

丁苯酞软胶囊联合依达拉奉治疗脑梗死的临床研究

张小波

常德市第一人民医院, 湖南 常德 415003

摘要: **目的** 研究丁苯酞软胶囊联合依达拉奉注射液治疗脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2015年8月—2016年7月常德市第一人民医院收治的脑梗死患者86例,按照治疗方案不同分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组静脉滴注依达拉奉注射液,30 mg加入到生理盐水150 mL中,2次/d。治疗组在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊,0.2 g/次,3次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组的血清神经营养因子、炎症反应、神经功能评分和日常生活能力(ADL)评分情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为74.42%、93.02%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平显著降低,神经生长因子(NGF)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)和C反应蛋白(CRP)水平明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且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($P < 0.05$)。治疗后,两组神经功能评分明显降低,ADL评分明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉注射液治疗脑梗死具有较好的临床疗效,能改善神经功能和日常生活能力,调节血清神经营养因子和炎症反应,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 依达拉奉注射液; 丁苯酞软胶囊; 脑梗死; 神经营养因子; 炎症反应; 神经功能评分; 日常生活能力评分

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)07-1200-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.008

Clinical study on Butylphthalide Soft Capsules combined with edaravone in treatment of cerebral infarction

ZHANG Xiao-bo

The First People's Hospital of Changde, Changde 415003, China

Abstract: Objective To study the effect of Butylphthalide Soft Capsules combined with Edaravone Injection in treatment of cerebral infarction. **Methods** Patients (86 cases) with cerebral infarction in the First People's Hospital of Changde from August 2015 to July 2016 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were iv administered with Edaravone Injection, 30 mg added into normal saline 150 mL, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules on the basis of the control group, 0.2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serum neurotrophic factors, inflammatory response factors, neurological function scores, and ADL scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 74.42% and 93.02%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NSE in two groups were significantly decreased, but the levels of NGF and BDNF in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And 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, the levels of IL-8, IL-10, and CRP 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

收稿日期: 2017-04-05

作者简介: 张小波(1986—),男,湖南常德人,主治医师,硕士,2012年毕业于中南大学湘雅医学院,研究方向为脑血管病和痴呆。

Tel: 13975615636 E-mail: 285058041@qq.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the neurological function scores in two groups were significantly decreased, but the ADL scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). 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** Butylphthalide Soft Capsules combined with Edaravone Injection has clinical curative effect in treatment of cerebral infarction, can improve neurological function and daily living ability, and regulate serum neurotrophic factors and inflammatory responses, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; Edaravone Injection; cerebral infarction; neurotrophic factor; inflammatory response; neurological function score; ADL score

脑梗死的发生主要是因为脑部血液伴有供应障碍、缺氧、缺血而导致的局部性脑组织缺血性坏死疾病。脑梗死发生后,如钙超载、一氧化氮、神经营养因子、兴奋性氨基酸、自由基等因素均对机体缺血后损伤的病理过程发挥着极其重要的作用^[1]。研究表明,神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)对脑缺血所导致的损伤能发挥保护作用,而神经元特异性烯醇化酶(NSE)可对神经元的损伤过程做出一定反映^[2]。依达拉奉作为新型自由基清除剂在临床中广泛应用。丁苯酞在脑缺血的多个环节中能发挥效果。本研究就丁苯酞软胶囊联合依达拉奉注射液治疗对脑梗死患者疗效予以分析,为临床治疗脑梗死提供可借鉴之处。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 8 月—2016 年 7 月常德市第一人民医院收治的脑梗死患者 86 例作为研究对象。男 52 例,女 34 例;年龄 48~76 岁,平均(63.11±3.09)岁;梗死部位:基底节区 24 例,额顶叶 29 例,颞顶叶 33 例;基础疾病:高脂血症 25 例,冠心病 23 例,糖尿病 26 例,高血压 56 例。本次研究已获得医院伦理委员会的批准实施,同时得到了患者及其家属的同意。

