

丁苯酞联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究

王虹¹, 金莎², 李骏峰^{1*}

1. 天津市环湖医院 药剂科, 天津 300222

2. 天津市环湖医院 神经内科, 天津 300222

摘要: **目的** 研究丁苯酞软胶囊联合注射用尤瑞克林治疗急性脑梗死患者的临床疗效。**方法** 选取2014年4月—2015年3月天津市环湖医院收治的急性脑梗死患者150例, 根据抽取法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各75例。对照组静脉滴注注射用尤瑞克林, 0.15 PNA加入生理盐水250 mL中, 30 min内滴完, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服丁苯酞软胶囊, 0.2 g/次, 4次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组患者在治疗前后血管内皮功能指标、日常生活能力(ADL)评分和神经功能评分情况, 同时比较两组患者的临床疗效和在治疗过程中的不良反应发生率。**结果** 治疗后, 两组患者的血浆内皮素-1水平明显降低, 血浆一氧化氮水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度均优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的ADL评分显著升高, 神经功能评分明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度均优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为74.67%、90.67%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组和对照组的不良反应率分别为4.00%、2.67%, 组间比较差异不明显。**结论** 丁苯酞软胶囊联合注射用尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效较好, 能够明显改善血管内皮功能、日常生活能力和神经功能, 不良反应率低, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丁苯酞软胶囊; 注射用尤瑞克林; 急性脑梗死; 血管内皮功能; 日常生活能力; 神经功能

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)05-0640-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.018

Clinical study on butylphthalide combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute cerebral infarction

WANG Hong¹, JIN Sha², LI Jun-feng¹

1. Department of Pharmacy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300222, China

2. Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300222, China

Abstract: Objective To study the effect of Butylphthalide Soft Capsules combined with Urinary Kallidinogenase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (150 cases) with acute cerebral infarction in Tianjin Huanhu Hospital from April 2014 to March 2014 were randomly divided into control and treatment groups according to the extraction method, and each group had 75 cases. Patients in the control group were iv administered with Urinary Kallidinogenase for injection, 0.15 PNA added into 250 mL normal saline, finished during 30 min, once daily. The patients in treatment group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules on the basis of the control group, 0.2 g/time, four times daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, endothelial function index, ability of daily life (ADL) score, and nerve function score in two groups were observed, and efficacy and the incidence of adverse reactions in two groups during the process of treatment was evaluated. **Results** After treatment, levels of plasma endothelin-1 in two groups were significantly decreased, but levels of plasma nitric oxide in two groups were obviously increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ADL scores in two groups were significantly increased, but nerve function scores in two groups were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference

收稿日期: 2016-02-23

作者简介: 王虹(1969—), 女, 天津人, 本科, 主管药师, 主要研究方向为药学。Tel: 18920076199 E-mail: nabi_1@163.com

*通信作者 李骏峰(1969—), 男, 台湾人, 本科, 主管药师, 主要研究方向为药学。

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 74.67% and 90.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Adverse reaction rates of the treatment group and the control group were 4.00% and 2.67%, respectively, but there was no difference between two groups. **Conclusion** Butylphthalide Soft Capsules combined with Urinary Kallidinogenase for injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can significantly improve endothelial function, ability of daily life, and nerve function, and has less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; Urinary Kallidinogenase for injection; acute cerebral infarction; endothelial function; ability of daily life; nerve function

急性脑梗死为常见的脑血管疾病,有着复杂的发病机制、较高的致残率和致死率。急性脑梗死的病理发展过程受到多种脑损伤机制共同作用影响,其治疗效果较差,目前尚未发现特效的治疗方式^[1]。尽管溶栓治疗对缺血组织起着迅速的改善作用,在半暗带功能中能发挥快速的改善作用,但常常会因为颅内出血、再灌注损伤等并发症和治疗时间窗而受到限制^[2]。作为脑保护剂的丁苯酞和选择性脑血管扩张剂的尤瑞克林均常用于脑梗死的治疗^[3]。为给临床治疗急性脑梗死提供借鉴,使缺血性脑损伤得到阻止和治疗,促进神经功能恢复,本研究对2014年4月—2015年3月天津市环湖医院收治的急性脑梗死患者采用丁苯酞联合尤瑞克林治疗,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年4月—2015年3月天津市环湖医院收治的急性脑梗死患者150例。其中男90例,女60例;年龄52~78岁,平均(63.55±2.04)岁;发病至入院时间为6~24 h,平均(18.46±1.42) h;欧洲脑卒中量表(European stroke scale, ESS)评分为48~62分,平均(54.21±1.24)分;短暂脑缺血发作24例,急性脑血栓形成57例,腔隙性脑梗死39例,脑栓塞30例。整个研究均在患者及其家属知情同意下完成,并同时获得本院伦理委员会的批准与实施。

