

## 丁苯酞联合前列地尔治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对 hs-CRP 的影响

武文娟<sup>1</sup>, 汤媛媛<sup>1</sup>, 尹小君<sup>2</sup>

1. 河南科技大学第一附属医院 神经内科, 河南 洛阳 471003

2. 河南科技大学第一附属医院 急诊医学部, 河南 洛阳 471003

**摘要:** **目的** 探讨丁苯酞联合前列地尔治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的影响。**方法** 收集 2014 年 1 月—2016 年 3 月河南科技大学第一附属医院收治的 85 例缺血性脑卒中患者, 随机分为对照组 (43 例) 和观察组 (42 例)。两组患者均接受常规治疗, 对照组在常规治疗基础上给予注射用前列地尔 10  $\mu\text{g}$  静脉推注, 1 次/d。观察组在对照组的基础上加用丁苯酞胶囊 0.2 g/次, 3 次/d, 顿服。两组患者均连续治疗 14 d。观察比较两组治疗前后的神经功能缺损评分 (NIHSS)、日常生活自理能力量表 (ADL)、hs-CRP、凝血功能指标的变化, 以及临床疗效。**结果** 治疗 14 d 后, 两组的 NIHSS、ADL 评分、hs-CRP 水平均有明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组的 NIHSS 评分显著低于对照组, ADL 评分明显高于对照组, 且 hs-CRP 水平明显低于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 两组的凝血功能指标比较差异无统计学意义。治疗 14 d 后, 两组的凝血酶原时间 (PT)、D-二聚体 (DD) 及纤维蛋白酶原 (FIB) 均较治疗前有明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组的 PT 显著高于对照组, DD 和 FIB 明显低于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。此外, 观察组患者的临床治疗有效率 (90.5%) 显著高于对照组 (72.1%), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 相较于前列地尔单一用药, 联合丁苯酞治疗能更好改善缺血性脑卒中患者的神经功能、日常生活能力及凝血功能, 抑制 hs-CRP 水平, 临床疗效显著。

**关键词:** 缺血性脑卒中; 前列地尔; 丁苯酞; 疗效; 超敏 C 反应蛋白

**中图分类号:** R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2016) 07 - 0975 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.07.020

## Clinical efficacy of alprostadi combined with butylphthalide on patients with acute ischemic stroke and its effect on hs-CRP

WU Wen-juan<sup>1</sup>, TANG Yuan-yuan<sup>1</sup>, YIN Xiao-jun<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Henan Science and Technology University, Luoyang 471003, China

2. Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan Science and Technology University, Luoyang 471003, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of alprostadi combined with butylphthalide on patients with acute ischemic stroke and its effect on hs-CRP. **Methods** Eighty-five patients with acute ischemic stroke admitted into our hospital were divided randomly into observation group ( $n = 42$ ) and control group ( $n = 43$ ). Patients in control group were treated with alprostadi, and those in observation group were treated with alprostadi combined with butylphthalide. The neurologic impairment score (NIHSS), ADL score, hs-CRP, coagulation function, and clinical efficacy in the two groups were observed and compared. **Results** After 14 days of treatment, the NIHSS and ADL score in both groups were improved, and NIHSS in observation group were much lower than control group, ADL were much higher, and hs-CRP were markedly lower than that of control ( $P < 0.05$ ). And the coagulation function indexes in both groups were obvious lowered, and DD and FIB in observation group were conspicuously lower than those in control group, and PT were much higher ( $P < 0.05$ ). In addition, observation group with effective rate of 90.5% were significantly higher than that of control group with 72.1% ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with only alprostadi treatment, alprostadi combined with butylphthalide had a better capability of treating patients with acute ischemic stroke by improving coagulation function and neurologic function, and inhibiting levels of hs-CRP.

