

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.010
文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0055-05

临床研究·论著

胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清Hcy、CRP水平的影响*

陈丽君, 赵文杰, 陈浩, 陈瑞鹏, 黄裕盛

(海南医学院第一附属医院 神经内科, 海南 海口 570102)

摘要: **目的** 探讨胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死(ACI)的效果及对血清同型半胱氨酸(Hcy)、C-反应蛋白(CRP)水平的影响。**方法** 选取2020年1月—2023年1月海南医学院第一附属医院收治的120例ACI患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组60例。两组均给予常规组治疗,对照组给予尤瑞克林,观察组在对照组基础上口服胞磷胆碱钠胶囊。比较两组临床疗效,评估其美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、日常生活能力量表(ADL),检测两组脑血管相关指标及血清Hcy、CRP水平,观察记录两组不良发生情况。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后NIHSS评分的差值高于对照组($P < 0.05$),ADL评分的下降程度高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后脑血管血流速度、血流量、脑容量下降程度高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后血清Hcy、CRP的差值高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗ACI临床疗效显著,可有效改善患者神经功能缺损症状和日常生活能力,同时显著改善患者脑血管血流速度、血流量、脑容量及血清Hcy、CRP水平,且安全性较高。

关键词: 急性脑梗死;胞磷胆碱钠胶囊;尤瑞克林;同型半胱氨酸;C-反应蛋白

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

Efficacy of citicoline sodium capsule combined with urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction and its impact on serum levels of Hcy and CRP*

Chen Li-jun, Zhao Wen-jie, Chen Hao, Chen Rui-peng, Huang Yu-sheng

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of citicoline sodium capsule combined with urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction (ACI) and its impact on serum levels of homocysteine (Hcy) and C-reactive protein (CRP). **Methods** A total of 120 ACI patients admitted to our hospital from January 2020 to January 2023 were selected and randomly divided into an observation group and a control group using the random number table method, with 60 patients in each group. Both groups were given routine treatment, and the control group was given urinary kallidinogenase while the observation group was subject to combined citicoline sodium capsule and urinary kallidinogenase. The clinical efficacy was compared between the two groups. The patients were evaluated with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Activity of Daily Living Scale (ADL). The parameters of the cerebral vessels and serum levels of Hcy and CRP levels were measured in both groups. Finally, the incidence of adverse events was observed and analyzed in both groups. **Results** The overall

收稿日期: 2023-04-24

* 基金项目: 海南省自然科学基金青年基金(No: 819QN370); 海南省临床医学中心建设项目[No: 琼卫医函(2021)75号]

effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The difference of the NIHSS scores before and after the treatment in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), while the difference of the ADL scores before and after the treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The decreases in cerebral blood flow velocity, cerebral blood flow and cerebral blood volume in the observation group before and after the treatment were greater than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of the serum levels of Hcy and CRP before and after the treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the observation group and the control group ($P < 0.05$). **Conclusions**

The combination of citicoline sodium capsule and urinary kallidinogenase has significant clinical efficacy in the treatment of ACI. It effectively improves neurological deficits and activities of daily living of patients, and significantly increases the cerebral blood flow velocity, cerebral blood flow and cerebral blood volume as well as the serum levels of Hcy and CRP with few safety concerns.

Keywords: acute cerebral infarction; citicoline sodium capsule; urinary kallidinogenase; homocysteine; C-reactive protein

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是由各种因素导致患者出现局部脑组织血液供应不足,致使脑组织坏死,临床表现为头痛、半身不遂、喷射性呕吐等症状,严重可导致昏迷,由于其发病机制复杂,且具有突发性,极易引起脑血栓、肺部感染等并发症,从而严重影响患者身心健康及预后^[1]。ACI具有较高致残率、致死率,临床通常采取尽早溶栓、扩血管药物、神经保护药物等进行治疗,其中溶栓为主要治疗方法,但其时间窗要求严格,有些患者无法达到有效溶栓,颅内出血风险较大,复发率较高^[2]。

尤瑞克林作为临床治疗ACI常用扩血管药物,可有效扩张患脑部血管,并保护其半暗带脑细胞功能及缺血区域,但不良反应较多,不利于疾病预后。胞磷胆碱钠作为一种脑代谢激活剂,能显著促进患者脑细胞呼吸,并降低血管阻力^[3-4]。近年来有报道指出,同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)作为一种含硫氨基酸,是蛋氨酸及半胱氨酸代谢过程中生成的重要产物,其水平与脑卒中关系密切^[5]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种非特异性炎症标志物,不仅与动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)发生、发展相关,还可预测心脑血管疾病的发生^[6]。本研究探讨胞磷胆碱钠联合尤瑞克林治疗ACI的效果及对血清Hcy、CRP水平的影响,为ACI的治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2023年1月海南医学院第一

