

丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的效果

李可静¹, 于学会², 刘俊明¹, 赵佳¹, 胡樑臣^{1*}

1. 河北中石油中心医院 急诊科, 河北 廊坊 065000; 2. 河北中石油中心医院 心电图室, 河北 廊坊 065000

【摘要】目的 探讨给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓后丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗缺血性脑卒中(AIS)的临床效果。**方法** 选取2020年8月至2021年7月在河北中石油中心医院治疗的AIS患者70例,根据患者住院病历号末尾奇偶数分为观察组和对照组,两组均给予rt-PA静脉溶栓,其中对照组给予丁苯酞治疗,观察组在对照组基础上加用依达拉奉右莰醇,记录两组患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数及改良Rankin量表评分,同时检测两组患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原水平。**结果** 共纳入患者70例,观察组36例,对照组34例。观察组治疗后NIHSS评分为5.00(5.00,6.00)分,低于对照组的9.50(8.00,11.00)($Z=5.892, P<0.05$);观察组Barthel指数为75.00(70.00,85.00)分,高于对照组的65.00(60.00,75.00)($Z=-4.396, P<0.05$)。观察组治疗后血清NSE、hs-CRP和TNF- α 分别为(13.32 ± 3.31) $\mu\text{g/L}$ 、(8.02 ± 1.81) mg/L 和(6.69 ± 1.42) $\mu\text{g/L}$,对照组分别为(16.60 ± 2.93) $\mu\text{g/L}$ 、(11.54 ± 2.03) mg/L 和(8.32 ± 1.26) $\mu\text{g/L}$,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。观察组治疗后全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原分别为(4.55 ± 0.69) $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、(1.33 ± 0.19) $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 和(3.14 ± 0.65) g/L ,对照组分别为(5.02 ± 0.78) $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、(1.45 ± 0.19) $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 和(3.53 ± 0.61) g/L ,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。观察组治疗后90 d时mRS评分 ≤ 2 分比例为38.89%,与对照组(35.29%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** rt-PA静脉溶栓后丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗AIS有较好的效果,可改善患者神经功能及生活质量。

【关键词】 丁苯酞;依达拉奉右莰醇;重组组织型纤溶酶原激活剂;急性缺血性脑卒中

【中图分类号】 R977.9;R743.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)10-0054-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.010

The effect of butylphthalide combined with edaravone dexbornol on the treatment of acute ischemic stroke

LI Ke-jing¹, YU Xue-hui², LIU Jun-ming¹, ZHAO Jia¹, HU Liang-chen^{1*}

1. Department of Emergency, Hebei Petro China Central Hospital, Hebei Langfang 065000, China; 2. Department of ECG Room, Hebei Petro China Central Hospital, Hebei Langfang 065000, China

【Abstract】Objective To analysis the clinical effect of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) combined with butylphthalide and edaravone dexbornol on the treatment of ischemic stroke (AIS). **Methods** Totally 70 AIS patients treated in Hebei Petro China Central Hospital from August 2020 to July 2021 were selected and divided into observation group ($n=36$) and control group ($n=34$) according to the odd and even number in the end of inpatient medical record number. Both groups were given rt-PA intravenous thrombolysis, the control group was treated with butylphthalide, and the observation group was treated with edaravone dexbornol on the basis of the control group, the scores of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index and modified Rankin scale were observed before and after treatment, and the serum neuron specific enolase (NSE), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), whole blood viscosity, plasma viscosity and fibrinogen were measured. **Results** Totally 70 patients were enrolled

基金项目:廊坊市科学技术研究与发展计划项目(2021013039)

