

丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究

龚红英, 李 通*

襄阳市中心医院 神经内科, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 比较奥扎格雷钠注射液和丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2013年4月—2016年1月襄阳市中心医院住院治疗的80例急性脑梗死患者,采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组静脉滴注奥扎格雷钠注射液,80 mg 稀释于500 mL生理盐水中,2次/d。治疗组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,25 mg/次,2次/d。两组均连续使用14 d。观察两组的临床疗效,比较治疗前后两组的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、血管内皮生长因子(VEGF)水平及脑血管储备能力。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.00%、87.50%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、14 d后,两组患者NIHSS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NIHSS评分的降低程度明显低于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、14 d后,两组患者VEGF水平明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组VEGF水平呈先上升后下降的趋势,但明显高于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、14 d后,两组患者脑血管储备能力明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且治疗组脑血管储备能力呈一直上升趋势,明显优于同期对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与奥扎格雷钠注射液比较,丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,能有效地恢复患者神经功能,提高VEGF水平,增加患者脑血管储备能力,值得临床推广应用。

关键词: 丁苯酞氯化钠注射液;奥扎格雷钠注射液;急性脑梗死;NIHSS评分;VEGF;脑血管储备能力

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)01-0051-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.012

Clinical study on butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction

GONG Hong-ying, LI Tong

Department of Neurology, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China

Abstract: Objective To compare the effects of Butylphthalide and Sodium Chloride Injection and Sodium Ozagrel Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (80 cases) with acute cerebral infarction in Xiangyang Central Hospital from April 2013 to January 2016 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in the control group were iv administered with Sodium Ozagrel Injection, 80 mg added into 500 mL normal saline, twice daily. The patients in the treatment group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection, 25 mg/time, twice daily. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of NIHSS scores, levels of VEGF, and cerebrovascular reserve capacity in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 87.50%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but level of VEGF and cerebrovascular reserve capacity were significantly increased, the differences were 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 ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with Sodium Ozagrel Injection, Butylphthalide and Sodium Chloride Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can effectively improve the recovery of neurological function, the level of VEGF, and increased cerebral vascular reserve capacity in patients, which has a certain clinical application value. **Key words:** Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; Sodium Ozagrel Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; VEGF; cerebrovascular reserve capacity

收稿日期: 2016-11-07

作者简介: 龚红英, 女, 副主任医师, 研究方向为神经电生理、癫痫的诊治。Tel: (0710)3524339 E-mail: 2313092442@qq.com

*通信作者 李 通, 硕士研究生。E-mail: 584523646@qq.com

急性脑梗死是老年人较为常见的脑血管疾病,其致残、致死率均较高。研究发现,每年新发生的急性脑卒中患者约 200 万人,其中 80% 为急性脑梗死^[1]。对急性脑梗死及时、有效的治疗是减少致残和致死的关键。目前临床上效果良好的药物包括抗血小板药、卒中单元和溶栓药^[2]。奥扎格雷静滴进行抗血小板治疗在临床应用较为广泛。丁苯酞具有保护细胞、改善脑缺血微循环、恢复梗死后脑能量代谢以及抑制炎症反应等作用^[3],同时还能够恢复脑梗死患者神经功能,机制可能与增加神经生长因子分泌、保护神经细胞在缺血环境存活有关^[4]。本研究通过对急性脑梗死患者应用奥扎格雷和丁苯酞进行对比治疗,观察其对患者神经功能美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、血管内皮生长因子(VEGF)水平及脑血管储备能力的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 4 月—2016 年 1 月襄阳市中心医院住院治疗的 80 例急性脑梗死患者,其中男 44 例,女 36 例;年龄 55~81 岁,平均年龄(66.42±6.25)岁;患者既往患有高血压病史 52 例,高血压合并糖尿病 32 例。

纳入标准:患者为首次发病,并且从发病到治疗不超过 72 h;患者 NIHSS 评分 8~25 分,并经过 CT 检查排除脑出血后梗死;签署治疗知情同意书。

排除标准:排除颅内出血性梗死,椎基底动脉畸形引起的缺血性脑卒中,曾经应用抗凝药(低分子肝素、华法林)、溶栓药(尿激酶)、抗血小板药(氯吡格雷、盐酸噻氯吡啶、奥扎格雷等)患者;排除严重心脏病、心律失常、肝功能异常、精神障碍性疾病、肿瘤等可能导致结果误差的疾病。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 40 例。对照组男 21 例,女 19 例,年龄 55~81 岁,平均年龄(66.02±5.89)岁,NIHSS 评分 8~25 分,平均(12.02±2.75),患者既往患有高血压病史 27 例,高血压合并糖尿病 14 例。治疗组男 23 例,女 17 例,年龄 58~80 岁,平均年龄(68.16±6.31)岁,NIHSS 评分 8~25 分,平均(11.64±2.75)分,患者既往患有高血压病史 25 例,高血压合并糖尿病 18 例。两组患者性别、年龄、NIHSS 评分等差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者入院后均应用基础脑梗死治疗药物,

