

丁苯酞氯化钠注射液治疗内囊预警综合征的效果

田广平, 邹宁, 马颖

秦皇岛市第二医院 神经内科, 河北 秦皇岛, 066600

【摘要】目的 观察丁苯酞氯化钠注射液治疗内囊预警综合征的效果。**方法** 纳入2017年9月至2021年8月秦皇岛市第二医院收治的内囊预警综合征患者70例,通过随机数字表法分为观察组($n=35$)和对照组($n=35$)。对照组接受溶栓、抗血小板和调脂等常规治疗,合并高血压、糖尿病、冠心病者予以相应治疗,观察组在对照组基础上给予丁苯酞氯化钠注射液治疗,两组均治疗14 d,并随访90 d。比较治疗前、治疗14 d后两组患者神经功能、日常生活能力、血清细胞因子水平,随访90 d预后情况及随访期间不良反应发生情况。**结果** 治疗14 d后,观察组总有效率高于对照组(91.43%比71.43%, $P<0.05$);两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分[观察组:治疗前为(5.90 ± 1.07)分,治疗后为(2.45 ± 1.43)分;对照组:治疗前为(5.95 ± 1.00)分,治疗后为(3.45 ± 1.15)分]、血清S100B蛋白(S100B)[观察组:治疗前为(0.31 ± 0.08) $\mu\text{g/L}$,治疗后为(0.15 ± 0.05) $\mu\text{g/L}$;对照组治疗前为(0.32 ± 0.08) $\mu\text{g/L}$,治疗后为(0.23 ± 0.09) $\mu\text{g/L}$]、基质金属蛋白酶9(MMP-9)[观察组:治疗前为(318.66 ± 38.24) ng/L ,治疗后为(165.25 ± 24.64) ng/L ;对照组:治疗前为(311.62 ± 41.35) ng/L ,治疗后为(257.81 ± 29.74) ng/L]、缺血修饰白蛋白(IMA)[观察组:治疗前为(77.12 ± 8.64) $\mu\text{mol/L}$,治疗后为(52.65 ± 6.53) $\mu\text{mol/L}$;对照组:治疗前为(78.88 ± 8.38) $\mu\text{mol/L}$,治疗后为(65.32 ± 6.81) $\mu\text{mol/L}$]水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组;Barthel指数(BI)均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。随访90 d两组患者进展为脑卒中情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组预后良好比例高于以对照组(94.29%比82.86%, $P<0.05$)。随访期间两组患者均未发生体位性低血压、发热、横纹肌溶解症、头痛、颅内出血、胸痛、胃肠道症状等明显不良反应。**结论** 丁苯酞氯化钠注射液治疗内囊预警综合征疗效确切,安全性高。

【关键词】 内囊预警综合征;丁苯酞;神经功能;安全性

【中图分类号】 R971

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)09-0077-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.015

Effective study of butylphthalide sodium chloride injection in the treatment of capsular warning syndrome

TIAN Guang-ping, ZOU Ning, MA Ying

Department of Neurology, Qinhuangdao Second Hospital, Hebei Qinhuangdao 066600, China

【Abstract】Objective To analyze the curative effect of butylphthalide sodium chloride injection on the treatment of capsule warning syndrome. **Methods** A total of 70 patients with capsule warning syndrome admitted to the Second Hospital of Qinhuangdao city divided into the observation group ($n=35$) and the control group ($n=35$) by random number table method from September 2017 to August 2021. The control group received conventional treatments such as thrombolysis, antiplatelet and lipid-lowering drugs, and those with hypertension, diabetes, and coronary heart disease were treated accordingly. The observation group received butylphthalide treatment on the basis of the control group. Both groups were treated for 14 d, and were followed up to 90 d. The neurological function, activities of daily living, serum cytokine levels, prognosis and adverse reactions during the 90 day follow-up were compared between the two groups before treatment and 14 days after treatment.