*通信作者:胡樑臣,本科,副主任医师,研究方向:神经内科。E-mail:huchenliang12@163.com

in, of which, 36 in the observation group and 34 in the control group. After treatment, the NIHSS score of the observation group was 5.00 (5.00, 6.00), which was significantly lower than that of the control group of 9.50 (8.00, 11.00) ($Z = 5.892$, $P < 0.05$); the Barthel index of the observation group was 75.00 (70.00, 85.00), significantly higher than the control group of 65.00 (60.00, 75.00) ($Z = -4.396$, $P < 0.05$). Serum NSE, hs-CRP and TNF- α in the observation group after treatment were $(13.32 \pm 3.31) \mu\text{g/L}$, $(8.02 \pm 1.81) \text{mg/L}$ and $(6.69 \pm 1.42) \mu\text{g/L}$, respectively, while those in the control group was $(16.60 \pm 2.93) \mu\text{g/L}$, $(11.54 \pm 2.03) \text{mg/L}$ and $(8.32 \pm 1.26) \mu\text{g/L}$, with a statistically significant difference (P all < 0.05). After treatment, the whole blood viscosity, plasma viscosity and fibrinogen in the observation group were $(4.55 \pm 0.69) \text{mPa}\cdot\text{s}$, $(1.33 \pm 0.19) \text{mPa}\cdot\text{s}$ and $(3.14 \pm 0.65) \text{g/L}$, respectively, while those in the control group were $(5.02 \pm 0.78) \text{mPa}\cdot\text{s}$, $(1.45 \pm 0.19) \text{mPa}\cdot\text{s}$ and $(3.53 \pm 0.61) \text{g/L}$, with a statistically significant difference (all $P < 0.05$). At 90 days after treatment, the proportion of mRS score ≤ 2 in the observation group was 38.89%, and there was no significant difference compared with the control group (35.29%) ($P > 0.05$). **Conclusion** After intravenous thrombolysis with rt-PA, butylphthalide combined with edaravone dexbornol has a good effect on the treatment of AIS, and that improves the neurological function and patients' life quality.

【Key words】 butylphthalide sodium chloride injection; edaravone dexbornol injection concentrated solution; recombinant tissue plasminogen activator; acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是临床常见的脑血管疾病,是指各种脑血管病变所致脑部血液供应障碍,导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死,进而出现相应神经功能缺损的一种疾病。尽早恢复脑血流是治疗 AIS 的关键^[1],静脉溶栓是目前最主要的恢复血流措施。重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)是目前临床治疗 AIS 的常用药物,属于糖蛋白类药物,可促进纤溶酶原转化为纤溶酶,使已经形成的血栓溶解,但其应在溶栓时间窗内进行治疗,仅适用于发病早期就诊患者。有研究表明如果单纯采用溶栓治疗的效果受血管再通时间,血管是否再通,再通后再灌注损伤等多因素影响,其所取得的效果并不十分理想^[2]。丁苯酞是我国自主研发的一类用于治疗 AIS 的药物,可改善脑代谢、增加脑血流,减轻神经功能损伤^[3];依达拉奉右莰醇可稳定神经细胞膜、改善脑能量代谢。两者均属于新型的神经保护剂,其对 AIS 预后的影响已见之于相关报道^[4]。两药联合应用是否能产生协同效应值得深入探索。本研究探讨给予 rt-PA 静脉溶栓后先必新联合恩必普治疗 AIS 的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2020 年 8 月至 2021 年 7 月在河北中石油中心医院诊断为 AIS 的患者。诊断标准依据《中国急性

缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[5]中的相关标准。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②入院距发病时间 ≤ 4.5 h;③患者或家属知情同意。排除标准:①既往有脑卒中、癫痫病史;②高血压难以控制者;③有恶性肿瘤、免疫功能缺陷、造血系统疾病等其他严重疾病。本次研究获得医院伦理委员会批准(伦审批号:KYLL-2021-02)。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 纳入观察期间内符合上述条件的全部患者,根据住院病历号末尾奇偶数分为观察组和对照组。

