

丁苯酞软胶囊治疗脑梗死的临床研究

任 博¹, 李 琳², 蔡鲁平³, 黄 虎⁴, 王瑞海⁵

1. 新汶矿业集团莱芜中心医院 神经内分泌二科, 山东 莱芜 271103

2. 新汶矿业集团莱芜中心医院 护理部, 山东 莱芜 271103

3. 新汶矿业集团莱芜中心医院 介入科, 山东 莱芜 271103

4. 新汶矿业集团莱芜中心医院 内科, 山东 莱芜 271103

5. 新汶矿业集团莱芜中心医院 外科, 山东 莱芜 271103

摘要: **目的** 探讨丁苯酞软胶囊治疗脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2014年5月—2016年5月新汶矿业集团莱芜中心医院神经内分泌科收治的脑梗死患者97例为研究对象, 所有患者随机分为对照组(49例)和治疗组(48例)。对照组在溶栓24 h无出血征象后口服阿司匹林肠溶片, 300 mg/次, 1次/d。治疗组口服丁苯酞软胶囊, 0.2 g/次, 3次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组的血管内皮功能和血清同型半胱氨酸(Hcy)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为55.1%、77.1%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组内皮素-1(ET-1)、Hcy水平显著降低, 而一氧化氮(NO)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)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($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 丁苯酞软胶囊治疗脑梗死具有较好的临床疗效, 能降低患者ET-1和Hcy水平, 升高NO、eNOS水平, 改善血管内皮功能, 缓解神经功能损伤, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 丁苯酞软胶囊; 阿司匹林肠溶片; 脑梗死; 血管内皮功能; 内皮素-1; 同型半胱氨酸

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1660-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.013

Clinical study on Butylphthalide Soft Capsules in treatment of cerebral infarction

REN Bo¹, LI Lin², CAI Lu-ping³, HUANG Hu⁴, WANG Rui-hai⁵

1. Second Department of Neuroendocrine, Laiwu Center Hospital of Xinwen Mining Industry Group, Laiwu, 271103, China

2. Department of Nursing, Laiwu Center Hospital of Xinwen Mining Industry Group, Laiwu 271103, China

3. Department of Intervention, Laiwu Center Hospital of Xinwen Mining Industry Group, Laiwu 271103, China

4. Department of Medicine, Laiwu Center Hospital of Xinwen Mining Industry Group, Laiwu 271103, China

5. Department of Surgery, Laiwu Center Hospital of Xinwen Mining Industry Group, Laiwu 271103, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Butylphthalide Soft Capsules in treatment of cerebral infarction. **Methods** Patients (97 cases) with cerebral infarction in Department of Neuroendocrine of Laiwu Center Hospital of Xinwen Mining Industry Group from May 2014 to May 2016 were randomly divided into the control group (49 cases) and the treatment group (48 cases). Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets after thrombolysis for 24 h without signs of bleeding, 300 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules, 0.2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and vascular endothelial function and serum Hcy levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 55.1% and 77.1%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of endothelin 1 (ET-1) and homocysteine (Hcy) in two groups were significantly decreased, but the levels of nitric oxide (NO) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 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 ($P < 0.05$). There were no significant differences of adverse reaction rates

收稿日期: 2017-05-25

作者简介: 任 博, 男, 硕士, 神经内分泌科主任, 研究方向为内分泌代谢系统疾病的诊治。Tel: 18953413618 E-mail: drrenbo1976@163.com

between two groups. **Conclusion** Butylphthalide Soft Capsules has clinical curative effect in treatment of cerebral infarction, and can decrease the levels of ET-1 and Hcy, increase the levels of NO and eNOS, improve vascular endothelial function, and relieve nerve function damage, which has a certain clinical application value.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; Aspirin Enteric-coated Tablets; cerebral infarction; vascular endothelial function; ET-1; Hcy

脑梗死是中老年人群常见脑血管病,因高致死率和高致残率而引起医学界的高度重视。理论上讲,治疗脑梗死的首要措施是清除血栓、恢复脑组织血供。然而脑梗死的溶栓时间窗具有严格限制,目前临床普遍认为其时间窗为梗死3~6 h,超出时间窗者,其脑组织可能发生较为严重的继发性损伤,并且这类患者占多数^[1]。因此,在实际临床治疗中,单纯的溶栓治疗不足以保障患者预后,还应该注重神经保护和控制继发性损伤^[2]。丁苯酞能迅速透过血脑屏障发挥抗氧化、抗血栓、抗炎、保护线粒体等多重功能,对于梗死后神经保护具有重要意义^[3]。本研究选取2014年5月—2016年5月新汶矿业集团莱芜中心医院收治的脑梗死患者97例,应用丁苯酞软胶囊辅助治疗,取得了较好的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2014年5月—2016年5月新汶矿业集团莱芜中心医院神经内科收治的脑梗死患者97例为研究对象。其中男54例,女43例;年龄39~76岁,平均(52.3±7.6)岁。

