

丁苯酞联合依达拉奉治疗通过降低颈动脉内膜中膜厚度改善老年急性脑梗死患者神经功能

陈海云, 何超明

(海南省第三人民医院, 海南省三亚市 572000)

[关键词] 丁苯酞; 急性脑梗死; 内膜中膜厚度; 神经功能

[摘要] **目的** 探讨丁苯酞联合依达拉奉治疗对老年急性脑梗死患者颈动脉内膜中膜厚度和神经功能的影响。**方法** 纳入 2014 年 1 月至 2016 年 3 月在我院神经内科收治的老年急性脑梗死患者 92 例, 随机分为依达拉奉治疗组和丁苯酞联合依达拉奉治疗组(简称联合治疗组), 每组 46 例。依达拉奉治疗组给予依达拉奉治疗, 联合治疗组同时给予依达拉奉和丁苯酞治疗, 共治疗 90 天。观察两组治疗效果, 评估颈动脉内膜中膜厚度和斑块面积, 应用 NIHSS 评分、改良的 Rankin 量表(mRS)评分和 Barthel 指数评价神经功能。同时, 观察两组患者不良反应的发生情况。**结果** 联合治疗组总有效率显著高于依达拉奉治疗组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者颈动脉内膜中膜厚度和斑块面积均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 且联合治疗组颈动脉内膜中膜厚度和斑块面积显著低于依达拉奉治疗组($P < 0.05$); 联合治疗组 NIHSS 评分、mRS 评分低于依达拉奉治疗组($P < 0.05$), Barthel 指数显著高于依达拉奉治疗组($P < 0.05$); 两组患者不良反应发生率无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 丁苯酞联合依达拉奉治疗可显著降低老年急性脑梗死患者颈动脉内膜中膜厚度, 改善其神经功能, 临床疗效显著, 安全性较高。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Butylphthalide combined with edaravone improves neurological function in elderly patients with acute cerebral infarction by reducing carotid intima-media thickness

CHEN Haiyun, HE Chaoming

(The Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya, Hainan 572000, China)

[KEY WORDS] butylphthalide; acute cerebral infarction; intima-media thickness; neural function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of butylphthalide combined with edaravone on carotid intima-media thickness (IMT) and neurological function in elderly patients with acute cerebral infarction. **Methods** From January 2014 to March 2016, 92 elderly patients with acute cerebral infarction in the Department of Neurology in our hospital were randomly divided into edaravone treatment group and butylphthalide combined edaravone treatment group (combined treatment group), 46 cases in each group. Edaravone treatment group was treated with edaravone, and combined treatment group was treated with edaravone and butylphthalide for 90 days. The therapeutic effects of the two groups were observed, carotid IMT and plaque area were evaluated, and neurological function was evaluated by NIHSS score, modified Rankin scale (mRS) score and Barthel index. At the same time, the occurrence of adverse reactions in the two groups was observed. **Results** The total effective rate of combined treatment group was significantly higher than that of edaravone treatment group ($P < 0.05$). After treatment, carotid IMT and plaque area in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and significantly lower in the combined treatment group than those in the edaravone treatment group ($P < 0.05$), the NIHSS score and mRS score in the combined treatment group were lower than those in the edaravone treatment group ($P < 0.05$), and the Barthel index was significantly higher than that in the edaravone treatment group ($P < 0.05$), there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with edaravone can significantly reduce carotid IMT in elderly patients with acute cerebral infarction and improve their nerve function, the clinical effect is remarkable and the safety is high.

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是由于大脑供血动脉硬化致管腔变窄或闭塞而引发脑供血不足所致^[1]。老年人是急性脑梗死的高危人群,发病率呈逐年升高趋势,致残率及病死率居高不下^[2],目前已成为危及人类生命和健康的主要疾病之一。急性脑梗死是神经内科常见的急危重症,常伴有认知障碍。血管内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)增加是动脉粥样硬化过程中的主要形态学改变,因此,颈动脉 IMT 在一定程度上可以反应患者的认知功能^[3]。

