

丁苯酞注射液对急性大脑中动脉供血区卒中患者的疗效及对脑血管CO₂反应性的影响

辛 茹, 刘朝峰

河南大学附属南阳南石医院神经内科, 河南 南阳 473000

摘 要: **目的** 探讨丁苯酞注射液对急性大脑中动脉供血区卒中患者的疗效及对脑血管CO₂反应性(CO₂R)的影响。**方法** 选择2014年1月—2017年8月在河南大学附属南阳南石医院神经内科诊治的119例急性大脑中动脉供血区卒中患者, 根据治疗方法的不同分为观察组69例与对照组50例。对照组采用常规药物治疗, 观察组在对照组基础上联合丁苯酞注射液治疗, 两组治疗观察28 d。比较两组临床疗效、简明智力状态检查量表(MMSE)评分、脑梗死体积及脑血管CO₂R变化情况。**结果** 观察组的总有效率为99.55%, 显著高于对照组的88.00% ($P < 0.05$)。治疗后两组的脑梗死体积都较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后的MMSE评分都显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组的屏气指数都显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞注射液在急性大脑中动脉供血区卒中患者中的应用能改善脑血管CO₂R状况, 提高治疗效果与缩小脑梗死体积, 促进认知功能的恢复。

关键词: 丁苯酞注射液; 急性大脑中动脉供血区卒中; 脑血管CO₂反应性; 认知功能

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)04-0689-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.017

Effect of Butylphthalide Injection on CO₂ responsiveness of cerebral vessels in patients with acute middle cerebral artery blood supply area stroke

XIN Ru, LIU Chaofeng

Neurology Department, Nanyang Nanshi Hospital, Affiliated to Henan University, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of butylphthalide Injection on cerebral vascular CO₂ reaction (CO₂R) in patients with acute middle cerebral artery blood supply area stroke. **Methods** From January 2014 to August 2017, 119 patients with acute middle cerebral artery blood supply area stroke were selected and were divided into the 69 patients in the observation group and the 50 patients of the control group according to the different treatment methods, the control group were treated with conventional drugs, the observation group were treated with Butylphthalide Injection on the basis of the control group, and the two groups were treated with 28 d. The changes of CO₂R in cerebral vessels were recorded. **Results** All the patients were completed the treatment. The total effective rates of the observation group and the control group were 92.8% and 60%, respectively, and the observation group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the volume of cerebral infarction in the two groups were decreased significantly ($P < 0.05$), and the decreased values in the observation group were significantly more than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE scores of the two groups were significantly higher than those before treatment, and the score of the observation group were also higher than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the breath holding index of the observation group and the control group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were also higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of Butylphthalide Injection in stroke patients with acute middle cerebral artery blood supply area stroke can improve the status of cerebral vascular CO₂R, improve the therapeutic effect and reduce the volume of cerebral infarction, and promote the recovery of cognitive function.

Key words: Butylphthalide Injection; acute middle cerebral artery blood supply area stroke; Cerebrovascular CO₂ responsiveness; cognitive function

收稿日期: 2018-12-28

第一作者: 辛 茹(1981—), 女, 河南南阳人, 本科, 主治医师, 研究方向为神经内科。Tel: 15893547201 E-mail: xinru_8107@163.com

脑血管病是临床上的常见疾病,多数为脑卒中,其中急性大脑中动脉供血区卒中患者的死亡率比较高,需要进行急诊治疗^[1]。不过急性大脑中动脉供血区卒中的病灶中心由中心坏死区及周围的缺血半暗带组成,如果血流迅速恢复能恢复神经细胞功能与改善脑代谢,从而带来了临床治疗的基础^[2-3]。传统对于大脑中动脉供血区卒中的治疗多采用溶栓治疗,能降低患者的死亡率,但是存在再灌注损伤、颅内出血等风险^[4-5]。丁苯酞注射液的主要成分为消旋丁基苯酞,具有缩小脑梗死面积、保护线粒体、重构微循环、增加缺血区灌注等多种功能^[6]。丁苯酞在脑卒中患者中的应用能改善急性期神经功能,可影响花生四烯酸的代谢,抑制血小板聚集,减轻脑水肿,达到最大程度的恢复神经功能的目的^[7-8]。脑血管 CO₂ 反应性(carbon dioxide reactivity, CO₂R)是指脑动脉随 CO₂ 分压水平的变化代偿性扩张或收缩,来维持脑血流相对稳定所需要的能力^[9]。其与脑卒中的发生、复发以及卒中预后密切相关,是反映脑血管调节潜力与衡量脑血管储

