42.5 ± 10.2 ^c |
| 对照组 | 45 | 37.2 ± 5.6 ^a | 67.2 ± 6.4 ^b | 28.3 ± 7.8 ^c |

注 与对照组比较,^a $P > 0.05$,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.01$ 。

表 3 治疗前、后 Barthel 指数比较($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 90d |
|-----|----|-------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 50 | 34.7 ± 5.9 ^a | 81.5 ± 6.5 ^b |
| 对照组 | 45 | 35.4 ± 5.1 ^a | 66.9 ± 5.7 ^b |

注 与对照组比较,^a $P > 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

3 讨论

后循环又称椎基底动脉系统,由椎动脉、基底动脉和大脑后动脉组成,主要供血给脑干、小脑、丘脑、枕叶、部分颞叶及上段脊髓。后循环脑梗死是常见的缺血性脑血管病,常见病因为血栓形成和栓塞如椎动脉粥样硬化狭窄血栓形成、粥样硬化斑块脱落造成栓塞^[1]。目前急性期治疗专门针对后循环脑梗死的随机对照研究较少。本研究盐酸法舒地尔与低分子肝素钠联合治疗急性后循环脑梗死,治疗组与对照组相比,ESS 增分率分别为(42.5 ± 10.2, 28.3 ± 7.8),治疗组与对照组相比有极显著性差异($P < 0.01$),ADL 评分治疗组与对照组相比也有极显著性差异($P < 0.01$)。

低分子肝素钠半衰期长,作用持久,具有抗凝、抗血栓作用,抗因子 Xa 活性强,抗凝血活性弱,不明显延长 APT T,无需检测 APTT,有促进纤溶作用,可以促进血管内皮细胞释放纤维蛋白溶解酶原激活剂,抗栓作用强,增强血管内皮细胞的抗栓作用而不干扰血管内皮细胞的其他功能,不影响血小板数量和质量,故不良反应少。低分子肝素钠能改善后循环血供,改善缺血半暗带的血流,防止后循环脑梗死进一步扩展以及防止栓子再次脱落造成再梗死。

法舒地尔是一种新型异噻啉磺胺衍生物,它可抑制多种蛋白激酶,但主要通过抑制 Rho 激酶发挥药理作用。其中最重要的是其扩血管效应。抑制血管平滑肌细胞收缩抑制肌球蛋白轻链磷酸化是目前较为公认的法舒地尔扩张血管的作用机制^[6]。炎症反应可以促进白细胞移行进入缺血损伤区域,释放蛋白酶和氧自由基,使缺血初期幸存的组织和细胞进一步损伤和死亡。白细胞的蓄积与脑组织损伤的严重程度和临床预后有关。法舒地尔通过拮抗 Rho 激酶还能有效地抑制白细胞的迁移和浸润,减轻炎症反应。法舒地尔通过拮抗 Rho 激酶可以增加 eNOS 的表达,提高 eNOS 的活性及 NO 的产量,发挥其药理作用。Rikitake 等^[7]的实验证实,法舒地尔可以增加 eNOS 的 mRNA 和蛋白质表达,提高 eNOS 活性及 NO 的产量;将法舒地尔应用于小鼠的脑梗死模型,可以增加脑梗死区和非梗死区的血流量,减少脑梗死面积,改善神经功能缺失。法舒地尔能明显减少缺血区神经元的丢失,还能显著改善神经功能,并显著抑制缺血区脑组织含水量,对减少神经元死亡有效,可以改善脑损伤神经功能。缺血一再灌注损伤机制主

要包括自由基过度形成和自由基“瀑布式”连锁反应,神经细胞内钙超载,兴奋性氨基酸细胞毒性作用和酸中毒等一系列变化。法舒地尔能改善动物模型缺血脑组织局部血流量,加速再灌注过程乳酸清除,减轻缺血一再灌注损伤。法舒地尔作为细胞内钙离子拮抗剂,维持线粒体的正常功能,能加速钙离子浓度的恢复,减少线粒体内钙积聚,保持氧化代谢的氧化,纠正酸中毒,减少再灌注损伤,减少乳酸的产生和促进乳酸的氧化,法舒地尔还能增强自由基清除酶活性,减轻过氧化反应,阻止谷氨酸酯诱导的神经毒性,从而起到保护神经的作用^[8]。Shibuya 等^[9]选取了 160 例急性缺血性卒中患者进行了一项多中心、双盲、安慰剂对照的研究。结果显示急性缺血性卒中发病 48h 内给予法舒地尔治疗能明显改善患者的临床预后和神经系统功能,未报道严重副作用。提示法舒地尔是一种治疗急性缺血性卒中的有效、安全的药物。

法舒地尔副作用少,多为轻微、一过性的。钙离子拮抗剂副作用为严重低血压,缺血性脑卒中患者若血压迅速降低,会使脑灌注降低,从而加剧脑缺血^[10]。法舒地尔可轻微降低收缩压,故使用该药仍需关注血压,对于低血压者则应尽量避免使用。本研究在应用法舒地尔时,充分的扩容,维持颅内高灌注,维持主干的血供,由于后循环与前循环解剖的不同,无层层分级,只要主干有充足的血供,缺血区就有充足的血供。

总之,盐酸法舒地尔作为 Rho 激酶抑制剂,具有扩张血管、改善循环、保护神经等作用,能明显改善后循环血供,改善缺血半暗带的血流,减少再灌注损伤;且无明显副作用。而且与低分子肝素联合治疗后循环脑梗死,临床疗效比较显著,安全可靠,可在后循环脑梗死的急性期应用。

参考文献

- [1] 中国后循环缺血专家共识组. 中国后循环缺血的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(9): 786-787.
- [2] 潘婷婷. 盐酸法舒地尔治疗后循环脑缺血临床研究[J]. 山东医药, 2008, 48(45): 86-87.
- [3] 毛中臣, 裘丽红. 盐酸法舒地尔治疗后循环缺血疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(3): 88-89.
- [4] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction[J]. Lancet, 1991, 337(8756): 1521-1526.
- [5] Adams HP Jr, Bendixen BH, (转 26 页)

248-249.