附属医院收治的120例ACI患者作为研究对象。采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组60例。其中,对照组男性32例,女性28例;年龄45~75岁,平均(60.46±9.29)岁;体质量指数(body mass index, BMI)20~22 kg/cm²,平均(21.79±0.12)kg/cm²;发病至入院时间:2~3 h,平均(2.71±0.12)h;高血压25例;冠心病30例。观察组男性34例,女性26例;年龄48~75岁,平均(60.79±6.13)岁;BMI 21~23 kg/cm²,平均(22.78±0.11)kg/cm²;发病至入院时间:2~4 h,平均(2.85±0.15)h;高血压24例;冠心病28例。两组性别构成、年龄、BMI、发病至入院时间及高血压、冠心病比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者家属均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)》^[7]中诊断标准,且经CT或MRI等影像学检查确诊;②首次发病;③发病至入院时间≤4.5 h。

1.2.2 排除标准 ①存在心、肾、肝等重要器官异常;②既往有颅内出血史;③对本研究药物过敏;④依从性差;⑤精神、认知障碍。

1.3 治疗方法

两组患者均给予常规治疗,包括调节血脂、维持电解质平衡及改善微循环等。对照组静脉滴注尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20052065,规格:0.15 PNA单位/瓶)0.15 PNA单位/次、0.9%氯化钠注射液(江西长江药业有限公司,批准文号:国药准字H36021272,规格:

0.9 g/100 mL) 100 mL/次, 单次滴注时间设置为 30 min, 1 次/d。观察组在对照组基础上口服胞磷胆碱钠胶囊(山东齐鲁制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20020220, 规格: 0.1 g/粒) 0.5 g/次, 1 次/d。两组均持续治疗 3 周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 临床疗效参考美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)^[8]评估标准评定两组患者临床疗效。治愈: NIHSS 评分降低 90% ~ 100%; 显效: NIHSS 评分降低 > 45% ~ < 90%; 有效: NIHSS 评分降低 18% ~ 45%; 无效: NIHSS 评分降低 < 18%。总有效率(%) = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.4.2 神经功能缺损程度、日常生活能力评估 采用 NIHSS 评分量表和日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)^[9]评估两组患者治疗前、治疗后 3 周神经功能缺损情况和日常生活能力。NIHSS 满分 42 分, 每项 0 ~ 4 分, 分值越低表示神经功能越好。ADL 满分 100 分, 共 10 个条目, 每个条目分为依赖(0 分)、需要帮助(5 分)、能自理(10 分); 轻度损害 > 60 分; 中度损害 > 40 ~ 60 分; 重度损害 ≤ 40 分。

1.4.3 脑血管相关指标 使用脑循环仪(石家庄渡康医疗器械有限公司, 型号: NK-IB01)检测两组患者治疗前、治疗后 3 周脑部两侧脑血管血流速度、血流量、脑容量指标。

1.4.4 血清学水平 抽取两组患者治疗前、治疗后 3 周空腹静脉血 4 mL, 3 000 r/min, 离心半径 10 cm, 分离血清, 置于 -20℃ 冰箱冷冻保存待检, 使用全自动生化分析仪(上海聚慕医疗器械有限公司, 型号: BX-3010)以循环酶法测定 Hcy, 免疫比浊法测定 CRP。

1.4.5 不良反应 比较两组患者胃肠道反应、恶心呕吐、面色潮红、头疼、血压下降、皮肤瘙痒等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组与对照组总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($\chi^2=4.227, P=0.040$); 观察组总有效率高于对照组。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n=60, 例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	25(41.67)	18(30.00)	14(23.33)	3(5.00)	57(95.00)
对照组	20(33.33)	17(28.33)	13(21.67)	10(16.67)	50(83.33)

2.2 两组治疗前后 NIHSS、ADL 评分的变化

两组治疗前后 NIHSS、ADL 评分的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗前后 NIHSS 评分的差值高于对照组, ADL 评分的下降程度高于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后 NIHSS、ADL 评分的差值比较 (n=60, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	NIHSS 评分差值	ADL 评分差值
观察组	13.23 ± 3.19	-41.20 ± 2.01
对照组	7.77 ± 2.38	-27.93 ± 3.30
t 值	10.626	26.602
P 值	0.000	0.000

2.3 两组治疗前后脑血管相关指标的变化

两组治疗前后脑血管血流速度、血流量、脑容量的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗前后脑血管血流速度、血流量、脑容量下降程度高于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后脑血管相关指标的差值比较 (n=60, $\bar{x} \pm s$)