基金项目:秦皇岛市市级科技计划重点项目(201703A127)

第一作者:田广平,硕士,副主任医师,研究方向:神经内科。E-mail:xyxpb331@163.com

Results The total effective rate after 14 d of treatment in the observation group was significantly higher than that in the control group (91.43% vs 71.43%, $P < 0.05$). The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score; The scores of the observation group and the control group before and after treatment were (5.90±1.07) vs (2.45±1.43); (5.95±1.00) vs (3.45±1.15) respectively. The levels of the serum S100B protein (S100B): the observation group: the levels of the observation group and the control group before and after treatment were (0.31±0.08) vs (0.15±0.05); (0.32±0.08) vs (0.23±0.09). The level of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the observation group: the scores of observation group and control group before and after treatment were (318.66±38.24) vs (165.25±24.64); (311.62±41.35) vs (257.81±29.74). The level of the serum ischemia-modified albumin (IMA): observation group: the levels of the observation group and the control group before and after treatment were (77.12±8.64) vs (52.65±6.53); (78.88±8.38) vs (65.32±6.81). **Conclusion** Butylphthalide in the treatment of capsular warning syndrome has definite curative effect and high safety.

【Key words】 capsular warning syndrome; butylphthalide; neurological function; safety

内囊预警综合征是短暂性脑缺血发作的特殊类型,小血管穿支动脉病变为其主要病理机制,也是皮质下梗死的先兆,发作频率较高、进展迅速,如未及时有效干预,发展成脑梗死的概率高达40%~60%^[1]。目前药物治疗是内囊预警综合征的主要治疗手段,常规的溶栓、调脂、抗凝等基础方案可改善患者临床症状,但对患者神经功能缺损的改善作用较弱,临床亟需探索有效的药物干预手段^[2-3]。丁苯酞为我国自主研发的治疗脑部疾病药物,可改善脑部能量代谢、抑制血栓形成,改善脑部疾病尤其是脑缺血性患者的脑部血氧供应,减少神经损伤。目前丁苯酞在内囊预警综合征中应用报道较少,治疗效果及机制均未明确。基于此,本研究旨在分析丁苯酞氯化钠注射液治疗内囊预警综合征的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入2017年9月至2021年8月秦皇岛市第二医院收治的内囊预警综合征患者。纳入标准:①符合Donnan等^[4]提出的内囊预警综合征相关诊断标准,24 h内发生无皮层受累表现的单纯感觉和(或)运动障碍≥3次,均累及面部、上肢或者下肢中的2个或以上部位者;②年龄≥18周岁;③无心、肝、肾等器官功能障碍者;④非过敏体质且对研究所使用药物耐受者。排除标准:①合并颅内出血、凝血功能障碍、脑部占位性病变、认知功能障碍无法配合治疗者;②合并恶液质、免疫功能障碍、重度营养不良者等。本研究经该院伦理委员会审核标准(伦理批号:QEYLL-KY-2017001001),患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 通过重复测量样本量计算公式计算样本量: $N = [1 + (K-1)\rho] \sigma^2 (Z_{1-\alpha}/2 + Z_{1-\beta})^2 / K \delta^2$, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$, 测量次数=5, 相关系数=0.5, 容许误差=1, 标准差=4.45, 计算可得样本量为68.75, 每组样本量=68.75/2≈35。通过随机数字表法分为观察组和对照组。

1.2.2 治疗方法 对照组给予注射用阿替普酶(生产厂家:Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; 批准文号: SJ20160055) 0.9 mg/kg 溶栓, 其中10%于1 min内静脉注射, 余90%随后1 h内静脉滴注完毕, 治疗24 h后CT排除颅内出血, 口服阿司匹林肠溶片(生产厂家:拜耳医药保健有限公司; 批准文号: 国药准字J20130078) 100 mg/次, 每日1次; 氯吡格雷(生产厂家:赛诺菲杭州制药有限公司; 批准文号: 国药准字J20130083) 每次75 mg, 每日1次, 既往未接受过抗栓治疗的患者, 氯吡格雷首剂量给予300 mg顿服; 同时口服阿托伐他汀(生产厂家:辉瑞制药有限公司; 批准文号: 国药准字H20051408) 每次20 mg, 每日1次, 并根据个体情况给予降压、降糖等药物治疗。观察组在上述治疗药物的基础上, 给予丁苯酞氯化钠注射液(生产厂家:石药集团恩必普药业有限公司; 批准文号: 国药准字H20100041; 规格: 丁苯酞25 mg与氯化钠100 mL), 静脉滴注, 每次25 mg, 每日2次, 2次用药间隔时间>6 h。两组患者均治疗14 d, 并随访90 d。

