

前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗急性缺血性脑卒中134例临床观察

黄晓东, 黄 慧 (广东省惠州市中心人民医院神经内科, 广东惠州 516001)

摘要: **目的** 观察前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的临床疗效。**方法** 268例AIS患者随机分为对照组和实验组, 分别给予常规治疗或加用前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗6个月, 比较两组凝血功能、肾小球滤过率(GFR)、NIHSS评分、Barthel指数(BI)及复发率。**结果** 实验组GFR、BI明显高于对照组($P<0.01$); 而NIHSS评分低于对照组($P<0.01$); 两组凝血功能、复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗可改善AIS患者的肾功能和神经功能, 且不增加出血风险。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 前列地尔; 贝前列素钠

中图分类号: R 54

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)03-0283-03

Sequential therapy of combined alprostadil and beraprost sodium for acute ischemic stroke: clinical observation of 134 cases

HUANG Xiao-dong, HUANG Hui (Department of Neurology, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou 516001, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of sequential therapy of combined alprostadil and beraprost sodium (BPS) for acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 268 patients with AIS were randomly divided into control and experimental groups, and respectively treated with routine treatment or routine treatment plus sequential treatment of alprostadil and BPS for 6 months. Coagulation function, glomerular filtration rate (GFR), NIHSS, Barthel index (BI), and recurrence rate were compared between 2 groups. **Results** Compared with control group, GFR and BI were increased but NIHSS decreased in experimental group ($P<0.01$). Coagulation function and recurrence rate showed no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Sequential therapy of combined alprostadil and BPS can improve renal and neurological functions without incremental bleeding risk in patients with AIS.

Key words: acute ischemic stroke; alprostadil; beraprost sodium

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是卒中的最常见类型, 有较高的发病率、复发率、致残率和病死率^[1]。目前抗血小板治疗和他汀治疗已被广泛用于预防本病的复发和进展, 以及降低其他血管事件的发生率。但是, AIS的病理生理非常复杂, AIS患者常合并其他血管疾病, 如肾脏、心脏疾病等。因此, 除预防缺血性卒中复发之外, 选择还能改善神经功能和保护其他器官功能的治疗药物尤为重要。为此, 本研究采用前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗AIS, 并与常规治疗进行比较, 结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选择2016年1月-2018年1月我院神经内科收住

的诊断符合“中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014”的诊断标准^[1], 经行头颅CT和(或)MRI检查证实为急性脑梗死, 并排除脑出血和出血性梗死的AIS患者。纳入标准: (1)年龄18~80岁; (2)首次发病; (3)在发病后72 h内接受治疗; (4)符合TOAST分型中的大动脉粥样硬化型和小动脉闭塞型。排除心源性脑栓塞患者, 同时排除合并凝血功能紊乱、消化道或其他部位出血、严重肝肾功能不全以及恶性肿瘤、创伤或外科手术的患者。入选268名, 随机分为实验组和对照组, 两组患者的年龄、性别、合并疾病、血脂水平、梗死类型、神经功能等的差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表1、2。本研究获我院伦理委员会的批准, 并获得所有患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予抗血小板聚集、他汀药物和控制血压、血糖等常规治疗, 实验组则在常规治疗的基础上同时予前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗, 具体方法如下: 入院后先给予前列地

收稿日期: 2019-01-10; 修订日期: 2019-03-25

作者简介: 黄晓东(1980-), 男, 本科, 副主任医师

表1 入组时两组患者的年龄、BMI和血脂水平的比较

($\bar{x} \pm s$, $n=134$)

组别	年龄/岁	BMI	总胆固醇/(mmol/L)	低密度脂蛋白/(mmol/L)	高密度脂蛋白/(mmol/L)
实验组	66.5±12.3	21.85±3.95	5.57±1.33	3.69±0.91	1.19±0.31
对照组	67.3±11.7	21.97±3.81	5.73±1.37	3.71±1.13	1.21±0.39