组别	脑血管血流速度 差值/(cm/s)	血流量差值/ (mL/s)	脑容量差值/ [mL/(100 g·min)]
观察组	-5.90 ± 1.24	-2.53 ± 0.56	-0.57 ± 0.11
对照组	-2.15 ± 0.91	-0.49 ± 0.12	-0.31 ± 0.09
t 值	18.885	27.591	14.170
P 值	0.000	0.000	0.000

2.4 两组治疗前后血清 Hcy、CRP 的变化

两组治疗前后血清 Hcy、CRP 的差值比较, 经 t

检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗前后血清Hcy、CRP的差值高于对照组。见表4。

表4 两组治疗前后血清Hcy、CRP的差值比较
($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	Hcy差值/ $(\mu\text{mol/L})$	CRP差值/ (mg/L)
观察组	14.79 \pm 3.23	51.30 \pm 1.23
对照组	9.24 \pm 3.04	44.18 \pm 0.24
<i>t</i> 值	9.951	44.009
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.5 两组不良反应发生情况

观察组与对照组不良反应总发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.076, P=0.783$)。见表5。

表5 两组不良反应发生率比较 [$n=60$, 例(%)]

组别	胃肠道反应	恶心呕吐	面色潮红	头疼
观察组	3(5.00)	2(3.33)	0(0.00)	1(1.67)
对照组	0(0.00)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)

组别	血压下降	皮肤瘙痒	合计
观察组	0(0.00)	2(3.33)	8(13.33)
对照组	2(3.33)	1(1.67)	7(11.67)

3 讨论

ACI一般是由AS、血栓形成,导致患者管腔狭窄,引起局部脑供血不足,大多表现为耳鸣、半身不遂、头痛等临床症状,发病多在静息或睡眠时,可于几个小时内达到高峰。因此,临床应尽早采取有效、合理的方案对其进行干预和治疗^[10]。尤瑞克林作为一种人尿肽原酶,能选择性地扩张机体局部血管,有效改善其局部病灶血供,增加血液供应量,从而纠正缺血、缺氧状态,但在一定程度上会出现恶心呕吐、皮肤瘙痒等不良反应。胞磷胆碱钠是一种核苷衍生物,参与机体卵磷脂生物的合成,可显著降低脑血管阻力^[11]。

本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组,观察组治疗前后NIHSS评分的差值低于对照组,ADL评分的差值高于对照组,提示胞磷胆碱钠联合尤瑞克林治疗ACI疗效显著,可有效改善患者神经功能缺损情况,提高日常生活能力。李波等^[12]研究显示,尤瑞克林能将ACI患者体内激肽原转化

为血管舒张素、激肽,并对扩张脑细小动脉有着积极作用。同时,尤瑞克林还可显著改善ACI患者缺血脑组织缺血、缺氧状态,促使其缺血区域形成新生血管,从而改善神经功能缺损,但长期使用会增加不良反应发生风险。胞磷胆碱钠作为一种核苷酸,可提供胆碱,加快ACI患者乙酰胆碱的释放与合成,提高胆碱能神经的兴奋性,从而增强神经功能。另外,胞磷胆碱钠可显著增加患者体内磷脂合成速度,构建双脂膜,促进其神经细胞的修复和再生,从而提高患者日常生活能力^[13]。潘耀新等^[14]研究表明,胞磷胆碱钠联合尤瑞克林治疗ACI可有效改善患者大脑组织缺血、缺氧症状,减轻神经元损伤,促进神经功能快速恢复,从而提高患者日常生活能力。

本研究结果显示,胞磷胆碱钠联合尤瑞克林治疗ACI可显著改善患者脑血管血流速度、血流量及脑容量。有研究表明,尤瑞克林作为一种激肽原酶,可转变为激肽,而激肽不仅能抑制机体细胞凋亡、保护神经,还能促进机体侧支循环开放及毛细血管网重建^[15]。而胞磷胆碱钠可促进机体释放去甲肾上腺素,通过增强脑干网状结构上的激活系统和椎体系统机能,改善脑循环和脑部血流灌注,提高脑血管血流速度、血流量及脑容量^[16]。

既往研究报道,高水平的Hcy可作为ACI患者发病的独立危险因素,主要是由于Hcy水平升高会形成过氧化物和超氧化物,损害ACI患者血管内皮细胞,影响其凝血功能,从而增加血栓形成风险^[17]。另外,Hcy水平升高可加速氧化ACI患者极低密度的脂蛋白,激活血小板黏附及聚集,并通过抑制其抗凝功能加剧疾病的发生、发展。还有研究指出,CRP可反映机体炎症反应程度,当机体受到感染或损伤时,会进一步激活炎症系统,致使CRP水平升高^[18]。另外,CRP对AS的形成有促进作用,其水平变化可体现在机体炎症反应和脑梗死严重程度。本研究结果提示,胞磷胆碱钠联合尤瑞克林治疗ACI可显著改善患者血清Hcy、CRP水平。有研究表明,尤瑞克林通过抑制ACI患者大脑组织坏死,促使神经胶质细胞迁移,抑制炎症反应^[19]。而胞磷胆碱钠可通过增强机体线粒体中三磷酸腺苷酶活性,抑制生成磷脂酶 A_2 生成,并提高多巴胺和去甲肾上腺素含量,从而发挥降低自由基释放及稳定细胞膜

