

· 临床研究 ·

丁苯酞软胶囊对急性脑梗死血流动力学的影响

尹春丽¹, 王耀伍², 王丽英¹

(河北医科大学附属唐山市工人医院:1. 神经内科;2. 神经外科 063000)

摘要:目的 利用 64 排螺旋 CT 灌注成像(CTP)评价丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者的血流动力学的影响。方法 选择发病 6 h 内临床判定为急性大脑半球脑梗死患者,分成试验组与对照组,均行头 CT 及 CTP 检查。试验组在常规治疗基础上加用丁苯酞软胶囊 0.2 g 口服,每 6 小时服用 1 次,12 h 后均复查 CTP。结果 试验组治疗后 CTP 检查提示缺血边缘区脑血容量(CBF)、脑血流量(CBV)较治疗前升高,平均通过时间(MTT)、达峰时间(TTP)较治疗前缩短,与治疗前对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 丁苯酞软胶囊能明显改善缺血半暗带的脑血流量,改善缺血区血流灌注。

关键词:脑梗死;计算机断层扫描;丁苯酞软胶囊;血流动力学

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)26-3091-03

Influence of Butylphthalide Soft Capsules on hemodynamics in acute cerebral infarction

Yin Chunli¹, Wang Yaowu², Wang Liying¹

(1. Department of Neurology; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Tangshan Municipal Worker's Hospital, Hebei Medical University, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of Butylphthalide Soft Capsules on cerebral hemodynamics in patients with acute cerebral infarction by 64 slice spiral CT perfusion(CTP) imaging. **Methods** The patients with acute cerebral hemisphere infarction within 6 h after the onset were selected and randomly divided into the experimental group and the control group. Conventional plain CT and CTP were performed in both groups. In addition to the routine treatment the experimental group was orally administrated Butylphthalide Soft Capsules 0.2 g, once per 6 h. The CTP examination was performed again after 12 h. **Results** The CTP examination showed that the cerebral perfusion in experimental group was improved in the ischemic marginal region, the cerebral blood flow(CBF) and cerebral blood volume(CBV) were increased compared with before treatment, the mean transit time(MTT) and the time to peak(TTP) were shortened compared with the before treatment. **Conclusion** Butylphthalide Soft Capsules can significantly improve the CBV of ischemic penumbra region and brain ischemic hypoperfusion.

Key words: acute infarction; CT; Butylphthalide Soft Capsules; hemodynamic

近年来,随着对急性缺血性脑血管病病理生理研究的深入以及影像学的迅猛发展,利用 CT 灌注成像(cerebral perfusion imaging, CTP)评价急性脑缺血程度,显示缺血半暗带,已成为国内外研究的热点^[1-3]。丁苯酞软胶囊是国家一类新药,其动物试验及临床药理研究显示其有改善缺血脑灌注,保护线粒体的作用。本试验是利用 CTP 从影像学脑血流动力学指标的变化,判定丁苯酞软胶囊对缺血脑组织的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 8 月至 2010 年 12 月就诊于本院神经内科及急诊科的急性脑梗死患者,诊断符合第 4 届全国脑血管病学术会议修订标准^[4],发病时间 6 h 内临床判定为急性大脑半球脑梗死,经头 CT 检查排除出血后,分成试验组和对照组。试验组 62 例,其中男 32 例,女 30 例,年龄 45~78 岁,平均(55.94±8.35)岁;对照组 60 例,其中男 28 例,女 32 例,年龄 48~77 岁,平均(53.50±9.21)岁。试验组患者平均就诊时间为(4.45±1.15)h,对照组患者平均就诊时间为(4.40±1.18)h。两组性别、年龄及平均就诊时间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 患者知情同意后,立即行头部 CTP 检查,采用西

门子产 64 排螺旋 CT 机在大脑主干层面进行连续扫描,同时经肘前静脉注射非离子型对比剂欧乃派克(300 mg/mL)15~20 mL。各组均延时 20 s,扫描间隔 1 s,扫描时间 1 s。两组患者均常规予以拜阿司匹林口服抗血小板聚集,丹红注射液静脉滴注(菏泽步长制药有限公司 40 mL 加 0.9%氯化钠或 5%葡萄糖 250 mL)活血通络治疗,试验组在此基础上加用丁苯酞软胶囊 0.2 g 口服,每 6 小时 1 次。治疗 12 h 后复查 CTP 情况。

