己酮可可碱和血塞通对急性脑梗死的临床疗效比较

胡 克，檀国祥，许啟伍*
（铜陵市立医院神经内科，安徽铜陵 244100）

摘要：目的 比较己酮可可碱与血塞通对急性脑梗死（acute cerebral infarction，ACI）的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月于铜陵市立医院神经内科住院的 160 例 ACI 患者为研究对象，分为观察组和对照组，各 80 例，其中观察组在常规治疗基础上加用己酮可可碱注射液，对照组加用注射用血塞通。采用美国国立卫生院卒中量表（National Institute of Health stroke scale，NIHSS）和简易智能精神状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）评估神经功能缺损程度和认知功能。比较两组临床疗效及治疗前后血浆纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）、超敏 C 反应蛋白（hypersensitivity C-reaction protein，hs-CRP）水平变化情况，并观察不良反应发生情况。**结果** 观察组治疗有效率高于对照组（86.25% *vs* 71.25%，$P < 0.05$）。治疗后，两组 MMSE 评分较治疗前升高（$P < 0.05$），NIHSS 评分及 FIB 水平较治疗前降低（$P < 0.05$），且观察组改善幅度优于对照组（$P < 0.05$）。观察组进展性脑梗死发生率低于对照组（$P < 0.05$）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 己酮可可碱治疗 ACI 的临床效果优于血塞通，可改善神经功能缺损症状及认知功能，降低血浆 FIB 及 hs-CRP 水平，安全性较佳。

关键词：己酮可可碱；血塞通；急性脑梗死；纤维蛋白原；超敏 C 反应蛋白
中图分类号：R972；R286；R743.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）09-0953-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.09.010

Comparison of clinical efficacy between pentoxifylline and Xuesaitong in the treatment of acute cerebral infarction

HU Ke, TAN Guoxiang, XU Qiwu*
（*Department of Neurology, Tongling Municipal Hospital, Tongling 244100, Anhui Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To compare the clinical efficacy of pentoxifylline and Xuesaitong in the treatment of acute cerebral infarction（ACI）. ***Methods*** A total of 160 patients with ACI hospitalized in department of neurology, Tongling municipal hospital from July 2020 to July 2022 were selected as the research objects. They were divided into observation group and control group, with 80 cases in each group. The observation group was given pentoxifylline on the basis of conventional treatment, and the control group was given Xuesaitong on the basis of conventional treatment. National Institute of Health stroke scale（NIHSS） and mini-mental state examination（MMSE） were used to evaluate the degree of neurological impairment and cognitive function. The clinical efficacy, changes of plasma fibrinogen（FIB） and hypersensitivity C-reaction protein（hs-CRP） levels before and after treatment were compared between the two groups, and the adverse reactions were observed. ***Results*** The effective rate of observation group was higher than that of control group（86.25% *vs* 71.25%, $P < 0.05$）. After treatment, the MMSE scores of both groups increased compared to before treatment（$P < 0.05$）, while the NIHSS score and FIB level decreased compared to before treatment（$P < 0.05$）, and the improvements of the observation group were better than those of the control group（$P < 0.05$）. The incidence of progressive cerebral infarction in the observation group was lower than that in the control group（$P < 0.05$）. There was no statistically significant difference in the incidence of

收稿日期：2023-01-29
作者简介：胡克，主治医师，研究方向：脑血管病的临床研究。
通信作者：许啟伍，主任医师，科主任，研究方向：脑血管病的临床研究。
基金项目：铜陵市科学技术局基金资助项目（20200203042）

adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Pentoxifylline has better clinical efficacy than Xuesaitong in the treatment of ACI, which can effectively improve neurological deficits symptoms and cognitive function, and reduce the levels of plasma FIB and hs-CRP, and it is rather safe.