临床上,由于超早期溶栓治疗有诸多限制,如患者生理储备低下、就诊时间超过溶栓时间窗等,因而缩小梗死灶面积则成为挽救神经功能的重要措施。丁苯酞作为新研制的抗脑缺血药物,有减轻神经功能缺损的作用^[4]。本研究随机选取 2014 年 1 月至 2016 年 3 月在我院神经内科进行治疗的 92 例老年急性脑梗死患者作为研究对象,拟探讨丁苯酞联合依达拉奉治疗对老年急性脑梗死患者颈动脉 IMT 及神经功能的影响,为临床诊治提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

老年急性脑梗死患者 92 例,按照随机数字原则分组:①联合治疗组 46 例,男 26 例,女 20 例,年龄 65~88 岁,平均 76.5±1.9 岁,低密度脂蛋白为 6.1±1.3 mmol/L,NIHSS 评分为 20.5±3.5 分;②依达拉奉治疗组 46 例,男 21 例,女 25 例,年龄 65~87 岁,平均 77.3±2.1 岁,低密度脂蛋白为 5.8±1.6 mmol/L,NIHSS 评分为 21.5±4.2 分。两组患者基线资料(性别、年龄、低密度脂蛋白及 NIHSS 评分)差异无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究已征得患者及其家属同意,并签署知情同意书,获得了医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入标准

①符合 1995 年脑血管病会议中关于急性脑梗死的相关诊断标准^[5],且经颅脑 CT 和(或)MRI 证实;②65 岁以上;③起病 72 h 内就诊;④NIHSS 评分 <25 分,且无严重的后遗症和并发症。

1.3 排除标准

①伴有心、肺、肝、肾等重要脏器功能不全者;②伴出血倾向或房颤患者;③脑出血或出血性脑梗死伴有神志不清者;④伴延髓麻痹不能服药者;⑤痴呆严重或过敏体质,特别是对芹菜或恩必普胶囊过敏者。

1.4 治疗方法

两组患者均给予改善循环、抗血小板凝聚、降低颅内压、控制血压、降糖、降脂等基础治疗。两组上述药物服用情况均一致。患者病情稳定后,依达拉奉治疗组以依达拉奉(福建天泉药业股份有限公司,国药准字 H20110093)30 mg 静脉滴注,2 次/天;在此基础上,联合治疗组加用丁苯酞胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20050299)0.2 g 口服,3 次/天。疗程共 90 天。

1.5 临床效果的判定

以 NIHSS 评分^[6]的变化为判定依据。NIHSS 评分范围为 0~42 分,分数越高表示神经功能受损越严重,0~1 分表示正常或趋近于正常,1~4 分表示轻微神经功能受损,5~15 分表示中度神经功能受损,15~20 分表示中重度神经功能受损,20 分以上为重度神经功能受损。NIHSS 评分治疗标准:①治愈:评分减少 91%~100%;②显效:评分减少 46%~90%;③有效:评分减少 18%~45%;④无效:评分减少 ≤18% 或增加。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 颈动脉斑块的判定

使用仪器为 GE 500 型彩色超声诊断仪,测量颈总动脉 IMT,IMT>1.1 mm 定义为斑块,双侧颈动脉最大斑块横切面积为斑块面积,具体评估方法参照 Alonso 等^[7]发表的分子影像学方法。

1.7 神经功能的评定

治疗前以 NIHSS 评分评估神经功能缺损程度,mRS 量表^[8]和 Barthel 指数^[9]评估生活质量的改善状况。治疗 90 天后随访,再次以 NIHSS 评分、mRS 量表和 Barthel 指数对患者进行评估。随访期间,无死亡和脱落发生。

1.8 统计学分析

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 Student's *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

联合治疗组总有效率显著高于依达拉奉治疗组($P<0.05$;表 1)。

2.2 颈动脉 IMT 和斑块面积比较

治疗前两组颈动脉 IMT 和斑块面积差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组颈动脉 IMT 和斑块

面积均较治疗前显著降低($P<0.05$),且联合治疗组颈动脉 IMT 和斑块面积明显低于依达拉奉治疗组($P<0.05$;表 2)。

2.3 神经功能变化

治疗后,联合治疗组 NIHSS 评分和 mRS 评分显著低于依达拉奉治疗组($P<0.05$),Barthel 指数显著高于依达拉奉治疗组($P<0.05$;表 3)。