表2 入组时两组患者的性别、合并疾病、TOAST分型等资料的比较

(例)

组别	n	男/女	合并疾病			TOAST分型		吸烟
			高血压	糖尿病	冠心病	大动脉粥样硬化	小动脉闭塞	
实验组	134	88/46	118	69	26	58	76	55
对照组	134	84/50	109	65	28	55	79	50

尔注射液(北京泰德制药有限公司生产,规格10 μg,国药准字H10980024)10 μg,溶于10 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉注射,1次/d,共7 d;后改予口服贝前列素钠(北京泰德制药股份有限公司生产,规格20 μg,国药准字H20083589)序贯治疗,每次20 μg,3次/d,总的治疗时间为6个月。

1.2.2 观察指标 入院时和治疗6个月时分别测定两组患者血清肌酐(Cr)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)和肾小球滤过率(GFR);采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评估神经功能缺损和病情严重程度;使用Barthel指数(BI)评估患者的日常生活能力,并记录两组治疗后的复发率、病死率及治疗期间的各种不良反应。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0处理,选用 t 检验和方差分析比较两组间的差异, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能与凝血功能

治疗6个月时,实验组的GFR明显高于对照组($P<0.01$),见表3。

2.2 神经功能及日常生活能力

治疗6个月,两组的NIHSS评分均较入院时降低,BI指数升高,且实验组更显著($P<0.01$),见表4。

表3 两组患者的GFR、凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=134$)

指标	实验组	对照组
GFR		
入院时	64.41±20.57	65.02±19.86
治疗6个月时	78.64±14.07 ^a	71.42±15.01
PT/s		
入院时	11.0±1.2	11.2±1.3
治疗6个月时	11.2±1.4	11.5±1.1
APTT/s		
入院时	28.6±4.7	28.4±4.6
治疗6个月时	28.4±3.0	28.7±3.5
Fbi/(g/L)		
入院时	3.2±1.2	3.3±1.0
治疗6个月时	3.3±0.9	3.1±1.1

与对照组比较: ^a $P<0.01$

2.3 复发率和病死率

治疗6个月后,实验组与对照组分别有5、6例患者出现脑梗死复发,两组患者的脑梗死复发率差异无统计学意义(3.7% vs 4.5%, $P>0.05$)。两组均未出现死亡病例。

2.4 不良事件

两组患者均未出现脑出血或其他严重不良事件,其中实验组出现一过性面部潮红1例,轻微的胃肠反应1例,均不影响治疗。

表4 两组患者NIHSS、BI指数的比较

($\bar{x} \pm s$, $n=134$)

组别	NIHSS评分		BI指数	
	入院时	治疗6个月时	入院时	治疗6个月时
实验组	6.86±3.89	1.03±1.81 ^{ab}	72.82±16.68	90.45±17.54 ^{ab}
对照组	6.99±3.41	2.98±1.86 ^a	72.90±16.75	82.06±10.08 ^a

与同组入院时比较: ^a $P<0.01$, 与同期对照组比较: ^b $P<0.01$

3 讨论

AIS有较高的发病率、复发率、致残率和病死率,抗血小板治疗和他汀治疗已被广泛用于本病的一级和二级预防。前列环素是环氧酶和前列环素合酶在连续催化花生四烯酸后合成的前列腺素产物之一。前列地尔属于天然前列腺素类物质,具有高效的生物活性,而贝前列素钠则是一种稳定的人工合成的口服活性前列环素(PGI₂)类似物,两者在体内的药物作用机制相同,均能抑制cAMP介导的血小板聚集,还同时能够抑制血管收缩和平滑肌细胞增殖^[2-3]。Tanaka^[4]及杨彬等^[5]的动物研究也证明,PGI₂类似物能预防大鼠脑缺血微循环障碍,并对全脑缺血/再灌注大鼠脑损伤具有明显的神经保护作用。

