

## 丁苯酞联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者血流动力学及血清 SOD、GSH-Px、NO 水平的影响

张东风

(河南省鹤壁市鹤壁煤业集团有限责任公司总医院 神经内科, 河南 鹤壁 458099)

**【摘要】目的:**观察丁苯酞联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死患者的疗效及对患者血流动力学及血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、一氧化氮(NO)水平的影响。**方法:**选取2014年4月至2016年8月鹤壁煤业集团有限责任公司总医院神经内科收治的急性脑梗死患者,按数字随机表法分为试验组和对照组,对照组患者在常规治疗的基础上给予阿托伐他汀钙片治疗,试验组患者给予丁苯酞软胶囊和阿托伐他汀钙片治疗。比较两组治疗效果,并分别于用药治疗前和治疗14d后采集肘静脉血,检测血流动力学指标和血清SOD、GSH-Px、NO水平及不良反应发生情况。**结果:**试验组治疗有效率为92.86%(52/56),对照组为78.57%(44/56),组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ );与治疗前比较,治疗后14d两组患者血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积、红细胞变形指数等血流动力学指标均明显改善,且试验组患者在上述指标的改善程度较对照组患者更为明显( $P<0.05$ );与治疗前比较,治疗后14d两组患者血清SOD、GSH-Px水平均明显升高,NO水平明显降低,且试验组患者在上述指标的升高或降低程度较对照组患者更为明显( $P<0.05$ );两组患者用药治疗后均未出现药物相关不良反应。**结论:**丁苯酞联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死患者的临床疗效显著,可有效改善患者血流动力学和氧化应激水平,且安全性高,值得临床推广应用。

**【关键词】**急性脑梗死;丁苯酞;阿托伐他汀;血流动力学;超氧化物歧化酶;谷胱甘肽过氧化物酶;一氧化氮

**【中图分类号】** R972.6

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)03-0037-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.009

## Effects of butylphthalide combined with atorvastatin treatment on hemodynamics and serum levels of SOD, GSH-Px and NO of patients with acute cerebral infarction

ZHANG Dong-feng

(Department of Neurology, Hebi Coal Industry Group Co., Ltd. General Hospital, Henan Hebi 458099, China)

**【Abstract】 Objective:** To observe the efficacy of butylphthalide combined with atorvastatin treatment for patients with acute cerebral infarction and the effects on hemodynamics and serum levels of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and nitric oxide (NO). **Methods:** Totally 112 patients with acute cerebral infarction admitted on the department of neurology of our hospital from April 2014 to August 2016 were selected and divided into experimental group and control group, each with 56 cases. The patients in the control group received atorvastatin calcium tablets on the basis of conventional therapy, and those in the experimental group received butylphthalide soft capsules combined with atorvastatin calcium tablets. The efficacy was compared between the two groups, and the hemodynamics and serum levels of SOD, GSH-Px, and NO before and after treatment were determined and compared. The incidence of side effects was recorded after administration of medications in the two groups. **Results:** The effective rate of the treatment group was 92.86% (52/56), and that of the control group was 78.57% (44/56), with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). Compared with the baseline levels, the hemodynamic indexes such as plasma viscosity, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, hematocrit and erythrocyte deformation index of both groups were significantly improved, in larger magnitude in the experimental group ( $P<0.05$ ); Compared with those before treatment, the serum levels of SOD and GSH-Px of both groups were significantly increased, the serum levels of NO of both groups were significantly decreased, and experimental group increased or decreased

[收稿日期] 2016-12-02

[作者简介] 张东风,男,神经病学硕士,副主任医师;研究方向:神经内科临床及研究工作;Tel:(0392)2911880;E-mail:jiangyongningtg@163.com

more than control group, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). There was no drug-related adverse reaction after drug treatment in both groups. **Conclusion:** Butylphthalide combined with atorvastatin treatment has significant clinical efficacy for patients with acute cerebral infarction, and can effectively improve the patients' hemodynamics and oxidative stress with high safety, which is worthy of clinical promotion and application.

