

丁苯酞联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效观察

冯 琼, 涂明义*, 黄 娟, 郭宏伟, 刘迪龔, 皇甫留杰, 谭龙君, 刘涛生

武汉市武昌医院 神经内科, 湖北 武汉 430063

摘 要: **目的** 探讨丁苯酞氯化钠注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选取 2015 年 8 月—2017 年 5 月在武汉市武昌医院进行治疗的急性脑梗死患者 72 例为研究对象, 将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 36 例。对照组在脑部血栓内给予注射用阿替普酶, 0.3 mg/kg, 总量不超过 20 mg。治疗组在对照组的基础上静脉注射丁苯酞氯化钠注射液, 25 mg/次, 2 次/d。两组均连续治疗 14 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、Barthel 指数量表 (BI) 评分、改良 Rankin 评分量表 (mRS) 评分和预后情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 77.80%、94.40%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 7、14 d 后, 两组 NIHSS 评分明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 NIHSS 评分明显低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 30 d, 对照组和治疗组 BI 评分优良率分别 44.4%、69.4%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 90 d, 对照组和治疗组 mRS 评分良好率分别为 50.0%、75.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 90 d, 对照组和治疗组再发脑梗死率分别为 33.3%、8.3%, 对照组和治疗组再发脑出血率分别为 25.0%、5.6%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞氯化钠注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 能改善神经功能, 提高生活质量, 减少再出血率、再梗死率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用阿替普酶; 丁苯酞氯化钠注射液; 急性脑梗死; NIHSS 评分; BI 评分; mRS 评分

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)10-1876-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.014

Clinical observation of butylphthalide combined with alteplase in treatment of acute ischemic stroke

FENG Qiong, TU Ming-yi, HUANG Juan, GUO Hong-wei, LIU Di-yan, HUANGFU Liu-jie, TAN Long-jun, LIU Tao-sheng

Department of Neurology, Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan 430063, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Butylphthalide and Sodium Chloride Injection combined with Alteplase for injection in treatment of acute ischemic stroke. **Methods** Patients (72 cases) with acute ischemic stroke in Wuhan Wuchang Hospital from August 2015 to May 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 36 cases. Patients in the control group were given Alteplase for injection into the brain thrombus, 0.3 mg/kg, and total amount was not more than 20 mg. Patients in the treatment group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection on the basis of the control group, 25 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS score, BI score, mRS score, and prognosis in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.80% and 94.40%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment 7 and 14 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 NIHSS score 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 30 d, the excellent rates of BI score in the control and treatment groups were 44.4% and 69.4%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 90 d, the good rates of mRS score in the control and treatment groups were 50.0% and 75.0%, respectively, and there was difference

收稿日期: 2017-08-15

基金项目: 武汉市临床医学科研项目 (WX15C17)

作者简介: 冯 琼, 女, 硕士, 研究方向为神经内科。Tel: (027)51173747 E-mail: qiongq1205@163.com

*通信作者 涂明义 E-mail: 467128265@qq.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 90 d, the recurrent cerebral infarction rates in the control and treatment groups were 33.3% and 8.3%, respectively, the recurrent cerebral hemorrhage rates in the control and treatment groups were 25.0% and 5.6%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide and Sodium Chloride Injection combined with Alteplase for injection has clinical curative effect in treatment of acute ischemic stroke, can improve the nerve function, enhance the quality of life, reduce the recurrent cerebral hemorrhage rate and recurrent cerebral infarction rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Alteplase for injection; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; BI score; mRS score