1.2.2 治疗方法 两组患者均在入院后接受注射用阿替普酶(生产厂家:德国 Boehringer Ingelheim;注册证号:国药准字 SJ20160055,生产批号:004595)静脉溶栓治疗:0.9 mg/kg,最大剂量不超过 90 mg,其中总量的 10% 在 1 min 内完成静脉推注,剩余 90% 加入 0.9% 氯化钠注射液中静脉泵注 1 h。同时对照组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)100 mL 静脉滴注,每日 2 次,连续治疗 7 d。观察组在对照组基础上加用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液(生产厂家:南京先声东元制药有限公司,批准文号:国药准字 H20200007)15 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液(生产厂家:石药银湖制药有限公司;批准文号:国药准字 H14020821)100 mL 中静脉滴注,每日 2 次,连续治疗 7 d。

1.2.3 观察指标 观察两组患者治疗前后美国国立

卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分(总分42分,分数越高表示患者神经功能缺损越严重^[6])、Barthel评分(总分100分,分值越高表示患者日常生活能力越好^[7])及改良Rankin量表评分(mRS评分 ≤ 2 分为预后良好^[8]),同时检测两组患者血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原。

1.2.4 统计分析 本次研究所有数据采用SAS9.4软件包进行统计学分析,计量资料满足正态性采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本 t 检验分析组间差异,配对 t 检验分析治疗前后差异,非正态数据包括NIHSS评分、Barthel指数等采用中位数(百分位数)进行统计描述,组间差异采用Wilcoxon秩和检验,治疗前后差异采用配对样本的Wilcoxon符号秩检验;计数资料包括性别、高血压等资料,以例数(百分比)表示,两组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入患者70例,观察组36例,对照组34例,两组患者性别、年龄、病灶面积等一般资料差异无统计学意义,见表1。

表1 两组患者临床资料比较

指标	性别[n(%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压[n(%)]	糖尿病[n(%)]	病灶面积(cm ²)
	男	女					
对照组	22(64.71)	12(35.29)	60.04 \pm 8.89	22.18 \pm 2.06	19(55.88)	6(17.65)	15.13 \pm 2.03
观察组	25(69.44)	11(30.56)	62.21 \pm 9.54	22.43 \pm 2.25	23(63.89)	8(22.22)	15.92 \pm 2.31
χ^2/t 值	0.178		0.983	0.484	0.467	0.229	1.516
P 值	0.673		0.329	0.630	0.494	0.632	0.134

表2 两组患者治疗前后NIHSS、Barthel指数比较(分)

组别	NIHSS评分 [#]		Barthel评分 [#]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	16.00(15.00, 18.00)	5.00(5.00, 6.00)*	55.00(50.00, 60.00)	75.00(70.00, 85.00)*
对照组	15.00(14.00, 17.00)	9.50(8.00, 11.00)*	55.00(50.00, 60.00)	65.00(60.00, 75.00)*
Z值	-1.831	6.892	0.214	-4.396
P值	0.067	<0.001	0.831	<0.001

注: [#]为四分位表示法; *与治疗前比较 $P < 0.05$; NIHSS表示美国国立卫生研究院卒中量表

2.2 治疗前后两组患者神经功能缺损程度及日常生活能力比较

观察组和对照组治疗后NIHSS、Barthel指数均较治疗前改善($P < 0.05$);观察组治疗后NIHSS评分明显低于对照组($P < 0.05$),而Barthel指数明显高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 治疗前后两组患者血清相关指标比较

观察组和对照组治疗后血清NSE、hs-CRP和TNF- α 较治疗前降低($P < 0.05$);观察组治疗后血清NSE、hs-CRP和TNF- α 明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 治疗前后两组患者全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原比较

观察组和对照组治疗后全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原较治疗前降低($P < 0.05$);观察组治疗后全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原明显低于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.5 治疗后90 d时两组患者mRS评分比较

观察组治疗后90 d时预后良好的比例即mRS评分 ≤ 2 分的比例为38.89%(14/36),对照组为35.29%(12/34),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.097$, $P > 0.05$)。