2.4 不良反应发生率比较

本研究对丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、肺部感染、心电图(electrocardiogram, ECG)异常、血小板(platelet, PLT)异常、腹泻、呼吸困难、凝血功能异常、血尿、血便以及过敏性皮炎等不良反应进行了评价。结果显示,联合治疗组和依达拉奉治疗组不良事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$;表 4)。

表 1. 两组临床疗效比较

Table 1. Comparison of clinical efficacy between the two groups

分 组	例数	基本痊愈[例(%)]	显效[例(%)]	有效[例(%)]	无效[例(%)]	总有效率(%)
依达拉奉治疗组	46	20(43.48)	10(21.74)	4(8.70)	12(26.09)	73.91
联合治疗组	46	28(60.87)	11(23.91)	5(10.87)	2(4.35)	95.65
χ^2						5.364
P						<0.05

表 2. 两组治疗前后颈动脉 IMT 和斑块面积比较

Table 2. Comparison of carotid IMT and plaque area between the two groups before and after treatment

分 组	颈动脉 IMT(mm)		斑块面积(mm ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
依达拉奉治疗组($n=46$)	1.78±0.47	1.53±0.33 ^a	25.23±2.45	21.13±1.77 ^a
联合治疗组($n=46$)	1.74±0.51	1.13±0.12 ^{ab}	26.51±2.77	16.48±1.15 ^{ab}
t	0.447	3.181	0.476	2.515
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

a 为 $P<0.05$,与治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与依达拉奉治疗组比较。

表 3. 两组治疗前后 NIHSS 评分、mRS 评分及 Barthel 指数比较

Table 3. Comparison of NIHSS score, mRS score and Barthel index between the two groups before and after treatment

分 组	NIHSS 评分		mRS 评分		Barthel 指数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
依达拉奉治疗组($n=46$)	15.69±2.29	9.85±1.09	3.83±0.46	3.61±0.42	48.36±8.24	62.58±9.12
联合治疗组($n=46$)	16.21±2.17	4.56±0.75 ^{ab}	3.92±0.39	2.18±0.28 ^{ab}	50.47±7.33	73.11±9.53 ^{ab}
t	0.728	9.214	0.823	6.584	0.858	7.564
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

a 为 $P<0.05$,与治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与依达拉奉治疗组比较。

表 4. 两组不良反应发生率比较[例(%)]

Table 4. Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups[Case(%)]

分 组	ALT 升高	肺部感染	ECG 异常	PLT 异常	腹泻	呼吸困难	凝血功能异常	血尿	血便	过敏性皮炎	不良事件发生率
联合治疗组	1(2.2)	0(0)	1(2.2)	0(0)	1(2.2)	1(2.2)	0(0)	0(0)	0(0)	3(6.5)	15.2
依达拉奉治疗组	1(2.2)	1(2.2)	0(0)	0(0)	2(4.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4.3)	13.0
χ^2											1.568
P											>0.05

3 讨 论

急性脑梗死是老年人的常见病,致残率和致死率

都比较高。大脑的供血减少,和随之而来的能量代谢异常,致使不少患者出现脑组织缺血缺氧性坏死和继发性神经损伤,因此积极有效地治疗显得尤为必要。

丁苯酞是新近研发的药物,其成分以 dl-3-n-正丁基苯酞为主,在经过改善脑代谢、抑制氧化、抑制神经细胞凋亡等多个药理环节后,可以帮助恢复缺血缺氧后的神经细胞功能,有助于脑梗死的治疗^[10]。

研究发现,稳定性斑块和不稳定性斑块在脑梗死的发生过程中均具有重要作用,且斑块的结构和功能对于脑梗死形成的意义更为重大,故对斑块的干预手段值得关注^[11]。与此同时,血管 IMT 的增加与粥样硬化斑块的形成均是动脉粥样硬化过程中的重要事件,因此,颈动脉 IMT 既能反应认知功能的障碍水平,又能代表粥样斑块的程度。因此,本研究利用丁苯酞联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死,并观察治疗效果,旨在探索这种治疗方法改善神经功能的具体机制。

依达拉奉的分子中含有亲脂性基团,很容易通过血脑屏障,达到作用部位^[12]。其药理作用有:①清除自由基,减少自由基对细胞膜的氧化;②抑制黄嘌呤氧化酶,促进生成前列环素;③抑制脂质过氧化,减轻脑水肿;④减少白三烯生成,降低自由基,缩小梗死灶面积,减少神经细胞死亡。国内学者对依达拉奉的研究发现,在发病 24 h 之内用,疗效更好且安全性高^[13]。

