

丁苯酞联合阿替普酶治疗急性缺血性脑梗死的临床研究

谢江波¹, 张婷婷², 刘 涛¹

1. 潍坊市中医院 脑病重症监护科, 山东 潍坊 261000

2. 潍坊市中医院 脑病康复科, 山东 潍坊 261000

摘 要: **目的** 观察丁苯酞氯化钠注射液、丁苯酞软胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 10 月—2016 年 3 月在潍坊市中医医院的缺血性脑梗死患者 60 例作为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组给予注射用阿替普酶 0.9 mg/kg, 首先 1 min 内静脉推注总量的 10%, 然后 60 min 静脉泵入剩余 90%, 最大剂量 90 mg。治疗组在对照组基础上静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液 100 mL/次, 2 次/d, 连续治疗 14 d, 然后改为口服丁苯酞软胶囊 0.2 g/次, 3 次/d, 连续治疗 90 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分和血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 83.3%、93.3%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 7、14、90 d 后, 两组 NIHSS 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且同期治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 7、14 d 后, 两组 MMP-9 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且同期治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞氯化钠注射液、丁苯酞软胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性缺血性脑梗死具有较好的临床疗效, 可改善神经功能损伤, 降低血清 MMP-9 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丁苯酞氯化钠注射液; 丁苯酞软胶囊; 注射用阿替普酶; 急性缺血性脑梗死; NIHSS 评分; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)03-0398-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.009

Clinical study on butylphthalide combined with alteplase in treatment of acute ischemic cerebral infarction

XIE Jiang-bo¹, ZHANG Ting-ting², LIU Tao¹

1. Department of ICU Encephalopathy, Weifang Traditional Chinese Hospital, Weifang 261000, China

2. Department of Encephalopathy Rehabilitation, Weifang Traditional Chinese Hospital, Weifang 261000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Butylphthalide and Sodium Chloride Injection and Butylphthalide Soft Capsules combined with Alteplase for injection in treatment of acute ischemic cerebral infarction. **Methods** Patients (60 cases) with acute ischemic cerebral infarction in Weifang Traditional Chinese Hospital from October 2013 to March 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were given Alteplase for injection 0.9 mg/kg, first of all, intravenous bolus total dose 10% within 1 min, then 60 min intravenous infusion of the remaining 90%, the maximum dose 90 mg. Patients in the treatment group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection on the basis of the control group, 100 mL/time, twice daily, treated for 14 d, then changed to *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules, 0.2 g/time, three times daily, and were treated for 90 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores and serum MMP-9 levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.3% and 93.3%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7, 14, and 90 d, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, the MMP-9 levels in two groups were significantly

收稿日期: 2017-01-09

作者简介: 谢江波 (1984—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向: 脑血管病、痴呆。Tel: 18364626551 E-mail: xiewentao1984@126.com

decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide and Sodium Chloride Injection and Butylphthalide Soft Capsules combined with Alteplase for injection has clinical curative effect in treatment of acute ischemic cerebral infarction, can improve nerve function damage, decrease serum MMP-9 levels, which has a clinical application value.

Key words: Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; Butylphthalide Soft Capsules; Alteplase for injection; acute ischemic cerebral infarction; NIHSS score; MMP-9

缺血性脑梗死已成为目前致死性、致残性疾病之一,其致残率占有所有疾病的第1位。每年有79.5万的患者发生缺血性脑梗死^[1]。缺血性脑梗死逐渐成为影响人们健康的首要疾病。随着缺血时间的延长,脑梗死中心区周边半暗带逐渐减少。早期有效的治疗可挽救“半暗带”,使其向正常组织转化或稳定不继续恶化,以便赢得进一步治疗的时间。随着缺血半暗带理论的提出^[2],急性缺血性脑梗死患者推荐在3 h内予以阿替普酶溶栓^[3]。溶栓后患者大部分仍存在部分言语不清、肢体活动障碍等神经功能缺损症状。大量临床和基础研究表明,丁苯酞具有治疗脑梗死的作用,可改善缺血区脑灌注、保护线粒体及挽救半暗带。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是IV型胶原酶为底物中重要一类,近年研究发现其为脑梗死发生、预后的重要的标志物^[4]。本研究采用丁苯酞联合阿替普酶序贯治疗急性缺血性脑梗死,取得了满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年10月—2016年3月在潍坊市中医医院的缺血性脑梗死患者60例作为研究对象。

入选标准:(1)年龄>18周岁;(2)发病时间在3 h内;(3)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分在4~25分;(4)临床症状符合第四届全国脑血管学术会议制定的急性脑梗死的诊断标准^[5];(5)电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)排除脑出血和新发梗死;(6)患者及家属签署知情同意书。