等药理作用,最终达到抑制炎症反应目的^[20]。本研究中,两组不良反应总发生率比较无差异,提示胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗 ACI 不增加不良反应的发生,安全性较高,与刘啸等^[21]、王婷等^[22]研究结论相符。

综上所述,胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗 ACI 临床疗效显著,可有效改善患者神经功能缺损症状,提高日常生活能力,同时显著改善 ACI 患者脑血管血流速度、血流量、脑容量及血清 Hcy、CRP 水平,安全性较高,值得临床推广应用。

参 考 文 献 :

- [1] HUANG P, HE X Y, XU M. Effect of argatroban injection on clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction: preliminary findings[J]. *Eur Neurol*, 2021, 84(1): 38-42.
- [2] 孟伟建, 卢蕾, 高倩, 等. 时间窗内阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(9): 56-59.
- [3] 李丽, 喻伟. 阿替普酶联合尤瑞克林对急性脑梗死的疗效及对脑血管储备功能影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(24): 3307-3310.
- [4] 王亮, 冯贺强, 王欢. 脑心通胶囊联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死恢复期的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(12): 2342-2346.
- [5] XU L B, ZHANG H P, WANG Y H, et al. FABP4 activates the JAK2/STAT2 pathway via Rap1a in the homocysteine-induced macrophage inflammatory response in ApoE^{-/-} mice atherosclerosis[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(1): 25-37.
- [6] SIMSEK B, CINAR T, INAN D, et al. C-reactive protein/albumin ratio predicts acute kidney injury in patients with moderate to severe chronic kidney disease and non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2022, 73(2): 132-138.
- [7] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [8] 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(1): 79.
- [9] 佚名. 日常生活能力量表(ADL)[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2006, 11(11): 516.
- [10] LEE S H, JUNG J M, KIM K Y, et al. Intramural hematoma shape and acute cerebral infarction in intracranial artery dissection: a high-resolution magnetic resonance imaging study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(3): 269-276.
- [11] 张平国, 郭继萍, 刘娟. 尤瑞克林联合醒脑静治疗急性轻中度脑梗死的疗效观察[J]. *上海医药*, 2020, 41(6): 31-33.
- [12] 李波, 张婷, 周遥, 等. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 74-78.
- [13] 余萍. 曲可芦丁联合胞磷胆碱对脑梗死患者认知功能的改善作用及机制[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(3): 1314-1319.
- [14] 潘耀新, 杨昕翰. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效及促进患者神经功能恢复和改善疾病相关指标的研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(11): 1325-1329.
- [15] 夏彬, 郭平平, 杨友玲, 等. 尤瑞克林联合丹红治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(9): 785-788.
- [16] 崔丹, 屈永才. 奥拉西坦联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(12): 2332-2336.
- [17] SMITH A D, REFSUM H. Homocysteine-from disease biomarker to disease prevention[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(4): 826-854.
- [18] QIU W Q, TAO Q S, AKHTER-KHAN S C. Author response: impact of c-reactive protein on cognition and Alzheimer disease biomarkers in homozygous APOE ε4 carriers[J]. *Neurology*, 2022, 99(20): 919.
- [19] 邱树勋, 邹薇, 吴成吉, 等. 通天口服液联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(23): 4048-4050.
- [20] 韩丹, 刘天时, 臧金鹏, 等. 温阳通络汤结合胞磷胆碱对脑梗死恢复期血脂的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1): 225-228.
- [21] 刘啸, 张磊, 陶伟. 丁苯酞伍尤瑞克林与配伍普罗布考治疗进展性脑梗死临床效果比较[J]. *山东医药*, 2020, 60(10): 80-82.
- [22] 王婷, 梁佳佳, 薛亚妮. 参芎葡萄糖与胞磷胆碱钠治疗老年高血压合并脑梗死及对血清趋化素 内脂素 血管性假血友病因子的影响[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(19): 2815-2818.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陈丽君, 赵文杰, 陈浩, 等. 胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清 Hcy、CRP 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 55-59.

Cite this article as: CHEN L J, ZHAO W J, CHEN H, et al. Efficacy of citicoline sodium capsule combined with urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction and its impact on serum levels of Hcy and CRP[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(16): 55-59.