尼麦角林联和替奈普酶早期溶栓治疗对急性脑卒中患者脑神经递质、血管储备功能及 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 信号通路的影响

李丹 王珂珂 周微 王秋月 吴力娟
邢台市中心医院神经内科，河北邢台 054000

摘要 目的：研究尼麦角林联和替奈普酶早期溶栓治疗对急性脑卒中患者脑神经递质、血管储备功能及 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)信号通路的影响。方法：选取 384 例急性脑卒中患者，随机分为对照组和研究组，各 192 例。对照组给予替奈普酶治疗，研究组在对照组的基础上给予尼麦角林治疗，连续治疗 2 周，评价患者临床疗效。于治疗前及治疗后分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NHISS)和简易精神状态检查表(MMSE)对患者的神经功能和认知功能进行评价；采用酶联免疫吸附法测定血清中脑神经递质水平；采用多普勒超声诊断仪对患者的血管储备功能(CVR)及脉动指数(PI)进行测定；采用荧光定量检测试剂盒测定 NLRP3、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase-1)和凋亡相关斑点样蛋白(ASC) mRNA 的相对表达量。结果：研究组临床治疗总有效率高于对照组(92.19% *vs* 80.73%，$P<0.05$)。治疗后，2 组患者 NHISS 评分降低，MMSE 评分增加；且研究组 NHISS 评分更低，MMSE 评分更高(P 均 <0.05)。治疗后，2 组患者脑神经递质 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)和乙酰胆碱(ACh)、CVR% 水平升高，且研究组更高(P 均 <0.05)；2 组 NLRP3、Caspase-1 及 ASC 的 mRNA 表达水平及 PI 降低，且研究组更低(P 均 <0.05)。结论：尼麦角林联和替奈普酶早期溶栓治疗可以提高脑神经递质表达水平，改善血管储备功能，其机制可能与抑制 NLRP3 炎性小体信号通路相关。

关键词 急性脑卒中；尼麦角林；替奈普酶 V 脑神经递质；血管储备功能；NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3
中图分类号 R743.3 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz.202408060640

Effects of early thrombolytic therapy with nicergoline combined with Teneplase on brain neurotransmitters, vascular reserve function and NLRP3 signaling pathway in patients with acute stroke

LI Dan, WANG Ke-ke, ZHOU Wei, WANG Qiu-yue, WU Li-juan. Department of Neurology, Xingtai Central Hospital, Hebei Xingtai 054000, China.
Corresponding author: WU Li-juan, E-mail:324749459@qq.com

Abstract Objective: To investigate the effects of nicergoline combined with early tenecteplase thrombolytic therapy on cerebral neurotransmitters, cerebrovascular reserve function, and the NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) signaling pathway in patients with acute stroke. Methods: A total of 384 patients with acute stroke were randomly divided into a control group and a study group, with 192 cases in each. The control group received tenecteplase, while the study group received nicergoline in addition to tenecteplase. Both groups were treated continuously for 2 weeks, and the clinical efficacy was evaluated. Before and after treatment, neurological function and cognitive function were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the Mini-Mental State Examination (MMSE), respectively. Serum levels of cerebral neurotransmitters were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Cerebrovascular reserve (CVR) and pulsatility index (PI) were determined using Doppler ultrasound. The relative mRNA expression levels of NLRP3, caspase-1, and apoptosis-associated speck-like protein (ASC) were measured using fluorescence quantitative detection kits. Results: The total clinical effective rate in the study group was higher than that in the control group (92.19% vs. 80.73%, $P<0.05$). After treatment, NIHSS scores decreased and MMSE scores increased in both groups, with the study group showing significantly lower NIHSS scores and higher MMSE scores (all $P<0.05$). After treatment, the levels of cerebral neurotransmitters (5-hydroxytryptamine, norepinephrine, dopamine, and acetylcholine) and CVR% increased in both groups, with significantly greater increases in the study group (all $P<0.05$). Meanwhile, the mRNA expression levels of NLRP3, caspase-1, and ASC, as well as PI, decreased in both groups, with significantly greater decreases in the study group (all $P<0.05$). Conclusion: Nicergoline combined with early tenecteplase thrombolytic therapy can increase the ex-

基金项目：邢台市重点研发计划项目(2023ZC083)
通信作者：吴力娟，E-mail:324749459@qq.com，河北省邢台市信都区钢铁北路 108 号

pression levels of cerebral neurotransmitters and improve cerebrovascular reserve function. The mechanism may be related to the inhibition of the NLRP3 inflammasome signaling pathway.