纳入标准:符合中华医学会第四次脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准^[4];发病48 h内入院;签署知情同意书。

排除标准:出血倾向;椎基底动脉系统脑梗死;合并有房颤、心肌炎、心源性休克、二尖瓣狭窄等其他能引发栓子的因素;脑外伤所致栓塞;神经、精神类疾病;血压不可控或糖尿病、胃肠道溃疡等内科疾病对症治疗后无缓解者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组(49例)和治疗组(48例)。对照组男25例,女24例,年龄(52.5±8.4)岁,发病时间(10.6±3.7)h,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(6.1±0.7)分,体质量指数(23.8±6.2)g/cm²,总胆固醇(TC)(4.1±0.6)mmol/L,三酰甘油(TG)(3.5±0.7)mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)(3.0±0.6)mmol/L,基础合并症:高血压9例、糖尿病3例、慢性消化系统疾病12例、高同型半胱氨酸(Hcy)血症15例,

不良生活习惯:吸烟5例、酗酒7例、睡眠障碍15例。治疗组男29例,女19例,年龄(51.7±7.8)岁,发病时间(11.4±3.2)h,NIHSS评分(6.0±0.8)分,体质量指数(24.3±5.7)g/cm²,TC(4.2±0.8)mmol/L,TG(3.3±0.6)mmol/L,LDL-C(2.9±0.5)mmol/L,基础合并症:高血压11例、糖尿病5例、慢性消化系统疾病7例、高Hcy血症11例,不良生活习惯:吸烟10例、酗酒3例、睡眠障碍9例。两组患者的临床资料差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予抗凝、降脂、降低颅内压、平衡电解质、溶栓(100~200万单位溶于生理盐水250 mL中,静脉滴注,约30 min滴完)等常规治疗,并积极改善基础合并症。对照组在溶栓24 h无出血征象后口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司分包装,规格100 mg/片,产品批号BJ16177),300 mg/次,1次/d。治疗组口服丁苯酞软胶囊(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118141212),0.2 g/次,3次/d。两组患者均连续治疗2周。

1.3 临床疗效评价标准

根据NIHSS评分标准^[5]和《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[6]将其疗效分为5个等级进行疗效评价。基本痊愈:评分减少91%~100%;显著改善:评分减少46%~90%;进步:评分减少18%~45%;无变化:评分减少17%左右;恶化:评分增加18%以上。

总有效率=(基本痊愈+显著改善+进步)/总例数

1.4 观察指标

分别于治疗前后取患者空腹静脉血,常温静置40 min以上,4 000 r/min离心取血清,采用循环酶法测定血清Hcy水平;采用酶联免疫吸附试剂盒测定内皮素-1(ET-1)水平和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)水平;采用硝酸还原酶法测定血清一氧化氮(NO)水平。所有试剂盒均由上海恒远生物科技有限公司提供。

1.5 不良反应观察

嘱咐患者及其家属用药期间可能发生的药物不良反应,做好反馈和记录工作。出院后完成3~6

个月的随访,主要以电话回访的形式完成,每月1~2次,有异常患者及时入院复查,其余患者每3个月入院复查1次,随访期间重点记录有无再梗死、再灌注损伤和出血等并发症。

1.6 统计学处理

所得数据均采用 SPSS 16.0 统计学软件进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行两独立分组的 t 检验;计数资料以构成比或率表示,行 χ^2 检验,凡是含理论频数 $T < 1$ 者行 Fisher 检验;相关性考察行简单线性回归分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本痊愈 17 例,显著改善 6 例,进步 4 例,总有效率为 55.1%;治疗组基本痊愈 24 例,显著改善 7 例,进步 6 例,总有效率为

77.1%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血管内皮功能和血清 Hcy 水平比较

治疗后,两组 ET-1、Hcy 水平显著降低,而 NO、eNOS 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 两组不良反应比较

在治疗过程中,对照组发生再梗死 1 例,再灌注损伤 2 例,非症状性出血 1 例,症状性出血 1 例,不良反应发生率为 10.20%;治疗组发生再梗死 1 例,再灌注损伤 1 例,非症状性出血 1 例,不良反应发生率为 6.25%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,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	基本痊愈/例	显著改善/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	49	17	6	4	14	8	55.1
治疗	48	24	7	6	6	5	77.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血管内皮功能和血清 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on vascular endothelial function and serum Hcy levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET-1/(ng·mL ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	eNOS/(U·mL ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	10.6 ± 1.4	41.1 ± 6.3	36.3 ± 7.5	24.1 ± 4.4
		治疗后	7.0 ± 0.7*	44.0 ± 7.2*	46.1 ± 7.9*	17.2 ± 1.9*
治疗	48	治疗前	10.4 ± 1.4	41.4 ± 6.0	35.4 ± 6.8	23.5 ± 3.7
		治疗后	6.3 ± 0.9*▲	47.1 ± 8.1*▲	51.7 ± 8.5*▲	15.4 ± 2.1*▲