急性脑梗死是脑血液供应障碍引起的脑组织急性缺血、缺氧, 导致局限性脑组织的坏死或软化, 发病急, 病情变化快, 具有较高的致残率、死亡率和复发率, 因此尽快开通梗死的血管、及早建立侧支循环、控制脑组织缺血区的范围、提升脑血管的储备能力、改善神经功能缺损显得尤为重要。近年来, 随着介入技术的普及和推广, 血管内多模式再通技术取得显著的治疗效果, 治疗方法主要包括阿替普酶静脉溶栓、动脉内接触溶栓术以及血管内机械再通技术、血管成形术等^[1]。但血管内多模式再通技术往往受限于治疗时间窗, 且溶栓后有再出血、再通效果不佳或再梗死等风险。丁苯酞能阻断缺血性脑损伤多个病理环节^[2], 具有改善脑梗死急性期神经功能障碍, 促进梗死区侧支循环的建立, 改善脑梗死缺血半暗带的微循环等作用, 保护神经细胞, 修复神经功能^[3-4]。阿替普酶是临床推荐的用于治疗急性脑梗死的药物^[5], 可选择性结合血栓表面的纤维蛋白和纤溶酶原, 具有强烈的溶解血栓功能, 从而有效及时开通闭塞血管, 迅速恢复脑部供血, 挽救缺血半暗带区域的脑组织^[6-7]。因此本研究选取2015年8月—2017年5月在武汉市武昌医院进行治疗的72例急性脑梗死患者作为研究对象, 观察急性脑梗死后溶栓时间窗内采用注射用阿替普酶动脉溶栓术和术后及早采用丁苯酞氯化钠注射液改善微循环、增加脑部供血患者的临床疗效, 取得较好临床效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2015年8月—2017年5月在武汉市武昌医院进行治疗的急性脑梗死患者72例为研究对象, 其中男38例, 女34例, 年龄42~78岁, 平均 (61.68 ± 8.15) 岁。

纳入标准: 发病时间在6 h以内; 经电子计算机断层扫描(CT)检查排除颅内出血、蛛网膜下腔出血, CT或核磁共振弥散加权成像(MRI/DWI)

证实脑梗塞病灶; 临床有明显神经功能障碍; 由本人或家属签署知情同意书。

排除标准: 有活动性出血或已知有出血倾向者; CT显示早期明确的前循环大面积脑梗死(超过大脑半球1/3); 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$; 严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病患者, 以及血糖 < 2.7 mmol/L或 > 22.2 mmol/L者; 近2周内进行过大型外科手术; 急诊降压治疗后血压仍高于200/120 mmHg (1 mmHg=133 Pa); 休克; 预期生存期 < 90 d; 妊娠。

1.2 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各36例。对照组男18例, 女18例; 平均年龄 (61.48 ± 8.71) 岁; 梗死部位: 基底节区8例, 额顶叶12例, 颞顶叶16例; 基础疾病: 高血压13例, 高脂血症13例, 冠心病10例, 糖尿病12例。治疗组男20例, 女16例; 平均年龄 (61.88 ± 7.55) 岁; 梗死部位: 基底节区9例, 额顶叶13例, 颞顶叶14例; 基础疾病: 高血压15例, 高脂血症12例, 冠心病11例, 糖尿病14例。两组患者在年龄、性别、病情、病因方面等一般资料上比较差异不显著, 具有可比性。

对照组在介入科进行局部麻醉, 应用Seldinger技术经股动脉穿刺迅速进行全脑血管造影术, 明确栓塞部位, 确定责任血管后, 微导管需抵达病变部位, 以多侧孔的Tracker-18导管通过血栓部位, 在栓塞血管远端造影, 再次确认栓塞部位, 然后回撤导管到血栓内给予注射用阿替普酶(德国勃林格殷格翰有限公司生产, 规格20 mg/支, 产品批号20160303), 0.3 mg/kg, 总量不超过20 mg。治疗组在对照组的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20160308), 25 mg/次, 2次/d, 静滴时间 > 50 min, 2次用药时间不少于6 h。两组患者均连续治疗14 d。

1.3 临床疗效评价标准

采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评价患者的神经功能, 总分越低表示神经功能损伤程度越小、恢复越好^[8-10]。基本痊愈: NIHSS 评分减少 91%~100%, 病残的程度为 0 级; 显著进步: NIHSS 评分减少 46%~90%, 病残的程度为 1~3 级; 进步: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无效: NIHSS 评分减少 <18%; 恶化: NIHSS 评分增加 ≥18% 或者死亡。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.4 观察指标

观察治疗前及治疗后 24 h、7 d、14 d 两组患者的 NIHSS 评分, 以平静神经功能缺失情况变化。

采用 Barthel 指数量表 (BI) 评分和改良 Rankin 评分量表 (mRS) 评分作为功能残疾水平的疗效判定指标, 可将 BI 评分 ≥85 分或 mRS 评分 ≤2 分作为划分脑卒中患者是否残疾的分界值^[11]。治疗后 1 个月进行 BI 评定, BI ≥90 为优, 50 ≤ BI < 90 为良, BI < 50 为差。治疗后 90 d 进行 mRS 评估远期预后, mRS 评分 ≤2 分为转归良好。