Key words Acute stroke; Nicergoline; Tenecteplase; Cerebral neurotransmitters; Cerebrovascular reserve function; NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3

急性脑卒中近年来发病率逐渐增加[1,2]。目前临床上最有效的治疗方法是通过早期溶栓,使血管快速恢复再通,改善患者的神经功能[3]。阿替普酶是重组组织纤溶酶原激活剂,是第二代的溶栓药物,替奈普酶在其基础上改良而来,具有更强的溶栓效果,且再灌注时间缩短,但是溶栓仍可能伴有严重的并发症,如缺血再灌注损伤,再次造成神经功能受损[4]。尼麦角林是麦角生物碱的一种衍生物,能特异性阻滞肾上腺 α1 受体,扩张脑组织血管,降低脑血管阻力,广泛应用于痴呆及卒中后相关症状的治疗[5]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermoprotein domain related protein 3,NLRP3)信号通路激活后会促进炎性因子的成熟和释放,在脑组织缺血损伤的进展过程中具有重要的作用[6]。本研究探讨尼麦角林联合替奈普酶早期溶栓治疗对急性脑卒中患者脑神经递质、血管储备功能及 NLRP3 信号通路的影响。

资料与方法

1. 一般资料:选取邢台市中心医院 2021 年 9 月-2024 年 1 月收治的急性脑卒中患者 384 例,均符合急性脑卒中的相关诊断标准[7],且在发病 4h 内就诊。排除标准:①伴有脑外伤及脑出血的患者;②患有脑组织恶性肿瘤;③精神障碍者;④对本研究药物不耐受;⑤2 个月内有其它药物使用史。本研究获得医院伦理委员会审批(批号:2021-KY-45),患者或家属均知情且签署同意书。

按照随机数字法随机分为研究组和对照组,各 192 例。研究组中男 112 例,女 80 例;平均年龄(66.51 ± 5.12)岁;平均体质指数(body mass index,BMI)(24.13 ± 3.09)kg/m^2;其中冠心病 47 例,高血压 117 例;对照组中男 110 例,女 82 例;平均年龄(66.48 ± 5.02)岁;平均 BMI(24.16 ± 3.11)kg/m^2;其中冠心病 45 例,高血压 118 例。2 组患者基本资料相近,有可比性(P 均 >0.05)。

2. 治疗:2 组患者入院后均给予常规治疗,包括对控制血压、改善微循环、降低颅内压及吸氧等。对照组静脉推注替萘普酶0.25mg/(kg · d),最大剂量为 25 mg/(kg · d)。研究组在对照组的基础上给予尼麦角林治疗,每次 20 mg 口服,2 次/d,连续治疗 2 周。

3. 神经功能评价:分别于治疗前及治疗后采用美国国立卫生研究院卒中量表(the National Institutes of Health Stroke Scale,NHISS)评分对患者的神经功能进行评价,包括语言、肢体功能、面瘫、视野、意识等神经功能情况,共有 15 个项目,总分 42 分,分数越高表示神经功能越好。采用认知状态评价量表(minimum mental state examination,MMSE)评分对患者的认知功能进行评价。

4. 脑神经递质和血管储备功能评价测定:分别于治疗前及治疗后采用酶联免疫吸附法测定血清中脑神经递质水平,包括 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)和乙酰胆碱(ACh)。采用多普勒超声诊断仪测定并计算脉动指数(pulsatility index,PI)和血管储备功能(vascular reserve function,CVR)。

5. NLRP3 信号通路相关蛋白测定:分别于治疗前及治疗后,采集患者静脉血予抗凝处理,提取总 RNA,并反转录为 cDNA,采用荧光定量检测试剂盒测定 NLRP3、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase-1)和凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein,ASC)mRNA 的相对表达量。

6. 临床疗效评价:比较治疗前、后 NHISS 评分,降低至少 90% 且临床症状消失,为显效;降低 18% ~ <90%,且临床症状改善,为有效;降低不足 18%,为无效。显效和有效之和占比为总有效率。

7. 统计学分析:采用 SPSS 26.0 统计学软件。连续性变量进行正态性检验(Shapiro-Wilk 检验)。正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,并计算均值的 95% 置信区间(95% *CI*);组内及组间比较采用配对或独立样本 t 检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,并附中位数的 95% *CI*;组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验,中位数差值采用 Hodges-Lehmann 估计及其 95% *CI* 表示。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 P <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 神经功能：治疗前，研究组和对照组患者 NHISS 评分和 MMSE 评分相近（P 均 >0.05）；治疗后，2 组患者 NHISS 评分降低，MMSE 评分增加；且研究组 NHISS 评分更低，MMSE 评分更高（P 均 <0.05），见表 1。