纳入标准:患者的临床诊断均与各类脑血管病诊断要点中的标准相符^[3];近期内未有过创伤史、外科手术史;无精神病史;首次发病。

排除标准:意识障碍重度者;存在卒中病史者;出血性倾向疾病者;吞咽障碍者;近期内服用过免疫抑制剂、炎症抑制药物及类激素者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者按照治疗方案不同分为对照组和治疗组,每组各 43 例。对照组男 28 例,女 15 例;年龄 51~76 岁,平均(63.08±3.08)岁;病程 5~34 h,平均(13.11±2.21)h;梗死部位:基底节区 11 例,额顶叶 14 例,颞顶叶 18 例;基础疾病:高脂血症

13 例,冠心病 12 例,糖尿病 14 例,高血压 27 例。治疗组男 24 例,女 19 例;年龄 48~75 岁,平均年龄(62.32±3.11)岁;病程 4~32 h,平均(12.89±2.14)h;梗死部位:基底节区 13 例,额顶叶 15 例,颞顶叶 15 例;基础疾病:高脂血症 12 例,冠心病 11 例,糖尿病 12 例,高血压 29 例。两组患者临床资料比较无显著差异,具有可比性。

患者入院完成吸氧治疗后,口服拜阿司匹林、他汀类药物同时对血压进行调控,并且对患者予以脑保护、血液循环改善治疗,按照患者病情情况不同,酌情予以脱水治疗。对照组静脉滴注依达拉奉注射液(南京先声东元制药有限公司生产,规格 5 mL:10 mg,产品批号 20150209),30 mg 加入到生理盐水 150 mL 中,2 次/d。治疗组在对照组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 20150213),0.2 g/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 临床疗效评价标准^[4]

治疗后,临床症状均消失,神经功能缺损评分减少>90%为痊愈;治疗后,患者神经功能缺损评分减少程度为 50%~90%,临床症状明显为显效;经治疗后,患者临床症状有所改善,神经功能缺损评分减少程度为 20%~49%则为有效;经治疗后,患者临床很早未得到改善,神经功能缺损评分减少程度不足 20%则为无效。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

使用精神科评定量表手册^[5]对患者日常生活能力(ADL)进行评价。总分为 100 分,分数越高则表明日常生活能力越强。

治疗前后抽取两组患者 5 mL 空腹静脉血,放置在 EDTA 管中,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清后,提取上清液,使用酶联免疫吸附法检测 NSE、NGF、BDNF、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)、C 反应蛋白(CRP),NSE、NGF、BDNF

试剂盒由天津市医药集团有限公司提供, IL-8、IL-10、CRP 试剂盒由 R&D 公司提供。

按照《美国国立卫生研究院卒中量表》^[6]对患者的神经功能缺损评分进行评价。最高分为 45 分, 最低分为 0 分, 其中分数为 31~45 分则为重型, 分数为 16~30 分则为中型, 分数为 0~15 分则为轻型, 分数越高则表明神经功能缺损越为严重。

1.5 不良反应观察

观察两组患者的药物不良反应情况, 包括恶心、呕吐、过敏反应、出血倾向等。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 11.5 软件处理数据, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 予以 t 检验, 用百分率表示计数资料, 采取 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 16 例, 显效 4 例, 有效

12 例, 总有效率为 74.42%; 治疗组痊愈 26 例, 显效 9 例, 有效 5 例, 总有效率为 93.02%, 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 两组血清神经营养因子比较

治疗前, 两组 NSE、NGF、BDNF 水平比较差异均无统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 NSE 水平显著降低, NGF、BDNF 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善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。

2.3 两组炎症反应因子比较

治疗后, 两组 IL-8、IL-10 和 CRP 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且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 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	16	4	12	11	74.42
治疗	43	26	9	5	3	93.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清神经营养因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on serum neurotrophic factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	NSE/(U·L ⁻¹)	NGF/(pg·mL ⁻¹)	BDNF/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	51.29 ± 4.19	114.31 ± 12.05	3.18 ± 0.36
	治疗后	34.21 ± 3.45*	121.56 ± 13.06*	4.19 ± 0.43*
治疗	治疗前	51.32 ± 4.21	114.21 ± 12.01	3.12 ± 0.34
	治疗后	22.03 ± 2.31* [▲]	145.22 ± 14.31* [▲]	5.36 ± 0.54* [▲]