Key words: pentoxifylline; Xuesaitong; acute cerebral infarction; fibrinogen; high sensitivity C-reactive protein

急性脑梗死（acute cerebral infarction，ACI）是一种临床常见的神经系统疾病，具有起病急、病情严重及并发症多等特点。多数患者可遗留不同程度的神经功能缺损症状，如肢体或语言功能障碍，造成其生活自理能力下降，危害心理健康，给社会和家庭带来沉重负担[1—2]。在我国ACI是最常见的脑血管疾病，具有高发病率、高致残率、高致死率、高复发率的特点，其复发率高达40%[3]。己酮可可碱是甲基黄嘌呤衍生物，作为一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂，其具有血液流变学活性，故常被用于治疗周围血管疾病[4]。血塞通主要由三七总皂苷组成，具有活血化淤、疏通血管的功效，同时可扩张血管、抑制血小板聚集、降低血液黏度，有显著抗血栓作用[5]。现拟探讨己酮可可碱与血塞通对ACI的临床疗效，并观察其安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究以治疗总有效率为主要观察指标，其余为次要观察指标。根据文献[6]，预计观察组总有效率为89.74%，对照组总有效率为71.8%，设双侧$\alpha=0.05$，把握度为80%。利用PASS15软件计算得到两组样本量均为72例，总计至少纳入研究对象144例。

选择2020年7月至2022年7月铜陵市立医院神经内科住院的160例ACI患者为研究对象。纳入标准：①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[7]中ACI的诊断标准，经头颅CT或MRI检查明确诊断为ACI。②年龄40～90岁。③心肺及肝肾功能无明显异常。④发病时间＜2周。⑤首次脑梗死或既往无脑卒中后遗症。排除标准：①合并有颅脑外伤、脑出血或蛛网膜下腔出血、血液系统疾病、恶性肿瘤、感染性疾病、风湿免疫性疾病、严重冠状动脉病变、急性心肌梗死、严重心律失常、肝肾功能严重损伤及精神疾病等。②不能配合完成神经功能评估。③入院前已接受脑梗死相关治疗。④不能耐受研究药物治疗。本研究经铜陵市立医院医学伦理委员会审批通过［铜市医2020(12)］。

1.2 研究药物

己酮可可碱注射液（5 ml ∶ 0.1 g，石药集团欧意药业有限公司，Q44200303）；注射用血塞通（200 mg/支，昆药集团股份有限公司，20BB227）。

1.3 分组及治疗方法

患者入院后接受常规治疗，包括监测并控制血压和血糖、抗血小板、稳定斑块、改善侧支循环及脑保护等综合治疗。观察组在常规治疗的基础上加用己酮可可碱注射液0.2 g溶于250 ml生理盐水中，1～2 h内静脉滴注完毕，一日1次；对照组在常规治疗的基础上加注射用血塞通400 mg溶于250 ml生理盐水中，缓慢静脉滴注，一日1次。治疗14 d后比较两组疗效。

1.4 主要观察指标

以治疗总有效率为主要观察指标。以美国国立卫生院卒中量表（National Institute of Health stroke scale，NIHSS）降低幅度＜18%，残疾程度＞3级为无效；NIHSS降低幅度18%～≤45%，残疾程度1～3级为有效；＞45%，残疾程度0级为显效[8]。降低幅度＝（治疗前NIHSS评分－治疗后NIHSS评分）/治疗前NIHSS评分×100%。残疾程度评判标准：0级，完全正常；1级：合并神经功能缺损症状，但无明显功能受损，能完成平时日常生活；2级：轻度残疾，虽不能完成所有活动，但不需要他人帮助，可完成自己的事务；3级：中度残疾，无法完全独立生

活，需他人监护，仅可进行部分室内活动，工作和社会交往能力受限；4 级：重度残疾，日常生活随时需他人帮助，各种活动均受限，仅可床上或轮椅上活动，不能进行正常工作，社会交往功能严重受损；5 级：严重残疾，日常生活完全不能自理，完全依赖他人，否则生命无法维持，或无意识状态，因所有活动受限而卧床，劳动能力完全丧失。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.5 次要观察指标

1.5.1 神经功能

采用 NIHSS 评分量表评估患者神经功能，最高 42 分，最低 0 分，分值越高，表明神经功能受损越严重[9]。入院当天和出院前 24 h 内由神经内科专科医生完成。

1.5.2 认知功能

采用简易智能精神状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）评估认知功能，包括语言功能、记忆力、计算力、注意力及定向力等，共 30 分，分值越高提示认知功能越好，其中重度认知障碍 0 ～ 9 分，中度 10 ～ 20 分，轻度 21 ～ 26 分，正常 27 ～ 30 分[10]。评定时间同前文所述。

1.5.3 血浆纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）、超敏 C 反应蛋白（hypersensitivity C-reaction protein，hs-CRP）水平测定

治疗前后抽取患者外周静脉血 3 ml，采用凝血分析仪（ACLTOP500，美国沃芬公司）检测 FIB 水平，特定蛋白免疫分析仪（CRP-M100，中国迈瑞公司）检测 hs-CRP 水平。