备能力的重要指标^[10]。有研究表明具有改善血管平滑肌舒缩功能、促进侧支循环开放、促进小血管再生的药物对 CO₂R 也具有改善作用^[11]。本文具体探讨了丁苯酞注射液对急性大脑中动脉供血区卒中患者 CO₂R 的影响,以分析丁苯酞的作用机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2014年1月—2017年8月在河南大学附属南阳南石医院神经内科诊治的119例急性大脑中动脉供血区卒中患者,纳入标准:均为首次发病,发病时间<24 h;符合大脑中动脉供血区卒中的诊断标准,并经头颅CT或MRI证实;本研究得到医院伦理委员会的批准,患者签署知情同意书。排除标准:临床资料不齐全患者;严重心、肺、肝、肾功能障碍、意识障碍患者;有严重出血倾向的患者;明确有内动静脉畸形以及其他可能对血流速度造成明显影响的患者;无法独立完成服药及认知功能量表评定者。随机将其分为69例的观察组和50例的对照组,两组间基础资料经统计学比较,无差异。见表1。

表1 一般资料对比

Table 1 Comparison on general data

组别	n/例	体质量指数/(kg·m ⁻²)	年龄/岁	发病到入院时间/h	性别/例		合并疾病/例		
					男	女	糖尿病	高血脂	高血压
对照	50	22.10±2.94	58.13±2.89	5.34±1.22	28	22	15	11	9
观察	69	22.19±3.16	58.33±3.92	5.23±1.48	39	30	18	12	14

1.2 治疗方法

对照组采用常规药物,给予抗血小板聚集、脑保护、活血化瘀、清除自由基等防治药物。

观察组在对照组基础上联合丁苯酞注射液,静脉滴注丁苯酞注射液(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20100041,规格100 mL:25 mg:0.9 g/瓶,批号:201422422、201530519、201610305、201741131),2次/d,每次25 mg(100 mL),每次滴注时间为60 min,治疗观察28 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评定标准 痊愈:病残程度为0级,神经功能缺损(NIHSS)评分减少91%~100%;显著进步:病残程度为1~3级,NIHSS评分减少46%~90%;进步:NIHSS评分减少18%~45%;无变化:未达到上述标准甚或恶化。

总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/本组例数

1.3.2 MMSE评分 采用简明智力状态检查(Mini-mental State Examination, MMSE)量表于治疗前后

进行评分,分数越高,智力状况越好。

1.3.3 脑梗死体积测定 测定与记录两组患者治疗前后的脑梗死体积。

1.3.4 CO₂R测定 所有患者在治疗前后进行CO₂面罩呼吸试验,采用德国DWL公司生产的Multi-Dop TCD检测仪,传感器孔连接CO₂传感器,患者呼吸气体均经导气管与大气相通,吸入高浓度CO₂气体,记录屏气指数的变化情况。所有患者的CO₂R均由同一组有经验的TCD医师完成。

1.4 统计方法

选择SPSS22.00软件,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 经 t 检验,计数数据(%)经 χ^2 分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 总有效率对比

观察组的总有效率为99.55%,显著高于对照组的88.00%($P<0.05$)。见表2。

2.2 梗死体积对比

治疗后两组的脑梗死体积都显著下降($P<$

0.05), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表3。

2.3 MMSE 评分对比

治疗后两组的MMSE评分都显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表4。

表2 两组总有效率比较

Table 2 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	50	10	20	14	6	88.00
观察	69	59	5	4	1	98.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 脑梗死体积对比

Table 3 Comparison on volume of cerebral infarction

组别	n/例	梗死体积/ cm^3	
		治疗前	治疗后
对照	50	5.29 $\pm$ 1.22	3.28 $\pm$ 1.22*
观察	69	5.33 $\pm$ 1.48	2.44 $\pm$ 1.84*