如应用他汀类降脂稳定斑块等。对照组静脉滴注奥扎格雷钠注射液(丹东医创药业有限责任公司产,规格 5 mL:80 mg,批号 20120817),80 mg 稀释于 500 mL 生理盐水中,2 次/d。治疗组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司产,规格 100 mL:丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g,批号 20120516),25 mg/次,2 次/d。两组均连续使用 14 d。

1.3 疗效评价

神经功能评估采用 NIHSS 评分,共 15 个项目,每个项目从 0~3 分或 0~9 分不等,分值越高说明神经功能越差^[5]。依照第四届脑血管病学术会议制定的临床疗效判定标准,以神经功能缺损积分进行临床疗效评定^[6]。基本痊愈:积分减少大于 90%;显著进步:积分减少 45%~90%;进步:积分减少 17%~44%;无变化:积分减少 17%以下。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.4 观察指标

于治疗前、治疗 7、14 d 分别进行 NIHSS 评分比较。

患者于治疗前、治疗 7、14 d 早晨抽取空腹肘静脉血 3 mL,置入普通试管中,上离心机以 3 000 r/min 离心 10 min 后,取上清液,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。加入抗人 VEGF 抗体和辣根过氧化物酶标记的亲合素进行充分显色后,在 450 nm 处测出吸光度值可估算出血清 VEGF 水平,具体操作按说明书进行。

通过经颅多普勒超声进行检查,将探头频率调整到 2.0 MHz 后放在双侧颞窗,取样深度为 50~65 mm,记录患者大脑中动脉的平均流速 MFV1,再给予患者 95% 的混合氧气吸入 1 min 后,再测量流速 MFV2,计算脑血管储备能力。

脑血管储备能力=(MFV2-MFV1)/MFV1

1.5 不良反应观察

对于全部病例,均在治疗前、治疗 7、14 d 抽血监测血常规、肝肾功能等,并观察治疗期间出现的药物不良反应。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计分析,正态分布的各统计指标均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数值比较采用 *t* 检验,治疗前后对比采用方差分析。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

对照组基本痊愈 13 例,显著进步 9 例,进步

8例，总有效率75.00%。治疗组基本痊愈20例，显著进步10例，进步5例，总有效率87.50%。

两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表1。

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	无变化/例	总有效率/%
对照	40	13	9	8	10	75.00
治疗	40	20	10	5	5	87.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患者NIHSS评分比较

治疗7、14 d后，两组患者NIHSS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NIHSS评分的降低程度明显低于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

表2 两组患者NIHSS评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison on NIHSS score between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	NIHSS 评分/分
对照	治疗前	12.02 ± 2.75
	治疗7 d	6.43 ± 1.21*
	治疗14 d	4.55 ± 0.77*
治疗	治疗前	11.64 ± 2.75
	治疗7 d	5.58 ± 1.15* [▲]
	治疗14 d	3.31 ± 0.72* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment in the same period

2.3 两组患者VEGF水平的比较

两组患者治疗前VEGF水平差异无统计学意义。治疗7、14 d后，两组患者VEGF水平明显升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组VEGF水平呈先上升后下降的趋势，但明显高于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组患者治疗前后脑血管储备能力对比

两组患者治疗前脑血管储备能力差异无统计学意义。治疗7、14 d后，两组患者脑血管储备能力明显升高，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗组脑血管储备能力呈一直上升趋势，明显优于同期对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表4。

表3 两组患者VEGF水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison on levels of VEGF between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	VEGF/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	0.268 ± 0.045
	治疗7 d	0.307 ± 0.059*
	治疗14 d	0.311 ± 0.052*
治疗	治疗前	0.264 ± 0.042
	治疗7 d	0.368 ± 0.056* [▲]
	治疗14 d	0.323 ± 0.057* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment in the same period

表4 两组患者脑血管储备能力比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison on cerebrovascular reserve capacity between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	脑血管储备能力/%
对照	治疗前	18.22 ± 2.79
	治疗7 d	23.68 ± 2.31*
	治疗14 d	29.71 ± 2.71*
治疗	治疗前	18.64 ± 2.82
	治疗7 d	29.58 ± 2.23* [▲]
	治疗14 d	33.26 ± 2.72* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment in the same period