1.3 图像处理 剔除首次 CTP 检查无异常、无法测量异常者及依从性差者。将数据传输到工作站,使用 Brain Perfusion 软件包进行后处理。得到一系列脑灌注参数图,包括脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)、达峰时间(time to peak, TTP)参数图。由两名有经验的神影像诊断医生分别对这些图像进行分析,在各参数的伪彩图上调节阈值,形成目测最敏感的灌注异常区,再共同阅片,对灌注异常区达成一致意见。取灌注图中病变范围最大的层面进行测量。以 CBV 参数图上血流明显下降区作为缺血中心区,以 CBF/CBV 不匹配区作为缺血边缘区-即缺血半暗带,分别于缺血边缘区及缺血中心区手工勾画 ROI,分别测量相应区的 CBF、

表 1 两组患者治疗前后缺血中心区 CTP 灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前				治疗后			
	CBF	CBV	MTT	TTP	CBF	CBV	MTT	TTP
试验组($n=62$)	17.38±11.73	33.13±12.30	301.40±130.26	147.38±22.98	17.63±11.79	33.40±12.39	301.14±129.85	147.38±22.41
对照组($n=60$)	17.70±10.59	35.43±11.65	305.25±95.25	152.26±22.69	17.98±10.87	35.14±11.81	304.50±94.50	152.37±23.97

表 2 两组患者治疗前后缺血边缘区 CTP 灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前				治疗后			
	CBF	CBV	MTT	TTP	CBF	CBV	MTT	TTP
试验组($n=62$)	47.65±12.87	63.02±12.94	134.38±22.85	130.84±15.65	83.41±10.34	74.66±17.10	108.91±5.23	108.86±7.71
对照组($n=60$)	48.71±13.56	65.92±19.04	135.88±23.86	130.34±14.86	63.19±13.84**	63.73±15.11*	113.47±7*	115.21±4.32**

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, 与试验组比较。

表 3 试验组患者治疗前后 CTB 灌注参数的组内比较($\bar{x} \pm s$)

时间	缺血中心区				缺血边缘区			
	CBF	CBV	MTT	TTP	CBF	CBV	MTT	TTP
治疗前	17.38±11.73	33.13±12.30	301.40±130.26	147.38±22.98	47.65±12.87	63.02±12.94	134.38±22.85	130.84±15.65
治疗后	17.63±11.79	33.40±12.39	301.14±129.85	147.38±22.41	83.41±10.34**	74.66±17.10**	108.91±5.23**	108.86±7.71**

** : $P < 0.05$, 与治疗前比较。

表 4 对照组患者治疗前后 CTD 灌注参数的组内比较($\bar{x} \pm s$)

时间	缺血中心区				缺血边缘区			
	CBF	CBV	MTT	TTP	CBF	CBV	MTT	TTP
治疗前	17.70±10.59	35.43±11.65	305.25±95.25	152.26±22.69	48.71±13.56	65.92±19.04	135.88±23.86	130.34±14.86
治疗后	17.98±10.87	35.14±11.81	304.50±94.50	152.37±23.97	63.19±13.84**	63.73±15.11	113.47±7.00**	115.21±4.32**

** : $P < 0.05$, 与治疗前比较。

CBV、MTT、TTP 值。记录各区内各灌注参数的平均值。两次检查层面选择及图像处理方式保持一致。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分析前进行正态性及方差齐性检验, 对各组其自身治疗前后的比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 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 CT 情况 试验组常规 CT 检查 12 例有非责任区病灶 (19%), 4 例患者 CT 检查提示有早期脑梗死征象 (6%), 表现为病灶区密度轻度减低, 脑沟消失。62 例患者 CTP 检查均提示责任区异常灌注改变, 表现为 MTT、TTP 延迟, CBF 降低, CBV 正常或降低。对照组常规 CT 检查 8 例有非责任区病灶 (13%), 2 例患者 CT 检查提示有早期脑梗死征象 (3%)。60 例患者 CTP 检查均提示责任区异常灌注改变。

