

# 舒洛地特治疗 96 例缺血性脑卒中患者的疗效与安全性评价

姜立刚 李雪 李威

**【摘要】 目的** 探究舒洛地特注射液治疗缺血性脑卒中患者的疗效与安全性。**方法** 选取 2015 年 8 月~2016 年 1 月本院收治的 96 例缺血性脑卒中患者,并设为观察组,采用舒洛地特联合依达拉奉治疗,以同期收治的 70 例缺血性脑卒中患者作为对照组,单纯采用依达拉奉治疗,采用欧洲脑卒中评分量表(European Stroke Scale, ESS)比较 2 组患者治疗前后的评分改善状况,并比较 2 组患者的疗效及安全性。**结果** 观察组患者的 ESS 评分改善情况显著优于对照组( $P<0.05$ );观察组患者总有效率为 94.79%(91/96),显著高于对照组的 82.86%(58/70)( $P<0.05$ );2 组患者治疗期间均无明显药物相关不良反应发生,安全性比较无显著差异( $P>0.05$ )。**结论** 舒洛地特注射液联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的疗效优于单纯使用依达拉奉,且安全性好。

**【关键词】** 缺血性脑卒中 舒洛地特 依达拉奉 疗效 安全性

**【中图分类号】** R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)05-0352-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.013

缺血性脑卒中是神经内科临床最常见的一类疾病,具有发病率、致残率、致死率较高的特点,患者的预后较差<sup>[1]</sup>。其中再灌注损伤是重要的病理生理过程,对患者的预后有着重要的影响,因此防治再灌注损伤意义深远<sup>[2]</sup>。近年来本研究使用舒洛地特注射液进行缺血性脑卒中的治疗,并取得了较好的疗效,现报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2015 年 8 月~2016 年 1 月本院收治的 96 例缺血性脑卒中患者作为观察组,其中男 55 例,女 41 例,年龄 49~72 岁,平均年龄( $61.3 \pm 5.4$ )岁,病程 1~7 d,平均病程( $3.2 \pm 0.9$ )d;随机选取同期的 70 例缺血性脑卒中患者作为对照组,其中男 41 例,女 29 例,年龄 47~71 岁,平均

年龄( $60.9 \pm 5.5$ )岁,病程 1~7 d,平均病程( $3.0 \pm 0.9$ )d。2 组患者年龄、性别、病程比较无显著差异( $P>0.05$ ),排除合并心、肝、肾等脏器疾病及恶性肿瘤者,本人或家属知情同意参与本研究。

**1.2 治疗** 对照组单纯使用依达拉奉治疗 30 mg 加入生理盐水 100 mL 静脉滴注,2 次/d,连续用药 14 d;观察组在此基础上添加舒洛地特注射液 2 mL:600LSU 肌肉注射,1 次/d,疗程 14 d,其它基础治疗包括抗小板聚集(阿司匹林、氯吡格雷)、吸氧、降颅内压、甘露醇控制脑水肿、维持水、电解质平衡、他汀类药物控制降脂、胰岛素控制降糖、CCBs 联合 ACEIS/ARB 控制血压等 2 组相同。

**1.3 观察指标及疗效评价** 治疗前、治疗 14 d 后采用欧洲脑卒中评分量表(ESS)<sup>[3]</sup>对 2 组患者治疗前后的神经功能缺损情况进行评价,评价标准<sup>[4]</sup>分为痊愈:患者神经功能缺损评分减少 $>90\%$ ,病残程度 0 级;显效:患者神经功能缺损评分减少在 46%

作者单位:132011 吉林市,北华大学附属医院神经内科[姜立刚 李雪 李威(通信作者)]

沙星、亚胺培南的耐药率为 0。

## 参 考 文 献

- [1] Morris GD, Buchhalter J. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2013, 81(16): 1453-1459.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实

用医学, 2003, 81(7): 460-465.

- [3] 董琼, 邓安彦, 王波, 等. 肺部感染病原菌变迁及耐药性分析[J]. 西部医学, 2011, 23(7): 1359-1360.
- [4] Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression[J]. Stroke, 2007, 38(3): 1097-1103.
- [5] 张晓燕. 脑卒中患者并发肺部感染的原因分析及护理对策[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(6): 759-760.

