

## 丁苯酞软胶囊联合神经节苷脂治疗急性分水岭脑梗死的临床研究

刘莉莉

郑州市第九人民医院 神经内科, 河南 郑州 450000

**摘要:** **目的** 探讨丁苯酞软胶囊联合注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗急性分水岭脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2017年10月郑州市第九人民医院收治的急性分水岭脑梗死患者76例作为研究对象,根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各38例。对照组静脉滴注注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠,100 mg加入到0.9%氯化钠注射液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组治疗的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2周。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(BI)评分、促血栓形成因子和血液流变学指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.05%、89.47%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组NIHSS评分显著降低,BI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NIHSS评分和BI评分明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组抗凝血酶III(AT III)水平明显升高,血小板聚集率(PAG)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)水平明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组促血栓形成因子水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血浆黏度(PV)、全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)、红细胞聚集指数(Arbc)水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组血液流变学指标水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 丁苯酞软胶囊联合注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗急性分水岭脑梗死具有较好的临床疗效,可调节促血栓形成因子和血液流变学指标,改善神经功能,提升日常生活能力,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 丁苯酞软胶囊;注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠;急性分水岭脑梗死;美国国立卫生研究院卒中量表评分;Barthel指数评分;促血栓形成因子;血液流变学指标

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)08-1897-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.009

## Clinical study on Butylphthalide Soft Capsules combined with ganglioside in treatment of acute watershed cerebral infarction

LIU Li-li

Department of Neurology, Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Butylphthalide Soft Capsules combined with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium for injection in treatment of acute watershed cerebral infarction. **Methods** Patients (76 cases) with acute watershed cerebral infarction in the Ninth People's Hospital of Zhengzhou from January 2016 to October 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 38 cases. Patients in the control group were iv administered with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium for injection, 100 mL added into normal saline 250 mL, once 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 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, BI scores, thrombus stimulating factors, and hemorheology in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.05% and 89.47%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but the BI scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the NIHSS scores and BI scores 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 AT III in two groups were significantly increased, but the levels of PAG, FIB, and DD in two groups were significantly increased, and the difference was

收稿日期: 2018-05-08

作者简介: 刘莉莉,女,主治医师,硕士,研究方向为血管性痴呆。E-mail: 3095016686@qq.com

statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the thrombus stimulating factors 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 PV, HBV, LBV, and Arbc in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the hemorheological 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 Soft Capsules combined with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium for injection has clinical curative effect in treatment of acute watershed cerebral infarction, can regulate thrombus stimulating factors and hemorheological indexes, improve the neurologic function, enhance the ability of daily life, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Butylphthalide Soft Capsules; Monosialotetrahexosylganglioside Sodium for injection; acute watershed cerebral infarction; NIHSS score; BI score; thrombus stimulating factor; hemorheological indexes

随着我国老龄化日益严重,急性脑梗死发病率也逐渐上升,其诊治已经成为了临床研究的热点。急性分水岭脑梗死是急性脑梗死的一种,是发生在两条主动脉分布区域交界处的脑梗死,主要发病部位集中于较大基底核区的小动脉供血区和皮质动脉供血区之间的边缘带脑组织<sup>[1]</sup>。药物治疗一直是公认的治疗急性脑梗死的有效手段,但临床上缺乏治疗该病的特效药物,针对其发病机制进行溶栓和缓解动脉粥样硬化是改善患者预后的关键<sup>[2]</sup>。神经节苷脂具有促进神经元再生的作用,是治疗急性脑梗死的常用药物<sup>[3]</sup>。丁苯酞能够改善局部血液循环、抑制自由基代谢、减轻脑缺血再灌注损伤<sup>[4]</sup>。因此本研究选取2016年1月—2017年10月郑州市第九人民医院收治的76例急性分水岭脑梗死患者,采用丁苯酞软胶囊联合注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠进行治疗,取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年10月郑州市第九人民医院收治的急性分水岭脑梗死患者76例作为研究对象。其中男45例,女31例;年龄53~76岁,平均(65.16±3.80)岁;病理分型:皮质下型63例、皮质型7例、混合型6例。本研究经医院伦理学委员会批准同意。

纳入标准:(1)符合《脑血管病手册》<sup>[5]</sup>中急性分水岭脑梗死相关诊断标准,经常规核磁共振成像(MRI)或电子计算机断层扫描(CT)检查确诊;(2)神经功能缺损程度美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分≥10分;(3)均为发病后3d内入院治疗;(4)凝血功能指标检测结果正常;(5)均签订知情同意书。