2.2 CTP 示各灌注参数情况

2.2.1 治疗前 缺血中心区及边缘区各灌注参数试验组与对照组比较差异均无统计学意义 (表 1、2)。

2.2.2 治疗后 试验组及对照组治疗前后缺血中心区各灌注参数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示缺血中心区脑组织损伤已不可逆。试验组治疗后缺血边缘区 CBF、CBV 较治疗前升高, MTT、TTP 较治疗前缩短, 治疗前后各灌注参数比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组治疗后缺血边缘区 CBF 较治疗前升高, MTT、TTP 较治疗前缩短, 治疗前后各灌

注参数比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后缺血边缘区灌注均有改善 (表 3、4)。治疗后缺血中心区试验组与对照组比较差异无统计学意义, 缺血边缘区试验组较对照组 CBF、CBV 升高, MTT、TTP 缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示丁苯酞治疗组患者缺血边缘区脑灌注较对照组改善明显。

3 讨论

本研究中 122 例患者仅 6 例 CT 显示有脑梗死早期征象, 其余 116 例均未见功能区病变, 但 CTP 检查 122 例患者均有与临床症状相对应的脑灌注异常区。Wintermark 等^[5] 研究认为, CTP 发现灌注异常的敏感性为 90%, 特异性为 100%。而 Nabavi 等^[6] 研究发现 CBF 参数图对脑缺血程度判断的敏感性为 93%, 特异性 98%。就具体指标而言, CBF 对判断脑缺血具有较高的敏感性和特异性; CBV 的敏感性较低, 特异性较高; MTT 特异性较低, 敏感性较高, 是 CBF 良好的辅助诊断指标。利用 CTP 能够显示急性缺血后脑灌注异常区, 并区分其中可逆性脑组织损伤 (缺血半暗带) 与不可逆性脑组织损伤 (梗死区)。Wintermark 等^[7] 研究指出, CBV 值下降与最终梗死体积具有良好的相关性 ($r = 0.82$), 并且观察到 CT 灌注成像参数图缺血面积大于最终梗死面积, 并发现轻、中度脑缺血患者 CBF 图异常面积大于 CBV 和 TTP 图, 勾画出脑梗死中心区与半暗带区, 并经 MR 灌注成像证实, 早期 CBV 下降的程度与随后的梗死程度一致。因此提出了 CBF/CBV 不一致的概念, 它

与 PWI/DWI 不一致一样,是一种显示梗死中心与缺血半暗带的良好指标。因此本试验以 CBV 参数图上血流明显下降区域作为缺血中心区,以 CBF/CBV 不匹配区作为缺血边缘区,即缺血半暗带区。急性脑梗死后,梗死灶中央神经元坏死,边缘区尚有未死亡的缺血半暗带,缺血半暗带在时间和空间上是一动态的过程,若缺血持续,边缘区大部分细胞坏死,中心区逐渐扩大,若缺血情况得以改善,则缺血半暗带得以恢复,最终梗死范围缩小。治疗脑梗死有效的方法就是恢复血供,挽救濒死脑组织。本研究中无论试验组、对照组缺血中心区脑组织灌注均无明显改变,表明脑组织已坏死,不可逆。而缺血边缘区两组均有改善,故抢救缺血半暗带是治疗的关键。试验组要明显好于对照组,提示丁苯酞软胶囊能明显改善缺血边缘区脑灌注,明显恢复缺血边缘区的脑血流。