**Key words:** ischemic stroke; alprostadi; butylphthalide; clinical efficacy; high sensitive C-reactive protein

收稿日期: 2017-02-06

作者简介: 武文娟 (1984—), 女, 汉族, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为神经病学脑血管病。

Tel: 15937987055 E-mail: wuwenjuan\_1984@msdthesisonline.cn

脑卒中是临床上常见的心脑血管疾病，主要是由于脑部组织局部供血障碍所引起的缺血缺氧性脑组织软化、坏死<sup>[1-2]</sup>。研究显示，包括炎症因子的释放、血液流变学指标在内的一系列复杂病理变化是急性缺血性脑卒中患者最早期、最为直接的病理改变<sup>[3]</sup>。丁苯酞、前列地尔是目前临床上常用于缺血性脑卒中治疗的药物，但有研究指出，单一用药的治疗效果往往不够理想<sup>[4]</sup>。本研究拟探究丁苯酞联合前列地尔治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对血清炎症因子的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2014年1月—2016年3月河南科技大学第一附属医院收治的85例缺血性脑卒中患者，均经颅脑影像学检查（CT或MRI）和临床症状确诊为缺血性脑卒中。入选标准：（1）本次治疗前未接受任何营养神经及清除自由基的治疗；（2）发病72h以内；（3）首次发病或既往有卒中史者。排除标准：（1）合并有心肝肾肺等严重疾患以及血液循环和精神疾病者；（2）合并有重度感染、免疫系统疾病以及恶性肿瘤者；（3）对本次研究使用药物过敏者。将患者依据入院顺序随机分为对照组43例和观察组42例。两组一般资料比较无明显差异，具有可比性。见表1。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	男/例	女/例	吸烟史/例	糖尿病/例	高血压/例	冠心病/例
对照	43	62.3±10.9	23	20	18	13	21	4
观察	42	61.3±11.4	22	20	17	12	20	5

### 1.2 治疗方法

两组患者均接受常规药物基础治疗，包括控制血糖、血脂、抗血小板聚集、控制颅内压、低浓度吸氧、维持电解质紊乱等。对照组在常规治疗基础上给予前列地尔（北京泰德制药股份有限公司，规格为1 mL:5 μg，批号1B017E）10 μg+10 mL生理盐水，静脉推注，1次/d。观察组在对照组的基础上加用丁苯酞胶囊（石药集团恩必普药业有限公司，规格为0.1 g，生产批号130627）治疗，0.2 g/次，3次/d，顿服。两组患者均连续接受14 d治疗。

### 1.3 观察指标

（1）分别于治疗前及治疗14 d后的晨间对患者静脉抽血4~6 mL，置于抗凝管，离心，取上清。采用乳胶凝集比浊法测定超敏C反应蛋白（CRP），试剂盒由上海执城生物科技有限公司提供。（2）凝血功能指标测定：采用Sysmex CA7000型全自动凝血分析仪测定D-二聚体（DD）、纤维蛋白酶原（FIB）、凝血酶原时间（PT）。（3）观察记录治疗前及治疗14 d后两组患者的神经功能缺损程度评分（NIHSS）和日常生活自理能力量表评分（ADL）。

### 1.4 疗效评价标准

临床疗效评价标准：参照依恋等<sup>[5]</sup>的评价方法，并稍作修正。基本痊愈：90%<NIHSS评分降低

量≤100%；显效：45%<NIHSS评分降低量≤90%；有效：18%<NIHSS评分降低量≤45%；无效：NIHSS评分降低量≤18%。总有效率=（基本痊愈+显效+有效）/总例数。NIHSS评分：评分越高代表患者的神经功能缺损程度越严重。ADL评分：根据患者日常生活是否需要帮助以及帮助程度进行评定，总分为100分。ADL≤20分：完全依赖他人，完全残疾；21<ADL≤40：生活有所依赖，中度功能障碍；41<ADL≤60：生活需帮助，中度功能障碍；61<ADL≤99：生活可自理，轻度功能障碍；ADL=100：无需依赖别人，生活能力较好。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS18.0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，计数资料以%表示，行 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

