

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.023

丁苯酞对进展性脑梗死患者颅内平均血流速度及搏动指数的改善作用

黄建亮¹, 王晓翔², 杜晓露²

(1. 浙江省金华市第二医院老年科 321000; 2. 浙江省金华市人民医院神经内科 321000)

[摘要] **目的** 探讨丁苯酞对进展性脑梗死(PCI)的临床疗效、颅内平均血流速度(V_m)及搏动指数(PI)、安全性的影响。**方法** 选取2018年6月至2020年6月金华市第二医院、金华市人民医院收治的PCI患者120例,分为观察组和对照组,每组60例。两组患者均接受对症常规治疗,观察组加用丁苯酞治疗,并且在脑梗死进展24 h内开始使用。比较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、临床疗效、V_m、PI等,并评价安全性。**结果** 观察组患者总有效率明显高于对照组。两组患者治疗后NIHSS评分均较治疗前明显降低,Barthel指数均较治疗前明显增加,且观察组患者数值变化更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后大脑中动脉、大脑后动脉V_m均明显提高,且观察组患者治疗后V_m较对照组提高更多,大脑中动脉、大脑后动脉PI均较治疗前降低,且观察组降低更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者安全性评价指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丁苯酞对PCI患者V_m、PI均有显著的改善作用,能安全、有效地增加PCI患者脑缺血区血流量,改善神经功能。

[关键词] 进展性脑梗死; 丁苯酞; 颅内平均血流速度; 搏动指数
[中图法分类号] R592 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)01-0106-04

Improvement effect of butylphthalide on mean intracranial blood flow velocity and pulse index in patients with progressive cerebral infarction

HUANG Jianliang¹, WANG Xiaoxiang², DU Xiaolu²

(1. Department of Geriatrics, Jinhua Municipal Second Hospital, Jinhua, Zhejiang 321000, China;
2. Department of Neurology, Jinhua Municipal People's Hospital, Jinhua, Zhejiang 321000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects butylphthalide (NBP) on clinical efficacy, intracranial mean velocity (V_m), pulse index (PI) and safety in the patients of progressive cerebral infarction (PCI). **Methods** One hundred and twenty patients with PCI treated in the Jinhua Municipal Second Hospital and Jinhua Municipal People's Hospital from June 2017 to January 2020 were selected and randomly divided into the control group ($n=60$) and observation group ($n=60$). The two groups received the conventional symptomatic treatment. The observation group was added with NBP and began to use it within 24 h of the cerebral infarction progression. The National Institutes of Health Stroke Scales (NIHSS) score, Barthel index, clinical efficacy, V_m and PI were compared between the two group. The safety was evaluated. **Results** The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group. The NIHSS scores after treatment in the two groups were significantly decreased, the Barthel index was significantly increased compared with that before treatment ($P<0.05$), moreover the value change in the observation group was more obvious, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The middle cerebral artery (MCA) and posterior cerebral artery (PCA) V_ms after treatment in the two groups were also significantly increased, moreover V_m after treatment in the observation group was increased more than that in the control group, PI of MCA and PCA after treatment were decreased compared with that before treatment, moreover the decrease in the observation group was more obvious, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The safety evaluation indexes had no statistical differences between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** NBP has the significant improvement effect on V_m and PI in the patients with PCI, can safely and effectively increase the blood flow in the ischemic area of PCI patients and improve the nerve function.

[Key words] progressive cerebral infarction; butylphthalide; intracranial mean velocity; pulse index