**【Key words】** acute cerebral infarction; butylphthalide; atorvastatin; hemodynamics; superoxide dismutase; glutathione peroxidase; nitric oxide

急性脑梗死是一种主要发生于老年人群的急性脑血管疾病, 具有高发病率、病死率、致残率和起病急骤、预后差等特点。急性脑梗死主要因脑组织缺血缺氧坏死导致局灶性神经功能缺损, 其发生与血黏度升高、血栓形成、血管内皮损伤及氧化应激关系密切<sup>[1]</sup>。丁苯酞是新型对抗脑缺血的药物, 具有较好的临床效果, 而阿托伐他汀为降脂药, 可有效抑制血小板聚集和血栓的形成<sup>[2-3]</sup>。临床研究<sup>[4]</sup>已证实, 丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗急性脑梗死患者的临床疗效显著, 但关于其对患者血流动力学及血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 水平的影响的报道较少。本研究对鹤壁煤业集团有限责任公司总医院收治的急性脑梗死患者, 采用丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗, 观察其治疗效果, 以及对患者血液动力学和血清 SOD、GSH-Px、NO 水平的影响, 以探讨丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片在急性脑梗死中改善脑血流动力学和改善氧化应激水平的作用。现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2014年4月至2016年8月鹤壁煤业集团有限责任公司总医院神经内科收治的急性脑梗死患者。纳入标准: ①符合病史、症状、体征及头颅CT或MRI影像学检查方法确诊, 符合全国第四届脑血管病会议制订的诊断标准<sup>[5]</sup>; ②初次发病, 发病至治疗时间 $\leq 72$ h; ③年龄 $\leq 75$ 岁; ④本研究经我院医学伦理委员会审批, 所有患者或其家属均经研究人员详细讲解本研究相关事项, 自愿参加并签署书面知情同意书, 排除标准: ①脑出血、心源性栓塞、恶性肿瘤、血液系统疾病及严重肝、肾功能不全; ②既往有脑卒中病史、房颤病史、糖尿病史; ③美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)<sup>[6]</sup> $> 30$ 分;

④出现病情恶化或严重不良反应终止治疗或患者自行要求退出本试验。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样方法** 将观察期间内符合条件的患者全部作为研究对象; 然后按数字随机法分为对照组与试验组。

**1.2.2 治疗方法** 两组患者均给予常规基础治疗, 包括改善微循环、控制脑水肿、降压、降血脂、调整血糖、营养脑细胞、维持水电解质酸碱平衡, 并根据病情给予护胃、抗感染等治疗。对照组患者在上述常规治疗的基础上给予阿托伐他汀钙片(立普妥, 批准文号: 国药准字J20130129, 生产厂家: Pfizer Pharmaceuticals LLC)治疗, 80 mg, 1次 $\cdot d^{-1}$ , 口服。试验组患者则在常规治疗的基础上给予丁苯酞软胶囊(批准文号: 国药准字H2005029, 生产厂家: 石药集团恩必普药业有限公司)和阿托伐他汀钙片治疗, 其中丁苯酞软胶囊0.2 g, 3次 $\cdot d^{-1}$ , 口服, 阿托伐他汀钙片用法用量与对照组患者一致。两组患者均用药治疗14 d。

**1.2.3 观察指标** 血流动力学指标测定: 分别于用药治疗前和治疗后14 d清晨采集空腹肘静脉血3~5 mL, 采用锥/板式测量方法检测血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积、红细胞变形指数等血流动力学指标。血清指标测定: 分别于用药治疗前和治疗后14 d清晨采集空腹肘静脉血3~5 mL, 离心( $2\,000\,r \cdot min^{-1}$ )30 min, 留取上层血清, 置于 $-40^{\circ}C$ 冰箱中保存, 1周内测定。采用南京建成生物工程研究所提供的SOD、GSH-Px和NO试剂盒, SOD活力采用邻苯三酚自氧化抑氧法测定, GSH-Px活力采用二硫代二硝基苯甲酸比色法测定, NO含量采用硝酸还原酶法测定, 具体操作方法严格按照试剂盒说明书进行。用药安全性: 详细记录患者用药治疗期间不良反应发生情况。

