

丁苯酞软胶囊联合依达拉奉治疗神经功能障碍的疗效观察

田 博¹, 高 飞², 张舸洋³, 肖 敏^{1*}

1. 西安大兴医院 神经内科, 陕西 西安 710016

2. 西安市华山中心医院 超声影像科, 陕西 西安 710043

3. 旬邑县人民医院 神经内科, 陕西 咸阳 711300

摘要: 目的 探究丁苯酞软胶囊联合依达拉奉治疗神经功能障碍的临床疗效。方法 选择2017年1月—2019年1月于西安大兴医院神经内科接受治疗的98例神经功能障碍的患者为研究对象,按照随机数字表法将患者均分为对照组和观察组,每组各49例。对照组患者静滴依达拉奉注射液,应用剂量为30 mg/次,2次/d。观察组在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊,2粒/次,3次/d。两组患者治疗2周。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数及简易智能精神状态量表(MMSE)评分。结果 治疗后,观察组治疗总有效率为93.88%,对照组的总有效率为83.67%,两组对比差异存在统计学意义($P < 0.05$)。经治疗1周及2周后,两组患者NIHSS量表评分较治疗前显著下降($P < 0.05$),且观察组患者NIHSS评分显著均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者Barthel指数和MMSE量表评分均显著提升($P < 0.05$),且观察组患者Barthel指数及MMSE评分均显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 丁苯酞联合依达拉奉对于神经功能障碍有较好的治疗效果,能显著改善患者的神经功能和生活质量,且不良反应的发生率较低,值得进行临床推广。

关键词: 丁苯酞软胶囊; 依达拉奉; 神经功能障碍; 美国国立卫生研究院卒中量表; Barthel指数; 简易智能精神状态量表
中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2268-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.021

Clinical observation of Butylphthalide Soft Capsules combined with edaravone in treatment of neurological dysfunction

TIAN Bo¹, GAO Fei², ZHANG Geyang³, XIAO Min¹

1. Department of Neurology, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an 710016, China.

2. Department of Ultrasound Imaging, Huashan Central Hospital, Xi'an 710043, China.

3. Department of Neurology, Xunyi County People's Hospital, Xianyang 711300, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Butylphthalide Soft Capsules combined with edaravone in treatment of neurological dysfunction. **Methods** A total of 98 patients with neurological dysfunction who were treated in the Department of Neurology, Xi'an Daxing Hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the study subjects. According to the random number table method, the patients were divided into the control group and the observation group, with 49 patients in each group. Patients in the control group were iv administered with Edaravone Injection at doses of 30 mg/time, twice daily. Patients in the observation group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules on the basis of control group, two grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy in two groups was observed, and the NIHSS score, Barthel index, and MMSE score before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate was 93.88% in the observation group, and 83.67% in the control group, with statistically significant difference between two groups ($P < 0.05$). After one and two weeks of treatment, the NIHSS scale score in two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the NIHSS score in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Barthel index and MMSE scale score in two groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the Barthel index and MMSE score in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2020-03-25

第一作者: 田 博(1985—),男,陕西旬邑人,本科,主治医师,研究方向为脑血管病的诊疗。E-mail: yigerenfeideshijie@163.com

*通信作者: 肖 敏(1982—),女,陕西西安人,本科,主治医师,研究方向为TCD发泡试验。E-mail: 87898176@qq.com

Conclusion Butylphthalide combined with edaravone has a good therapeutic effect on neurological dysfunction, can significantly improve the neurological function and quality of life of patients, and the incidence of adverse reactions is low, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; edaravone; neurological dysfunction; NIHSS score; Barthel index; MMSE scale score

随着近些年我国交通事业及建筑业的不断发展,颅脑损伤的发病率也有逐年递增趋势,颅脑损伤是神经外科常见病及多发病,颅脑损伤可单独存在,也可与其他损伤同时存在,其类型包括脑干损伤、脑震荡、颅骨骨折等,此类疾病发病急、病情危,治疗难度较大^[1-2]。神经功能障碍是颅脑损伤常见并发症之一,颅脑外伤患者由于其脑血管受损,部分脑组织往往因为缺血或水肿而出现病理性改变,使其脑细胞出现不可逆性死亡,患者多会出现意识障碍、认知障碍、感觉障碍、行动障碍等现象,严重降低其生活质量^[3]。依达拉奉属于脑保护剂的一种,能够清除氧自由基,进而保护受损的脑组织^[4]。丁苯酞是临床上常用于治疗脑卒中的药物,具有较强的抗脑缺血功效^[5]。本研究探讨了丁苯酞联合依达拉奉对神经功能障碍的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月—2019年1月于西安大兴医院神经内科接受治疗的98例神经功能障碍的患者为研究对象。其中男性51例,女性47例;年龄31~62岁,平均年龄(43.18±3.16)岁。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合神经功能障碍的诊断标准^[6];(2)患者及家属清楚本次调研方法、过程、原理并签订知情同意书。(3)病历资料清楚齐全;(4)患者为首次发病。