纳入标准:患者均经MRI和头颅CT检查,并确认为急性脑梗死;发病至入院时间均是在2 d内;肝肾功能、纤维蛋白原、凝血酶原时间、血小板计数、凝血酶时间等指标均正常;ESS量表评分<80分^[4];血压正常、无低血压。

排除标准:对本次研究中所使用的药物存在过敏现象;凝血功能异常者;出血性脑梗死、蛛网膜下腔出血、脑内出血;精神疾病较为严重者;肝功能异常者,存在出血倾向。

1.2 分组

根据抽取法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各75例。其中对照组男47例,女28例;年龄为54~80岁,平均(64.38±2.11)岁;发病至入院时间为7~23 h,平均(17.95±1.51) h;ESS量表评分为48~65分,平均(54.02±1.29)分;短暂脑缺血发作13例,急性脑血栓形成30例,腔隙性脑梗死18例,脑栓塞14例。治疗组男43例,女32例,年龄为53~79岁,平均(64.55±2.05)岁;发病至入院时间为6~23 h,平均(18.51±1.32) h;ESS量表评分为47~63分,平均(53.18±1.31)分;短暂脑缺血发作11例,急性脑血栓形成27例,腔隙性脑梗死21例,脑栓塞16例。两组患者在性别、年龄、发病至入院时间、疾病类型等临床资料方面无明显差异,其可比性较强。

1.3 治疗方法

所有患者均采取常规治疗,包括卧床休息、脑水肿的治疗、急性溶栓治疗、抗凝治疗、血管扩张药的使用。对照组静脉滴注注射用尤瑞克林[广东天普生化医药股份有限公司生产,规格0.15 肽核酸(PNA)单位/瓶,产品批号20140121],0.15 PNA加入生理盐水250 mL中,30 min内滴完,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司生产,规格0.1 g/粒,产品批号20140211),0.2 g/次,4次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 疗效评定标准

根据神经功能缺损评分对患者的临床疗效进行评定^[5]。病残程度为0级,功能缺损评分的减少程度在91%~100%为基本痊愈;病残程度为1~3级,功能缺损评分的减少程度在46%~90%为显著进步;生活均可自理,功能缺损评分的减少程度在18%~45%为进步;功能缺损评分的减少程度<17%为无效。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

比较两组患者在治疗前后血管内皮功能（血浆内皮素-1、血浆一氧化氮）及神经功能评分、日常生活能力（ability of daily life, ADL）评分情况。

分别在患者治疗前后采集外周静脉血 5 mL，放置在 EDTA 管中，3 000 r/min 离心 5 min，分离血浆后放置在 -50 °C 低温箱中，待测。使用全自动放射免疫法检测血浆内皮素-1 水平，使用化学发光法检测血浆一氧化氮水平。试剂盒均由 R&D 公司提供，严格依据说明书进行操作。

依据美国国立卫生研究所卒中量表评定神经功能评分^[6]。评价项目包括意识水平、最佳凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、肢体共济失调、感觉、最佳语言、构音障碍、消退和不注意，其中评分越高，则表明神经功能越差。

采取神经科评定量表手册对患者的 ADL 评分进行评定^[7]。评价项目主要有大便、小便、修饰、用厕、吃饭、转移、活动、穿衣、上楼梯、洗澡，总分为 0~100 分，100 分则为 ADL 正常，61~99 分则为 ADL 功能轻度损害，41~60 分则为 ADL 功能中度损害，40 分以下则表示 ADL 功能重度损害，0 分则为 ADL 完全依赖。