[2] 吕松浩. 可塑性钛板治疗跟骨关节内骨折[J]. 实用骨科杂志 2007, 13(3): 145-147.

[3] 刘爱波, 吴旭东, 严宁, 等. 撬拨复位空心钉内固定治疗跟骨舌状骨折[J]. 临床医学 2006, 26(8): 19-21.

[4] 孙骏, 匡勇, 谈绎又, 等. 植骨在手术治疗跟骨关节内骨折中的作用[J]. 实用骨科杂志 2009, 15(9): 675-677.

[5] Sanders R, Fortin P, Dipasquale T, et al. Operative treatment in 120 displaced intraarticular calcaneal fracture. Result using a prognostic computed tomography scan classification[J]. Clin Orthop, 1993, 290: 87-95.

[6] 陆晴友, 王秋根, 张秋林, 等. 波及距下关节的跟骨骨折的治疗[J]. 中华创伤骨科杂志 2004, 6(2): 141-144.

[7] 马钦华, 陈琦, 姬东霞, 等. 跟骨形态发育 X 线研究[J]. 中国临床医学影像杂志 2003, 14(2): 128-132.

[8] Roukis TS, Wunschel M, Lutz HP, et al. Treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures with triangular tubeto bare xternal fixation: long-term clinical follow-up and radiographic analysis [J]. Clin Podiatr Med Surg 2008, 25(2): 285-299.

[9] Pisani PC, Parino E, Acquaro P. Treatment of late complications of intra-articular calcaneal fractures [J]. Clin Podiatr Med Surg 2006, 23(2): 355-374.

[10] 王晓露, 刘寿坤, 郭卫中. 可塑形钛跟骨钢板治疗跟骨骨折 14 例[J]. 实用骨科杂志 2004, 10(2): 158-159.

[11] 王天旭, 李东生, 李兴华. 跟骨丘部及后距下关节重建治疗跟骨骨折畸形[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2007, 22(2): 116-118.

[12] 俞光荣, 梅炯, 朱辉, 等. 有关跟骨骨折复位与固定的应用解剖[J]. 中国临床解剖学杂志 2000, 18(2): 115-117.

[13] 胡光蕾, 王旭东, 王志杰. 跟骨关节内骨折的并发症[J]. 青岛大学医学院学报, 2008, 44(4): 373-374, 376.

[14] Pisani PC, Parino E, Acquaro P. Treatment of late complications of intra-articular calcaneal fractures [J]. Clin Podiatr Med Surg 2006, 23(2): 355-374.

[15] Grala P, Machynka - Bucko Z, Kierzyńska G. Surgical treatment of articular calcaneal fractures [J]. Ortop Traumatol Rehabil 2007, 9(1): 89-97.

[16] Leung KS, Chan WS, Shen WY, et al. Operative treatment of intraarticular fractures of the os calcis - the role of rigid internal fixation and primary bone grafting: preliminary results [J]. J Orthop Trauma, 1989, 3(3): 232-240.

[17] Matherne TH, Tivorsak T, Monu JU. Calcaneal fractures: what the surgeon needs to know [J]. Curr Probl Diagn Radiol 2007, 36(1): 1-10.

[18] Fernandez DL, Koella C. Combined percutaneous and "minimal" internal fixation for displaced articular fractures of the calcaneus [J]. Clin Orthop Relat Res, 1993, (290): 108-116.

[19] Baammal S, Tornetta P. Displaced intra-articular calcaneal fractures [J]. J Orthop Trauma, 2005, 19(5): 360-364.

[20] 曲伟, 李霞, 周致勇. 自固化磷酸钙人工骨在跟骨骨折治疗中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志 2006, 20(6): 680-681.

[21] 高堂成, 张春才, 张庆宏, 等. 跟骨关节内骨折内固定手术并发症分析[J]. 中华骨科杂志 2005, 25(1): 41-45.

[22] 丁孝意, 薛文, 汪玉良. 跟骨钛钢板内固定治疗移位的跟骨关节内骨折[J]. 临床骨科杂志 2005, 8(2): 131-133.

2010-11-15 收稿

(接 22 页)

Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.

[6] Lu Q, Longo FM, Zhou H, et al. Signaling through Rho GTPase pathway as viable drug target [J]. Curr Med Chem, 2009, 16(11): 1355-1365.

[7] Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, et al. Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection [J]. Stroke, 2005, 36(10): 2251-2257.

[8] Yamashita K, Kotani Y, Nakajima Y, et al. Fasudil, a Rho kinase (ROCK) inhibitor, protects against ischemic neuronal damage in vitro and in vivo by acting directly on neurons [J]. Brain Res 2007, 1154: 215-224.

[9] Shibuya M, Hirai S, Seto M, et al. Effects of fasudil in acute ischemic stroke: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial [J]. J Neurol Sci 2005, 238(1-2): 31-39.

[10] 刘慧华, 王军. 盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死的临床疗效分析[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(5): 294-295.

2010-09-12 收稿