**1.2.4 疗效评价**<sup>[7]</sup> 依据患者治疗前、治疗后14 d神经功能缺损情况评价治疗效果, 基本痊愈: 临床症状、体征消失或基本消失, 生活、工作能力恢

复正常，功能缺损评分减少 90%~100%；显著进步：临床症状、体征明显好转，功能缺损评分减少 46%~89%；进步：临床症状、体征有所好转，功能缺损评分减少 18%~45%；无变化：临床症状、体征均无改善，功能缺损评分减少 0%~17%，甚至增加。总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数 × 100%。

**1.2.5 统计学方法** 所有数据均经 SPSS17.0 统计软件进行分析，计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  的形式表示，组间计量资料比较应用  $t$  检验，计数资料采用百分比的形式表示，组间计数资料比较应用  $\chi^2$  检验，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共纳入急性脑梗死患者 112 例，试验组和对照组各 56 例，两组患者在性别、年龄、NIHSS 评分、发病至治疗时间等基线资料比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性，见表 1。

表 1 两组患者基线资料的比较

一般资料	试验组 (n=56)	对照组 (n=56)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别 [n (%)]			0.146	0.837
男	31 (55.36)	33 (58.93)		
女	25 (44.64)	23 (41.07)		
年龄 (岁)	60.51±11.68	61.60±11.85	0.490	0.398
NIHSS 评分 (分)	7.68±2.71	7.72±2.74	0.078	0.884
发病至治疗时间 (h)	4.30±0.69	4.36±0.72	0.450	0.426

### 2.2 两组治疗效果的观察

试验组患者治疗总有效率明显高于对照组患者，组间差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.667, P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗效果的比较 [n (%)]

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	总有效
试验组	21 (37.50)	23 (41.07)	8 (14.29)	4 (7.14)	52 (92.86)
对照组	14 (25.00)	20 (35.71)	10 (17.86)	12 (21.43)	44 (78.57)

### 2.3 两组患者治疗前、治疗后血流动力学变化的观察

治疗前，两组患者血流动力学各指标比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；与治疗前比较，治疗后 14 d 两组患者血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积均明显降低，红细胞变形指数均明显升高，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗后 14 d，试验组患者血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积均明显低于对照组患者，红细胞变形指数明显高于对照组患者，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组患者治疗前、治疗后血清 SOD、GSH-Px、NO 水平变化的观察

治疗前，两组患者与治疗前血清 SOD、GSH-Px、NO 水平比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；与治疗前比较，治疗后 14 d 两组患者血清 SOD、GSH-Px 水平均明显升高，NO 水平明显降低，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗后 14 d，试验组患者血清 SOD、GSH-Px 水平明显高于对照组患者，NO 水平明显低于对照组患者，差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组患者用药治疗期间不良反应发生情况的观察

两组患者用药治疗后均未出现药物相关不良反应，患者肌酐、尿素氮、天冬转氨酶、丙氨酸转氨酶等肝肾功能指标未见异常变化。

## 3 讨论

脑梗死发生率逐年增加并呈现年轻化趋势，对人类生命健康造成严重威胁。目前，临床对于急性

表 3 两组患者治疗前、治疗后 14 d 血流动力学指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血浆黏度 (mPa·s)	全血高切黏度 (mPa·s)	全血低切黏度 (mPa·s)	红细胞压积 (%)	红细胞变形指数
试验组 (n=56)					
治疗前	1.88±0.39	5.70±1.16	12.74±2.49	0.54±0.05	0.64±0.06
治疗后	1.59±0.31 <sup>#</sup>	4.73±1.04 <sup>#</sup>	9.86±2.43 <sup>#</sup>	0.36±0.03 <sup>#</sup>	0.77±0.10 <sup>#</sup>
对照组 (n=56)					
治疗前	1.90±0.41	5.72±1.21	12.95±2.50	0.55±0.05	0.63±0.06
治疗后	1.71±0.32 <sup>#</sup>	5.14±1.08 <sup>#</sup>	11.04±2.46 <sup>#</sup>	0.43±0.04 <sup>#</sup>	0.69±0.08 <sup>#</sup>

注：与治疗前比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ ；与对照组比较，\* $P < 0.05$