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 两组炎症反应因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 3 Comparison on inflammatory response factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	28.31 ± 5.19	12.39 ± 1.28	14.61 ± 2.41
	治疗后	21.45 ± 2.43*	11.04 ± 1.14*	10.32 ± 1.02*
治疗	治疗前	28.24 ± 5.21	12.34 ± 1.29	14.58 ± 2.42
	治疗后	14.32 ± 1.28* [▲]	9.38 ± 0.96* [▲]	6.43 ± 0.62* [▲]

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 两组神经功能评分和 ADL 评分比较

治疗后,两组神经功能评分明显降低,ADL 评分明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的改善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4。

表4 两组神经功能评分和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)
Table 4 Comparison on neurological function scores and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	观察时间	神经功能评分/分	ADL 评分/分
对照	治疗前	24.28 $\pm$ 2.29	33.31 $\pm$ 3.52
	治疗后	15.34 $\pm$ 1.39*	52.41 $\pm$ 4.14*
治疗	治疗前	24.31 $\pm$ 2.31	33.27 $\pm$ 3.54
	治疗后	9.31 $\pm$ 0.97* [▲]	69.12 $\pm$ 4.98* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

在治疗组中有1例患者出现丙氨酸氨基转移酶轻度升高,有2例患者出现恶心、呕吐;对照组中有2例患者出现丙氨酸氨基转移酶轻度升高,2例患者出现恶心、呕吐。在所有患者中未发现出血倾向、过敏反应,对所有患者予以保肝、对症处理后均恢复正常,治疗组和对照组的不良反应比较无显著差异。

3 讨论

脑梗死也被称为缺血性脑卒中,常常和风湿性心脏病、高血压、肥胖、糖尿病等因素有关,非心源性、心源性及其他因素均可能会导致脑梗死的发生,心源性脑梗死在临床中属于较为常见的一种,在脑梗死中占到了70%左右,慢性心房颤动是此病的主要临床表现^[7]。非心源性脑梗死主要由肾病综合征、败血症、肺部感染、凝块、肺静脉血栓、动脉粥样硬化斑块脱落等因素而致^[8]。当患者发生脑梗死时,会打破代谢和自由基产生的动态平衡,当出现氧化应激反应时,会有大量的自由基代谢酶和抗氧化剂被消耗掉,自由基过多会导致蛋白质、脂质、核酸的过氧化^[9-10]。

依达拉奉作为自由基清除剂能有效阻碍脂质过氧化反应,并且可有效清除自由基。当药物在体内中处于合适浓度时,在次黄嘌呤氧化酶的活性中能发挥阻碍作用,在刺激作用下产生前列环素,清除

羟自由基,阻碍炎症反应,扩张血管,对病灶神经元的受损程度能发挥阻碍作用,实现神经功能的保护^[11]。研究表明,依达拉奉可改善脑水肿,对血管内皮细胞功能发挥着明显的保护性作用^[12]。

丁苯酞软胶囊中 *dl*-3-正丁基苯酞作为主要的活性成分,具备多作用靶点,对缺血性脑损伤的众多病理环节能发挥阻断作用,有着较为明显的抗缺血性脑损害作用^[13]。丁苯酞可改善线粒体功能,前列环素和一氧化氮在脑血管内皮中的浓度可得到有效提高,对谷氨酸的释放能发挥阻碍作用,清除自由基^[14]。它有利于微循环的重构,对于微血管痉挛能发挥解除的作用,对于缺血区中的脑血流能实现增加的目的,有利于脑能量代谢的改善,缩小脑梗死面积。并且能有效阻碍凝血机制,减少纤维蛋白原水平,有利于抗血小板聚集和抗脑血栓的形成^[15]。除此之外,丁苯酞可加大抗氧酶活性,抑制炎症反应,阻碍脑缺血导致的病理生理过程,进而实现修复神经功能、保护神经元的目的^[16]。

