

舍曲林联合丁苯酞对患者认知及血清指标的影响

王金良, 巫碧佳, 区腾飞, 王 鹏, 张 俊, 廖龙光

佛山市第二人民医院神经内科, 广东 佛山 528000

摘要: **目的** 探究舍曲林联合丁苯酞在改善急性脑梗死患者认知功能及对其血清指标的影响。**方法** 选取2015年1月—2017年1月于佛山市第二人民医院进行治疗的75例急性脑梗死患者为研究对象,按照随机数字表法将其分为联合组(36例)与对照组(39例),其中对照组在常规治疗的基础上使用丁苯酞软胶囊进行治疗,联合组在对照组基础上加用舍曲林,两组患者治疗时间均为4周。治疗结束后对两组的治疗有效率进行评估对比,并对两组的血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平进行检测,使用美国国立卫生研究院神经功能缺损量表(NIHSS)对两组患者治疗前后的神经缺损情况进行评定,使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对两组患者治疗前后的认知功能进行评定。**结果** 联合组治疗有效率为91.67%,高于对照组的64.10%,对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前VEGF、IL-6、TNF- α 水平对比差异不具有统计学意义;治疗后,两组VEGF水平均升高,IL-6、TNF- α 水平均降低,组内差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后联合组VEGF水平高于对照组,IL-6、TNF- α 水平低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组NIHSS、MoCA评分差异不具有统计学意义;治疗后两组NIHSS评分均降低,MoCA评分均升高,组内差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后联合组NIHSS评分低于对照组,MoCA评分高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 舍曲林联合丁苯酞用于急性脑梗死的治疗,能够提高患者治疗后的认知功能,可能与影响急性脑梗死患者的血清因子水平有关。

关键词: 丁苯酞;舍曲林;急性脑梗死;认知障碍;血清指标

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)01-0135-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.022

Effect of butylphthalide combined with sertraline on cognition and serum indices in patients

WANG Jinliang, WU Bijia, QU Tengfei, WANG Peng, ZHANG Jun, LIAO Longguang

Neurology Department, The Second Hospital of Foshan City, Foshan 528000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of butylphenol combined with sertraline on improving cognitive function and serum indexes in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Seventy-five patients with cerebral infarction who were treated in our hospital from January 2015 to January 2017 were selected as experimental subjects and divided into combination group (36 cases) and control group (39 cases) according to the random number table method. The control group was treated with butylphenol on the basis of routine treatment. The combination group was given sertraline on the basis of the control group. The treatment time of both groups was 4 weeks. After the intervention, the treatment efficiency was evaluated. The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups were measured by using the National Institutes of Health, The NIHSS was used to assess the neurological deficits in both groups before and after treatment. Finally, the Cognitive Function before and after treatment in both groups was assessed by using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). **Results** The effective rate of combination group was 91.67, which was higher than that of control group (64.10%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of VEGF, IL-6 and TNF- α ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the NIHSS and MoCA scores between the two groups before treatment ($P < 0.05$), the level of VEGF in the combination group was significantly higher than that in the control group, the levels of IL-6 and TNF- α were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of NIHSS in the combination group were lower than those in the control group after treatment, and the MoCA score was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Butylphthalide combined with

收稿日期: 2018-06-29

第一作者: 王金良(1970—),男,硕士,主任医师,研究方向为脑血管病、头痛。E-mail: wangjinliang_1970@medhos2017.com

sertraline in patients with cerebral infarction can significantly improve their cognitive function, while improving their serum factor levels.

Key words: butylphenol; sertraline; cognition; serum index

脑梗死又称缺血性卒中,原因复杂,该病的发病机制为脑部血管出现闭塞或狭窄,导致脑部血液供应不足,进而引发脑组织坏死。流行病学显示,我国脑梗死发病率约以每年8.7%的速率呈现持续上升趋势^[1-2],同时有学者的研究指出,随着年龄的增长,脑梗死发病率呈现快速增加现象,55岁以上人群每10年发病率就会上升一倍^[3-4],现阶段我国人口老龄化的趋势越来越明显,可以预见的是,未来脑梗死可能会成为制约我国社会和经济发展的的重要因素。脑梗死具有发病急、预后差、病情危、致残率高等特点,最新的研究表明,卒中后认知障碍的总患病率高达80%,因此如何降低卒中后的认知功能损害成为目前的研究热点^[5]。本文作者通过研究发现,舍曲林与丁苯酞联合用于急性脑梗死患者治疗,能够显著降低急性脑梗死后认知损害,同时改善其血清炎症因子的水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2017年1月于佛山市第二人民医院进行治疗的75例急性脑梗死患者为研究对象,按照随机数字表法将其分为联合组与对照组,联合组36例患者中男性20例,女性16例,年龄46~64岁,平均年龄(51.32±3.68)岁,对照组39例患者中男性20例,女性19例,年龄45~63岁,平均年龄(50.96±4.06)岁,两组患者一般资料如性别、年龄等对比差异不具有统计学意义,具有可比性。