表4 两组患者治疗前、治疗后14 d血清SOD、GSH-Px、NO水平变化的比较

组别	SOD (U·mL <sup>-1</sup> )	GSH-Px (U·mL <sup>-1</sup> )	NO (μmol·L <sup>-1</sup> )
试验组			
治疗前	82.54±9.88	86.85±11.46	64.95±7.42
治疗后	120.42±11.37 <sup>**</sup>	122.67±13.95 <sup>**</sup>	36.70±4.65 <sup>**</sup>
对照组			
治疗前	82.36±9.85	87.23±11.72	65.13±7.50
治疗后	98.63±10.24 <sup>#</sup>	110.46±13.64 <sup>#</sup>	53.64±6.35 <sup>#</sup>

注：与治疗前比较，<sup>#</sup>*P*<0.05；与对照组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05

脑梗死患者的主要治疗方案为改善大脑血液循环，抗血小板凝聚，同时根据临床症状进行降压、降脂、降血糖等治疗，从而改善症状，但尚有较多的患者不能从上述治疗中获益<sup>[8]</sup>。丁苯酞软胶囊是一类新型的对抗脑缺血药物，具有重构缺血区微循环的药理作用，可使缺血区灌注明显增加，促进缺血、缺氧神经细胞功能的恢复，对急性脑梗死患者具有较好的临床治疗效果<sup>[9]</sup>。阿托伐他汀是一种羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶（HMG-CoA），为降血脂药物，已有较多研究表明阿托伐他汀具有调脂之外的多效性作用，如抗氧化应激、抗炎、抑制血小板聚集、抗血栓形成、改善内皮功能、稳定斑块等，具有一定抗脑缺血作用<sup>[10]</sup>。

### 3.1 丁苯酞联合阿托伐他汀治疗对急性脑梗死患者血流动力学的影响

本研究采用丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗急性脑梗死患者，结果显示试验组治疗总有效率为92.86%（52/56），对照组患者为78.57%（44/56），组间差异具有统计学意义，与郎继荣<sup>[11]</sup>的研究结果报道基本一致，表明丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗急性脑梗死的效果显著，且在丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗期间，无一例患者出现药物相关不良反应，肝肾功能检查也未见异常变化，可见丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗急性脑梗死的安全性较高。此外，本研究结果显示试验组患者血流动力学指标均较治疗前明显改善，试验组患者在上述指标的改善程度较对照组患者更为明显，本研究提示丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片可明显改善急性脑梗死患者的血液高黏状态，进而提高血流量及速度，促进脑部血液循环。本研究认为其机制可能是通过降低血脂水平、降低血管阻力、抑制血小板聚集、防止血栓形成、促进受损血管内皮的修复、改善动脉弹性及改善脑循环等作用，

且丁苯酞软胶囊和阿托伐他汀钙片联用具有协同效果，对急性脑梗死患者的脑循环动力学状况具有显著的改善作用。

### 3.2 丁苯酞联合阿托伐他汀治疗对急性脑梗死患者血清SOD、GSH-Px、NO水平的影响

急性脑梗死期间，脑部血液供应障碍，脑组织缺血缺氧，可产生大量的自由基，引起脂质过氧化、蛋白质出现交联和变性，还可引起RNA与DNA断裂与交联、核酸变性，最终造成机体细胞器和细胞膜受损，造成脑组织损伤<sup>[12-14]</sup>。SOD是体内降解、清除自由基的天然抗氧化酶，可清除过多的有害的自由基，防御活性氧自由基对脑细胞损伤<sup>[15]</sup>。GSH-Px是清除体内自由基、组织脂质发生过氧化的重要抗氧化酶，可缓解自由基对组织细胞膜结构和功能的损害<sup>[16]</sup>。而NO是一种具有神经毒性的自由基，可与超氧化自由基作用形成过氧化亚硝酸盐或者氧化产生亚硝酸阴离子，参与脂质过氧化损伤<sup>[17]</sup>。急性脑梗死时诱导型一氧化氮合酶（iNOS）被激活，催化合成过量的NO，进而产生严重的细胞毒性作用，造成神经元死亡和脑组织损伤<sup>[18]</sup>。本研究结果显示，治疗后14 d两组患者血清SOD、GSH-Px水平均较治疗前明显升高，血清NO水平则明显降低，且试验组患者上述指标升高或降低较对照组患者更为明显，表明丁苯酞软胶囊和阿托伐他汀钙片可更好地提高患者血清SOD、GSH-Px等抗氧化酶活性，进而增强自由基清除能力，积极清除过剩的自由基，减轻脑缺血损伤，发挥神经血管保护作用，且丁苯酞软胶囊和阿托伐他汀钙片联用具有协同效果，可较好地改善急性脑梗死患者氧化应激水平。