在脑梗死患者中枢神经系统脑缺血损伤中炎症因子发挥着极其重要的作用,脑动脉粥样硬化而导致的内皮细胞受损以及脂质斑块沉积和脑缺血性脑梗死患者早期病变存在着密切关联性。在动脉粥样硬化患者中实质上属于血管壁细胞所受到的有害物质刺激,从中出现慢性炎症反应过程^[17]。

本次研究结果显示,通过对脑梗死患者予以丁苯酞软胶囊联合依达拉奉治疗后,发现患者的血清神经营养因子和炎症因子得到显著性改善,神经功能和日常生活能力也得到显著改善,且改善的效果显著优于依达拉奉,总有效率高至93.02%,显著高于单纯依达拉奉治疗者,原因可能是丁苯酞软胶囊联合依达拉奉能多环节阻碍脑缺血所导致的病理生理过程,修复神经功能,对神经元发挥明显的保护功能,多方面防止氧化应激反应,有利于炎症反应得到缓解,在脑细胞中发挥保护效应,改善患者预后^[18]。本研究中还发现依达拉奉联合丁苯酞软胶囊治疗脑梗死的不良反应较低,安全性较高。

综上所述,丁苯酞软胶囊联合依达拉奉注射液治疗脑梗死具有较好的临床疗效,能改善神经功能和日常生活能力,调节血清神经营养因子和炎症反应,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Maisonnier P C, Le Beau M M, Espinosa R 3rd, et al.

- Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations [J]. *Genomics*, 1991, 10(3): 558-568.
- [2] 赵庆杰, 柳 鹏, 刘玉梅. 外源性神经生长因子(NGF)对坐骨神经损伤后脊髓前角细胞脑源性神经营养因子(BDNF)表达的影响 [J]. 中国伤残医学, 2003, 11(4): 6-8.
- [3] 中华医学会神经科学分会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 379-380.
- [4] Brott T G, 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.
- [5] 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.
- [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] 赵靖华, 姚 艳, 尚美生. 心源性脑卒中诊断及防治的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(1): 94-96.
- [8] 吴征瑜, 朱志栋, 董 漪, 等. 急性非心源性缺血性脑卒中的病因分型与 Essen 卒中风险评分 [J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 1-6.
- [9] 刘春燕, 花爱辉, 李嘉民, 等. 自由基损伤在急性脑梗死合并代谢综合征发病中的作用 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(20): 2206-2207.
- [10] 定正超, 姜 丹. 抗自由基联合治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 铁道医学, 1999, 27(5): 313-314.
- [11] 李检生, 杨友松. 新型自由基清除剂依达拉奉的脑保护作用 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2006, 33(2): 125-128.
- [12] 尹泽黎, 许宏伟, 袁 宁. 依达拉奉治疗急性脑出血后脑水肿变化及清除自由基的临床观察 [J]. 中风与神经疾病, 2008, 25(3): 313-315.
- [13] 崔丽英, 刘秀琴, 朱以诚, 等. *dl-3*-正丁基苯酞治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究 [J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(4): 251-254.
- [14] 鄢学芬, 詹 瑾, 黄叶宁, 等. 丁苯酞的药理作用与临床评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(17): 1498-1500.
- [15] 石红梅. 丁苯酞注射液对脑梗死患者血小板聚集性的影响及临床疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(17): 60-61.
- [16] 王 伟, 李富强, 郑小影, 等. 丁苯酞预处理对缺血再灌注损伤后大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(1): 42-45.
- [17] 张 梅, 田 英, 刘翠萍. 脑梗死与炎症反应关系研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(15): 1946-1948.
- [18] 吴锦英, 李欣明, 冯 兵, 等. 丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者 TNF- α 、IL-1 和神经功能恢复的影响 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(5): 621-623.