

丁苯酞软胶囊联合依达拉奉右莰醇治疗急性脑梗死的临床研究

余先凤, 方无杰, 潘阿莉

六安市中医院 神经内二科, 安徽 六安 237005

摘要: **目的** 探究丁苯酞软胶囊联合依达拉奉右莰醇注射用浓溶液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 10 月—2022 年 4 月六安市中医院收治的 72 例急性脑梗死患者作为研究对象, 将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 36 例。对照组静脉滴注依达拉奉右莰醇注射用浓溶液, 15 mL 加入到 100 mL 生理盐水中, 2 次/d。治疗组患者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 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、脑血管储备能力 (CVR)、血清单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 91.67%, 对照组的总有效率为 72.22%, 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 NIHSS 评分降低, Barthel 指数升高 ($P < 0.05$), 治疗组 NIHSS 评分低于对照组, Barthel 指数高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CVR 升高, 搏动指数值降低 ($P < 0.05$), 治疗组 CVR 高于对照组, 搏动指数值低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 MCP-1、MMP-9 水平均降低 ($P < 0.05$), 治疗组血清 MCP-1、MMP-9 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉右莰醇注射用浓溶液能改善急性脑梗死患者神经功能, 增加脑血管储备能力, 减轻炎症反应, 安全性较高, 值得推广应用。

关键词: 丁苯酞软胶囊; 依达拉奉右莰醇注射用浓溶液; 急性脑梗死; NIHSS 评分; Barthel 指数; 脑血管储备能力; 搏动指数; 单核细胞趋化蛋白-1; 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(2023)03-0602-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.018

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

YU Xian-feng, FANG Wu-jie, PAN A-li

Department of Neurology, Traditional Chinese Hospital of Lu'an, Lu'an 237005, China

Abstract: Objective To explore the effects of Butylphthalide Soft Capsules combined with Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (72 cases) with acute cerebral infarction in Traditional Chinese Hospital of Lu'an from October 2020 to April 2022 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 36 cases. Patients in the control group were iv administered with Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection, 15 mL added into normal saline 100 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 the NIHSS score, Barthel Index, CVR, and the levels of MCP-1 and MMP-9 in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 91.67%, the total effective rate of the control group was 72.22%, and there was a significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of two groups were decreased, but the Barthel Index of two groups were increased ($P < 0.05$). The NIHSS score of the treatment group was lower than that of the control group, but the Barthel Index of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CVR of two groups were increased, but the pulsation index value of two groups were decreased ($P < 0.05$). The CVR of the treatment group was higher than that of the control group, but the pulsation index value of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MCP-1 and MMP-9 in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of MCP-1 and MMP-9 in the treatment group were lower than

收稿日期: 2022-12-06

基金项目: 安徽省医药卫生科技攻关项目 (2104h08020246)

作者简介: 余先凤 (1987—), 女, 安徽人, 主治医师, 硕士, 研究方向为脑血管病和帕金森病。E-mail: yxf690379728@163.com

those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide Soft Capsules combined with Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection can improve the neurological function of patients with acute cerebral infarction, increase the cerebrovascular reserve capacity, and reduce the inflammatory response, with high safety, and which is worthy of application.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; Barthel Index; cerebrovascular reserve capacity; pulsation index value; MCP-1; MMP-9