1.6 不良反应

观察所有患者在治疗期间的不良反应情况，对血压和肝功能监测，观察内容包括是否存在低血压症状、转氨酶是否升高。

1.7 统计学处理

实验数据处理选择 SPSS 11.5 软件包进行，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，对照组基本痊愈 23 例，显著进步 15 例，进步 18 例，总有效率 74.67%；治疗组基本痊愈 33 例，显著进步 26 例，进步 9 例，总有效率 90.67%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者血管内皮功能指标比较

治疗前，两组患者的血浆内皮素-1 和血浆一氧化氮水平无明显差异。治疗后，两组患者的血浆内皮素-1 水平明显降低，血浆一氧化氮水平显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度均优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者 ADL 评分和神经功能评分比较

治疗前，两组患者 ADL 评分和神经功能评分差异不明显。治疗后，两组患者的 ADL 评分显著升高，神经功能评分明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度均优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	23	15	18	19	74.67
治疗	75	33	26	9	7	90.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 75$)

Table 2 Comparison on endothelial function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 75$)

组别	观察时间	血浆内皮素-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	血浆一氧化氮/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	84.21 ± 7.52	64.03 ± 7.22
	治疗后	67.46 ± 6.97*	75.67 ± 8.04*
治疗	治疗前	83.14 ± 7.44	63.54 ± 7.43
	治疗后	51.32 ± 4.35* [▲]	87.43 ± 8.78* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者 ADL 评分和神经功能评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)
Table 3 Comparison on ADL scores and nerve function score between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	观察时间	ADL 评分/分	神经功能评分/分
对照	治疗前	35.02±2.71	25.02±3.08
	治疗后	53.25±2.98*	17.87±2.14*
治疗	治疗前	34.76±2.56	24.32±3.11
	治疗后	65.32±3.25*▲	11.02±1.21*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应

治疗组中有 2 例患者出现低血压, 1 例患者出现转氨酶轻度升高, 予以对症处理后均有所改善。对照组中伴有转氨酶轻度升高的患者 2 例, 没有停止治疗, 其不良反应均自行好转。治疗组和对照组的不良反应率分别为 4.00%、2.67%, 组间比较差异不明显。

3 讨论

急性脑梗死主要是受到多种因素影响而引发的脑部血液供应障碍, 导致局部组织出现不可逆损害, 脑组织面临缺氧、缺血性坏死, 引发一系列的神经系统体征、症状及多种病理环节给神经功能及脑组织带来相应的影响^[8-9]。在治疗急性脑梗死中采取溶栓治疗方式的疗效已得到认可, 但大部分患者常常会因为“时间窗”的限制而错过了最佳治疗时机。为改善患者预后, 从神经保护、抗氧化、神经康复等方面进行治疗显得至关重要。

尤瑞克林在血浆中对低、高相对分子质量的激肽原水解能发挥催化的作用, 产生胰激肽, 在羧基端中可通过激肽酶 I 而水解掉精氨酸, 被转化为少 1 个氨基酸的多肽, 激肽活性依然存在^[10]。胰激肽、尤瑞克林均会在炎症、钠平衡、局部循环控制、血管生成、血压控制等多个生理过程中起着参与性作用。尤瑞克林主要是通过改善梗死灶内供血, 扩张缺血区小动脉而实现脑梗死的治疗。在急性脑梗死患者中伴有细胞损伤和缺血时, 会对 $\beta 1$ 受体的合成产生诱导性作用, 而尤瑞克林能激活 $\beta 1$ 受体, 改善脑组织微循环, 使脑梗死体积缩小^[11]。丁苯酞在抗急性缺血性脑梗死时能发挥明显、独特的药理作用, 因而对急性脑梗死患者的神经功能障碍发挥改善作用, 使梗死面积缩小, 改善微循环, 促进侧肢循环, 能明显降低梗死后的出血量。丁苯酞属于多靶点抗脑缺血药物, 可提高血管内皮功能中的一氧化氮水平及改善线粒体功能, 对谷氨酸的释放和