观察组患者的临床治疗有效率（90.5%）显著高于对照组（72.1%），比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表2。

### 2.2 两组治疗前后NIHSS、ADL评分、hs-CRP水平比较

治疗前，两组的NIHSS、ADL评分、hs-CRP水平比较差异无统计学意义。治疗14 d后，两组的

NIHSS、ADL 评分、hs-CRP 水平均有明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组的 NIHSS 评分显著低于对照组, ADL 评分明显高于对照组, 且 hs-CRP 水平明显低于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组治疗前后凝血功能指标比较

治疗前, 两组的凝血功能指标比较差异无统计学意义。治疗 14 d 后, 两组的 PT、DD 及 FIB 均较治疗前有明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组的 PT 显著高于对照组, DD 和 FIB 明显低于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	10	10	11	12	72.1
观察	42	16	17	5	4	90.5*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组治疗前后 NIHSS、ADL 评分、hs-CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on NIHSS, ADL scores and hs-CRP levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	NIHSS 评分/分		ADL 评分/分		hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	28.56±1.93	16.21±1.56*	27.64±3.48	37.88±4.12*	29.78±10.86	16.43±5.95*
观察	42	28.47±1.87	9.05±1.10*#	26.95±3.37	45.76±4.03*#	30.43±11.13	8.24±4.64*#

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 两组治疗前后凝血功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on coagulation function between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	PT/s		DD/(μg·L <sup>-1</sup> )		FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	9.57±1.35	11.61±1.50*	1.15±0.68	0.86±0.36*	4.51±1.37	3.78±0.86*
观察	42	9.49±1.43	14.47±1.55*#	1.13±0.71	0.51±0.27*#	4.48±1.32	3.12±0.70*#

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

### 3 讨论

近年来, 脑卒中的发病率、致死率已逐步攀升至全球第二位, 逐渐成为威胁老年患者生活质量和生命健康的重要疾病之一<sup>[6]</sup>。局部血液供给障碍引起脑部缺血缺氧是引发缺血性脑卒中的关键病理环节, 而血液的持续性高凝状态极易引起血栓的形成及进一步加重<sup>[7]</sup>。因此, 早发现早治疗是控制缺血性脑卒中的关键, 也可较好改善患者的生活质量、治疗效果及预后<sup>[8]</sup>。前列地尔是目前临床上常用的用于治疗缺血性脑卒中的药物, 作为外源性前列腺素 E1 的其中一种, 可通过激活患者机体细胞内的腺苷酸环化酶而增加血小板的含量, 同时还可通过促使血管平滑肌内的腺苷酸环化酶水平升高, 而达到扩张血管的作用<sup>[9]</sup>。此外, 前列地尔还可一定程

度改善患者的血管内皮功能, 进而达到改善血液循环的作用<sup>[10]</sup>。丁苯酞的主要活性成分是 dl-3 正丁基苯酞, 是我国新型研发用于治疗脑缺血的药物, 具有降低血管内皮细胞内线粒体活性氧的生成、保护细胞免受损伤、维持细胞正常形态等多种作用<sup>[11]</sup>。同时, 丁苯酞参与解除血管痉挛、抗自由基、保护神经元、以及改善能量代谢等多个机体反应。因此, 若能将两种药物联用, 可能会大大提高对缺血性脑卒中患者的治疗效果。

本研究结果表明, 观察组患者的临床治疗有效率 (90.5%) 显著高于对照组 (72.1%), 提示相较于前列地尔单一用药, 联合用药方案治疗缺血性脑卒中患者的临床效果更为显著。hs-CRP 作为炎症反应的敏感标志物之一, 在其含量升高时, 就预示着