2. 脑神经递质水平：治疗前，研究组和对照组患者血清 5-HT、NE、DA、ACh 水平比较，差异无统计学意义（P 均 >0.05）；治疗后，2 组血清 5-HT、NE、DA、ACh 水平均增高，且研究组更高（P 均 <0.05），见表 2。

3. 血管储备功能：治疗前，研究组和对照组患者 PI、CVR 比较，差异无统计学意义（P 均 >0.05）；治疗后，2 组患者 PI 降低，CVR 增加；且研究组 PI 更低，CVR 更高（P 均 <0.05），见表 3。

4. NLRP3 信号通路相关蛋白表达：治疗前，研究组和对照组 NLRP3、Caspase-1、ASC 的 mRNA 表达水平比较，差异无统计学意义（P 均 >0.05）；治疗后，2 组患者 NLRP3、Caspase-1、ASC 的 mRNA 表达水平降低，且研究组更低（P 均 <0.05），见表 4。

5. 临床疗效：研究组临床治疗总有效率较高（P 均 <0.05），见表 5。

表 1 2 组患者神经功能比较（分，$\bar{x} \pm s$）

组别	n（例）	NHISS 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	192	12.04 ± 3.19	8.44 ± 2.71*	19.22 ± 3.45	21.46 ± 3.04*
研究组	192	12.13 ± 3.20	5.94 ± 2.68*	19.08 ± 3.18	24.23 ± 2.66*
t 值		0.276	9.089	0.413	9.502
P 值		0.783	<0.001	0.680	<0.001

注：与同组治疗前比较，*$P<0.05$

表 2 2 组血清脑神经递质水平比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n（例）	5-HT（μg/L）		NE（μg/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	192	208.58 ± 44.57	323.21 ± 50.87*	15.38 ± 3.87	21.11 ± 4.54*
研究组	192	209.87 ± 45.16	382.15 ± 52.65*	15.42 ± 3.58	26.35 ± 5.12*
t 值		0.282	11.155	0.105	10.611
P 值		0.778	<0.001	0.916	<0.001
组别	n（例）	DA（μg/L）		ACh（mg/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	192	24.12 ± 4.88	35.12 ± 6.58*	64.39 ± 6.47	77.58 ± 7.87*
研究组	192	24.17 ± 4.79	41.33 ± 6.47*	64.22 ± 7.03	89.85 ± 7.91*
t 值		0.101	9.325	0.247	15.237
P 值		0.919	<0.001	0.805	<0.001

注：与同组治疗前比较，*$P<0.05$

表 3 2 组患者血管储备功能比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n（例）	CVR（%）		PI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	192	19.46 ± 2.33	36.12 ± 5.87*	0.94 ± 0.21	0.81 ± 0.23*
研究组	192	19.65 ± 2.47	41.48 ± 5.92*	0.93 ± 0.23	0.72 ± 0.24*
t 值		0.775	8.909	0.445	3.752
P 值		0.439	<0.001	0.657	<0.001

注：与同组治疗前比较，*$P<0.05$

表 4　2 组 NLRP3 信号通路相关蛋白的 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n（例）	NLRP3		Caspase-1		ASC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	192	1.01 ± 0.08	0.56 ± 0.05*	1.00 ± 0.07	0.47 ± 0.06*	1.00 ± 0.07	0.66 ± 0.08*
研究组	192	1.00 ± 0.09	0.37 ± 0.04*	1.01 ± 0.08	0.24 ± 0.05*	1.01 ± 0.08	0.45 ± 0.07*
t 值		1.151	41.116	1.304	40.805	1.304	27.374
P 值		0.251	<0.001	0.193	<0.001	0.193	<0.001

注：与同组治疗前比较，*P <0.05

表 5　2 组临床疗效比较

组别	n（例）	显效（例）	有效（例）	无效（例）	总有效率（%）
对照组	192	90	65	37	80.73
研究组	192	97	80	15	92.19
χ^2 值					10.102
P 值					0.002

讨　论

急性脑卒中主要病因是脑血管血栓及脑血管粥样硬化而导致脑组织供血不足，发病急，且治疗难度大，患者预后差[8~11]。本研究中，研究组具有更佳的临床疗效，治疗后 NHISS 评分更低，MMSE 评分更高，提示尼麦角林联替奈普酶早期溶栓治疗急性脑卒中的效果较单独使用替奈普酶更优。