我们在AIS患者的抗血小板和他汀降脂等常规治疗的基础上,同时给予前列地尔联合贝前列素钠序贯治疗。本文结果表明,经过6个月的治疗,所有AIS患者的神经功能及日常生活能力均有明显改善,与对照组比较,实验组患者神经功能和日常生活能力改善更为显著,结果提示PGI₂类似物对AIS患者具有明显的神经保护作用。Pan和Yu等^[6-7]的研究发现PGI₂的神经保护作用的可能机制包括:诱导血管扩张、抗血小板聚集、减少氧化应激损伤、保护再灌注损伤。

然而,我们发现两组患者缺血性脑卒中的复发率差异无统计学意义,这可能与研究的随访期相对较短或样本量相对较少有关。因此,本研究尚不能为脑血管病的二级预防提供有效的证据。为了进一步验证前列腺素类药物在预防二次缺血性脑卒中的作用,需要更多的参与者和更长的随访时间作进一步的研究。

我们还发现加用PGI₂类药物治疗后,患者的GFR水平显著高于对照组。PGI₂类药物可以改善AIS患者肾脏功能的原因可能包括以下几个方面:AIS患者常合并高血压病和(或)糖尿病,高血压病和糖尿病在增加脑卒中风险的同时也会增加继发性肾功能损害的风险。Jenkins等^[8-9]的研究证实,PGI₂可通过抗血小板、扩张血管、增加肾小管毛细血管血流灌注等途径减轻肾小管间质缺氧缺血并改善肾功能。此外,AIS患者通常通过服用阿司匹林来抗血小板治疗,而阿司匹林可导致PGI₂的减少,从而降低肾小球滤过。而联合应用前列地尔或贝前列素钠可以弥补阿司匹林所致的内源性PGI₂降低,减轻阿

司匹林对肾功能的不利影响,从而达到改善肾功能的效果。

在本研究中,实验组出现一过性的脸部潮红、轻微的胃肠道反应各1例,但不影响治疗。随访6个月,未发现出血等严重不良反应,两组凝血功能差异无统计学意义。这些结果进一步表明,在急性期和恢复期使用前列地尔或贝前列素钠不会增加出血的风险,可以认为这种治疗方案是相对安全的,但更长期使用该药物的安全性需要进一步的长期随访研究。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [2] UMETSU T, MURATA T, NISHIO S. Studies on the antiplatelet effect of the stable epoprostenol analogue beraprost sodium and its mechanism of action in rats[J]. *Arzneimittelforschung*, 1989, 39(1): 68-73.
- [3] KAIYA H. Prostaglandin E1 suppression of platelet aggregation response in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 1991, 5(1): 67-80.
- [4] TANAKA K, GOTOH F, FUKUUCHI Y, et al. Stable prostacyclin analogue preventing microcirculatory derangement in experimental cerebral ischemia in cats[J]. *Stroke*, 1988, 19(10): 1267-1274.
- [5] 杨彬,余丽娟,王佳,等.贝前列素钠对全脑缺血/再灌注大鼠脑损伤的作用及机制[J].中国药理学通报,2014,30(2): 212-216.
- [6] PAN Y, YU L, LEI W, et al. Beraprost sodium protects against chronic brain injury in aluminum-overload rats[J]. *Behav Brain Funct*, 2015(11): 6.
- [7] YU L, YANG B, WANG J, et al. Time course change of COX2-PGI₂/TXA₂ following global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus[J]. *Behav Brain Funct*, 2014(10): 42.
- [8] JENKINS A, WANG-SMITH L, MARBURY T, et al. Pharmacokinetics of treprostinil diolamine in subjects with end-stage renal disease on or off dialysis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(4): 272-276.
- [9] YAMAGUCHI S, INADA C, TAMURA M, et al. Beraprost sodium improves survival rates in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis and 5/6 nephrectomized chronic kidney disease rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714 (1-3): 325-331.