3 讨论

AIS的患病率约占全部脑血管病的脑血管病变的3/4以上,脑组织局部血流中断,引起脑组织缺氧、缺

表3 两组患者治疗前后血清相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NSE($\mu\text{g/L}$)		hs-CRP(mg/L)		TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	22.34 \pm 5.53	13.32 \pm 3.31*	18.30 \pm 2.09	8.02 \pm 1.81*	14.42 \pm 1.92	6.69 \pm 1.42*
对照组	23.01 \pm 6.17	16.60 \pm 2.93*	18.15 \pm 2.15	11.54 \pm 2.03*	15.12 \pm 2.03	8.32 \pm 1.26*
t值	-0.479	-4.380	0.296	-7.667	-1.483	-5.069
P值	0.633	0.000	0.768	0.000	0.143	0.000

注:*与治疗前比较 $P<0.05$;NSE表示特异性烯醇化酶;hs-CRP表示超敏C反应蛋白;TNF- α 表示肿瘤坏死因子 α

表4 两组患者治疗前后全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	全血黏度($\text{mPa}\cdot\text{s}$)		血浆黏度($\text{mPa}\cdot\text{s}$)		纤维蛋白原(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36	5.80 \pm 0.81	4.55 \pm 0.69*	1.80 \pm 0.20	1.33 \pm 0.19*	3.98 \pm 0.71	3.14 \pm 0.65*
对照组	34	5.76 \pm 0.92	5.02 \pm 0.78*	1.78 \pm 0.18	1.45 \pm 0.19*	4.02 \pm 0.88	3.53 \pm 0.61*
t值		0.193	-2.674	0.439	-2.641	-0.210	-2.585
P值		0.847	0.009	0.662	0.010	0.834	0.012

注:*与治疗前比较 $P<0.05$

血,诱发细胞内钙超载、兴奋性氨基酸、自由基大量生成、梗死灶周围去极化、局部免疫紊乱,其所形成的继发性脑损伤可引起神经功能缺损^[9-10]。尽早给予溶栓、保护神经治疗有助于改善患者预后^[11-12]。但由于血管再通后常伴有血管再灌注损伤,造成神经元继发坏死,因此采取有效的措施保护神经元,减少缺血再灌注损伤对神经元及脑组织的破坏有重要作用^[13]。

丁苯酞的有效成分是人工合成的左旋芹菜甲素^[14],依达拉奉右莰醇由依达拉奉和右莰醇两种成分组成^[15]。本研究发现观察组治疗后NIHSS评分明显低于对照组,而Barthel指数明显高于对照组($P<0.05$)。提示丁苯酞联合依达拉奉右莰醇用于rt-PA溶栓治疗后的AIS患者,可改善患者神经功能及生活质量。丁苯酞可通过通过改善微循环、抗血小板聚集、抗氧化等机制保护神经细胞^[16]。依达拉奉右莰醇中所含的依达拉奉阴离子可与自由基结合而清除自由基,防止生物膜脂质过氧化损伤,从而保护神经元结构,减轻水肿、减少凋亡。右莰醇可抑制炎性介质,减轻神经元炎症性损伤^[17]。3种药物组分可起到协同增效的作用,共同保护神经元。

AIS后继发的氧化应激损伤、炎症反应是引起神经元损伤的重要机制^[18]。NSE是神经元特异性蛋白之一,可作为神经元损伤的特异性指标^[19];hs-CRP是一种敏感的炎症指标^[20];TNF- α 是一种前炎症因

子^[21]。血液高黏状态是引起血栓形成的重要机制之一,纠正血液高黏状态是抑制血栓形成、治疗AIS的重要环节^[22]。本研究发现,观察组治疗后血清NSE、hs-CRP、TNF- α 、全血黏度、血浆黏度及纤维蛋白原水平明显低于对照组($P<0.05$),提示rt-PA静脉溶栓后丁苯酞联合依达拉奉右莰醇可通过减轻炎症反应,改善血流变,纠正血液高黏状态,阻止继发性脑损伤而发挥治疗作用。本研究也存在如样本量小、随访时间短、随访指标单一等不足,后期有必要开展大样本、中远期随访,纳入丰富随访评价指标进一步深入探究。