纳入标准:(1)符合1995年第四届脑血管病学术会议制定的急性脑梗死的诊断标准^[6];(2)患者经头颅CT或MRI检查确诊;(3)患者意识清醒,并配合研究;(4)病历资料齐全者;(5)患者及其家属对该研究过程、方法清晰并签署知情同意书。

排除标准:(1)合并严重精神障碍;(2)合并其他严重器质性疾病,如冠心病、肾衰竭等;(3)脑卒中后失去言语能力或活动能力者;(4)合并严重肝肾功能障碍者;(5)对治疗用药物过敏者;(6)近期出现全身炎症且进行治疗的患者;(7)近期服用激素类药物者;(8)1个月内进行外科手术者;(9)有免疫性疾病或使用免疫抑制剂者;(10)认知功能干预前出现障碍者;(10)干预过程中死亡病例;(11)患者或其家属要求停止干预者。

1.2 方法

两组患者入院后治疗措施一致,包括控制血压、积极抗栓治疗、控制血糖、调节血脂、饮食干预、运动指导等,对照组患者在常规治疗的基础上服用丁苯酞软胶囊(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:118151033、118161249),使用剂量为0.2 g/次,3次/d,治疗时间为4周;联合组患者在对照组基础上加盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限公司,国药准字H10980141,规格50 mg/片,生产批号:L80706、N60016),服用剂量为50 mg/次,1次/d,治疗时间为4周。

治疗后对两组治疗有效率进行评定,并对治疗前后两组患者的血管内皮生长因子(VEGF)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平水平进行测量及治疗前后两组神经功能缺损量表(NIHSS)及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分进行评测。

1.3 观察指标及评测标准

1.3.1 治疗有效率 将治疗效果分为显效、有效及无效3个层次,其中显效为治疗后患者临床症状基本消失,神经功能及认知功能基本恢复正常,能够生活自理;有效是指治疗后患者临床症状有好转,神经功能及认知功能得到改善,生活基本自理;无效是指治疗后临床症状无好转甚至加重,其他指标也无任何好转迹象。

治疗有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 血清因子水平 所有患者于入院第二天及治疗结束后清晨空腹静脉血5 mL,经离心机离心后,取上层清液,置于-70℃条件下保存待检,所有研究对象血样采集完毕后统一使用酶联免疫法(ELISA法)对其进行血清VEGF、IL-6、TNF- α 水平的测量,使用试剂盒为上海酶联生物制造,操作严格按照说明进行。

1.3.3 认知功能 认知功能的评估选用NIHSS及MoCA量表进行评估,其中NIHSS评分是由美国国立卫生研究院制定的能够对脑卒中神经损伤程度进行测量的量表,该量表共包含15个项目,共有3个维度,评测时间为2 min,总分为42分,得分>16分的患者死亡率较高,小于6分的患者恢复较好,其中0~1分为正常,1~4分为轻度卒中,5~15分为

中度卒中, 15~20分为中-重度卒中, 21~24分为重度卒中^[7]; MoCA量表为临床上常用的能够对脑卒中患者进行认知评估的量表, 该量表共包含8个项目, 总分30分, 患者如得分 ≥ 26 分, 即为认知功能正常, 得分越高代表认知功能越好^[8]。

1.4 统计学方法

应用SPSS13.0统计软件进行, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗有效率

联合组治疗有效率为91.67%, 高于对照组的64.10%, 对比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组治疗有效率对比

Table 1 Comparison on effective rate of treatment between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	39	3	22	14	64.10
联合	36	7	26	3	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 血清因子水平

两组治疗前VEGF、IL-6、TNF- α 水平对比差异不具有统计学意义; 治疗后, 两组VEGF水平均升高, IL-6、TNF- α 水平均降低, 组内差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后联合组VEGF水平高于对照

组, IL-6、TNF- α 水平低于对照组, 对比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 认知功能