脑组织可能出现循环障碍,缺血中心的神经细胞逐步死亡,脑组织中的花生四烯酸水平上升,进而导致细胞凋亡<sup>[12-13]</sup>。因此,有效的控制炎症反应对缺血性脑卒中患者的治疗效果是非常重要的。本研究表明,治疗14 d后两组的hs-CRP水平均较治疗明显降低,且观察组显著低于对照组,提示联合用药治疗能够更好地抑制缺血性脑卒中患者的炎症反应的发生。DD、FIB、PT是临床上常用的用于反应血凝功能的指标,能够较好地反映机体的血凝状态,并且血栓性疾病患者体内的水平明显高于健康人群<sup>[14]</sup>。在本研究中,两组的DD、FIB、PT均较治疗前有明显改善,且观察组的改善幅度大于对照组。该结果表明,通过前列地尔与丁苯酞的联合用药治疗,可明显改善患者的血液高凝状态,从而有助于新血栓的进一步形成,进而改善患者的病情。此外,通过治疗,另外,治疗后,两组的NIHSS、ADL评分均有明显改善,观察组的NIHSS评分显著低于对照组,ADL评分明显高于对照组,提示联合用药可在改善患者神经功能和日常生活能力方面效果更为显著,这可能是由于前列地尔与丁苯酞联合治疗有效地改善患者的机体炎症反应和血液高凝状态,进而缓解了患者神经功能的损伤并一定程度上改善了患者的日常生活能力<sup>[15]</sup>。

综上所述,相较于前列地尔单一用药,联合丁苯酞治疗能更好改善缺血性脑卒中患者的神经功能、日常生活能力及血凝功能,抑制hs-CRP水平,且临床疗效显著。

#### 参考文献

- [1] Berkhemer O A, Fransen P S, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke [J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(1): 11-20.
- [2] Goyal M, Demchuk A M, Menon B K, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(11):258-259.
- [3] 梁振湖,张红蕾,祁德波.丹红注射液联合针刺对急性缺血性脑卒中患者炎症因子水平及血液流变学指标的影响 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(1): 74-76.
- [4] 杨凡.丁苯酞氯化钠注射液联合脑心通胶囊对急性脑卒中患者血清炎症因子水平及生活质量的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(6): 85-88.
- [5] 伊恋,李星达,王建秀,等.依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床观察 [J]. *中国药房*, 2016, 27(29):4130-4132.
- [6] 黄立,罗超,吴达军,等.阿司匹林对脑梗死患者血清总同型半胱氨酸的影响及机制研究 [J]. *湖南师范大学学报医学版*, 2015, 12(2): 19-21.
- [7] Behme D, Gondecki L, Fiethen S, et al. Complications of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke—a retrospective single-center study of 176 consecutive cases [J]. *Neuroradiology*, 2014, 56(6): 467-476.
- [8] Kikuchi K, Tanaka E, Murai Y, et al. Clinical trials in acute ischemic stroke [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(10): 929-938.
- [9] Srinivas N R. Prostaglandin E1 therapy with alprostadil and risk reduction in early hepatic cellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(1): 172-173.
- [10] 鲁皖晋,刘小英.前列地尔联合丁苯酞治疗急性脑梗死疗效及经颅多普勒的变化 [J]. *山西医药杂志*, 2014, 43(23): 2798-2799.
- [11] 周大伟,杨兰,师小娟,等.丁苯酞氯化钠注射液联合神经节苷脂治疗急性脑梗死的临床效果观察 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(23): 4482-4484.
- [12] 张家和.强化阿托伐他汀治疗对急性脑梗死患者血清hs-CRP、IL-6、IL-8及MMP-9水平的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(19): 7-9.
- [13] 秦德友,康俊玲,程超,等.舒血宁注射液治疗急性脑梗死的疗效及其对血清IL-6、IL-8、CRP水平的影响 [J]. *海南医学*, 2014, 25(12): 1769-1771.
- [14] Kraft P, Drechsler C, Gunreben I, et al. Regulation of blood coagulation factors XI and XII in patients with acute and chronic cerebrovascular disease: a case-control study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(5): 337-343.
- [15] 李会琴.前列地尔注射液联合丁苯酞软胶囊治疗分水岭区脑梗死疗效研究 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(2): 120-121.