急性脑卒中后由于神经功能受损而导致的认知功能障碍与神经递质水平的变化密切相关。5-HT 是一种重要的单胺类神经递质，具有调节情绪的作用，与患者睡眠、记忆能力及空间学习能力有关，脑卒中损害 5-HT 能神经元系统，导致 5-HT 水平降低[12]。NE 在调节注意力、执行及学习记忆的过程中发挥重要作用，脑卒中会损害 NE 能神经元系统，导致 NE 水平降低[13]。DA 与认知功能密切相关，是一种儿茶酚胺类的神经递质，脑卒中发生时会导致 DA 能神经元减少，发生认知障碍[14]。Ach 与学习记忆等相关，脑卒中时会导致 ACh 无法正常合成和分泌[15]。本研究中，治疗后研究组和对照组患者脑神经递质 5-HT、NE、DA、ACh 水平增加，且研究组各脑神经递质水平更高。提示尼麦角林联替奈普酶早期溶栓对急性脑卒中患者神经递质水平的改善效果较单独使用替奈普酶的更优。尼麦角林可以对多种神经递质的释放进行调节，包括 DA、ACh 等，Kurkin 等[16]研究显示尼麦角林可以促进大鼠脑内 ACh 的合成和释放，且可以通过促进磷酸肌醇通路神经信号的转导抑制神经元丧失。NaPier 等[17]研究发现尼麦角林还能保护神经、促进神经营养因子的合成，发挥营养神经的作用。

PI 可以用于评价血管的顺应性，其水平越高表示血流的顺应性越低，提示血流具有较差的稳定性[18]。CVR 可以用于评估脑内血流的稳定状态，较低水平的 CVR 是发生急性脑梗死的独立危险因素[19]。本研究中，治疗后 2 组 PI 降低，CVR 增加，研究组优于对照组。提示尼麦角林联替奈普酶早期溶栓对急性脑卒中患者脑部血流稳定性的改善效果更好。分析原因为，尼麦角林可以通过对脑血管进行扩张，稳定再灌注的压力，降低血管阻力，增加血流量和血氧浓度。尼麦角林可以通过抑制凝血酶产生前列环素，抑制血小板聚集，提高红细胞变形能力，降低血浆比黏度及全血低切黏度，改善血液的流变学参数，提高脑部血流的稳定性[20]。

急性脑卒中的发展与脑组织的炎症反应相关，抑制炎症反应可以起到保护神经功能的效果[21]。NLRP3 炎性小体活化可以将 Caspase-1、ASC 激活，促进合成和分泌炎性因子及内皮素等，导致生成大量的氧化自由基，对血管内皮细胞造成损伤，同时会导致血小板聚集和粘附，增加血栓形成的风险[22,23]。本研究中治疗后研究组 NLRP3、Caspase-1、ASC 的 mRNA 表达水平低于对照组，推测尼麦角林联和替奈普酶对神经功能的改善可能与抑制 NLRP3 炎性小体的活化相关，通过对该通路进行抑制，降低炎性反应和自由基释放，降低脑细胞损伤，改善神经功能[24]。Polania-Baron 等[25]研究显示，尼麦角林可以抑制大鼠自由基和过氧化物的产生，具有抗氧化作用；对脑组织也具有保护作用，可降低脑组织的炎症反应。

尼麦角林联和替奈普酶早期溶栓治疗可以提高脑神经递质表达水平，改善血管储备功能，其机制可能与抑制 NLRP3 炎性小体信号通路相关。本研究仍存在一定缺陷，例如本研究纳入患者数量较少，可能存在一定数据偏倚，且未对患者进行长期随访和副作用观察。