丁苯酞软胶囊为国家一类新药,是左旋芹菜甲素人工合成的消旋体,药效学研究显示,该药可以阻断缺血性脑卒中导致的脑损伤的多个病理环节,明显缩小局部脑缺血的梗死面积,减轻大脑水肿程度,改善大脑的能量代谢,促进脑缺血区域的微循环及脑血流量,有效抑制脑血管的形成及血小板的聚集。该药能降低花生四烯酸的含量,升高脑血管内皮一氧化氮和前列腺素 2 水平,降低细胞内钙浓度,抑制氧自由基,提高抗氧化活性。徐皓亮等^[8]研究显示,丁苯酞预防和治疗给药均可增加大脑中动脉阻断(MCAO)后脑微动脉管径和血流速度,改善软脑膜微循环。有学者发现丁苯酞能增加正常大鼠和 MCAO 后纹状体的脑血流,预防和治疗给药都能使 MCAO 后减少的 rCBF 明显增加^[9]。且能促进缺血脑组织血管内皮生长因子(VEGF)的表达,增加病灶周围血管数量^[10],激发脑血流储备、结构储备,有效改善缺血区低灌注。崔丽英等^[11]对丁苯酞软胶囊治疗急性缺血性卒中的随机双盲对照研究的临床实验报告中显示,丁苯酞软胶囊能明显改善神经功能缺损程度。临床情况的改善能间接反映缺血脑组织的血流恢复情况。CTP 检查通过监测治疗前后的脑血流动力参数的变化,判断脑组织血流恢复程度,为临床评价疗效提供可靠依据。

本研究从影像学角度,评价并验证丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者,改善缺血半暗带区低灌注,恢复脑血流的作用,为缺血性脑血管病的治疗提供新的方向,并为临床疗效判定提供依据与指导。

参考文献:

[1] Tcksam M, Cakir B, Coskun M. CT perfusion imaging in

the early diagnosis of acute stroke[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2005, 11(4): 202-205.

- [2] Schacfer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, et al. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy[J]. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27(1): 20-25.
- [3] Gonzalez RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy. From "time to brain" to "physiology is brain"[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(4): 728-735.
- [4] 中华医学会. 全国第四次脑血管病学术会议制定各类脑血管病的诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379.
- [5] Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, et al. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study[J]. *Am J Neuroradiol*, 2001, 22(5): 905-914.
- [6] Nabavi DG, Cenic A, Dool J, et al. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1999, 23(4): 506-515.
- [7] Wintermark M, Maeder P, Verdun FR, et al. Using 80kVp versus 120kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow[J]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(12): 1882-1884.
- [8] 徐皓亮, 冯亦璞. 丁苯酞对局灶性脑缺血过程中线粒体损伤的保护作用[J]. *药理学报*, 1999, 34(3): 172-175.
- [9] Chong ZZ, Feng YD. dl-3-n-butylphthalide improve regional cerebral blood flow after experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Zhongguo Yao Yi Xue Bao*, 1999, 20(6): 509-512.
- [10] 李其富, 孔双艳, 德吉曲宗, 等. 丁苯酞对大鼠局灶缺血脑组织 VEGF 及 bFGF 表达的影响[J]. *四川大学学报*, 2008, 39(1): 84-88.
- [11] 崔丽英, 李舜伟. dl-3-正丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中: 随机双盲对照研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6(4): 263-265.

(收稿日期: 2013-03-10 修回日期: 2013-05-12)

(上接第 3090 页)

- [9] Lindquist KA, Siegel EH, Quigley KS, et al. The hundred-year emotion war: Are emotions natural kinds or psychological constructions? Comment on Lench, Flores, and Bench(2011)[J]. *Psychol Bull*, 2013, 139(1): 255-263.
- [10] 康年红. 护理干预对产妇剖宫产术后的影响[J]. *按摩与康复医学*, 2012, 3(32): 317.
- [11] Ali A, Lees KE. The therapist as advocate: anti-oppression advocacy in psychological practice[J]. *J Clin Psychol*, 2013, 69(2): 162-171.
- [12] 陈新英. 剖宫产术中预见性护理的临床效果观察[J]. *中*

国医药导刊, 2012, 14(11): 1986.

- [13] Rostami Z, Einollahi B. Citalopram versus psychological training for depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2013, 7(1): 73-74.
- [14] 吴月明, 巩灵巧. 舒适护理对择期剖宫产手术患者的影响调查[J]. *卫生职业教育*, 2012, 30(16): 113-117.
- [15] 刘维静, 周红梅, 陈清梅, 等. 优质护理在急诊剖宫产术中应用观察效果[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(1): 351-352.

(收稿日期: 2013-03-25 修回日期: 2013-06-07)