2.5 不良反应

对照组在治疗过程中共发现1例皮疹，2例转氨酶升高，不良反应发生率为7.5%，而治疗组在治疗过程中均未发现药物不良不应。

3 讨论

急性脑梗死主要临床表现为神经功能缺损相关症状，主要是由于脑动脉血流骤降造成脑部组织缺

血和缺氧,引起患者缺血区域神经细胞坏死。病理生理显示,急性脑梗死时由于缺血会引起脑部细胞能量消耗,酸中毒、氧自由基生成以及细胞内钙离子超载,坏死周边有炎性细胞浸润^[7]。研究发现,在急性脑梗死时,在坏死区周边缺血性半暗带存在大量存活的神经细胞,此时若及时恢复血流供应可以有效地恢复神经部分功能^[8]。

奥扎格雷主要为血栓烷合成酶抑制剂,能阻碍前列腺素 H₂ 生成血栓烷 A₂^[9],同时促进前列腺素 I₂ 形成,抑制血小板的聚集,并且奥扎格雷对病变血管具有选择性扩展作用,而对病变组织周围血管扩张效果不明显,因此可以改善脑梗死的预后。除了抑制血小板聚集作用外,奥扎格雷还具有扩张脑血管,促进脑血流量增加,改善脑组织微循环和能量代谢的作用,从而被广泛应用于临床^[10]。

丁苯酞主要成分是消旋-3-正丁基苯酞,其作为一种新型的抗脑缺血药物,具有较强的抗脑缺血作用。血管通透性因子是一种二聚体糖蛋白,主要作用于血管内皮细胞,引起血管生成以及增加血管通透性。在健康人中血管通透性因子水平极低,但是在缺血和缺氧状态下,由于低氧诱导因子水平增高,导致 VEGF 合成增加。而 VEGF 能够增加血管通透性,增加血管生成,增加缺血半暗带和梗死区域的血液供应。研究发现,在急性脑缺血发生 6 h 左右患者血液中的 VEGF 水平便明显上升,故其可作为脑缺血检测因子。本研究通过对两组患者 VEGF 水平对比发现,治疗 7、14 d 后治疗组 VEGF 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明丁苯酞具有上调 VEGF 表达的作用^[11]。

NIHSS 评分是临床上对神经功能评价的主要工具,能够有效地对患者神经功能障碍程度进行评判,并能够对患者预后进行预测。本研究发现,治疗后两组患者 NIHSS 评分均明显下降,说明进行治疗后患者神经功能有所恢复,而治疗组 NIHSS 评分更低,说明丁苯酞相对于奥扎格雷钠对神经功能保护作用更强,这可能与抑制钙离子内流有关。

脑血管储备是在生理病理条件下,脑血管通过小动脉、毛细血管代偿性扩张或收缩维持脑血流正常稳定的能力。研究发现,脑血管储备能力受损是缺血性卒中的独立危险因素,血管本身功能或结构的变化是卒中的根本原因^[12]。本研究提示治疗 7、

14 d 后治疗组脑血管储备能力水平明显高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明丁苯酞治疗的患者脑血管储备功能更好,这与丁苯酞能够有效的增加脑灌注量有关。

综上所述,与奥扎格雷比较,丁苯酞治疗急性脑梗死能有效地恢复患者神经功能,提高 VEGF 水平,增加患者脑血管储备能力,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Brewer L, Arize C, McCormack J, *et al.* Delays in the stroke thrombolysis pathway-identifying areas for improvement [J]. *Ir Med J*, 2014, 107(5): 143-146.
- [2] 田云玉, 易继平, 姚晓喜, 等. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(4): 14-15.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3(3): 84-93.
- [4] Li J, Li Y, Ogle M, *et al.* DL-3-Butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway [J]. *Brain Res*, 2010, 1359(3): 216-226.
- [5] 王平平, 高颖, 刘璐, 等. NIHSS 绝对值变化与 NIHSS 变化率对脑梗死患者残疾预测能力的比较研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(2): 156-158.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] 李静, 魏光宇. 丁苯酞对缺氧/复氧诱导大鼠皮层神经元损伤的保护作用 [J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(1): 1-3.
- [8] Zhao W, Luo C, Wang J, *et al.* 3-N-butylphthalide improves neuronal morphology after chronic cerebral ischemia [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(7): 719-726.
- [9] 唐胜男. 奥拉西坦治疗脑梗死后遗症的观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(4): 43-44.
- [10] 王兴文, 冯清春. 低分子肝素钠联合奥扎格雷治疗进展性脑梗死 [J]. 广东医学, 2010, 31(4): 507-509.
- [11] Gupta A, Chazen J L, Hartman M, *et al.* Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 2884-2891.
- [12] 徐运. 脑血管储备功能与缺血性卒中 [J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(8): 652-654.