治疗前两组NIHSS、MoCA评分差异不具有统计学意义; 治疗后两组NIHSS评分均降低, MoCA评分均升高, 组内差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后联合组NIHSS评分低于对照组, MoCA评分高于对照组, 对比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

3 讨论

近些年, 生活方式和饮食结构的改变使心脑血管疾病的发病率呈现快速增长趋势, 研究显示, 心脑血管疾病已经成为世界上多数国家的首位死亡原因, 据世界卫生组织数据报道, 仅2008年, 死于心血管疾病的人数就高达1 730万人, 约占全球当年全部死亡人数的30%, 而我国的心脑血管防病形势也不容乐观, 据中国心血管疾病报告宣布, 2013年我国心脑血管疾病患者已有2.9亿人, 预计每年死于心脑血管疾病的人数约为350万人, 成为我国居民死亡的头号杀手^[9]。脑梗死是心脑血管中最为常见的疾病, 该病具有发病率高、致残率高、死亡率高等特点, 患者常遗有言语障碍、肢体瘫痪等症状, 卒中后认知障碍(Post-stroke cognitive impairment, PSCI)作为卒中后常见的功能障碍, 已成为当前国际卒中研究和干预的热点。

丁苯酞是临床上常用于治疗轻、中度缺血性脑卒中的药物, 学者李延可等^[10]对丁苯酞治疗脑卒中的作用机制进行了研究, 该学者认为, 脑卒中发生

表2 两组血清因子水平对比

Table 2 Comparison on serum levels between two groups

组别	n/例	VEGF/(ng·mL ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	241.79 $\pm$ 31.09	316.26 $\pm$ 56.41*	64.96 $\pm$ 11.26	51.27 $\pm$ 8.22*	189.36 $\pm$ 22.21	143.21 $\pm$ 20.16*
联合	36	235.36 $\pm$ 26.68	418.35 $\pm$ 43.28**	65.23 $\pm$ 10.27	41.37 $\pm$ 9.65**	196.54 $\pm$ 20.14	113.67 $\pm$ 12.06**

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 两组干预前后认知功能对比

Table 3 Comparison on cognitive function before and after intervention between two groups

组别	例数	NIHSS评分		MoCA评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	11.96 $\pm$ 3.11	9.26 $\pm$ 1.02*	23.67 $\pm$ 2.97	27.12 $\pm$ 1.67*
联合	36	12.36 $\pm$ 2.26	5.39 $\pm$ 1.27**	22.06 $\pm$ 3.21	29.06 $\pm$ 2.16**

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

时,患者的脑血管会首先发生微循环障碍,然后出现能量耗竭,代谢失调,而丁苯酞可以通过增加机体一氧化氮的释放来增加脑血流量,同时丁苯酞还具有抑制血小板聚集的效果,对于预防血栓具有积极作用,能够预防脑卒中的复发;学者 Gyurak 等^[11]也指出,线粒体在维持细胞完整形态中具有较为重要的意义,当患者发生脑卒中时,其神经细胞的线粒体会出现损伤,进而引发神经细胞损伤,而丁苯酞能够通过调节影响线粒体凋亡的细胞凋亡因子,进而达到保护神经细胞的作用;学者张丽娜等^[12]对丁苯酞改善脑卒中患者神经功能方面的作用进行了探究,结果显示,经丁苯酞治疗的患者简易智能状态量表评分显著升高,该学者分析认为,丁苯酞具有抗血小板聚集、保护线粒体、降低氧自由基的作用,因而能够显著改善患者认知功能。舍曲林在临床上常被用于改善抑郁症,学者高国祥等^[13]通过对 150 例脑卒中患者的研究发现,早期应用舍曲林能够改善脑卒中患者抑郁、焦虑状态,同时能够提高其认知功能,该学者分析认为,脑卒中患者其 5-羟色胺、多巴胺水平明显下降,会直接诱发其认知功能损伤,而舍曲林能够属于 5-羟色胺再摄取抑制剂,能够通过提高机体 5-羟色胺水平达到改善其焦虑抑郁状态,同时提高其认知功能的作用。

