

【 临床评价 】

丁苯酞对急性脑梗死患者 NT-proBNP 水平和血清炎症因子的影响

付广荣, 李根玉

衡水市第五人民医院 神经内科, 河北 衡水 053000

摘要:目的 探讨分析丁苯酞对急性脑梗死患者 NT-proBNP 水平和血清炎症因子的影响。方法 选择 2014 年 3 月—2016 年 5 月在衡水市第五人民医院神经内科接受治疗的 118 例急性脑梗死患者, 随机分为对照组 60 例和观察组 58 例。对照组给予常规药物治疗, 观察组在对照组的基础上给予丁苯酞注射液治疗。观察治疗前及治疗 7、14 d 后两组患者的血浆 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和血清炎症因子包括超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 以及不良反应发生情况。结果 治疗前, 两组患者的血浆 NT-proBNP 水平、NIHSS 评分以及血清炎症因子水平比较差异无统计学意义。治疗 7、14 d 后, 两组 NT-proBNP 水平、NIHSS 评分均明显降低, 与治疗前比较差异显著($P < 0.05$); 治疗 7、14 d 后, 观察组的 NT-proBNP 水平显著低于对照组($P < 0.05$); 治疗 14 d 后, 观察组的 NIHSS 评分显著低于对照组, 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 比较差异无统计学意义; 治疗 7、14 d 后, 两组的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均明显降低, 与治疗前比较差异显著($P < 0.05$); 且观察组的以上 3 个血清炎症因子水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 丁苯酞可有效抑制急性脑梗死患者的血浆 NT-proBNP 水平及血清炎症因子水平, 改善患者神经功能预后。

关键词: 急性脑梗死; 丁苯酞; NT-proBNP; 血清炎症因子; 超敏 C 反应蛋白; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)04-0513-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.014

Effect of dl-3n-butylphthalide on NT-proBNP levels and inflammatory cytokines of patients with acute cerebral infarction

FU Guang-rong, LI Gen-yu

Department of Neurology, Hengshui Fifth People's Hospital, Hengshui 053000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of dl-3n-butylphthalide and its effect on NT-proBNP levels and inflammatory cytokines of patients with acute cerebral infarction. **Methods** Total 118 patients with acute cerebral infarction in Hengshui Fifth People's Hospital were randomly divided into control group and observation group. Sixty patients in control group were treated with conventional medication, and 58 patients in observation group were treated with dl-3n-butylphthalide injection based on conventional medication. The NT-proBNP levels, score of neurological deficits (NIHSS), inflammatory cytokines including hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after 7 and 14 d of treatment, and adverse reaction were observed and analyzed. **Results** Before treatment, differences in the NT-proBNP levels, NIHSS score, hs-CRP, IL-6, and TNF- α between two groups were not obvious. After 7 and 14 d of treatment, NT-proBNP levels in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). And after treatment for 14 d, NIHSS score in observation group were conspicuously lower than those in control group ($P < 0.05$). Additionally, the levels of hs-CRP, IL-6, and TNF- α in observation group were markedly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dl-3n-butylphthalide injection has a good ability in inhibiting NT-proBNP levels and inflammatory cytokines, and improves the neurological function of patients with acute cerebral infarction.

Key words: acute cerebral infarction; Dl-3n-butylphthalide; NT-proBNP; inflammatory cytokines; hs-CRP; IL-6; TNF- α

收稿日期: 2016-11-29

作者简介: 付广荣(1971—), 女, 河北衡水人, 汉族, 本科, 副主任医师, 研究方向为神经内科。Tel: 13363183225 E-mail:

fuguangrong_1971@medarticleonline.com

急性脑梗死是一种常见的神经内科疾病,随着我国人口老龄化的加剧,其发病率和致死率逐年攀升,主要是由于高血压、动脉硬化等因素所致的病理性脑缺血^[1]。N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)对急性脑梗死患者病情进展和神经功能恢复有一定的生物指示作用^[2]。近年来,炎症反应在急性脑梗死的治疗中逐渐受到关注,主要由于其在患者体内呈现出一种过表达状态,加重了患者的临床治疗难度^[3]。丁苯酞是我国自主研发的治疗急性脑梗死的新型药物,参与脑梗死的多个病理环节^[4]。但目前关于其对患者血清炎症因子和 NT-proBNP 影响的研究仍鲜有报道,因此本研究将探究其影响并进一步评估对急性脑梗死的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 3 月—2016 年 5 月在衡水市第五人民医院神经内科接受治疗的 118 例急性脑梗死患者,随机分为对照组和观察组。其中对照组患者 60 例,男性 33 例,女性 27 例,年龄 46~75 岁,平均(63.4±11.3)岁;观察组患者 58 例,男性 32 例,女性 26 例,年龄 45~74 岁,平均(61.8±11.8)岁。两组患者性别、年龄、基础疾病等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》2010 年版中的诊断标准;(2)均经头颅 CT 或 MRI 检查确诊;(3)发病时间<48 h;(4)经患者法定监护人签署知情同意书。