作者简介:黄建亮(1984—),主治医师,本科,主要从事老年内科方面的研究。

进展性脑梗死 (progressive cerebral infarction, PCI) 是一种严重而难治的脑梗死临床亚型^[1]。在我国, PCI 占脑梗死病例的 26.00%~43.00%, 且与高病死率和高致残率有关。由于其发病机制复杂、影响因素众多, 现有的医疗水平尚不能达到治愈的目的。目前, 常用的治疗药物包括低分子肝素、尿激酶等。然而这些药物的临床疗效有限, 对 PCI 患者仍然无法维持日常生理活动。丁苯酞是提取自芹菜籽的一类具有显著生物活性的天然化合物, 可通过增加缺血区毛细血管数量, 促进侧支循环的建立, 增加脑血流量, 保护线粒体, 从而具有改善脑梗死预后、改善大脑能量代谢和缩小梗死面积等效果^[2]。多项临床研究已证实, 丁苯酞胶囊或丁苯酞注射液治疗急性缺血性脑梗死疗效确切, 但目前关于评价丁苯酞在 PCI 患者中治疗作用的临床研究较少见。监测颅内平均血流速度 (Vm) 及搏动指数 (PI) 是反映脑血流情况的重要指标, 故本研究分析了丁苯酞对 PCI 患者 Vm、PI 的改善作用, 旨在为丁苯酞的临床应用提供一定的循证医学证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月金华市第二医院、金华市人民医院收治的 PCI 患者 120 例, 其中男 87 例, 女 33 例, 年龄 38~88 岁, 平均 (67.65±12.39) 岁。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求; 且在入组前向患者或家属详细讲解治疗方案, 由患者或家属签署知情同意书。纳入标准: (1) 经头颅多模式核磁共振和 (或) 头颅 CT 检查符合脑梗死及 PCI [病情进行性加重或经临床干预后病情仍不稳定, 发病 6 h 至 7 d 内, 美国国立卫生研究院卒中量表 (national institute of health stroke scale, NIHSS) 评分增加大于 2 分] 诊断标准; (2) 首次发病, 发病至入院时间小于 48 h, 且入院时无沟通交流障碍; (3) 依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[3] 接受常规治疗。排除标准: (1) 经头颅 CT 和磁共振成像检查确诊为脑出血及脑梗死后出血; (2) 心源性梗死、大动脉炎导致的脑梗死、腔隙性脑梗死或再发脑梗死; (3) NIHSS 评分大于 20 分; (4) 合并严重肝、肾、心等器官功能障碍、恶性肿瘤等; (5) 精神疾病患者; (6) 对本研究药物过敏或有禁忌证者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患者均接受对症常规治疗, 观察组加用丁苯酞治疗, 并且在脑梗死进展 24 h 内开始使用。常规治疗包括控制血压、降低颅内压和脑水肿、预防和治疗感染等。丁苯酞治疗即静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液 (石药集团恩必普药业有限公司) 每次 100 mL, 50~70 min, 每天 2 次, 两组患者均连续治疗 21 d。

1.2.2 收集基线资料

收集两组患者基线资料, 包括年龄、性别、并发症、进展发生时间、入院时病情严重程度 (NIHSS 评分、Barthel 指数) 等。

1.2.3 疗效评定标准

根据 NIHSS 评分评估临床疗效: (1) NIHSS 评分降低 90% 以上且病残度 0 级为基本痊愈; (2) NIHSS 评分降低 45%~90% 且病残度 1~3 级为显著改善; (3) NIHSS 评分降低 18%~<45% 为改善; (4) NIHSS 评分降低 18% 以下或升高为恶化。总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著改善例数 + 改善例数) / 总例数 × 100%^[4]。

1.2.4 监测 Vm、PI

应用 MultiDopX4 型经颅多普勒超声检测仪检测两组患者治疗前后大脑中动脉、大脑后动脉 PI 和 Vm。

1.2.5 安全性指标

监测两组患者治疗前后血常规、血脂、肝肾功能、凝血等指标 [包括红细胞 (RBC)、白细胞 (WBC)、血小板计数 (PLT)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、血清肌酐 (SCr)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 等]。记录治疗期间不良事件发生率, 必要时及时给予治疗。对发生不良反应者进行随访, 直至病情缓解。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析, 满足正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用例数或率表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验、重复测量的方差分析、 χ^2 检验等。检验水准: $\alpha = 0.05$; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者性别、年龄、既往病史、进展发生时间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (<i>n</i>)		年龄	体重指数	吸烟史	饮酒史	糖尿病史	高血压史	血脂代谢异常	进展发生时间
		男	女	($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	($\bar{x} \pm s$, h)
对照组	60	40	20	66.60±12.48	23.75±2.86	14(23.33)	15(25.00)	9(15.00)	22(36.67)	14(23.33)	29.62±16.53
观察组	60	47	13	68.70±13.72	24.19±3.02	17(28.33)	11(18.33)	12(20.00)	17(28.33)	19(31.67)	27.30±15.86
<i>t</i> / χ^2		2.048		0.877	0.819	0.391	0.786	0.520	0.950	1.045	0.785
<i>P</i>		0.152		0.382	0.414	0.532	0.375	0.471	0.330	0.307	0.434