1.2.3 观察指标 包括治疗14 d后临床疗效, 治疗前、治疗14 d后神经功能、日常生活能力、预后情况及随访期间不良反应发生情况。其中患者神经功能评

价采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale,NIHSS)评分^[5],均在症状发作时进行评价,总分0~42分,得分越高表示神经功能缺损程度越严重;采用Barthel指数(Barthel index,BI)^[6]评分对患者日常生活能力进行评价,总分0~100分,分值越高表示患者日常生活能力越好。治疗前、治疗14 d后,采集两组患者空腹静脉血3 mL,对血液标本进行离心,离心半径10.5 cm,转速设定为3500 转/min,离心时间为15 min,取血清,通过酶联免疫吸附试验检测血清S100B蛋白(S100B protein,S100B)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)、缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin,IMA)水平,试剂盒来自美国B&D公司。

1.2.4 判断标准 临床疗效:1 d内患者累及面部、上肢或者下肢的单纯感觉和(或)运动障碍明显改善,且1个月内未复发为显效;1~3 d患者累及面部、上肢或者下肢的单纯感觉和(或)运动障碍有所好转,且1个月内未复发为有效;患者累及面部、上肢或者下肢的单纯感觉和(或)运动障碍无改善迹象,存在复发甚至疾病进展为无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

预后情况:随访90 d,根据改良Rankin量表(modified Rankin scale,mRS)^[7]判断两组患者预后情况,得分0~5分,0分表示完全无症状;1分表示存在轻微症状但不影响日常工作学习;2分表示存在一定残障,不能执行患病前所有活动,但日常生活无需照料;3分表示存在中度残障,日常生活需要照料,但能独立行走;4分表示存在中重度残障,日常生活需要照料,且无法自行活动;5分表示存在重度残障,日常生活完全依赖照料,其中mRS评分≤2分为预后良好,否则为预后不良。随访观察两组90 d发生脑卒中例数。

随访期间不良反应发生情况:随访期间,观察两组体位性低血压、发热、横纹肌溶解症、头痛、颅内出

血、胸痛、胃肠道症状。

1.2.5 统计分析 使用SPSS 21.0统计软件进行分析。连续性资料符合正态分布,采用均数±标准差,两组间比较采用 t 检验或配对 t 检验;分类变量采用数量(百分比)表示,两组间比较采取用 χ^2 检验或Fisher确切检验方法。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组一般资料包括性别、年龄、体质指数(body mass index,BMI)、合并疾病(高血压、糖尿病、高血脂)经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 治疗14 d后两组患者疗效比较

治疗14 d后,对照组显效11例,有效14例,总有效率为71.43%;观察组显效20例,有效12例,总有效率为91.43%。观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=0.062$, $P<0.05$)。

2.3 治疗前后两组患者神经功能及日常生活能力比较

与治疗前比较,治疗14 d后两组患者NIHSS评分均降低,且观察组低于对照组;BI评分均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$),见表2。

2.4 治疗前后两组患者血清细胞因子水平比较

与治疗前比较,治疗14 d后两组患者血清S100B、MMP-9、IMA水平均降低,且观察组更低($P<0.05$),见表3。

2.5 随访90 d两组患者预后情况

90 d随访时,观察组预后良好33例(占94.29%),对照组预后良好27例(占82.86%),差异有统计学意义($\chi^2=0.084$, $P=0.042$);观察组脑卒中发生2例(占5.71%),对照组脑卒中发生7例(占20.00%),两组