综上所述,rt-PA静脉溶栓后丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗AIS有较好的效果,可改善患者神经功能及生活质量。

【参考文献】

- [1] Schlemm L, Endres M, Nolte CH. Bypassing the closest stroke center for thrombectomy candidates what additional delay to thrombolysis is acceptable?[J]. Stroke, 2020, 51(3):867-875.
- [2] 成知歆,刘福生,王苏妹,等.阿替普酶静脉溶栓对急性缺血性脑卒中神经功能疗效的meta分析[J].河北医学,2021,27(2):305-312.
- [3] 杨友玲,夏彬.丁苯酞序贯治疗对进展性缺血性脑卒中的效果[J].实用临床医药杂志,2021,25(3):19-22.
- [4] 杨东娜,张涤,于佳佳.丁苯酞注射液联合依达拉奉对老年急性脑梗死患者细胞因子、血管内皮功能和氧化应激的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(3):477-480.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

- [6] 谈颂,常思远,宋波,等.早期改良美国国立卫生研究院卒中量表评分对缺血性卒中预后的预测作用[J].中华神经科杂志,2012,45(3):154-157.
- [7] 张雅静,张小兰,马延爱,等.Barthel指数量表应用于急性卒中患者生活能力测量的信度研究[J].中国护理管理,2007,7(5):30-32.
- [8] 张世洪,吴波,谈颂.卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究[J].中国循证医学杂志,2004,4(12):871-874.
- [9] 梁菊萍,杨旸,董继存.急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素[J].中国老年学杂志,2021,41(12):2484-2487.
- [10] 张苗,卢洁.急性脑梗死患者影像学缺血半暗带的临床评价策略[J].中国脑血管病杂志,2021,18(4):217-222.
- [11] Maingard J, Shvarts Y, Motyer R, et al. Outcomes of endovascular thrombectomy with and without bridging thrombolysis for acute large vessel occlusion ischaemic stroke [J]. Intern Med J, 2019, 49(3):345-351.
- [12] 刘啸,张磊,陶伟.急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗短期预后的影响因素及血清 Cys C 水平的预测价值[J].山东医药,2021,61(25):49-51.
- [13] 陈国栋,刘兵荣.老年急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的影响因素[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(6):613-616.
- [14] 付海龙.丁苯酞注射液对急性脑梗死患者静脉溶栓后缺血再灌注损伤保护作用的研究[J].中国实用医药,2018,13(30):98-100.
- [15] 张颖楠,姜扬,任莉,等.依达拉奉右莰醇静脉滴注对急性前循环脑梗死血管内治疗开通良好患者脑损伤的改善作用[J].山东医药,2021,61(18):76-79.
- [16] 张晓璇,朱江,李佳佳,等.丁苯酞对急性缺血性脑卒中大鼠的脑保护作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(4):843-848.
- [17] 陈东丽,宋丽云,陈杰,等.依达拉奉对老年缺血性脑卒中半暗带体积及神经功能缺损程度的影响[J].实用老年医学,2021,35(6):591-594.
- [18] 刘冰,霍会永,赵聪慧,等.急性缺血性脑卒中患者血清 DKK1 水平与炎症反应及氧化应激的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(21):2667-2671.
- [19] 孟云,朱言亮.急性脑梗死诊断中NSE、H CY 和 H-FABP 的表达及意义[J].中国实验诊断学,2015(1):30-32.
- [20] 舒银珍,全晖,曾志荣.脑梗死患者血清 Hcy、hs-CRP 及 NEFA 水平与患者预后的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(2):313-317.
- [21] 陈昭,魏志强.中老年脑栓塞型脑梗死导致的 AQP-4 及 TNF- α /IL-10 失衡对患者神经元的损伤及脑梗死体积的影响[J].中风与神经疾病杂志,2021,38(6):509-512.
- [22] 王霞.老年短暂性脑缺血发作患者血流动力学参数预测脑梗死的价值[J].中国老年学杂志,2021,41(7):1371-1374.

收稿日期:2021-12-22 本文编辑:杨昕