2.2 治疗前后 NIHSS 评分、Barthel 指数比较

两组患者治疗后 NIHSS 评分均较治疗前(进展发生时)明显降低, Barthel 指数均较治疗前明显增

加,且观察组患者数值变化更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、Barthel 指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	入院时		治疗前		治疗后	
		NIHSS 评分(分)	Barthel 指数	NIHSS 评分(分)	Barthel 指数	NIHSS 评分(分)	Barthel 指数
对照组	60	8.62±3.91	51.60±17.35	14.58±4.09	38.20±14.79	11.48±5.04 ^a	57.55±19.26 ^a
观察组	60	7.85±3.47	53.25±18.94	16.05±5.13	39.42±15.63	8.78±5.59 ^{ab}	62.63±18.57 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.3 临床疗效

观察组患者总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	基本痊愈	显著改善	改善	无效或恶化	总有效
对照组	60	2(3.33)	5(8.33)	11(18.33)	42(70.00)	18(30.00)
观察组	60	8(13.33)	14(23.33)	13(21.67)	25(41.67)	35(58.33) ^a

^a: $P<0.002$,与对照组比较。

2.4 治疗前后颅内 Vm、PI 值比较

两组患者治疗后大脑中动脉、大脑后动脉 Vm 均较治疗前明显提高,且观察组患者治疗后 Vm 较对照组提高更多;大脑中动脉、大脑后动脉 PI 均较治疗前(进展发生时)降低,且观察组降低更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 安全性评价

两组患者治疗前后 RBC、WBC、PLT、TC、TG、

SCr、APTT 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后 ALT、AST 异常率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 4 两组患者治疗前后颅内 Vm、PI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	大脑中动脉		大脑后动脉	
		Vm(cm/s)	PI	Vm(cm/s)	PI
对照组	60				
入院时		46.57±5.28	0.72±0.10	33.26±2.17	0.74±0.06
治疗前		44.36±4.92	0.85±0.13	31.20±2.45	0.83±0.08
治疗后		47.45±5.23 ^a	0.73±0.08 ^a	35.41±2.70 ^a	0.76±0.07 ^a
观察组	60				
入院时		45.81±5.34	0.71±0.12	32.58±2.32	0.75±0.09
治疗前		43.26±5.11	0.83±0.15	30.76±2.10	0.82±0.07
治疗后		52.79±4.68 ^{ab}	0.64±0.08 ^{ab}	39.49±3.16 ^{ab}	0.70±0.06 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

表 5 两组患者治疗前后安全性指标比较

组别	<i>n</i>	RBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ¹² /L)	WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	PLT($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	APTT ($\bar{x}\pm s$,s)	TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	SCr($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	ALT 升高 [<i>n</i> (%)]	AST 升高 [<i>n</i> (%)]
对照组	60									
治疗前		4.37±0.54	0.12±2.10	20.39±8.26	27.43±5.45	4.17±1.05	1.23±0.27	73.64±22.37	3(5.00)	2(3.33)
治疗后		4.32±0.58	7.28±2.17	17.95±7.43	25.65±5.99	4.22±1.08	1.18±0.24	81.96±21.40	5(8.33)	2(3.33)
观察组	60									
治疗前		4.34±0.60	7.16±1.93	18.97±7.59	26.70±4.78	4.12±1.12	1.27±0.34	75.58±22.53	2(3.33)	2(3.33)
治疗后		4.40±0.52	7.26±2.08	19.36±6.88	25.47±5.12	4.28±0.97	1.20±0.28	78.60±19.86	4(6.67)	2(3.33)

3 讨 论

本研究属于前瞻性、随机对照研究,共 120 例受试者接受最终评估。通过对比二者的基线资料,证实本研究没有明显的选择或设计偏差。

脑梗死是指脑组织因突然供血中断导致局灶性坏死,PCI 属于难治性脑梗死,一般表现与急性脑梗死症状一致,不同的是,PCI 患者在发病 6 h 至 7 d 内病情呈现阶梯性或进行性加重,而且经临床干预后病