排除标准:(1)脑出血、脑栓塞、短暂性脑缺血发作以及再发性脑梗死者;(2)入选前有其他方

案治疗史者;(3)合并其他急慢性疾病者;(4)有交流障碍者;(5)对本研究药物过敏者。

### 1.2 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治组,每组各38例。对照组男23例,女15例;年龄53~76岁,平均(64.74±3.71)岁;病理分型:皮质下型32例、皮质型3例、混合型3例。治组男22例,女16例;年龄55~75岁,平均(65.68±3.65)岁;病理分型:皮质下型31例、皮质型4例、混合型3例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者入院后即给予常规基础治疗,包括调脂、抗凝、补液、抗血小板聚集以及降颅内压等对症治疗,必要时酌情给予脱水、降压治疗。对照组静脉滴注注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(齐鲁制药有限公司生产,规格100mg/支,产品批号20160107),100mg加入到0.9%氯化钠注射液250mL中,1次/d。治组在对照组治疗的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0.1g/粒,产品批号2016011A),0.2g/次,3次/d。两组患者均连续治疗2周。

### 1.3 临床疗效评估标准<sup>[6]</sup>

基本治愈:治疗后NIHSS评分下降≥91%,病残度0级;显效:治疗后NIHSS评分下降46%~90%,病残度1~3级;有效:治疗后NIHSS评分下降18%~45%;无效:未达到上述标准。

总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 NIHSS评分** 采用NIHSS评分对患者神经功能进行评估,总分为45分,总分越高表示患者神经功能缺损程度越严重<sup>[7]</sup>。

**1.4.2 Barthel指数(BI)评分** 采用BI评分对患者日常生活活动能力进行评估,总分100分,总分

越高表示日常生活活动能力越好<sup>[8]</sup>。

**1.4.3 促血栓形成因子和血液流变学指标** 抽取所有患者清晨空腹肘静脉血 9 mL, 分为 3 管, 其中一管加入 3.2%枸橼酸钠混匀后使用离心机 3 000 r/min 离心 10 min, 使用日本东亚 Sysmes CA-6000 血细胞分析仪采用发光底物法检测抗凝血酶III (AT III), 采用免疫比浊法检测纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (DD); 另一管加入 3.2%枸橼酸钠混匀后使用离心机 800 r/min 离心 10 min, 使用美国 CHRONO-PAR 公司 CHRONO-LOG540 VS 血小板聚集检测仪采用比浊法检测血小板聚集率 (PAG), 使用 1 mol/L ADP 作为诱导剂; 最后一管使用全自动血流变测试仪检测血浆黏度 (PV)、全血高切黏度 (HBV)、红细胞聚集指数 (Arbc)、全血低切黏度 (LBV) 水平。所有试剂盒均购自厦门海菲生物技术有限公司, 所有操作均严格按照试剂盒操作要求进行。

**1.5 不良反应观察**

观察两组患者不良反应 (恶心、呕吐, 轻度转氨酶升高, 皮疹, 腹部不适) 发生情况。

**1.6 统计学方法**

使用 SPSS 19.0 进行统计学处理, 促血栓形成因子、血液流变学、NIHSS 评分和 BI 评分等计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 疗效、不良反应等计数资料以百分数表示, 采用  $\chi^2$  检验。

**2 结果**

**2.1 两组临床疗效比较**

治疗后, 对照组基本治愈 6 例, 显效 13 例, 有效 8 例, 总有效率为 71.05%; 治疗组基本治愈 8 例, 显效 18 例, 有效 8 例, 总有效率为 89.47%, 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 NIHSS 评分和 BI 评分比较**

治疗后, 两组 NIHSS 评分显著降低, BI 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组 NIHSS 评分和 BI 评分明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 两组促血栓形成因子比较**

治疗后, 两组 AT III 水平明显升高, PAG、FIB、DD 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组促血栓形成因子明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 两组血液流变学比较**

治疗后, 两组 PV、HBV、LBV、Arbc 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组血液流变学指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	6	13	8	11	71.05
治疗	38	8	18	8	4	89.47*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和 BI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on NIHSS scores and BI scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	BI 评分
对照	38	治疗前	14.49 ± 4.05	27.07 ± 3.30
		治疗后	8.65 ± 1.16*	43.47 ± 5.37*
治疗	38	治疗前	14.52 ± 4.13	27.02 ± 3.12
		治疗后	5.96 ± 0.78*▲	50.66 ± 6.71*▲