(2016-02-15 收稿)

~90%之间,病残程度 1~2 级;有效:患者神经功能缺损评分减少在 20%~45%之间,病残程度 2~3 级;无效:未能达到以上标准,或出现加重。总有效率(%) = 痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数 / 总例数。观察两组患者治疗期间的药物相关不良反应。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 进行数据处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用  $t$  检验,计数资料比较用卡方检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ESS 评分比较 治疗前 2 组患者的 ESS 评分比较无显著差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗 14 d 后观察组患者的 ESS 评分显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ) (表 1)。

表 1 2 组患者治疗前、治疗 14 d 后的 ESS 评分比较(分)

组别	例数	ESS 评分	
		治疗前	治疗 14 d 后
观察组	96	38.91 ± 11.23	89.56 ± 23.31*
对照组	70	40.07 ± 10.94	61.37 ± 16.74

注:与对照组同时时间总比较, \*  $P < 0.05$

2.2 疗效比较 观察组患者总有效率为 94.79% (91/96), 显著高于对照组的 82.86% (58/70) ( $P < 0.05$ ) (表 2)。

表 2 2 组患者的临床疗效比较

组别	例数	痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组	96	23	45	23	5	94.79*
对照组	70	11	19	28	12	82.86

注:与对照组比较, \*  $P < 0.05$

2.3 安全性比较 2 组患者治疗期间均未发生药物相关不良反应。

3 讨论

缺血性脑卒中是神经内科临床的常见病多发病,严重威胁患者的健康。缺血再灌注损伤是多数缺血性脑血管疾病的病理生理过程,是影响预后的重要因素。再灌注损伤所致的脑水肿及组织损伤与自由基的产生有密切相关,因此做好再灌注损伤的防治是提高疗效,改善预后的必要条件。临床多采用依达拉奉来控制氧自由基的产生、减轻脑水肿症状、控制神经细胞的损害及脑血管痉挛。此外,依达拉奉还能够减轻大脑的缺氧缺血现象,防治继发性的脑损害。但依达拉奉在保护血管及减轻炎症反应

方面有所不足,对于脑缺血再灌注损伤的保护程度十分有限<sup>[5]</sup>。

舒洛地特属于新型天然糖胺聚糖,由快速移动肝素和硫酸皮肤素共同组成,两者的协同作用下能够发挥抗凝、溶纤、修复内皮的作用,共同维持膜的通透选择性。近年来,舒洛地特在治疗肾脏、下肢血管疾病以及心血管疾病上应用较多,但目前国内尚缺乏舒洛地特治疗脑血管疾病的相关报道。

有文献研究显示,舒洛地特能够有效地改善大鼠的脑缺血再灌注损伤,对于神经细胞有着良好的保护作用<sup>[6]</sup>。HH Lipowsky 等<sup>[7]</sup>证实,内皮糖萼是阻止白细胞血管粘附及其介导炎症反应的屏障。基础和临床试验均证实舒洛地特可通过修复和保护内皮糖萼<sup>[8]</sup>,降低炎症因子,其修复和保护内皮糖萼的机理是①药物进入体内附着于血管内皮细胞表面,形成带负电荷网状结构的屏障,促进内皮细胞自我再生和修复;②抑制降解内皮糖萼酶-类肝素酶;③补充糖萼原料-硫酸皮肤素<sup>[8]</sup>。

舒洛地特在防治脑缺血再灌注损伤方面的主要机制包括(1)抗炎作用。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL6、IL8、MCP-1、CRP 均能参与再灌注损伤的病理过程<sup>[9-14]</sup>,炎症反应加剧了脑组织的损伤,而舒洛地特能够有效地降低 IL-1 $\beta$ 、IL6、IL8、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MMP-9、CRP 的含量<sup>[15-19]</sup>,从而达到保护脑组织的效果;(2)独特的抗凝作用。舒洛地特可附着于血栓表面和血栓内部<sup>[20]</sup>,可通过激活肝素辅因子 II (HC II)来抑制与血栓结合的凝血酶,在肌注不影响 APTT 和 TT 基础上<sup>[21]</sup>阻止血栓增长,降低血黏度,改善血液动力学指标,减少神经损伤;(3)血管保护作用。舒洛地特的两种成分均带有负电荷,能够进行滤过膜病变的修复,这一点在修复肾小球血管内皮病变方面有所体现,能够减少尿蛋白的漏出,因此推断舒洛地特对于血脑屏障也有一定的保护作用,从而减少脑组织水肿的影响。

舒洛地特在治疗缺血性脑卒中方面抗炎、抗凝、血管保护作用均十分重要,能够有效地抑制或减轻炎性病理过程所导致的脑损伤,同时降低血液黏度,保护血脑屏障,防治脑缺血再灌注损伤。本研究结果显示,观察组患者治疗 14 d 后 ESS 评分的改善情况显著优于对照组,且总有效率达到 94.79%,显著高于对照组的 82.86%,这说明舒洛地特联合依达拉奉能够进一步地改善神经功能,减少再灌注损伤,提高了疗效。从安全性方面来看,2 组患者均未发生