1.5 不良反应和预后观察

观察两组患者治疗过程中出现的不良反应情况。对不同治疗方法后 90 d 内再发颅内出血、再发脑梗死以及病死率进行比较。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 分析软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料比较采用 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 10 例, 显著进步 8 例, 进步 10 例, 总有效率为 77.80%; 治疗组基本痊愈 21 例, 显著进步 11 例, 进步 2 例, 总有效率为 94.40%, 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 NIHSS 评分比较

治疗 7、14 d 后, 两组 NIHSS 评分明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 NIHSS 评分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 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	显著进步/例	进步/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	36	10	8	10	5	3	77.78
治疗	36	21	11	2	1	1	94.44*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 36$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 36$)

组别	观察时间	NIHSS 评分/分
对照	治疗前	13.64 ± 3.05
	治疗 24 h	12.19 ± 4.86
	治疗 7 d	10.05 ± 2.77*
	治疗 14 d	8.61 ± 2.59*
治疗	治疗前	13.58 ± 2.47
	治疗 24 h	11.41 ± 3.03
	治疗 7 d	8.68 ± 2.25*▲
	治疗 14 d	6.07 ± 1.77*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期治疗比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same period

2.3 两组 BI 评分和 mRS 评分比较

治疗后 30 d, 对照组和治疗组 BI 评分优良率分别 44.4%、69.4%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 90 d, 对照组和治疗组 mRS 评分良好率分别为 50.0%、75.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应和预后比较

在治疗过程中, 两组少量患者出现轻微不良反应, 如头晕、头痛、胸闷、心悸、皮疹、恶心、呕吐等, 经对症治疗后均逐渐好转, 差异均无明显统计学意义。

治疗后 90 d, 有 4 例患者因再发脑出血、脑疝、全身多器官功能衰竭等原因导致死亡, 其中对照组死亡 3 例, 治疗组死亡 1 例, 两组病死率比较差异

无统计学意义；对照组和治疗组再发脑梗死率分别为 25.0%、5.6%，两组比较差异具有统计学意义为 33.3%、8.3%，对照组和治疗组再发脑出血率分别为 25.0%、5.6%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 3 两组 BI 评分和 mRS 评分比较 ($n = 36$)Table 3 Comparison on BI scores and mRS scores between two groups ($n = 36$)

组别	BI 评分 (≥ 50 分)		mRS 评分 (≤ 2 分)	
	n/例	优良率/%	n/例	良好率/%
对照	16	44.4	18	50
治疗	25	69.4*	27	75*

与对照组比较: $*P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组预后比较 ($n = 36$)Table 4 Comparison on prognosis between two groups ($n = 36$)

组别	脑梗死		脑出血		病死	
	n/例	再发脑梗死率/%	n/例	再发脑出血率/%	n/例	病死率/%
对照	9	33.3	9	25.0	3	8.3
治疗	3	8.3*	2	5.6*	1	2.8

与对照组比较: $*P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

急性脑梗死是一种严重危害人类健康的急性脑血管疾病，是指脑部血液供应障碍，使脑组织发生不可逆性损害，导致脑组织缺血、缺氧性坏死，出现局限性神经功能缺损，给家庭和社会生活带来沉重负担。目前临床治疗急性脑梗死主要的治疗方法包括溶栓、抗凝、抗血小板聚集、降纤、脑神经元保护、降颅压、中医中药治疗等^[12]。重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 阿替普酶溶栓治疗可使闭塞的血管再通，迅速改善缺血半暗带血液供应，快速恢复脑血流量，缩小梗死面积，挽救剩余未死亡状态的脑组织以及功能，改善远期预后。但溶栓后有发生血管痉挛、再闭塞、颅内出血、再灌注损伤、变态反应等不良反应的可能，并受发病“时间窗”的限制。多项实验研究表明，在脑梗死发病后尽可能早地使用脑细胞保护剂能够延长缺血神经细胞的生存能力，使阿替普酶溶栓治疗的时间窗范围扩大，为综合治疗争取时间，最终改善患者预后，降低病死率^[13]。