动物实验显示,丁苯酞可阻断脑梗死的多个病理环节。其药理效应有:①增强线粒体功能,提高细胞内一氧化氮和前列环素浓度,减少谷氨酸释放;②降低细胞内钙离子和花生四烯酸含量,抑制自由基的细胞毒作用、控制自由基导致的炎症反应和细胞凋亡,缩小梗死灶面积;③减少血栓大小和黏附面积;④促使梗死部位的血管增生,挽救缺血的半暗带^[14]。国内的研究发现,丁苯酞对急性脑梗死的治疗安全、有效,能明显改善神经功能,建议作为缺血性脑卒中的早期用药^[15]。

本研究结果显示,使用丁苯酞联合依达拉奉治疗的临床疗效比单独使用依达拉奉要好,丁苯酞联合依达拉奉治疗患者颈动脉 IMT 和斑块面积均低于依达拉奉治疗患者。研究显示,斑块厚度和面积的降低降低了急性脑梗死发生的风险^[16]。顾推测其可能的原因是:丁苯酞联合依达拉奉可以多环节阻断脑梗死的病理过程;多途径抑制氧化应激,减轻炎症反应。因此,丁苯酞联合依达拉奉治疗保护脑细胞、改善脑梗死预后的作用要显著优于单用依达拉奉。

除此之外,本研究结果还显示联合治疗组 NIHSS 评分和 mRS 评分低于依达拉奉治疗组,Barthel 指数显著高于依达拉奉治疗组,说明丁苯酞不仅可以促进患者神经功能恢复,还能改善患者日

常活动能力,提高生活质量。同时,两组患者不良反应发生率不存在明显差异,因此也认为丁苯酞联合依达拉奉治疗方法是安全的。

综上所述,丁苯酞联合依达拉奉治疗通过降低老年急性脑梗死患者颈动脉 IMT,显著改善其神经功能,且具有较高安全性,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 刘新峰. 急性脑梗死血管再通现状、思考和策略[J]. 中华医学信息导报, 2013, 28(4): 16-17.
- [2] 曲艳吉, 卓琳, 詹思延. 中国卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(12): 1294-1301.
- [3] Masley SC, Masley LV, Gualtieri CT. Cardiovascular biomarkers and carotid IMT scores as predictors of cognitive function[J]. J Am Coll Nutr, 2014, 33(1): 63-69.
- [4] 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.
- [5] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the national institutes of health stroke scale[J]. Stroke, 1997, 28(2): 307-310.
- [7] Alonso A, Artemis D, Hennerici MG. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability[J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 39(1): 5-12.
- [8] Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale[J]. Stroke, 2014, 45(6): 1695-1702.
- [9] Duffy L, Gajree S, Langhorne P, et al. Reliability (inter-rater agreement) of the Barthel index for assessment of stroke survivors[J]. Stroke, 2013, 44(2): 462-468.
- [10] 王伟, 李富强, 郑小影, 等. 丁苯酞预处理对缺血再灌注损伤后大鼠海马神经元的保护作用[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(1): 42-45.
- [11] Zhuang W, Cao L, Qian B, et al. Efficacy of pravastatin on carotid artery atherosclerosis plaque after cerebral infarction and the change of C-reactive protein level[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(8): 16517-16522.
- [12] 汪雪菁, 汤永红, 占克斌, 等. 依达拉奉治疗高血压脑出血的临床观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(7): 705-708.
- [13] 刘建军. 依达拉奉对急性脑梗死患者氧自由基的清除效果及神经功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5577-5578.
- [14] Zhou Y, Xue B, Shi H, et al. DL-3n-butylphthalide protects against the permeability changes of blood brain barrier by influencing tight junctions in Alzheimer's disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(6): 9242-9251.
- [15] 唐晓娜, 杨士斌, 王欣, 等. 丹参川芎嗪联合丁苯酞治疗儿童脑梗死的临床疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(2): 164-166.
- [16] Zhao H, Zhao X, Liu X, et al. Association of carotid atherosclerotic plaque features with acute ischemic stroke: a magnetic resonance imaging study[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(9): e465-e470.

(此文编辑 文玉珊)