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 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	再梗死/例	再灌注损伤/例	非症状性出血/例	症状性出血/例	不良反应发生率/%
对照	49	1	2	1	1	10.20
治疗	48	1	1	1	0	6.25

3 讨论

丁苯酞是从芹菜籽中提取出的左旋体,结构与天然的芹菜甲素相同,主要通过提高脑血管内皮 NO 和前列环素 (PGI₂) 水平、降低细胞内钙浓度、

抑制谷氨酸释放等途径改善脑梗死所致缺血缺氧性损伤。当前研究已证实^[6],动脉粥样硬化不稳定斑块破裂、形成栓子是脑梗死的主要诱因,而内皮功能紊乱是动脉粥样硬化的始动环节,早于斑块形成,

并随着病情的进展而加重。本研究重点从血管内皮功能的角度分析了丁苯酞辅助治疗脑梗死的疗效和可能机制。

就整体疗效而言,治疗组的有效率明显高于对照组,不良反应发生率与对照组无统计学差异,提示治疗组患者的神经功能改善程度更好,且不增加不良反应的发生风险。为进一步探讨丁苯酞对急性脑梗死患者溶栓后脑组织血供和内皮功能的影响,本研究对其血清 Hcy 水平和血管内皮功能性指标进行进一步考察。治疗后,两组 ET-1、Hcy 水平降低,且治疗组低于对照组;NO、eNOS 水平升高,且治疗组高于对照组。实质上,本研究选取的各项指标之间,本身即存在着密切关系和相互作用。ET 是内皮系统中功能最强的血管收缩因子,对心血管系统起主要作用的亚型是 ET-1。研究表明,ET-1 的促血管收缩作用较神经肽类高 10 倍,较去甲肾上腺素高 100 倍^[7]。在急性脑梗死中,内皮细胞受到缺血缺氧性损伤,应激性释放 ET-1,促进血管收缩以增强供血功能,因此 ET-1 的增多是一种代偿性机制。然而,长时间的脑血管收缩可导致血压调节系统功能紊乱,进一步加重细胞损伤。诸多研究表明^[8-9],脑梗死患者外周血 ET-1 水平急剧升高,且 ET-1 升高幅度与脑梗死发病程度密切相关。与 ET-1 相对应,NO 是内皮系统中重要的血管舒张因子,由其前体 L-精氨酸在 eNOS 催化下转化而来,NO 功能低下与内皮细胞的损伤过程密切相关^[10-11]。内皮源性 NO 可与 Hcy 迅速结合,生成 S-亚硝基 Hcy,故长时间暴露在高浓度 Hcy 环境下时内皮细胞源性 NO 失活,从而引起血管内皮功能异常。研究表明^[12],在人体内皮细胞受到损伤时,其水平可发生明显降低。Hcy 是一种含硫氨基酸,能够通过多方面致病机制诱发脑梗死,如脂质代谢紊乱、过氧化损伤、促进凝血等,已被证实为动脉粥样硬化发生脑梗死和脑梗死后预后不良的独立预测因子^[13]。本研究结果说明丁苯酞能够通过降低 Hcy 和 ET-1、NO 等微观物质的调控改善脑梗死患者内皮功能,具有较高的应用价值。

综上所述,丁苯酞软胶囊治疗脑梗死具有较好的临床疗效,能降低患者 ET-1 和 Hcy 水平,升高

NO、eNOS 水平,改善血管内皮功能,缓解神经功能的损伤,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王卫平. 急性脑梗死不同时间段尿激酶溶栓的应用 [J]. 华西医学, 2011, 26(9): 1312-1314.
- [2] 姚 恺, 郭军锋, 杨晓波, 等. 神经保护剂治疗急性脑梗死患者的疗效及安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(19): 4137-4139.
- [3] 李和平, 吴丽娥. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中的作用及保护机制 [J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2013, 7(6): 40-43.
- [4] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点 [J]. 中华神经内科学杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [7] 周芸华, 徐勤燕, 潘秋荣. 血 HCY、ET-1、BNP 及 D-二聚体检测对急性脑梗死诊断的临床应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2846-2847.
- [8] Moldes O, Sobrino T, Blanco M, et al. Neuroprotection afforded by antagonists of endothelin-1 receptors in experimental stroke [J]. *Neuropharmacology*. 2012, 63(8): 1279-1285.
- [9] Murray K N, Girard S, Holmes W M, et al. Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin-dependent mechanisms in cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2014, 45(11): 3412-3419.
- [10] 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(26): 3057-3061.
- [11] 江 波, 许士民, 张红香. 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治疗分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(23): 105-107.
- [12] 赵小梅. Hcy、hs-CRP、DDR 和 IMT 在脑梗死中的诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(6): 961-963.
- [13] 唐 萍, 王 斌, 何丽华, 等. 同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白、胱抑素 C 和纤维蛋白原与急性脑梗死患者关系的研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(15): 2045-2046.