流行病学数据显示,2019年我国卒中的新发病例为394万例,其中脑梗死占72.84%;虽然卒中整体发病率呈下降趋势,但脑梗死发病率反而逐渐升高^[1],表明当前我国脑梗死的防治前景更加严峻。对于急性脑梗死患者,早期诊治是取得良好预后的关键。根据当前诊疗指南,应当在急诊入院后1h内明确诊断并开始治疗,治疗方法包括静脉溶栓、血管内治疗等血管再通治疗和抗血小板、抗凝、改善循环为主的抗栓治疗^[2]。依达拉奉右莰醇能发挥协同作用,增强抗氧化、抗炎作用。我国1项多中心研究表明,在1165例急性脑梗死患者发病后48h内给药,依达拉奉右莰醇在改善神经功能方面优于依达拉奉,且安全性相似^[3]。丁苯酞软胶囊具有抗炎、改善脑血循环、保护血脑屏障等作用,广泛应用于急性脑梗死的临床治疗^[4]。本研究探究了丁苯酞软胶囊联合依达拉奉右莰醇注射用浓溶液治疗急性脑梗死脑的临床疗效,为其临床使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年10月—2022年4月六安市中医院收治的72例急性脑梗死患者作为研究对象。其中男37例,女35例;年龄(67.51 ± 9.39)岁,发病至入院时间(20.29 ± 3.18)h;前循环闭塞49例,后循环闭塞23例;合并高血压病66例,糖尿病27例,高脂血症28例。本研究经医院伦理委员会批准(批准编号2022-KY-079)。

纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合急性脑梗死的诊断标准,存在神经功能缺损,影像学检查明确脑病变部位^[2];(3)患者及家属均知情同意。

排除标准:(1)合并颅脑外伤或脑肿瘤;(2)合并严重心血管疾病、凝血功能障碍、肝肾功能不全等;(3)存在药物过敏;(4)有精神疾病史,依从性差;(5)临床资料不全。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各36例。对照组男20例,女16例;年龄(67.44 ± 10.83)岁;发病至入院时间(20.37 ± 3.12)h;前循环闭塞24例,后循环闭塞12例;合

并高血压病32例,糖尿病15例,高脂血症13例。治疗组男17例,女19例;年龄(67.58 ± 7.85)岁;发病至入院时间(20.21 ± 3.29)h;前循环闭塞25例,后循环闭塞11例;合并高血压病34例,糖尿病12例,高脂血症15例。两组患者的一般资料没有显著差异,具有可比性。

两组患者入院明确诊断后均给予常规抗凝、抗血小板、降血压、神经保护等对症治疗。对照组静脉滴注依达拉奉右莰醇注射用浓溶液(先声药业有限公司生产,规格5mL:依达拉奉10mg与右莰醇2.5mg,产品批号181-210834、181-210917),15mL加入到100mL生理盐水中,2次/d。治疗组患者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1182009131、1182105136、1182107155、1182108214),0.2g/次,3次/d。两组患者均连续治疗14d。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

基本痊愈:功能缺损评分减少91%~100%,病残程度0级;显著进步:功能缺损评分减少46%~90%,病残程度1~3级;进步:功能缺损评分减少18%~45%;无变化:功能缺损评分减少17%左右;恶化:功能缺损评分减少或增多18%以上。

总有效率=(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数评价治疗前后患者的神经功能缺损改善情况。NIHSS评分为0~42分,分数越高表明卒中越严重^[5]。Barthel指数为0~100分,分数越低表明日常生活受依赖程度越高^[6]。

1.4.2 脑血管储备能力 使用经颅多普勒超声诊断仪检测患者治疗前、后脑血管储备能力(CVR)和搏动指数。

1.4.3 血清炎症因子 收集患者治疗前后空腹静脉血,3000r/min离心15min收集血清,采用酶联免疫吸附测定法测定血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平(美国R&D

公司)。

1.5 不良反应观察

记录并比较两组患者转氨酶升高、恶心呕吐等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

数据统计学分析使用 SPSS 24.0 软件进行, 计数资料用例数(百分数)表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对样本 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 91.67%, 对照组的总有效率为 72.22%, 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经功能比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分降低, Barthel 指数升高 ($P < 0.05$), 治疗组 NIHSS 评分低于对照组, Barthel 指数高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组脑血管储备能力比较

治疗后, 两组的 CVR 升高, 搏动指数值降低 ($P < 0.05$), 治疗组 CVR 高于对照组, 搏动指数值低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平