参 考 文 献

1　吴有林，祝秀蓉，梁世福，等. 阿替普酶联合抗血小板聚集治疗可

影响急性缺血性脑卒中患者 miR-150-5p 及 miR-199a 表达水平[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(6):480-483.
2 Samantzis M, Wang C, Balbi M. Gamma oscillations and their role in orchestrating balance and communication following stroke[J]. Neural Regen Res,2025,20(2):477-478.
3 Li S, Xu Z, Zhang S, et al. Non-coding RNAs in acute ischemic stroke: from brain to periphery[J]. Neural Regen Res,2025;20(1):116-129.
4 Li S, Gu HQ, Li H, et al. RAISE investigators. Reteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke[J]. N Engl J Med,2024,390(24):2264-2273.
5 Miguel-Escuder L, Rocha-de-Lossada C, Sabater-Cruz N, et al. Use of nicergoline as adjunctive treatment of neurotrophic keratitis in routine clinical practice: A case series[J]. Ocul Immunol Inflamm,2022,30(7-8):1926-1930.
6 Feng S, Li J, Liu T, et al. Overexpression of low-density lipoprotein receptor prevents neurotoxic polarization of astrocytes via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in experimental ischemic stroke[J]. Neural Regen Res,2025,20(2):491-502.
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 曹爱萍,周小燕. 血清微小 RNA-124 和微小 RNA-199a 水平有助于评估急性缺血性脑卒中病情和预后[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):71-74.
9 Huang HK, Chuang CS. Challenges in the diagnosis of ischemic stroke tuberculous meningitis and Co-infection with HIV in a socially isolated elderly patient[J]. Acta Neurol Taiwan,2024,33(4):188-194.
10 Li S, Wang X, Jin A, et al. Safety and efficacy of reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: A phase 2 randomized controlled trial[J]. Stroke,2024;55(2):366-375.
11 Klamkam P, Pagcharoenpol R, Treesaranuwattana T, et al. A clinical trial of nicergoline to prevent temporary threshold shift[J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol,2022,7(2):515-522.
12 Ersoy B, Herzog ML, Pan W, et al. The atypical antidepressant tianeptine confers neuroprotection against oxygen-glucose deprivation[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,2024,274(4):777-791.
13 杨沛勋,范小雪,刘态璇,等. 淫羊藿总黄酮胶囊对脑卒中后认知障碍大鼠的作用[J]. 中国中药杂志,2024,49(8):2262-2272.
14 张滢,朱嘉民,王鹏博,等. 调神通络针刺法通过 Nrf2/ROS 通路对脑卒中后痉挛大鼠神经功能、肌张力及神经递质的影响[J]. 针刺研究,2023,48(6):541-549.
15 杨珺,杨露,陶干,等. 艾地苯醌联合盐酸多奈哌齐治疗老年脑梗死后认知功能障碍的临床疗效及对脑神经代谢物和炎性因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(17):4194-4197.
16 Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, et al. Vliyanie preparata Unifuzol na sostoyanie kognitivnykh funktsii v usloviyakh eksperimental´nogo khronicheskogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya Study of the effect of Unifuzol on cognitive impairment and damage to the hippocampus and cerebral cortex during course administration to rats with bilateral stenosis of the common carotid arteries, causing chronic circulatory failure[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova,2023,123(3):94-103.
17 NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, et al. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects[J]. Ann Med,2022,54(1):666-673.
18 王耀宇,吕天翼,张雨萌,等. 老年人清晨高血压与脑血管储备功能的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(1):4-7.
19 Weber AM, Nightingale TE, Jarrett M, et al. Cerebrovascular Reactivity Following Spinal Cord Injury[J]. Top Spinal Cord Inj Rehabil,2024,30(2):78-95.
20 黄攀,何晓英,徐敏. 尼麦角林联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的单中心临床研究[J]. 中国老年学杂志,2022,42(3):611-614.
21 Feng S, Li J, Liu T, et al. Overexpression of low-density lipoprotein receptor prevents neurotoxic polarization of astrocytes via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in experimental ischemic stroke[J]. Neural Regen Res,2025,20(2):491-502.
22 Luo E, Li Z, Zhang S, et al. Hyperglycemia induces microglial pyroptosis by increasing oxygen extraction rate: Implication in neurological impairment during ischemic stroke[J]. Mol Med Rep,2024,30(2):146.
23 李继忠,李立鹏,魏鸾颍,等. 急性心肌梗死患者 NLRP3,IL-18 及 IL-1β 水平与血栓积分,肌钙蛋白的关系分析[J]. 中国循证心血管医学杂志,2023,15(3):316-318.
24 袁一鸣,王艳,裴飞,等. NLRP3 炎性小体与周围神经损伤关系的研究进展[J]. 华中科技大学学报:医学版,2023,52(5):735-741.
25 Polania-Baron EJ, Graue-Hernandez EO, Ramirez-Miranda A, et al. Concomitant bandage contact lens oral nicergoline and topical autologous serum for severe neurotrophic keratitis[J]. Eye Contact Lens,2023,49(3):116-119.

(2024-08-09 收稿 2026-07-05 修回)