明显的药物相关性不良反应,这说明两种用药方案安全性均较好。但由于本研究的样本量较小,也并未进行长期随访,在肢体功能评价方面存在空缺,尚需进一步深入研究。

综上所述,舒洛地特注射液联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的疗效优于单纯使用依达拉奉,且安全性好。

### 参 考 文 献

- [1] 陈佩丽,郭东风,许晓春. 伊达拉奉联合低分子肝素钙治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 医学临床研究, 2012, 29(4): 761-762.
- [2] 薛发刚,姬胜利,张云峰. 多组分糖胺聚糖药物舒洛地特研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(6): 430-432.
- [3] 胡猛,孟艳秋,吴文凤,等. 舒洛地特治疗老年心绞痛的疗效观察[J]. 西南国防医药, 2011, 21(6): 628-629.
- [4] 肖珍珍,李惠勉. 舒洛地特对大鼠脑缺血再灌注损伤后脑组织的保护作用及机制[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(3): 30-32.
- [5] 宋贵军,唐建武,尹琳,等. 依达拉奉对脑缺血-再灌注损伤大鼠的抗细胞凋亡与神经保护作用[J]. 医药导报, 2007, 26(6): 582-585.
- [6] 张晓庆. 依达拉奉药理作用和 I 临床应用的研究进展[J]. 医药导报, 2011, 30(7): 918-921.
- [7] Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases[J]. Ann Biomed Eng, 2012, 40(4): 840-848.
- [8] Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2010, 53(12): 2646-2655.
- [9] Maddahi A, Kruse LS, Chen QW, et al. The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and TNF- $\alpha$  receptors in cerebral arteries following cerebral ischemia in rat[J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 107.
- [10] Luheshi NM, Kovács KJ, Lopez-Castejon G, et al. Interleukin-1 $\alpha$  expression precedes IL-1 $\beta$  after ischemic brain injury and is localised to areas of focal neuronal loss and penumbral tissues

[J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 186.

- [11] 赵卫海,海陈炼,余国栋. 血清 TNF- $\alpha$  IL-1 IL-6 IL-8 在急性颅脑损伤后含量变化及意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(16): 22-23.
- [12] Cheng CY, Su SY, Tang NY, et al. Ferulic acid provides neuro-protection against oxidative stress-related apoptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ICAM-1 mRNA expression in rats[J]. Brain Res, 2008, 1209: 136-150.
- [13] Jin Z, Liang J, Wang J, et al. MCP-induced protein 1 mediates the minocycline-induced neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury in vitro and in vivo[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 39.
- [14] Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, et al. Inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke treatment[J]. Curr Top Med Chem, 2009, 9(14): 1240-1260.
- [15] Karon J, Polubinska A, Antoniewicz AA, et al. Anti-inflammatory effect of sulodexide during acute peritonitis in rats[J]. Blood Purif, 2007, 25(5/6): 510-514.
- [16] Fracasso A, Baggio B, Masiero M, et al. Effect of oral treatment with the glycosaminoglycan sulodexide on peritoneal transport in CAPD patients[J]. Perit Dial Int, 2004, 23(6): 595-599.
- [17] Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity[J]. Transl Res, 2009, 153(3): 118-123.
- [18] Mannello F, Medda V, Ligi D, et al. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(3): 354-365.
- [19] Lauver DA, Booth EA, White AJ, et al. Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312(2): 794-800.
- [20] Barbanti M, Guizzardi S, Calanni F, et al. Antithrombotic and thrombolytic activity of sulodexide in rats[J]. Int J Clin Lab Res, 1992, 22(3): 179-184.
- [21] Pamieri G, Ambrosi G, Nazzari M, et al. The influence of sulodexide on Some coagulation parameters: a pharmacokinetics study[J]. Clot&Hematologic Malignancies, 1985, 2(1): 7-13.

(2016-03-17 收稿 2016-06-07 修回)

## 《卒中与神经疾病》投稿须知

(1) 来稿请附作者单位的推荐信或审查意见书。

(2) 来稿请注明第一作者和通信作者的详细地址、邮编、单位名称、联系电话及 E-mail 地址。

(3) 文责自负。编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。来稿刊登后其版权归《卒中与神经疾病》编辑部。

(4) 来稿请自留底稿,本刊不负责退稿。收到本刊回执 3 个月后未接本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿两投。

(5) 本刊已加入中国学术期刊光盘版、中国知网、万方数据库。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者不同意,请来稿时声明,否则本刊将视为作者同意。