现阶段的多项研究指出,炎症反应在脑卒中的发生中起到重要作用,炎症因子的水平与脑卒中的病情具有直接关系,学者秦德友等^[14]通过对 60 例脑卒中患者按照病情进行分组的方式发现,重型组患者随着病情的发展,其血清内 IL-6、CRP 水平出现显著上升,这些患者的治疗结果往往较差,而一些 IL-6 水平出现显著降低的患者,其预后往往较好,该学者分析认为急性炎症反应在脑梗死病程发展中起到重要作用,而血清因子 IL-6 的水平往往能够提示机体内炎症反应的严重程度,故而对脑卒中的病程发展具有一定预测作用;学者 Rosenblat 等^[15]通过对 58 例脑卒中患者的连续监测发现,脑卒中患者病情变化与其体内 TNF- α 的水平存在正相关联系,即病情恶化患者其血清 TNF- α 水平出现上升,该学者分析认为 TNF- α 能够介导大鼠脑血栓的发生,因而在脑卒中的发病过程中起到一定促进作用;学者王翠兰等^[16]通过对 120 例脑卒中患者的动态研究发现,随着患者病情的发展,其血清 VEGF 会出现动态变化,具体来说就是 VEGF 水平随着患者病情的好转而出现上升,该学者分析认为 VEGF 是能够介导新血管形成的重要物质,在肿瘤行程中起到重要作用,故

而机体 VEGF 水平的上升多提示患者脑部血管正在进行修复,病情多出现好转。

本研究结果显示,联合治疗的联合组患者其治疗后认知功能评分高于对照组患者,VEGF 水平高于对照组,IL-6 及 TNF- α 水平低于对照组,丁苯酞一方面能够改善急性脑梗死后的微循环,降低脑缺血状态,另一方面该药能够通过降低氧自由基及线粒体凋亡因子水平来达到保护神经细胞的作用,而舍曲林能够提高机体 5-羟色胺的水平,有效改善脑卒中患者抑郁状态,有助于加快其认知功能恢复,两者联合应用的方式效果较为显著。

综上,舍曲林联合丁苯酞用于急性脑梗死的治疗,能够提高患者治疗后的认知功能,可能与影响急性脑梗死患者的血清因子水平有关。

参考文献

- [1] 刘瑛娜,詹一,章华米,等. 出血性和缺血性脑卒中发病情况分析 [J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(3): 238-239.
- [2] Bong J B, Kang H G, Choo I S. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion [J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(3): 510-511.
- [3] Xu X H, Li C S, Wan T, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single-center study [J]. World Neurosurgery, 2017, 101: 155-160.
- [4] 刘丽霞,周盛年,张晓,等. 年龄老化对缺血性脑卒中发生发展和恢复的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 417-420.
- [5] Dong X L, Xu S J, Zhang L, et al. Serum resistin levels may contribute to an increased risk of acute cerebral infarction [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(3): 1919-1926.
- [6] 张作念,王志晔,顾伟,等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(10): 1375-1377.
- [7] 郭海燕,童晨光,张晓晖,等. 急性脑梗死中医证型与 NIHSS 评分关系的研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(2): 167.
- [8] 张昀赞,陈季志,牛艳芳,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对脑梗死患者认知功能的影响 [J]. 浙江医学, 2017, 39(8): 628-630.
- [9] Fenn A M, Skendzelas J P, Moussa D N, et al. Methylene blue attenuates traumatic brain injury-associated neuroinflammation and acute depressive-like behavior in mice [J]. J Neurotrauma, 2015, 32(2): 127-138.
- [10] 李延可,刘宁,陈江君. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中的作用及机制研究 [J]. 中国医药导刊, 2012, 14(2): 254-

- 255, 231.
- [11] Gyurak A, Patenaude B, Korgaonkar M S, et al. Frontoparietal activation during response inhibition predicts remission to antidepressants in patients with major depression [J]. Biological Psychiatry, 2016, 79(4): 274-281.
- [12] 张丽娜, 安中平. 丁苯酞注射液对急性缺血性脑卒中患者认知功能的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(4): 51-52.
- [13] 高国祥, 王静冉, 孙胜. 早期应用舍曲林治疗对脑卒中后焦虑抑郁障碍和认知功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(27): 3027-3029.
- [14] 秦德友, 康俊玲, 程超, 等. 急性脑梗死患者血清 IL-6、IL-8、CRP 水平变化及临床意义 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(3): 39-42.
- [15] Rosenblat J D, Kakar R, McIntyre R S. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. IJNPPY, 2016, 19(2): pyv082.
- [16] 王翠兰, 石秋艳, 孙原, 等. 急性脑梗死患者血清 VEGF 与 bFGF 水平的动态变化 [J]. 中风与神经疾病, 2014, 31(4): 292-294.