排除标准:(1)对调研应用药物过敏者;(2)经检查发现由脑肿瘤、外伤等非血管因素引发脑卒中者;(3)合并精神疾患者。

剔除标准:(1)干预期间出现依从性差无法继续调研者;(2)主动要求离开者;(3)死亡病例。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者均分为对照组和观察组,每组各49例。对照组男性26例,女性23例;年龄32~62岁,平均年龄(43.26±3.26)岁。观察组男性25例,女性24例;年龄31~60岁,平均年龄(43.06±3.55)岁。两组患者的基本资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均接受相同前期干预,包括应用营养

脑细胞药物、改善微循环,同时给予抗高血压及控制血糖药物。对照组静滴依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字H20080056,规格30 mg/支,生产批号:20160601、20170612、20180807),应用剂量为30 mg/次,2次/d。观察组在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20050299,规格:0.1 g/粒,生产批号:20161119、20170103、20181031),2粒/次,3次/d。两组患者治疗2周,期间无病例脱落。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准^[7] 治愈:功能缺损评分减少91%~100%,病残程度为0级;显著进步:功能缺损评分减少46%~90%,病残程度为1~3级;进步:功能缺损评分减少18%~45%,病残程度为4~5级;无效:功能缺损评分减少17%左右,病残程度为6级;恶化:功能缺损评分减少或增多18%以上。

治疗总有效率=(治愈+显著进步+进步)/总例数

1.4.2 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 分别于治疗1周和2周后进行NIHSS评分,该量表共含3个维度,测评时间2 min,共15个项目,总分42分,患者得分>16分的死亡率较高,患者得分小于6分的恢复较好,得分为0~1分为正常,得分为1~4分为轻度神经缺损,得分为5~15分为中度神经缺损,得分为15~20分为中-重度神经缺损,得分为21~24分为重度神经缺损^[8]。

1.4.3 Barthel 指数及简易智能精神状态量表(MMSE)量表评分 Barthel指数量表共包括进食、洗澡、穿衣、控制大小便、上下楼梯等10项内容,满分为100分,得分≤40分为重度依赖,全部需要他人照看,41~60分为中度依赖,大部分需要他人照看,61~99分轻度依赖,少部分需要他人照看,100分为无需依赖,无需他人照看^[9];MMSE量表是临床上常用的智力状态及认知功能缺损程度评估量表,能够对受试者7个方面进行测试,包括时间定向、地点定向、语言即刻记忆等,满分30分,得分26分以上为正常^[10]。

1.4.4 不良反应发生率 记录两组患者在治疗期间的不良反应,如白细胞减少、胃肠道反应、皮疹等症的发生率,行对比分析。

1.5 统计学方法

用 SPSS 19.0 软件对采集的数据实施分析, 计数资料以百分比表示, 用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率比较

治疗后, 观察组治疗总有效率为 93.88%, 对照组的总有效率为 83.67%, 两组对比差异存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 量表评分比较

经治疗 1 周及 2 周后, 两组患者 NIHSS 量表评分较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 观察组患者 NIHSS 评分显著均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 Barthel 指数和 MMSE 量表评分比较

治疗后, 两组患者 Barthel 指数和 MMSE 量表评分均显著提升 ($P < 0.05$), 且观察组患者 Barthel 指数及 MMSE 评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较

在治疗期间, 观察组不良反应的发生率为 10.20%, 对照组不良反应的发生率为 8.16%, 两组患者对比差异不具有统计学意义, 见表 4。

3 讨论

神经功能障碍是一类好发于颅脑损伤或是脑梗死后的常见疾病, 具有治疗周期长、治疗难度大等特点, 会对患者正常生活学习造成较大的影响。

表 1 两组治疗有效率对比

Table 1 Comparison of treatment effect between two groups

组别	n/例	治愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	49	31	7	3	6	2	83.67
观察	49	36	8	2	2	1	93.88*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 NIHSS 量表评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NIHSS scale scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 量表评分		
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
对照	49	12.09 \pm 1.95	9.59 \pm 0.66*	5.62 \pm 0.63*
观察	49	12.32 \pm 1.62	6.51 \pm 0.51*#	3.56 \pm 1.21*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.05$