1.5.4 安全性

观察治疗过程中两组不良反应发生情况，包括常见的头晕头痛、恶心呕吐等临床表现及药物治疗相关性问题。

1.6 进展性脑梗死

进展性脑梗死是指 ACI 患者在 48 ～ 72 h 内神经功能缺损症状加重，增加患者的致残率和致死率[11]。观察治疗过程中两组进展性脑梗死的发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS27.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布，组间采用独立样本 t 检验，组内采用配对 t 检验，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示；非正态分布采用秩和检验，以中位数（四分位数）表示。计数资料符合正态分布采用 χ^2 检验，以 n(%) 表示；非正态分布采用秩和检验，以 n(%) 表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者年龄、性别、高血压、糖尿病（diabetes mellitus，DM）、高脂血症、吸烟及饮酒史比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	观察组（n=80）	对照组（n=80）	t/χ^2值	P值
年龄/岁	71.08±7.65	70.95±7.53	0.932	0.351
性别（男/女）/ n(%)	57(71.25)/ 23(28.75)	61(76.25)/ 19(23.75)	0.517	0.472
高血压/n(%)	51(63.75)	55(68.75)	0.447	0.504
DM/n(%)	63(78.75)	59(73.75)	0.552	0.457
高脂血症/n(%)	49(61.25)	53(66.25)	0.433	0.511
吸烟/n(%)	43(53.75)	50(62.50)	1.258	0.262
饮酒/n(%)	52(65.00)	58(72.50)	1.047	0.306

2.2 治疗有效率

观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2 两组治疗有效率比较［n(%)］

Table 2 Comparison of effective rate of treatment between the two groups［n(%)］

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组（n=80）	30(37.50)	39(48.75)	11(13.75)	69(86.25)
对照组（n=80）	22(27.50)	35(43.75)	23(28.75)	57(71.25)
Z值				−2.123
P值				0.034

2.3 NIHSS 及 MMSE 评分

治疗前，两组 NIHSS 及 MMSE 评分差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 NIHSS 评分较治疗前降低，MMSE 评分较治疗前升高，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；组间比较显示，观察组 NIHSS 评分低于对照组，MMSE 评分高于对照组，且观察组改善幅度优于对照组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 3

2.4 血浆 FIB 及 hs-CRP 水平

治疗前，两组 FIB 及 hs-CRP 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 FIB、hs-CRP 水平均较治疗前降低，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；组间比较显示，观察组 FIB 及 hs-CRP 水平低于对照组，且改善程度更优，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

2.5 进展性脑梗死发生率

观察组进展性脑梗死发生率为 8.75%（7/80），对照组为 20.00%（16/80），差异有统计学意义（$\chi^2 = 4.113$，$P < 0.05$）。

2.6 安全性

两组均有不良反应发生，主要表现为头晕、头痛、恶心及呕吐，观察组不良反应发生率为 13.75%（11/80），对照组为 8.75%（7/80），观察组不良反应发生率虽高于对照组，但差异无统计学意义

表 3 两组 NIHSS 及 MMSE 评分比较

Table 3 Comparison of NIHSS and MMSE score between the two groups

项目		观察组（n=80）	对照组（n=80）	Z值	P值
NIHSS评分/分	治疗前	9.00（6.00, 11.00）	8.00（6.00, 10.00）	−1.177	0.239
	治疗后	5.00（3.00, 6.00）	6.00（5.00, 7.00）	−3.017	0.003
	差值	4.00（3.00, 5.00）	2.00（2.00, 3.00）	−5.971	＜0.001
	Z值	−7.754	−7.774	−	−
	P值	＜0.001	＜0.001	−	−
MMSE评分/分	治疗前	27.00（23.00, 28.00）	26.50（23.00, 28.00）	−0.723	0.470
	治疗后	29.00（26.25, 30.00）	27.00（25.00, 29.00）	−2.971	0.003
	差值	2.00（1.00, 3.00）	1.00（0.00, 2.00）	−4.365	＜0.001
	Z值	−6.606	−5.859	−	−
	P值	＜0.001	＜0.001	−	−