综上所述，丁苯酞联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死患者的临床疗效显著，可有效改善患者血流动力学和氧化应激水平，且安全性高。由于本研究纳入研究病例较少，且未对患者预后进行随访，故有待进一步累积病例，并对患者进行更长期的随访观察，以阐明丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗对急性脑梗死患者脑循环动力学状况和氧化应激水平的影响。

### 【参考文献】

- [1] 王杰,陈璟,熊小忆,等.影响急性脑梗死短期预后因素的临床研究[J].重庆医学,2014,(9):1075-1077,1080.

- [2] 孔起良, 刘娟, 杨震, 等. 早期使用丁苯酞注射液治疗基底节区脑梗死对侧支循环建立及神经功能的影响 [J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(4):293-295.
- [3] Antonino T, Di R D, Rosaria P, et al. Early high-dosage atorvastatin treatment improved serum immune-inflammatory markers and functional outcome in acute ischemic strokes classified as large artery atherosclerotic stroke: a randomized trial[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(13):e3186.
- [4] 李霜梅, 蔡娟, 石小晶, 等. 丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗脑梗塞的疗效及其对患者侧支循环建立的影响 [J]. 海南医学, 2016, 27(17):2753-2755.
- [5] 全国第四次脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):381-383.
- [6] 蔡业峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 中文版多中心测评研究——附 537 例缺血性中风多中心多时点临床测评研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7):494-498.
- [7] 周艳, 孙宏侠, 张明明, 等. 丁苯酞辅治老年急性脑梗死的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12):2895-2897.
- [8] Cheng-Hsin Chen, Shao-Yuan Chen, Vinchi Wang, et al. Effects of repetitive hyperbaric oxygen treatment in patients with acute cerebral infarction: a pilot study[J]. Scientific World Journal, 2012, 2012:694-703.
- [9] 俞小梅, 王喜丰, 张静, 等. 丁苯酞注射液及丁苯酞胶囊治疗急性脑梗死患者的临床疗效对比 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17):2921-2924.
- [10] Qiuyun Tu, Hui Cao, Wei Zhong, et al. Atorvastatin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through anti-inflammatory and antioxidant effects[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(3):268-275.
- [11] 郎继荣. 丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗急性脑梗死患者的疗效观察 [J]. 河南医学研究, 2014, 23(11):65-66.
- [12] Hai Chen, Hideyuki Yoshioka, Gab Seok Kim, et al. Oxidative Stress in Ischemic Brain Damage: Mechanisms of Cell Death and Potential Molecular Targets for Neuroprotection[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(8):1505-1517.
- [13] 王四海, 郭桢, 张秀敏, 等. 清除自由基对脑缺血损伤的保护作用 [J]. 河北北方学院学报 (自然科学版), 2014, (5):107-109.
- [14] 袁野, 杨俊卿, 周岐新, 等. 脑缺血再灌注致小鼠神经元退行性变进程中自由基水平和 SOD-1 表达的变化 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(12):1211-1215.
- [15] Nahla Zaghloul, Hardik Patel, Champa Codipilly, et al. Overexpression of extracellular superoxide dismutase protects against brain injury induced by chronic hypoxia[J]. PLoS One. 2014, 9(9):e108168.
- [16] 纪海茹, 孔令伟, 孔维, 等. 丁苯酞预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能缺损评分、氧化损伤和形态学的影响 [J]. 解剖学报, 2014, (5):622-626.
- [17] 刘昌云, 陈春美, 韦浩, 等. 丁苯酞对局灶性脑缺血大鼠脑一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17):4199-4201.
- [18] Yichen Liu, Weiguang Li, Linyan Hu, et al. Downregulation of nitric oxide by electroacupuncture against hypoxic-ischemic brain damage in rats via nuclear factor- $\kappa$ B/neuronal nitric oxide synthase[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2):837-842.