排除标准:(1)最近3个月内有明显的头部创伤或脑梗死;(2)症状提示蛛网膜下腔出血;(3)最近7 d内有不可压迫部位的动脉穿刺;(4)有颅内出血史;(5)颅内肿瘤、动静脉畸形、动脉瘤;(6)近期颅内或脊髓内手术;(7)收缩压>185 mmHg(1 mmHg=133 Pa)或舒张压>110 mmHg;(8)活动性内出血;(9)急性出血素质包括但不限于血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;(10)最近48 h内接受

肝素治疗,活化凝血酶时间高于正常范围的上限。正在口服抗凝剂,国际标准化比值>1.5或凝血酶原时间>15 s。正在使用直接凝血酶抑制剂或直接因子X;(11)血糖水平 $<2.7 \text{ mmol/L}$;(12)CT提示多脑叶梗死(低密度范围>1/3大脑半球)。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组男18例,女12例,平均年龄为(67±0.45)岁,其中吸烟10例,饮酒8例,既吸烟又饮酒者6例,高血压病20例,糖尿病9例,肝肾均无异常。治疗组男19例,女11例,平均年龄为(66.2±0.43)岁,其中吸烟9例,饮酒10,既吸烟又饮酒7例,高血压18例,糖尿病9例,肝肾均无异常。两组患者在性别、年龄、饮酒、吸烟、血脂、血糖、肝肾功能方面等差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予注射用阿替普酶(德国勃林格殷格翰制药有限公司生产,规格50 mg/支,产品批号603707、604986;规格20 mg/支,产品批号604795)0.9 mg/kg,首先1 min内静脉推注总量的10%,然后60 min静脉泵入剩余90%,最大剂量90 mg。治疗组在对照组基础上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生产,规格100 mL:25 mg,产品批号618160611)100 mL/次,2次/d,连续治疗14 d,然后改为口服丁苯酞软胶囊(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118160214)0.2 g/次,3次/d,连续治疗90 d。用药期间严密观察患者生命体征,并监测治疗前后患者凝血、肝肾功能、血脂的变化,注意患者颅内出血情况,并根据结果调整患者血压、血糖等指标。

1.3 临床疗效标准评估

采用NIHSS量表进行神经功能评估,分值越低代表神经功能缺损程度越轻^[6]。根据临床症状及NIHSS评分对患者的疗效进行评估。治愈:临床症状完全消失,NIHSS评分降低90%~100%,伤残0

级；显效：临床症状基本消失，NIHSS 评分降低 50%~89%；有效：临床症状部分消失，NIHSS 评分降低 30%~49%，伤残程度 1~3 级；无效：临床症状无改善或加重，NIHSS 评分降低 <20%。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

观察两组患者在入院后症状体征，在患者入院后当天以及治疗 7、14、90 d 分别进行 NIHSS 评分并比较。

所有患者均在入院当天服药前及治疗后 7、14 d 清晨肘静脉采血 3 mL，置于塑料真空采血管中，轻轻摇匀后，室温下静置 1 h，采用双抗夹心酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测血清 MMP-9 水平，试剂盒由武汉博士德公司提供。

1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗后 14 d 发生死亡、消化道出血、泌尿道出血、牙龈出血、脑梗死后出血等不良反应的情况。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计分析软件对数据进行统计分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料采用率和构成比表示，采用 t 检验、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 15 例，显效 7 例，有效 3 例，总有效率为 83.3%；治疗组治愈 20 例，显效 6 例，有效 2 例，总有效率为 93.3%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	死亡/例	总有效率/%
对照	30	15	7	3	5	0	83.3
治疗	30	20	6	2	2	0	93.3*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 NIHSS 评分比较

治疗 7、14、90 d 后，两组 NIHSS 评分均显著下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且同期治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	观察时间	NIHSS 评分/分
对照	治疗前	12.52 ± 4.96
	治疗 7 d	6.93 ± 4.96*
	治疗 14 d	4.86 ± 2.71*
	治疗 90 d	3.48 ± 2.81*
治疗	治疗前	12.21 ± 2.78
	治疗 7 d	5.47 ± 4.32* [▲]
	治疗 14 d	3.48 ± 2.72* [▲]
	治疗 90 d	1.92 ± 2.12* [▲]

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 in the same period

2.3 两组 MMP-9 水平比较

治疗 7、14 d 后，两组 MMP-9 水平均显著下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且同期治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Table 3 Comparison on MMP-9 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	观察时间	MMP-9/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	391.40 ± 26.8
	治疗 7 d	348.10 ± 40.6*
	治疗 14 d	298.27 ± 43.5*
治疗	治疗前	392.20 ± 28.5
	治疗 7 d	300.70 ± 26.2* [▲]
	治疗 14 d	208.20 ± 33.5* [▲]

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 in the same period

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组有2例无症状性颅内出血, 2例消化道出血, 3例患者牙龈出血; 治疗组有2例出现无症状性颅内出血, 有1例出现上消化道出血, 牙龈出血3例。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性缺血性脑梗死早期溶栓治疗是最有效的方法。溶栓的目的在于挽救缺血半暗带。溶解血栓使闭塞的动脉再通, 恢复梗死区血液供应, 防止缺血脑组织发生不可逆性损伤。Warach等^[7]发现, 缺血性脑梗死患者早期的灌注加权成像(PWI)与弥散加权成像(DWI)存在不一致现象。DWI显示异常区域代表梗死核心区, 而PWI包括梗死核心区和半暗带。PWI和DWI之间的差异在一定程度上反映半暗带的大小。当DWI小于PWI时, 挽救半暗带, 适合溶栓治疗。