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	男性[n(%)]	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	高血压[n(%)]	糖尿病[n(%)]	高脂血症[n(%)]
对照组	35	20(57.14)	64.75±4.40	22.31±0.44	26(74.29)	4(11.43)	11(31.43)
观察组	35	18(51.43)	65.05±4.42	22.27±0.42	24(68.57)	7(20.00)	13(37.14)
t/χ^2 值		0.230	0.285	0.389	0.280	0.971	0.254
P 值		0.631	0.777	0.698	0.597	0.324	0.615

注: BMI表示体质指数

表2 治疗前、治疗14 d后两组患者神经功能及日常生活能力比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS		BI	
		治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
对照组	35	5.95±1.00	3.45±1.15*	73.85±9.66	81.60±5.59*
观察组	35	5.90±1.07	2.45±1.43*	74.25±9.32	86.80±5.47*
t值		0.202	3.224	0.176	3.933
P值		0.841	0.002	0.861	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;NIHSS表示美国国立卫生研究院神经功能评分;BI表示Barthel指数

表3 治疗前、治疗14 d后两组患者血清细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100B($\mu\text{g/L}$)		MMP-9(ng/L)		IMA($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	0.32±0.08	0.23±0.09*	311.62±41.35	257.81±29.74*	78.88±8.38	65.32±6.81*
观察组	35	0.31±0.08	0.15±0.05*	318.66±38.24	165.25±24.64*	77.12±8.64	52.65±6.53*
t值		0.523	4.597	0.739	14.179	0.865	7.945
P值		0.603	0.000	0.462	0.000	0.390	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;S100B表示S100B蛋白;MMP-9表示基质金属蛋白酶9;IMA表示缺血修饰白蛋白

患者比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.151, P=0.074$)。

2.6 随访期间两组患者不良反应发生情况

随访期间两组均未因用药发生体位性低血压、发热、横纹肌溶解症、头痛、颅内出血、胸痛、胃肠道症状等明显不良反应。

3 讨论

3.1 丁苯酞治疗内囊预警综合征的疗效

丁苯酞脂溶性强,可改善缺血组织能量代谢,避免脑缺血导致神经细胞凋亡,进而改善内囊预警综合征患者神经功能^[7];同时可促进血管扩张、抑制血管收缩、改善脑血管微循环,脑部供血改善后,内囊预警综合征患者神经功能缺失发作、偏瘫、偏身麻木等症状均可得到有效改善,进而提高患者日常生活能力^[8]。张艳锋等^[9]研究显示,丁苯酞联合巴曲酶治疗短暂性脑缺血发作,可缩短发作时间,降低发作次数,与本研究结果相互印证。本研究结果显示,治疗14 d后,与对照组比较,观察组BI评分更高、NIHSS评分更低,提示丁苯酞可改善患者神经功能缺损程度、日常生活能力进而提高患者预后。蒙迪等^[10]研究亦显示,丁苯酞可改善急性脑梗死患者神经功能缺损,与本研究结果一致。

3.2 丁苯酞治疗内囊预警综合征的机制

S100B可参与内囊预警综合征的多种病理过程,血清S100B水平上升为星形胶质细胞坏死、血脑屏障被破坏共同作用的结果,内囊预警综合征发生时,IMA、MMP-9释放增加,可导致微血管基底膜蛋白发生水解,增加微血管病变,同时MMP-9与IMA均具有促炎作用,可促进血管壁炎症、增加脑组织损伤^[11-13]。本研究结果显示,治疗后两组患者血清S100B、MMP-9、IMA水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,提示丁苯酞治疗内囊预警综合征疗效较好,可能与其改善疾病相关血清细胞因子水平、降低组织损伤有关。丁苯酞可抑制细胞内钙超载,避免内囊预警综合征患者脑部缺血后星形胶质细胞凋亡发生,减少S100B分泌入血^[14];可抑制血小板聚集、抗血栓形成,继而降低血管壁损伤,减少MMP-9对血管基底膜的破坏^[15];还可通过改善脑组织血液微循环,抑制IMA的分泌,降低神经组织损伤^[16]。值得注意的是,本研究为样本量有限的单中心研究,丁苯酞治疗内囊预警综合征的应用效果及机制仍有待进一步大样本量、多中心、长期随访研究予以验证。