治疗后, 两组血清 MCP-1、MMP-9 水平均降低 ($P < 0.05$), 治疗组血清 MCP-1、MMP-9 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间两组患者的不良反应发生率无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

急性脑梗死发生后, 局部脑组织因缺血缺氧需尽早进行血管再通, 并改善血-脑循环, 以避免进一步的神经功能损伤。研究表明依达拉奉右莰醇能发挥抗炎作用以提高急性脑梗死的临床疗效^[7-8]。马冬娇等^[9]研究发现依达拉奉右莰醇联合丁苯酞能改善动脉粥样硬化性脑梗死患者 NIHSS 评分, 临床疗效优于依达拉奉联合丁苯酞治疗。本研究中, 治疗

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	36	3	10	13	7	3	72.22
治疗	36	7	15	11	3	0	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS score and Barthel Index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36	7.43 $\pm$ 0.95	4.82 $\pm$ 0.61*	44.74 $\pm$ 6.36	53.58 $\pm$ 9.05*
治疗	36	7.68 $\pm$ 0.83	3.24 $\pm$ 0.57* [▲]	45.28 $\pm$ 5.91	64.15 $\pm$ 10.76* [▲]

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 两组脑血管储备能力比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cerebrovascular reserve capacity between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CVR/%		搏动指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36	21.10 $\pm$ 4.15	31.69 $\pm$ 5.37*	0.93 $\pm$ 0.15	0.81 $\pm$ 0.12*
治疗	36	20.93 $\pm$ 3.64	40.55 $\pm$ 6.24* [▲]	0.92 $\pm$ 0.14	0.70 $\pm$ 0.11* [▲]

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 两组血清 MCP-1、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum levels of MCP-1 and MMP-9 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MCP-1/(pg mL ⁻¹)		MMP-9/(pg mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36	468.12 ± 111.28	313.63 ± 82.05*	297.21 ± 57.61	193.57 ± 31.69*
治疗	36	459.49 ± 104.97	251.78 ± 69.32*▲	302.34 ± 62.55	143.24 ± 24.56*▲

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 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	转氨酶升高/例	发生率/%
对照	36	3	3	0	16.67
治疗	36	2	1	1	11.11

后治疗组 NIHSS 评分低于对照组, Barthel 指数和总有效率高于对照组, 表明丁苯酞软胶囊联合依达拉奉右莰醇促进急性脑梗死患者神经功能恢复效果优于单用依达拉奉右莰醇。既往研究表明, 依达拉奉右莰醇能够通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)并激活核因子红细胞 2 相关因子(Nrf2)信号通路来达到减轻脑缺血大鼠海马 CA1 区神经元细胞凋亡, 且能够减轻脑组织氧化应激^[10], 而丁苯酞亦有类似的作用^[11], 本研究结果提示丁苯酞联合依达拉奉右莰醇能够发挥药物的协同作用, 增强药物治疗效果。

急性脑梗死发作后脑部稳定供血依靠小动脉和毛细血管, 此时脑血管储备能力成为评价脑部供血情况和预后的重要参考依据^[12]。本研究中, 治疗组 CVR 高于对照组, 脉动指数值低于对照组, 表明丁苯酞联合依达拉奉右莰醇具有改善急性脑梗死患者脑血管储备能力的作用。其原因可能是丁苯酞通过促进侧支循环建立, 提升脑血管储备能力, 进而改善脑血循环^[13]。

脑缺血性损伤和血管再通后再灌注损伤能介导氧化应激和炎症反应, 进一步加剧神经元细胞凋亡和坏死^[14-15]。研究表明, 脑缺血后, 脑组织中的星形胶质细胞会分泌多种炎症因子, 介导一系列炎症反应, 并破坏血脑屏障, 其中包括 MCP-1 和 MMP-9^[16]。亦有研究表明血清 MCP-1 和 MMP-9 可用于评估脑梗死患者预后^[17]。本研究中, 治疗后治疗组血清 MCP-1、MMP-9 水平低于对照组, 表明丁苯酞联合依达拉奉右莰醇能减轻急性脑梗死患者炎症反应。依达拉奉右莰醇和丁苯酞清除自由基、减轻炎