自由基起着抑制性作用, 使抗氧化酶的活性有所提高, 改善脑微循环、局部脑血流量、神经功能缺失, 缓解因脑缺血而导致的脑水肿^[12]。

本研究结果显示, 急性脑梗死患者经丁苯酞联合尤瑞克林治疗后, 日常生活能力和神经功能得到显著改善, 效果较为明显, 临床疗效良好, 优于单纯的尤瑞克林治疗。由血管内皮细胞所分泌的内皮素在体内中所持续的时间较长, 内皮下平滑肌细胞内皮素受体常常会因为内皮素-1 的浓度较高而受到影响, 收缩平滑肌^[13-14]。在内皮中具有依赖性的舒张因子主要为一氧化氮, 对神经递质释放起着抑制或促进作用, 调节血流, 均会对神经元兴奋毒性、炎症损伤产生影响^[15]。相关研究显示, 在正常情况下, 内皮素-1 和一氧化氮均是处于平衡状态, 一旦出现急性脑梗死, 会对血管内皮功能造成损伤性影响, 增加内皮素-1 的合成, 降低一氧化氮的分泌^[16]。本研究通过对急性脑梗死患者予以丁苯酞联合尤瑞克林治疗, 与尤瑞克林单独治疗相比, 内皮素-1 水平明显降低, 一氧化氮水平升高得更为明显, 表明丁苯酞联合尤瑞克林对内皮素-1 的生成起着明显的抑制作用, 并还能促进一氧化氮释放, 这也是两种药物联合方案能在急性脑梗死治疗中发挥有效作用的药物机制。本次研究中还发现, 患者经两种药物联合治疗, 所产生的不良反应率低, 均为轻微型, 安全性高。

总之, 丁苯酞软胶囊联合注射用尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效较好, 能够明显改善血管内皮功能、日常生活能力和神经功能, 不良反应率低, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李兰晴, 钟维章, 陈渊, 等. 急性脑梗死患者脑动脉狭窄的分布及影响因素 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(7): 1139-1141.
- [2] 张荟雪, 王 宁, 陈丽霞, 等. 急性脑梗死拓展时间窗

- 溶栓治疗的临床研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(2): 150-152, 156.
- [3] 王 新, 王默力, 杨 盛. 丁苯酞软胶囊(恩必普)联用尤瑞克林注射液治疗大面积脑梗死的临床疗效研究 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(12): 1136-1138.
- [4] 胡万保, 罗祖明, 商慧芳. 脑卒中 4 种评定量表的效度、信度及可操作性检验 [J]. 中国临床康复, 2002, 6(19): 2846-2847, 2867.
- [5] Lyden P, Claesson L, Havstad S, 等. 大面积脑卒中患者中美国国立卫生研究院卒中量表因素的分析 [J]. 世界核心医学期刊文摘: 神经病学分册, 2005, 32(3): 19.
- [6] Brott T, Adams H P Jr, Olinger C P, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [7] 张明圆. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 166.
- [8] 温慧军, 杨金锁, 张建军. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血液炎症因子水平的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2012, 25(1): 54-56.
- [9] 王 杰, 陈 璟, 熊小穗, 等. 影响急性脑梗死短期预后因素的临床研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43(9): 1075-1077, 1080.
- [10] 王晓红, 赵晓霞, 李文玉, 等. 激肽释放酶对脑梗死患者血管内皮生长因子的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(9): 794-796.
- [11] 徐晶雪, 杨宗辉. 优瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5843-5844.
- [12] 潘君枝, 程超禅, 陈瑞炳. 丁苯酞治疗对急性脑梗死患者血管内皮功能与血栓形成的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13): 3580-3582.
- [13] 尹变利. 盐酸法舒地尔对急性脑梗死老年患者血清中血管细胞间黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、内皮素-1和一氧化氮水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(6): 1573-1575.
- [14] 朱在卿, 许贵刚, 刘 洋, 等. 脉血康胶囊对急性脑梗死患者脑血流及血管内皮功能的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(6): 442-444.
- [15] Oras J, Grivans C, Bartley A, *et al.* Elevated high-sensitive troponin T on admission is an indicator of poor long-term outcome in patients with subarachnoid haemorrhage: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 1181-1185.
- [16] 邓远琼, 刘伯胜, 邓远琪, 等. 急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及其治疗 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(9B): 3057-3061.