丁苯酞能通过多条途径、多项环节阻断脑缺血缺氧引起的病理生理过程，如重构脑微循环、改善脑部能量代谢、减少局部代谢产物堆积、促进侧枝循环建立、增加缺血区灌注、保护脑线粒体、增强氧化酶活性、抑制氧或羟自由基组织的损害、缩小

梗死面积、改善神经功能障碍等^[14]。临床研究表明，丁苯酞在急性脑梗死的治疗过程中，能增强溶栓疗效，延长溶栓治疗时间窗，减轻氧自由基损伤，减少缺血半暗带形成，促进缺血半暗带侧支循环的建立，减少出现缺血性级联反应的继发性脑损伤，减少氧或羟自由基造成的神经细胞膜的磷脂中不饱和脂肪酸过氧化引起膜结构的破坏，帮助恢复脑组织血流灌注，延缓缺血脑组织的坏死和凋亡，提高临床治疗效果^[15]。

因此，本研究采用丁苯酞联合阿替普酶治疗急性脑梗死与单用阿替普酶溶栓进行对比研究，发现两组治疗后 7、14 d 的 NIHSS 评分较治疗前显著降低 ($P < 0.05$)，治疗后两组 7、14 d 组间的 NIHSS 评分差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗 30 d 后两组 BI 评分优良比例及治疗 90 d 后两组 mRS 评分 ≤ 2 分的比例的比较差异，对照组明显低于治疗组 ($P < 0.05$)；治疗组患者治疗的总有效率 (94.4%) 明显高于对照组患者治疗的总有效率 (77.8%) ($P < 0.05$)；对照组再发脑梗死率、脑出血率明显高于治疗组 ($P < 0.05$)。两组 90 d 病死率以及不良反应发生情况差异无显著统计学意义。本研究结果提示丁苯酞联合阿替普酶相对于单纯使用阿替普酶溶栓，能明显促进促进血管开通及神经功能的改善与恢复，具有更佳的脑保护作用，两者相互协同，可

显著提高临床疗效。

综上所述,丁苯酞氯化钠注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,能改善神经功能,提高生活质量,减少再出血率、再梗死率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 傅懋林,戴为正,张惠琼,等.心源性脑栓塞的血管内介入治疗进展[J].中国脑血管病杂志,2014,11(12): 659-663.
- [2] 龚红英,李通.丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(1): 51-54.
- [3] 徐浩,许杭雨,孙斌,等.丁苯酞治疗超高龄急性脑梗死的有效性及安全性评价[J].浙江中西医结合杂志,2016,26(2): 126-128.
- [4] 陈娜,李虹,陆连生,等.阿替普酶静脉溶栓同时联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J].河北医药,2017,39(1): 69-71.
- [5] 沈东超,王子璇,肖伏龙,等.急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明(第一部分)[J].中国卒中杂志,2016,11(2): 137-149.
- [6] 丁荣椿,罗亮,刘向红,等.阿替普酶联合丁苯酞治疗超急性期脑梗死效果观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(25): 9-11.
- [7] 谢江波,张婷婷,刘涛.丁苯酞联合阿替普酶治疗急性缺血性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(3): 398-402.
- [8] 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.
- [9] 段洪连,刘美云,张拥波,等.缺血性脑卒中常用评估量表及其最新研究进展[J].中国全科医学,2011,14(35): 4018-4021.
- [10] 蔡业峰,贾真,张新春,等.美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究——附537例缺血性中风的中心多时点临床测评研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(7): 494-498.
- [11] Burn J P. Reliability of the modified Rankin Scale [J]. *Stroke*, 1992, 23(3): 438.
- [12] 庄礼源.脑梗死临床治疗研究进展[J].临床合理用药杂志,2017,10(9): 173-175.
- [13] 刘丰,洪士聪,刘吉良.脑梗死超早期溶栓疗法的研究进展[J].医学综述,2017,23(3): 524-527.
- [14] 刘鸣银.丁苯酞对神经系统保护作用研究进展[J].现代医药卫生,2014,30(2): 212-215.
- [15] 戚纪胜,符玲萍.rt-PA 动脉溶栓结合丁苯酞治疗急性脑梗死的有效性及安全性[J].中国老年学杂志,2014,34(13): 3642-3644.