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 两组促血栓形成因子比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )Table 3 Comparison on thrombus stimulating factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

组别	观察时间	AT III/%	PAG/%	FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	DD/(g·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	92.89±5.15	70.68±6.15	3.66±0.57	2.88±0.40
	治疗后	98.18±5.60*	44.85±5.26*	3.09±0.48*	1.58±0.22*
治疗	治疗前	92.85±5.33	70.74±6.28	3.68±0.52	2.92±0.37
	治疗后	108.22±5.93*▲	34.42±5.07*▲	2.61±0.36*▲	0.79±0.16*▲

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4 两组血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )Table 4 Comparison on hemorheological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

组别	观察时间	PV/(mPa·s)	HBV/(mPa·s)	LBV/(mPa·s)	Arbc
对照	治疗前	1.84±0.56	4.99±0.73	11.71±2.11	3.34±0.45
	治疗后	1.52±0.33*	4.25±0.68*	9.59±1.77*	2.73±0.30*
治疗	治疗前	1.85±0.53	5.02±0.77	11.70±2.06	3.36±0.47
	治疗后	1.21±0.29*▲	3.84±0.62*▲	8.15±1.02*▲	2.17±0.28*▲

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

在治疗过程中, 对照组发生恶心、呕吐 1 例, 轻度转氨酶升高 1 例, 腹部不适 1 例, 不良反应发生率 7.89%。治疗组发生恶心、呕吐 1 例, 轻度转氨酶升高 1 例, 皮疹 1 例, 腹部不适 1 例, 不良反应总发生率为 10.53%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

急性脑梗死是临床上发病率较高的脑血管病, 主要是因脑血液循环障碍, 继而出现脑组织缺血、缺氧导致脑组织和脑神经受损, 进而诱发语言障碍、肢体偏瘫等一系列病理改变<sup>[9]</sup>。急性分水岭脑梗死是急性脑梗死的一种特殊类型, 其特点是病变区域集中在分水岭区, 颅内血管狭窄和闭塞是诱发脑分水岭血液灌注不足的主要因素<sup>[10]</sup>。临床上对于急性分水岭脑梗死主要采取调脂、抗凝、补液、抗血小板聚集、降颅内压等多个方面控制病情, 而保护脑组织、改善神经功能是其中的重要环节, 也是近几年临床研究的热点<sup>[11]</sup>。

神经节苷脂是机体生物细胞膜的重要成分, 其参与了神经元的生长和分化过程, 补充外源性神经节苷脂能够抑制钙离子非正常内流, 并减轻神经元氧化损伤<sup>[12]</sup>。邓有琦等<sup>[13]</sup>研究指出, 使用外源性神经节苷脂治疗急性脑梗死能够产生明显的神经元保护和缓解脑水肿的作用, 对维持患者神经元正常功

能具有重要价值。本研究结果也显示, 对照组患者单纯应用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠后促血栓形成因子、血液流变学均有明显改善, 患者治疗后神经功能缺损程度明显下降, 日常生活能力明显提升, 证实了神经节苷脂在抑制血小板聚集、抑制血栓形成、保护神经功能方面的确切效果。

丁苯酞为脂溶性人工合成消旋体, 进入人体后可直接透过血脑屏障产生抑制神经元凋亡、保护神经元线粒体、降低炎症反应等作用, 同时还可抑制血小板聚集、促进缺血区周围微血管数量增加、改善缺血区血流量等多重效果<sup>[14]</sup>。现代药理学研究也证实, 丁苯酞能够改善脑缺血区再灌注, 并阻断脑缺血缺氧诱发的一系列病理改变, 最终达到保护神经功能的作用<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 治疗组总有效率为 89.47%, 高于对照组的 71.05% ( $P < 0.05$ ), 治疗后促血栓形成因子、血液流变学指标改善效果也明显提升, 可见神经节苷脂与丁苯酞通过不同途径产生抑制血栓形成、血小板聚集以及脑保护作用有明显的协同效果, 可明显提升治疗效果。