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 MMSE 评分对比

Table 4 Comparison on MMSE scores

组别	n/例	MMSE 评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	10.29 $\pm$ 3.19	15.92 $\pm$ 2.41*
观察	69	10.48 $\pm$ 2.81	20.48 $\pm$ 3.11*

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

2.4 屏气指数变化对比

治疗后两组的屏气指数都显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

随着我国人口年龄的增长, 我国脑卒中的发病率也有显著攀升。其中急性大脑中动脉供血区卒中的病情进展快, 可在发病数小时内出现神经功能恶化, 属于难治性脑血管病的一种^[12]。现代研究表明急性大脑中动脉供血区卒中的发生主要原因是

表5 屏气指数变化对比

Table 5 Comparison of breath-hold index

组别	n/例	CO ₂ R 屏气指数	
		治疗前	治疗后
对照	50	0.85 $\pm$ 0.44	1.34 $\pm$ 0.41*
观察	69	0.82 $\pm$ 0.55	1.83 $\pm$ 0.32*

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

大脑中动脉伴有颈动脉粥样硬化造成的, 动脉内皮细胞损伤、炎症反应、脂质代谢异常在其发病中起重要作用^[13-14]。

随着医学技术与药物技术的发展, 急性大脑中动脉供血区卒中患者的死亡率显著下降, 但是致残率一直无显著降低^[15]。丁苯酞注射液最早由南方水芹菜籽中提取, 主要活性成分为丁基苯酞。其能阻断脑损害多个病理环节, 能改善缺血缺氧性脑损伤, 逆转梗死缺血期线粒体膜的流动性, 改善缺血再灌注引起的线粒体肿胀^[16]。本研究结果显示观察组的总有效率 99.55% 显著高于对照组 88.00% ($P < 0.05$); 治疗后两组的脑梗死体积都显著下降 ($P < 0.05$), 观察组的下降情况显著多于对照组 ($P < 0.05$)。从机制上分析, 丁苯酞可使神经细胞凋亡过程减弱或停止, 阻止梗死面积的扩大; 其也能完全抑制有低氧低糖引起的神经细胞损伤, 能降低神经细胞凋亡百分率与形态学改变^[17]。

在急性大脑中动脉供血区卒中患者遗留的各种功能障碍中, 认知功能障碍备受重视^[18]。有研究显示其中高达 60% 的卒中患者存在不同程度的认知损害, 约有 30% 的患者会发展成明确的痴呆, 预后较差^[19]。丁苯酞可调节脑缺血缺氧状态下脑组织的能量代谢, 具有增加缺血区局部脑组织血流量等作用, 有利于促进脑缺血后认知功能神经细胞功能恢复^[20]。本研究显示两组治疗后的MMSE评分都高于治疗前, 且观察组更为显著 ($P < 0.05$), 表明丁苯酞的应用能改善患者的认知功能。

脑血管所具有的自动调节能力, 是维持正常脑血流量的重要生理调节机制。脑血管 CO₂R 属于二级血流动力学代偿的范畴, 其是反映脑血管储备功能的重要指标^[21-22]。本研究显示治疗后观察组的屏气指数显著高于对照组 ($P < 0.05$)。从机制上分析, 丁苯酞可以恢复缺血区软脑膜阻力血管管径, 能促进梗死灶及其周围血管新生, 增加脑血流, 启动血管内皮生长因子基因的表达, 减少对血管内皮细胞