综上所述,丁苯酞氯化钠注射液治疗内囊预警综合征疗效确切,安全性高,可改善患者神经功能缺损程度、日常生活能力,最终提高患者预后,分析可能与

其改善疾病相关血清细胞因子水平、降低组织损伤有关。

【参考文献】

- [1] 于一娇,刘丽,杜娟,等.内囊预警综合征的临床特征和预后[J].中国卒中杂志,2020,15(12):1317-1321.
- [2] 张敏,后显华,李光建,等.内囊预警综合征临床表现及应用盐酸替罗非班治疗效果研究[J].创伤与急危重病医学,2019,7(6):386-387.
- [3] 史蕙青.注射用丹参多酚酸对内囊预警综合征脑梗死患者的疗效及血清S-100 β 蛋白的影响[J].药物评价研究,2020,43(3):515-517.
- [4] Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features[J]. Neurology, 1993,43(5):957-962.
- [5] Cheng Z, Geng X, Rajah GB, et al. NIHSS consciousness score combined with aspects is a favorable predictor of functional outcome post endovascular recanalization in stroke patients[J]. Aging Dis, 2021, 12(2):415-424.
- [6] Bouwstra H, Smit EB, Wattel EM, et al. Measurement properties of the barthel index in geriatric rehabilitation [J]. J Am Med Dir Assoc, 2019, 20(4):420-425.
- [7] 李雪靖,郑盈盈,刘国强,等.丁苯酞软胶囊联合前列地尔注射液治疗缺血性脑梗死或短暂性脑缺血发作的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(1):78-82.
- [8] 叶佳媚,林青,彭飞飞.丁苯酞注射液联合双重抗血小板对急性进展性脑梗死的疗效及其机制探讨[J].中国现代医学杂志,2021,31(9):60-66.
- [9] 张艳锋,李文英,史婧,等.丁苯酞联合巴曲酶治疗短暂性脑缺血发作对患者脑血管动力学影响分析[J].新疆医科大学学报,2019,42(4):501-504.
- [10] 蒙迪,黄微,谭峰.丁苯酞软胶囊联合阿司匹林治疗急性脑梗死的临床效果及其机制研究[J].中国医药,2021,16(1):63-66.
- [11] 王月娟,冯士轩,胡瑾,等.丁苯酞联合阿托伐他汀钙对急性脑梗死患者血清炎性因子及脑神经递质的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(1):23-26.
- [12] 刘海超,闫建炜,温宏峰,等.丁苯酞联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者神经功能凝血功能血清TNF- α 、hs-CRP、Hcy水平的影响[J].河北医学,2021,27(1):150-156.
- [13] 王琴,孔伟丽,吕康,等.氯吡格雷联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的效果及对抗氧化能力的影响[J].临床误诊误治,2021,34(4):39-43.
- [14] 谢涛波,钟纯正,符尧天,等.丁苯酞联合阿司匹林肠溶片治疗对老年缺血性脑卒中患者神经功能及神经递质水平的影响[J].中国医药,2021,16(4):554-557.
- [15] 郭强,张恒,翟洁敏,等.丁苯酞软胶囊与拜阿司匹林肠溶片治疗短暂性脑缺血发作效果比较[J].解放军医药杂志,2020,32(4):68-71.
- [16] 于皓南,王晓雪,陈丽娟.丁苯酞治疗高危短暂性脑缺血有效性及安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(5):605-608.

收稿日期:2022-05-09 本文编辑:杨昕