排除标准:(1)经头颅 CT 检查有脑出血或明显低密度改变者;(2)既往有芹菜过敏者;(3)合并有严重心、肝、肾等严重疾病及重大精神疾病者;(4)合并有肿瘤、感染以及免疫系统疾病者。

1.3 方法

对照组给予患者常规治疗,包括控制血脂、血糖、血压,抗血小板聚集,改善循环以及改善脑细

胞代谢等。观察组在对照组的基础上给予丁苯酞注射液(石药集团恩必普药业有限公司,规格 100 mL,批号 121015) 100 mL 静脉滴注,2 次/d,两次用药时间间隔在 6 h 以上。所有患者均进行 14 d 治疗。

1.4 观察指标

所有患者均分别于治疗前,以及治疗第 7、14 天的晨间空腹 12 h 后静脉抽血 4~6 mL。(1) NT-proBNP 检测:采用瑞士罗氏全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士罗氏公司)测定。(2)血清炎症因子测定:将上述血液置于抗凝管,3 000 r/min 离心 10 min,取上清,保存于-80 ℃待测。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血浆白细胞介素 6(Interleukin-6, IL-6)以及人肿瘤坏死因子 α(TNF-α)均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定(试剂盒购于上海生工生物工程股份有限公司)。(3)神经功能损伤程度:分别于治疗前及治疗第 7、14 天采用 NIHSS 量表评定急性脑梗死患者的神经缺损程度。

1.5 不良反应

观察两组患者在用药治疗期间出现的不良反应情况。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前后两组 NT-proBNP 和神经功能缺损程度比较

治疗前,两组患者的血浆 NT-proBNP 水平、NIHSS 评分比较差异无统计学意义;治疗 7、14 d 后,两组 NT-proBNP 水平、NIHSS 评分均明显降低,与治疗前比较差异显著($P<0.05$);且治疗 7、14 d 后,观察组的 NT-proBNP 水平显著低于对照组($P<0.05$);治疗 14 d 后,观察组的 NIHSS 评分显著低于对照组,比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后两组患者血浆 NT-proBNP 水平和 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on NT-proBNP levels and NIHSS scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)			NIHSS 评分/分		
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后
对照	60	804.6±132.8	529.3±94.6*	446.1±77.5*	22.7±7.9	15.5±7.7*	12.1±5.8*
观察	58	797.5±114.2	417.9±91.3*#	298.2±58.9*#	20.8±8.1	13.8±7.4*	8.9±4.2*#

与本组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组同期比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group at the same time

2.2 治疗前后两组血清炎症因子的变化比较分析

治疗前, 两组的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 比较差异无统计学意义; 治疗 7、14 d 后, 两组的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均明显降低, 与治疗前比较差异显著 ($P < 0.05$); 且观察组的以上 3 个血清炎症因子水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后两组患者的血清炎症因子变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum inflammatory factors in two groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	60	治疗前	19.28±4.02	0.37±0.06	0.31±0.06
		治疗后 7 d	16.59±3.71*	0.32±0.05*	0.28±0.04*
		治疗后 14 d	13.28±3.48*	0.27±0.05*	0.24±0.04*
观察	58	治疗前	18.93±3.82	0.36±0.05	0.33±0.04
		治疗后 7 d	13.31±2.89*#	0.27±0.04*#	0.23±0.03*#
		治疗后 14 d	8.47±1.65*#	0.20±0.05*#	0.18±0.03*#

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group at the same time

3 讨论

急性脑梗死又被称为急性缺血性脑卒中, 其发病主要是由于自由基的失衡以及脂质的过氧化所引起^[5-6]。通常情况下, 体内的氧自由基的产生与自我清除是处于一种动态平衡状态, 然而当这种平衡遭到破坏后会引发氧化应激的发生, 而进一步致使体内的脂质过氧化水平过高, 促使机体的 DNA 氧化和蛋白质损伤而导致细胞器出现结构紊乱及功能障碍^[7-8]。由于脑组织是机体内氧化代谢最为活跃的部分, 因此极容易发生氧化损伤, 最终致使脑梗死的发生^[9]。NT-proBNP 可通过抑制交感神经的传导, 而在血容量、血压以及水盐平衡中扮演着重要的平衡作用^[10-11], 且具有极强的扩张血管、利钠利尿、降低血压、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统与抗利尿激素的作用^[12]。此外, NT-proBNP 还具有半衰期长、浓度高、敏感度高以及容易检测等特点, 因此可作为预测急性脑梗死患者的近期死亡以及神经功能恢复的生物评价指标^[13]。