表 4 两组 FIB 及 hs-CRP 水平比较

Table 4 Comparison of FIB and hs-CRP levels between the two groups

项目		观察组（n=80）	对照组（n=80）	t值	P值
FIB/g·L^{-1}	治疗前	3.93±0.75	3.76±0.77	1.392	0.166
	治疗后	3.05±0.57	3.33±0.68	−2.888	0.004
	差值	0.88±0.49	0.43±0.28	7.224	＜0.001
	t值	16.206	13.620	−	−
	P值	＜0.001	＜0.001	−	−
hs-CRP/mg·L^{-1}	治疗前	6.78±2.16	6.65±2.05	0.376	0.707
	治疗后	2.82±0.84	3.41±0.88	−4.283	＜0.001
	差值	3.95±2.18	3.25±1.96	2.167	0.032
	t值	16.248	14.797	−	−
	P值	＜0.001	＜0.001	−	−

($\chi^2 = 1.002$，$P > 0.05$)。

3 讨论

脑梗死又称缺血性脑卒中，由各种脑血管病变引起脑部血流供应中断，导致脑细胞缺血缺氧性坏死，并会迅速出现相应的神经功能受损[12]。Harris 等[13]研究发现，己酮可可碱可改善脑部及外周血液循环障碍，通过增加局部脑血流改善患者的脑缺血症状，常用于治疗症状性血管功能不全。Halis 等[14]在缺血缺氧性脑损伤大鼠模型中发现，大鼠存在严重空间记忆障碍，且右侧海马组织缺失，而己酮可可碱能改善上述情况。

本研究显示，治疗后两组患者 NIHSS 评分降低，MMSE 评分升高，且观察组较对照组更明显（$P < 0.05$），提示己酮可可碱可有效改善神经功能缺损症状及认知功能。观察组有效率高于对照组，表明己酮可可碱能提高 ACI 临床疗效。既往有动物试验显示，己酮可可碱仅能减轻缺血缺氧所致的皮层损伤，而无法降低脑梗死发生率[15]，故其在辅助脑梗死的治疗过程中可发挥一定作用，但目前暂无可预防脑梗死的临床依据。

动脉粥样硬化是脑梗死的主要病因，具体作用机制包括脂质沉积及慢性炎症反应[16]。CRP 是一种炎性因子，通过免疫系统、凝血和纤溶系统、补体系统在脑梗死的发生发展中发挥重要作用[17]。Hs-CRP 能有效反映机体炎症情况，对轻度无菌性炎症具有高度敏感性，常被用于检测机体炎症状况[18]。既往研究显示，ACI 患者的血浆 hs-CRP 水平升高[19]。近年来，己酮可可碱被发现在体内外均可抑制促炎性因子释放[13]。本研究结果显示，治疗后两组血浆 hs-CRP 水平较治疗前均降低，且观察组降低幅度大于对照组（$P < 0.05$），提示己酮可可碱及血塞通均能减轻梗死部位局部炎症反应，且前者效果优于后者。

FIB 可增加外周血管阻力和血液黏度，促进血小板聚集、红细胞黏附以及平滑肌和内皮细胞的增殖、收缩，并参与动脉粥样硬化的过程[20—21]。近期研究表明，血浆 FIB 水平升高可增加个体缺血性脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病及外周血管疾病的患病风险[22—23]。Liang 等[24]研究发现，ACI 患者 FIB 水平明显升高。本研究中，治疗后，两组 FIB 水平均较治疗前明显降低，且观察组改善程度优于对照组（$P < 0.05$），提示己酮可可碱具有较好的降纤作用，但具体机制有待进一步研究明确。

本研究显示，观察组和对照组不良反应发生率分别为 13.75% 和 8.75%，无显著差异，具体表现为头晕、头痛、恶心及呕吐，通过调整输液速度后均得到缓解，提示己酮可可碱具有较好的安全性。此外，两组患者均出现进展性脑梗死，但观察组发生率低于对照组（8.75% *vs* 20.00%，$P < 0.05$），提示己酮可可碱可有效防止进展性脑梗死的发生，其机制可能与其抗炎、降纤作用有关，具体仍待进一步研究明确。

4 结论

综上，己酮可可碱可有效改善 ACI 患者神经功能缺损症状和认知功能，且安全性较佳。本研究仍有不足之处，如样本量受限、血糖、血脂水平和血管条件等其他因素对结果可能造成影响，且研究对象均接受常规治疗，针对静脉溶栓或机械取栓患者，己酮可可碱能否进一步改善神经功能尚待深入研究。

参考文献：

[1] Sun W, Li G, Zeng X, *et al*. Clinical and imaging characteristics of cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation combined with cerebral artery stenosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(8): 720-732.