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

表 3 两组 Barthel 指数及 MMSE 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on Barthel index and MMSE scale scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Barthel 指数		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	54.96 \pm 6.98	82.61 \pm 3.65*	24.09 \pm 2.61	25.64 \pm 1.41*
观察	49	53.65 \pm 10.21	91.63 \pm 2.65*#	23.98 \pm 2.11	27.56 \pm 1.55*#

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 两组不良反应发生率对比

Table 4 Comparison of adverse reaction rates between two groups

组别	n/例	皮疹/例	胃肠道反应/例	白细胞减少/例	发生率/%
对照	49	2	1	1	8.16
观察	49	2	2	1	10.20

神经功能障碍的发生多与脑组织供血改变有关,如患者发生急性脑梗后,患者会发生两个病理生理过程:一是血管闭塞后导致的氧和葡萄糖供应不足,二是产能过程崩溃后细胞代谢产生改变,细胞膜出现分解,生成大量自由基对脑细胞及神经元细胞造成不可逆的损伤,进而使患者出现神经功能障碍^[11-12]。分析认为,神经功能障碍是继发于脑细胞缺血后常见的病变类型,当个体出现细胞缺血后,其线粒体会出现破损而产生大量的自由基,导致细胞膜变性,引起神经细胞、脑细胞的过氧化反应,导致细胞内代谢紊乱进而出现神经功能受损^[13]。近些年我国颅脑外伤及急性脑梗的发病率有逐年递增趋势,分析其原因与我国社会经济飞速发展及居民饮食生活方式发生改变有关,因而对神经功能障碍患者的治疗干预逐渐引起医务工作者的重视。

杨汉华等^[14]通过体外培养实验发现,神经元细胞在缺氧状态下会出现显著的功能改变,其特定基因的表达会被激活,发挥一定的清除自由基作用,以降低缺氧对神经元细胞的损伤。依达拉奉是一种新型的自由基清除药物,临床上主要被应用于改善急性脑梗死患者临床症状;顾群^[15]将74例老年急性脑梗死患者分组干预,发现应用依达拉奉的试验组患者干预后其肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白和白细胞介素-6水平均出现了明显降低,优于单纯保守治疗的对照组患者。研究认为,依达拉奉具有改善脑血管微循环的效果,应用于急性脑梗死患者能够加快神经元的修复与再生,促进神经轴突的生长,进而起到促进患者神经功能恢复的效果。

丁苯酞又名芹菜甲素,是我国自主研发的新药,临床上常用于改善脑卒中患者神经功能及预后,该药物能够从多方面作用于缺血缺氧的脑细胞,效果较好^[16]。谢昊霖等^[17]通过Meta分析指出,丁苯酞注射液能够显著改善急性脑缺血患者神经功能缺损情况,同时还能够提高患者生活能力,且安全性较高;李璞等^[18]则通过应用丁苯酞对50例急性脑梗死患者进行治疗发现,该药物可明显降低急性脑梗死患者血清超敏C反应蛋白及基质金属蛋白酶-9水平,对提高患者生活质量也具有积极意义。

本研究结果表明,观察组患者联合应用依达拉奉及丁苯酞的治疗总有效率是93.88%,比单纯应用依达拉奉进行治疗的对照组患者的总效率高,提示该药物在加快神经功能障碍患者恢复中具有积极作用。

本研究中观察组治疗总有效率高于对照组,分析其原因有如下几点:(1)依达拉奉能够改善缺血缺氧神经细胞代谢状况,抑制氧自由基的产生,避免过氧化过程对神经细胞的损伤,增强神经细胞的存活能力,同时该药物还具有相对分子质量小、亲脂性高等特点,应用起效较快;(2)丁苯酞则能够保护神经细胞线粒体功能,避免因线粒体破坏而产生神经细胞凋亡,也能够缓解因缺血缺氧引起的脑水肿症状,此外丁苯酞还能够抑制各类炎症因子的释放,减轻脑血管炎性反应,缓解因血管异常痉挛、通透性增加等带来的神经细胞凋亡。上述两种原因能够最大程度的缓解神经元细胞的凋亡,因而患者生活质量、神经功能等量表的评分要优于单独使用依达拉奉治疗的对照组患者。最后本研究还显示,联合应用丁苯酞和依达拉奉安全性较高,患者并未出现严重的不良反应,因而值得推荐。