丁苯酞的主要活性成分是 dl-3 正丁基苯酞, 作为我国新型研发用于治疗脑缺血的药物, 可阻断脑梗死后的一系列病理损伤过程^[14]。本研究分析探究了丁苯酞治疗急性脑梗死患者的临床疗效, 以及其对 NT-proBNP 水平、神经功能以及血清炎症因子的影响。结果表明, 治疗 7、14 d 后, 观察组的 NT-proBNP 水平显著低于对照组, 提示丁苯酞注射

2.3 不良反应发生情况

在用药治疗期间, 所有患者均完成治疗, 未出现因不良反应而中断治疗者。其中, 对照组患者有 3 例出现头痛症状, 放慢静滴速度后好转; 观察组有 2 例出现轻微呕吐感, 1 例出现轻度皮疹, 随治疗的进行症状自行消失。所有患者均未出现肾功能异常情况。

液可有效改善急性脑梗死患者的缺血、缺氧、降低脑水肿^[15]。此外, 治疗 14 d 后, 观察组的 NIHSS 评分显著低于对照组, 表明丁苯酞对神经功能有较好的改善作用, 并且对患者预后效果更为明显。IL-6、TNF- α 等细胞炎症因子, 主要是网络级联的形式参与着脑缺血患者的机体反应, 并一定程度上反映了脑组织的损伤程度^[16]。在本研究中, 治疗 7、14 d 后, 观察组的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著低于对照组, 表明丁苯酞可有效抑制患者体内的炎症反应, 从而达到治疗急性脑梗死患者的作用。

综上所述, 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死患者的临床疗效可靠, 可有效抑制患者血浆 NT-proBNP 水平, 血清炎症因子水平, 改善患者神经恢复能力。

参考文献

- [1] Wong K S, Shan G M, Yu L C F, et al. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study [J]. Ann Neurol, 2002, 52(1): 74-81.
- [2] 刘莉莉, 徐蕾, 王加梅. 急性脑梗死患者丁苯酞静注治疗期间血浆 NT-proBNP 水平及 NIHSS 评分变化 [J]. 山东医药, 2015, 55(47): 46-48.
- [3] 黄晓芸, 徐安定, 梅志忠, 等. 炎症因子与急性动脉粥样硬化性脑梗死及其预后的关系 [J]. 广东医学, 2015, 36(19): 2994-2997.

- [4] 刘凌云, 汤永红. 丁苯酞对急性脑梗死患者疗效及 VEGF、BDNF、bFGF 水平的影响 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(5): 419-422.
- [5] 易建, 魏娟, 艾池波, 等. 丁苯酞治疗急性脑梗死患者疗效及血管内皮生长因子血清水平变化 [J]. 微循环学杂志, 2014, 24(3): 35-37.
- [6] 景坚, 徐亮, 李军. 重组组织型纤溶酶原激活剂对伴心房颤动急性脑梗死患者的疗效 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(3): 227-229.
- [7] 杜金明, 闫宗廷. 依达拉奉对急性脑梗死患者超敏 C-反应蛋白及 D-二聚体的影响 [J]. 中国基层医药, 2010, 17(17): 2316-2317.
- [8] 梁跃雄, 常大川, 曹丽, 等. 依达拉奉联合丁苯酞对脑梗死患者血浆 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)和 D-二聚体水平的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(8): 77-80.
- [9] 吴兆敏, 陈娜, 范层层, 等. 血浆 B 型脑钠肽前体和 D-二聚体水平对急性脑梗死预后的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(6): 513-515.
- [10] 陈峻, 徐升强, 赵岚. 急性脑梗死患者 N 末端脑钠肽前体及 D 二聚体检测的临床意义 [J]. 血栓与止血学, 2014, 20(6): 284-285.
- [11] 王禹, 赵曼, 易福凌, 等. Nt-proBNP 在西安市急性脑梗死患者早期诊断中的应用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(10): 1012-1015.
- [12] 苑杰, 王静. 急性脑梗死患者血脑钠素 N 端前体肽的水平及意义 [J]. 山东医药, 2011, 51(36): 64-65.
- [13] 刘海红. 氨基末端 B 型脑钠肽前体联合非高密度脂蛋白胆固醇对急性冠状动脉综合征患者远期预后的预测价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(8): 82-85.
- [14] 张欣. 丁苯酞联合血栓通对脑梗死患者血清炎症因子及预后影响的临床研究 [J]. 河北医药, 2014, 36(16): 2412-2415.
- [15] 刘悦, 毕齐. 丁苯酞对急性脑梗死患者 NSE、IL-6、TNF- α 表达水平的影响 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1436-1438.
- [16] 曹红元, 刘雨辉, 李惠允, 等. 急性脑梗死后炎症因子的动态变化及其与神经功能的相关性研究 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(3): 51-54.