[2] Xie K, Zhao S, Li X. Efficacy and mechanism of butylphthalide combined with atorvas tatin calcium tablets in the diagnosis of cerebral infarction using iodol/Fe_3O_4 nanometric contrast agent[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20(12): 7356-7361.

[3] Rass V, Helbok R. How to diagnose delayed cerebral ischaemia and symptomatic vasospasm and prevent cerebral infarction in patients with subarachnoid haemorrhage[J]. Curr Opin Crit Care, 2021, 27(2): 103-114.

[4] Wiernsperger N, Rapin JR. Microvascular diseases: is a new era coming?[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem,

2012, 10(2): 167-183.

[5] 李兰杰. 血塞通注射液中皂苷类药效物质基础研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.

[6] 杨和爱. 己酮可可碱治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 山东医药, 2007, 47(34): 67-68.

[7] 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2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[8] Vieira-Andrade JD, Rocha-Neves JP, Macedo JP, *et al*. Onset of neurological deficit during carotid clamping with carotid endarterectomy under regional anesthesia is not a predictor of carotid restenosis[J]. Ann Vasc Surg, 2019, 61(1): 193-202.

[9] Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, *et al*. E-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health stroke scale weighted for anterior and posterior circulation strokes[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(12): 2953-2957.

[10] Armstrong MJ, Duff-Canning S, Psych C, *et al*. Independent application of montreal cognitive assessment/mini-mental state examination conversion[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1710-1711.

[11] Zhao M, Zhang L, Wang Z, *et al*. Dynamic analysis of blood pressure changes in progressive cerebral infarction[J]. Int Health, 2015, 7(4): 293-297.

[12] Takeda H, Yamaguchi T, Yano H, *et al*. Microglial metabolic disturbances and neuroinflammation in cerebral infarction[J]. J Pharmacol Sci, 2021, 145(1): 130-139.

[13] Harris E, Schulzke SM, Patole SK. Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review[J]. Paediatr Drugs, 2010, 12(5): 301-311.

[14] Halis H, Bitiktaş S, Baştuğ O, *et al*. Differential effects of pentoxifylline on learning and memory impairment induced by hypoxic-ischemic brain injury in rats[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2019, 17(3): 388-399.

[15] Eun BL, Liu XH, Barks JD. Pentoxifylline attenuates hypoxic-ischemic brain injury in immature rats[J]. Pediatr Res, 2000, 47(1): 73-78.

[16] Zhao QS, Li W, Li D, *et al*. Clinical treatment efficiency of mechanical thrombectomy combined with rhPro-UK thrombolysis for acute moderate/severe cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5740-5746.

[17] Wang J, Fang X, Wang D, *et al*. Effect of intravenous thrombolysis with alteplase on clinical efficacy, inflammatory factors, and neurological function in patients with acute cerebral infarction[J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(5): e10000.

[18] Towfighi A, Cheng EM, Ayala-Rivera M, *et al*. Randomized controlled trial of a coordinated care intervention to improve risk factor control after stroke or transient ischemic attack in the safety net: secondary stroke prevention by uniting community and chronic care model teams early to end disparities (SUCCEED) [J]. Bio Med Central Neurol, 2017, 17(1): 24.

[19] Zhang J, Wu YX, Gao ZQ. Correlations of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and insulin resistance with cerebral infarction in hypertensive patients[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1506-1511.

[20] Van Dijk AC, Donkel SJ, Zadi T, *et al*. Association between fibrinogen and fibrinogen γ' and atherosclerotic plaque morphology and composition in symptomatic carotid artery stenosis: plaque-at-risk study[J]. Thromb Res, 2019, 177: 130-135.

[21] Cerit L. Fibrinogen and atherosclerosis[J]. Arq Bras Cardiol, 2017, 108(2): 189-190.

[22] Lee SJ, Hong JM, Lee SE, *et al*. Association of fibrinogen level with early neurological eterioration among acute ischemic stroke patients with diabetes[J]. Bio Med Central Neurol, 2017, 17(1): 101.

[23] Maple-Brown LJ, Cunningham J, Nandi N, *et al*. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban indigenous Australians, the DRUID study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9: 69.

[24] Liang T, Wang SC, Zhang DT, *et al*. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A_2, serum amyloid A, and fibrinogen as diagnostic biomarkers for patients with acute cerebral infarction[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(3): e23084.

（编辑：王 佳）