症反应的药理作用已有报道^[18-19], 提示本研究结果与上述药理作用相关。此外, 治疗期间两组患者的不良反应差异无统计学意义, 但值得注意的是, 治疗组有出现 1 例转氨酶增高, 考虑为依达拉奉右莰醇的不良反应, 提示需重点关注患者肝功能。

综上所述, 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉右莰醇注射用浓溶液能促进急性脑梗死患者神经功能恢复, 增强脑血管储备能力, 减轻炎症反应, 值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2020 (中文版) (1) [J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.
- [2] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(实践版. 2021) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 947-958.
- [3] Xu J, Wang A, Meng X, et al. Edaravone dextran versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: A phase III, randomized, double-blind, comparative trial [J]. Stroke, 2021, 52(3): 772-780.
- [4] 齐秀彦, 吕燕, 狄钊, 等. 丁苯酞软胶囊联合基础治疗对老年急性脑梗死患者颈动脉内膜中层厚度及神经功能的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(7): 757-759.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 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] Brott T, 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.
- [7] 武宁, 李健, 贾帅, 等. 依达拉奉右莰醇联合替罗非班

- 治疗大动脉粥样硬化型进展性缺血性卒中的效果研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(11): 96-101.
- [8] 段宝京, 方灵芝, 关丽叶, 等. 治疗急性缺血性卒中新药: 依达拉奉右莰醇 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(10): 588-593.
- [9] 马冬娇, 陈国芳, 冯尧, 等. 依达拉奉右莰醇治疗早期急性进展性动脉粥样硬化型脑梗死的疗效 [J]. 中国临床研究, 2022, 35(4): 522-525.
- [10] Zhang W, Yang H, Gao M, *et al.* Edaravone dextrorotatory alleviates cerebral ischemic injury via MKP-1-mediated inhibition of MAPKs and activation of Nrf2 [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 4013707.
- [11] 刘福德, 于嘉, 王建懿, 等. 丁苯酞对颈动脉狭窄大鼠认知功能及海马 CA1 区神经元凋亡的影响及相关机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2411-2415.
- [12] 严芳, 郑赞赞, 张文波, 等. 大脑中动脉供血区急性缺血性脑卒中患者的脑血管储备能力 [J]. 世界临床药物, 2018, 39(1): 29-34.
- [13] 邢金梅, 王素玉, 崔秀卿, 等. 丁苯酞注射液辅助急性脑梗死患者的效果观察及对脑血管储备功能、侧支代偿血管建立的影响 [J]. 临床误诊误治, 2020, 33(7): 43-48.
- [14] 肖卫民, 成蔚阳. 缺血性卒中神经保护剂治疗现状和研究展望 [J]. 内科理论与实践, 2019, 14(5): 282-288.
- [15] Sun M S, Jin H, Sun X, *et al.* Free Radical damage in ischemia-reperfusion injury: An obstacle in acute ischemic stroke after revascularization therapy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3804979.
- [16] Shan Y, Tan S, Lin Y, *et al.* The glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces inflammation and blood-brain barrier breakdown in an astrocyte-dependent manner in experimental stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 242.
- [17] 石小翠, 胡美云, 杜寨, 等. 血清单核细胞趋化蛋白 1、基质金属蛋白酶 9 及胱抑素 C 水平对脑梗死患者预后的评估价值 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 59-62.
- [18] 骆高明. 丁苯酞联合常规抗凝、抗氧化治疗对急性脑梗死患者神经功能、血管新生及自由基生成的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(1): 109-112.
- [19] Xu L, Gao Y, Hu M, *et al.* Edaravone dextrorotatory protects cerebral ischemia reperfusion injury through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in mice [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022, 36(5): 790-800.

[责任编辑 解学星]