综上所述,丁苯酞联合依达拉奉对于神经功能障碍有较好的治疗效果,能显著改善患者的神经功能和生活质量,且不良反应的发生率较低,值得进行临床推广。

参考文献

- [1] 章翔,费舟,王占祥,等. 重型颅脑损伤临床救治经验[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2003, 2(3): 203-207.
- [2] 段守勤. 国内国外颅脑损伤分类方案的比较[J]. 中华神经外科杂志, 1989(1): 72-73.
- [3] 孔冬梅. 颅脑损伤患者神经功能障碍的早期介入康复护理措施和效果[J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2015, 15(80): 227, 230.
- [4] 王蔚,印卫兵,柏建岭,等. 依达拉奉临床应用的安全性评价[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(7): 486-489.
- [5] 赵嘉,李玲,裴中,等. 丁苯酞对缺血性脑损伤作用的细胞靶点研究[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 119-125.
- [6] 陈海波,陈生弟,李淑华. 帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2013(1): 56-60.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议. 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.
- [8] Kwah L K, Diong J. National institutes of health stroke scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.
- [9] Martinsson L, Eksborg S. Activity Index-a complementary ADL scale to the Barthel Index in the acute stage in patients with severe stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 22(4): 231-239.

(下转第2334页)

- [37] 李兵胜, 龚伟, 李迎, 等. HPLC-MS/MS测定硫酸长春新碱热敏脂质体及其比格犬药动学初步研究 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(8): 705-708.
- [38] 陈彤, 侯世祥, 王永炎, 等. 复方硫酸长春新碱脂质体对乳腺癌荷瘤裸鼠的疗效与毒性 [J]. 生物医学工程学杂志, 2009, 26(1): 127-129.
- [39] Zhang J C, Xiao X, Zhu J M, et al. Lactoferrin- and RGD-commodified, temozolomide and vincristine-co-loaded nanostructured lipid carriers for gliomatosis cerebri combination therapy [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 3039-3051.
- [40] Wu M, Fan Y, Lv S, et al. Vincristine and temozolomide combined chemotherapy for the treatment of glioma: a comparison of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for dual drugs delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8): 2720-2725.
- [41] 姜英, 王晓敏, 王艳红, 等. 星点设计-效应面法优化转铁蛋白修饰粉防己碱与硫酸长春新碱脂质体的处方 [J]. 中国药房, 2015, 26(31): 4399-4401.
- [42] Zhang Y, Zhai M, Chen Z, et al. Dual-modified liposome codelivery of doxorubicin and vincristine improve targeting and therapeutic efficacy of glioma [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1045-1055.
- [43] 凌旭, 张良珂, 袁佩, 等. 载长春新碱微泡的体外释药性质研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1339-1341.
- [44] 何彦津, 林婷婷, 朱利民, 等. 长春新碱靶向缓释微球治疗鼠腺样囊性癌的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(9): 795-801.
- [45] 林婷婷, 何彦津, 朱利民, 等. 叶酸靶向长春新碱纳米微球对腺样囊性癌细胞活性的影响 [J]. 眼科新进展, 2010, 30(4): 41-46.
- [46] Tang Y, Zhao H, Yao J, et al. A doxorubicin and vincristine drug release system based on magnetic PLGA microspheres prepared by coaxial electrospray [J]. *J Mater Sci*, 2019, 54(13): 9689-9706.
- [47] Ozeki T, Kaneko D, Hashizawa K, et al. Improvement of survival in C6 rat glioma model by a sustained drug release from localized PLGA microspheres in a thermoreversible hydrogel [J]. *Int J Pharm*, 2012, 427(2): 299-304.

(上接第2271页)

- [10] Dick J P, Guiloff R J, Stewart A, et al. Mini-mental state examination in neurological patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47(5): 496-499.
- [11] 周虎传, 田洪, 张玉波, 等. 急性脑梗死机械溶栓的研究现状 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(6): 469-472.
- [12] 李峰, 姚志彬, 谢瑶, 等. 从缺血的病理生化改变探讨神经元损伤的机理 [J]. 卒中与神经疾病, 1999, 6(4): 205-207.
- [13] 康静琼, 朱遂强, 阮旭中. 神经系统变性疾病与线粒体功能障碍 [J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(1): 40-42.
- [14] 杨汉华, 马海然, 肖丹萍. 体外培养神经元缺氧时细胞红蛋白基因表达的变化 [J]. 中国临床新医学, 2016, 9(1): 10-13.
- [15] 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.
- [16] 王凌飞, 张雪竹, 聂坤. 丁苯酞软胶囊治疗血管性认知障碍的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 615-620.
- [17] 谢昊霖, 王莉梅, 韩铭, 等. 丁苯酞注射液对急性缺血性脑梗死患者神经功能影响的Meta分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(7): 492-498.
- [18] 李璞, 陈宁. 丁苯酞剂量差异辅助神经节苷脂对急性脑梗死患者神经功能损伤及生活质量的影响 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(18): 2836-2838.