的损害,从而解除阻力血管的痉挛,扩张血管,改善脑血管CO₂R状况^[23]。

综上所述,丁苯酞注射液在急性大脑中动脉供血区卒中患者中的应用能改善脑血管CO₂R状况,提高治疗效果与缩小脑梗死体积,促进认知功能的恢复。

参考文献

- [1] Wang Y, Qi W, Zhang L, et al. The novel targets of DL-3-n-butylphthalide predicted by similarity ensemble approach in combination with molecular docking study [J]. Quant Imaging Med Surg, 2017, 7(5): 532-536.
- [2] Liu R Z, Fan C X, Zhang Z L, et al. Effects of DL-3-n-butylphthalide on cerebral ischemia infarction in rat model by mass spectrometry imaging [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): E2451.
- [3] 丁笑笑, 石进, 马璐娜. 单侧大脑中动脉狭窄患者脑血管储备力的评估 [J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(2): 188-190.
- [4] Tang S C, Luo C J, Zhang K H, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum VEGF and bFGF levels in acute cerebral infarction [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4431-4436.
- [5] Tian Z, Wang J, Wang Y, et al. Effects of butylphthalide on cognitive decline in diabetic rats [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 9131-9136.
- [6] Li J, Xu S F, Peng Y, et al. Conversion and pharmacokinetics profiles of a novel pro-drug of 3-n-butylphthalide, potassium 2-(1-hydroxypentyl)- benzoate, in rats and dogs [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(2): 275-285.
- [7] Xiong Z, Lu W, Zhu L, et al. DL-3-n-butylphthalide treatment enhances hemodynamics and ameliorates memory deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion [J]. Front Aging Neurosci, 2017, 26(9): 238.
- [8] 郭晓敏, 陈瑞莉, 李鹏, 等. MCA供血区急性脑梗死SWI图像与脑血管反应性的相关性 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(28): 5479-5482.
- [9] Zhang C, Zhao S, Zang Y, et al. The efficacy and safety of DL-3n-butylphthalide on progressive cerebral infarction: A randomized controlled STROBE study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(30): e7257.
- [10] Tian X, He W, Yang R, et al. DL-3-n-butylphthalide protects the heart against ischemic injury and H9c2 cardiomyoblasts against oxidative stress: involvement of mitochondrial function and biogenesis [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 38.
- [11] Sun Y, Cheng X, Wang H, et al. dl-3-n-butylphthalide promotes neuroplasticity and motor recovery in stroke rats [J]. Behav Brain Res, 2017, 30(329): 67-74.
- [12] 韩献军, 黄红莉, 单树崇. 磁敏感加权成像毛刷征与急性缺血性卒中患者血管反应性的关系 [J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 22(2): 99-104.
- [13] Li J, Wang X L, Wang A P, et al. Toxicokinetics and toxicity of potassium 2-(1-hydroxypentyl)- benzoate in beagle dogs [J]. J Asian Nat Prod Res, 2017, 19(4): 388-401.
- [14] Zhao Y, Lee J H, Chen D, et al. DL-3-n-butylphthalide induced neuroprotection, regenerative repair, functional recovery and psychological benefits following traumatic brain injury in mice [J]. Neurochem Int, 2017, 12(111): 82-92.
- [15] 高宇海, 石进, 张英谦, 等. 症状性大脑中动脉狭窄患者支架置入术对脑血管反应性的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(2): 126-129.
- [16] Xiang W, Xue H, Wang B, et al. Efficacy of N-butylphthalide and hyperbaric oxygen therapy on cognitive dysfunction in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. Med Sci Monit, 2017, 29(23): 1501-1506.
- [17] 王春艺, 李刚, 王军, 等. 脑血管二氧化碳反应性研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(18): 1470-1472.
- [18] Wang X L, Wang Z Y, Ling J J, et al. Synthesis and biological evaluation of nitric oxide (NO) - hydrogen sulfide (H₂S) releasing derivatives of (S) - 3-n-butylphthalide as potential antiplatelet agents [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(12): 946-953.
- [19] 袁端华, 林小慧, 蒋丽丽, 等. 颈内动脉狭窄患者的CO₂反应性、脑电图及血清CRP研究 [J]. 现代电生理学杂志, 2017, 24(1): 7-11, 14.
- [20] Yan H, Yan Z, Niu X, et al. DL-3-n-butylphthalide can improve the cognitive function of patients with acute ischemic stroke: a prospective intervention study [J]. Neurol Res, 2017, 39(4): 337-343.
- [21] 郑进, 石进, 陈大伟, 等. 颈动脉支架植入术对颈内动脉狭窄患者脑血流量及脑血管反应性的影响 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(8): 816-820.
- [22] Chen X, Wang K. The fate of medications evaluated for ischemic stroke pharmacotherapy over the period 1995-2015 [J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(6): 522-530.
- [23] Zhang P, Guo Z F, Xu Y M, et al. N-Butylphthalide (NBP) ameliorated cerebral ischemia reperfusion-induced brain injury via HGF-regulated TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 10(83): 658-666.