丁苯酞为治疗急性脑缺血性脑梗死的一类新药, 具有独特的双重作用机制, 一方面通过保护保护线粒体功能, 改善全脑缺血区能量代谢, 抑制氧自由基和提高抗氧化酶活性^[8]; 另一面重构微循环, 增加缺血区灌注^[9]。研究证明, 丁苯酞可增加缺血区脑血流量和缺血区毛细血管数量; 动物药效学研究显示, 丁苯酞可缩小局部缺血的梗死面积, 降低残疾程度及促进细胞功能恢复^[10]。本研究观察丁苯酞氯化钠注射液、软胶囊联合阿替普酶治疗患者总有效率及NIHSS评分改善高于对照组($P<0.05$), 且无严重的不良反应。

MMP-9是基质金属蛋白酶的重要组成成员, 为近几年来研究的热点之一^[11-12]。它主要参与降解细胞外基质, 削弱斑块纤维帽, 破坏血脑屏障, 从而引起脑水肿及脑出血转化。Rosell等^[13]通过检测溶栓后梗死的患者外周血MMP-9水平发现, 它与MRI病灶大小相当, 提示MMP-9为急性脑缺血性脑梗死的检测指标。刘菲^[14]通过大量实验表明, 动脉硬化斑块处MMP-9的浓度、活性均增加。王大力等^[15]研究发现血清MMP-9增高, 是缺血性脑梗死进展的重要危险因素, 国内对此报道甚少。发生机制可能与梗死后内皮功能紊乱或损伤导致自由基生成过多, 增加MMP-9的活性, MMP-9的异常活跃导致神经元程序性死亡和脑损伤, 另外MMP-9诱发产生神经炎症反应, 受细胞因子、原癌基因刺激, MMP-9被释放出来, 产生恶性循环。

阿替普酶溶栓治疗是目前治疗急性脑梗死最有效办法, 但阿替普酶溶栓治疗有效率仍偏低。本次研究发现丁苯酞氯化钠注射液、丁苯酞软胶囊联合阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死后NIHSS评分明显下降, 尤其是治疗90d后下降更明显($P<0.05$); 血清MMP-9水平较对照组明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$)。但本次研究不足之处为样本量偏少, 需要更多在临床上实践和改进。

综上所述, 丁苯酞氯化钠注射液、丁苯酞软胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性缺血性脑梗死具有较好的临床疗效, 可改善神经功能缺损, 降低血清MMP-9水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from American heart association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [2] Astrup J, Siesjö B K, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra [J]. *Stroke*, 1981, 12(6): 723-725.
- [3] Adams H P Jr, Adams R J, Brott T, *et al.* Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2003, 34(4): 1056-1083.
- [4] Akamatsu Y, Saito A, Fujimura M, *et al.* Stachybotrys microspora triprenyl phenol-7, a novel fibrinolytic agent, suppresses superoxide production, matrix metalloproteinase-9 expression, and thereby attenuates ischemia/reperfusion injury in rat brain [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 503(2): 110-114.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] Goldstein L B, Bartels C, Davis J N. Interrater reliability of the NIH stroke scale [J]. *Arch Neurol*, 1989, 46(6): 660-662.
- [7] Warach S, Dashe J F, Edelman R R. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(1): 53-59.
- [8] 朱己诚, 崔丽英, 高山, 等. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验 [J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(2): 113-118.
- [9] 李其富, 孔双艳, 德吉曲宗, 等. 丁基苯酞对大鼠局灶

- 缺血脑组织 VEGF 及 bFGF 表达的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(1): 84-88.
- [10] 高钟声, 郭宗成, 张和振, 等. 丁苯酞注射液对慢性脑低灌注状态大鼠前脑线粒体超微结构及 ATP 酶活性的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(4): 420-422.
- [11] Eldrup N, Gronholdt M L, Sillesen H, *et al.* Prospective study of matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis [J]. *Circulation*, 2006, 114: 1847-1854.
- [12] Jefferis B J, Whincup P, Welsh P, *et al.* Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2): 557-563.
- [13] Rosell A, Alvarez-sabin J, Arenillas J F, *et al.* Amatrixmetalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke [J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1415-1420.
- [14] 刘 菲. 基质金属蛋白酶-9 在缺血性脑血管病患者血清中的表达及临床意义 [J]. 军事医学科学院院刊, 2005, 29(6): 545-546.
- [15] 王大力, 朱卫香, 张立新, 等. 进展性缺血性脑卒中与血清基质金属蛋白酶 9 水平的相关分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 8(11): 627.