AT III 是含丝氨酸的蛋白酶的抑制剂, 与凝血酶经精氨酸-丝氨酸肽键相结合, 形成 AT III 凝血酶复合物而使酶灭活, AT III 是体内重要的天然抗凝蛋白, 其水平升高则表明患者凝血功能改善较好<sup>[16]</sup>。血小板聚集是在止血过程中最早反应的, FIB 是一种具有凝血功能的蛋白质, 其水平下降表明血

液血栓形成率下降；DD 水平升高是急性血栓形成的一个敏感的标记物，PAG、FIB、DD 水平下降表明患者血液流动性较好，形成血栓概率较低<sup>[17-18]</sup>。在脑梗死患者中，血液流变学异常能够进一步造成缺血，形成血栓，引起脑梗死。本研究结果还显示，治疗组治疗后 NIHSS 评分较对照组降低，BI 评分较对照组升高 ( $P < 0.05$ )，说明单唾液酸四己糖神经节苷脂钠和丁苯酞联用后临床疗效得到显著提升，患者神经功能明显改善。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠对神经细胞功能损伤具有修复作用，能以稳定的方式与神经细胞膜结合，引起其功能发生变化。丁苯酞可以通过多种机制减轻缺血引起的脑损伤，包括改善微循环、抗血小板、抗炎、抗氧化等，并且能促进血管内皮细胞释放一氧化氮，提高前列环素/血栓烷比值，从而促进软脑膜血管扩张，增加脑血流。两组用药期间不良反应总发生率均较低，可见两种药物在急性分水岭脑梗死治疗中安全性均良好。

综上所述，丁苯酞软胶囊联合注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗急性分水岭脑梗死具有较好的临床疗效，可调节促血栓形成因子和血液流变学指标，改善神经功能，提升日常生活能力，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 邱茜茜, 琚冬梅, 朱继人, 等. 急性分水岭脑梗死 29 例临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(18): 60-61.

[2] 李金艳. 急性脑梗死溶栓治疗现状及药物研究进展 [J]. 中国处方药, 2017, 15(4): 8-10.

[3] 孙玉英, 郑新安. 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠联合神经节苷脂治疗外伤性脑梗死的疗效 [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(4): 296-298.

[4] 吴晓清. 丁苯酞软胶囊治疗急性分水岭脑梗死 20 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(13): 99-100.

[5] Harold P, Adams Jr. 脑血管病手册 (翻译版, 原书第 2 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2009: 169-201.

[6] 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] Lee C F, Venketasubramanian N, Wong K S, et al. Comparison between the original and shortened versions of the national institutes of health stroke scale in ischemic stroke patients of intermediate severity [J]. *Stroke*, 2016, 47(1): 236-239.

[8] 李小峰, 陈敏. 改良 Barthel 指数评定量表的设计与应用 [J]. 护理研究, 2015, 29(13): 1657-1658.

[9] 李艳琴, 刘斌, 李世英. 急性脑梗死病因分型及进展 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(7): 1247-1252.

[10] Marčić M, Marčić L, Kolić K, et al. Internal watershed infarction as an imaging and clinical challenge: a case report [J]. *Acta Med Iran*, 2016, 54(3): 222-225.

[11] 徐俊英. 丁苯酞联合阿司匹林治疗急性分水岭脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 535-538.

[12] 顾群. 依达拉奉联合神经节苷脂治疗老年急性脑梗死的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1079-1081.

[13] 邓有琦, 杨小华. 神经节苷脂治疗急性脑梗死国内随机对照文献的系统评价 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(11): 2076-2079.

[14] Du R, Teng J F, Wang Y, et al. Clinical study of butylphthalide combined with xue shuan tong on serum inflammatory factors and prognosis effect of patients with cerebral infarction [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(5 Suppl): 1823-1827.

[15] Niu H, Zhang Z, Wang H, et al. The impact of butylphthalide on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis of patients suffering from cerebral infarction in the basal ganglia [J]. *Electron Physician*, 2016, 8(1): 1759-1763.

[16] Meng R, Li Z Y, Ji X, et al. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(5): 380-386.

[17] Lee S J, Hong J M, Lee S E, et al. Association of fibrinogen level with early neurological deterioration among acute ischemic stroke patients with diabetes [J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 101.

[18] 王禹, 李秀娥, 赵曼, 等. D-二聚体联合 N-末端前体脑钠肽对急性脑梗死早期诊断的价值及预后的相关性 [J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(6): 580, 586.