情仍不稳定^[1,5-6]。此外,目前对 PCI 的治疗尚缺乏行之有效的有效的手段,基本依靠西药进行溶栓、抗血小板聚集、抗凝等,但患者临床获益有限。而中药因多机制、多靶点、整体调控等优势,在一些急症、重症的治疗领域表现出不可替代的优势。因此,本研究从临床疗效、颅内血流动力学及安全性等方面对丁苯酞的治疗作用进行了综合评估。

PCI 的生理病理机制与血栓扩张、侧支循环血管

阻塞、线粒体损伤、细胞内钙超载等效应有关。颅内血流中断导致血栓形成,凝血功能增强,使血栓进一步扩大,从而导致侧支循环消失,颅内有效灌注不良,这是引起神经功能缺损出现进展性或阶梯性加重的病理基础^[7-10]。由表 2 可见,两组患者治疗前(进展发生时)NIHSS 评分较入院时均明显升高,而经 21 d 治疗后 NIHSS 评分均逐渐降低,尤其是观察组患者 NIHSS 评分降低更明显,说明与对照组比较,观察组患者神经损伤改善更明显。提示丁苯酞对改善 PCI 患者神经功能缺损和致残率具有重要意义。另外,两组患者治疗前(进展发生时)Barthel 指数较入院时均明显降低,而经过 21 d 治疗后 Barthel 指数均明显升高,尤其是观察组患者 Barthel 指数升高更明显,表明丁苯酞治疗有利于 PCI 患者神经功能缺损的恢复,使患者的自我维持能力和生活质量均显著提高。表明使用丁苯酞对改善 PCI 患者预后是有效的。

V_m、PI 是临床常用的评估颅内血流情况的重要指标,颅内动脉血栓形成和扩大导致动脉血管狭窄、有效灌注率降低是引起脑梗死进展的主要机制之一。本研究结果显示,PCI 患者治疗前(进展发生时)V_m较入院时明显降低,同时 PI 升高;而经治疗后,尤其是观察组患者 V_m 明显增加,而 PI 则降低。说明丁苯酞可有效改善脑组织血流速度,增加血管顺应性,进而有利于缺血半暗带区的血液供应。此外,PI 与 V_m 的变化密切相关,PI 是反映脑血管阻力、血流灌注状态的重要参数,其监测值也多用于神经缺血性疾病患者的病情进展和预后评估。

此外,表 5 数据显示,两组患者治疗前后 RBC、WBC、PLT、TC、TG、SCr、APTT 水平变化不大,表明丁苯酞对血细胞、凝血、血脂、肾功能的影响很小。但在治疗过程中两组均有个别患者 ALT 或 AST 升高,但两组患者治疗后 ALT、AST 异常率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明丁苯酞在 PCI 患者中用药安全性良好,可能与丁苯酞本身属于天然提取的化合物有关。

综上所述,丁苯酞对 PCI 患者 V_m、PI 均具有明显改善作用,能增加 PCI 患者脑缺血区血流量,恢复

神经功能,是一种安全、有效的 PCI 治疗药物。

参考文献

- [1] 武瑞云. 丁苯酞注射液治疗进展性脑卒中的疗效及安全性研究[J]. 世界复合医学, 2019, 5(8): 181-183.
- [2] 郭刚, 李建辉, 战丽萍, 等. 丁苯酞注射液对伴有认知障碍的脑梗死急性期患者脑血流灌注和认知功能的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(5): 484-490.
- [3] 彭斌, 吴波. 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.
- [4] 霍晓川, 高峰. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 706-729.
- [5] 刘林娜, 田寿春. 急性及进展性脑梗死急诊治疗现状与趋势[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(13): 2096-2097.
- [6] 彭华. 丁苯酞联合阿司匹林和氯吡格雷治疗进展性脑梗死的临床疗效研究[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(24): 3980-3981.
- [7] ZANG R S, ZHANG H, XU Y, et al. Serum C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in patients with progressive cerebral infarction[J]. Transl Neurosci, 2016, 7(1): 84-88.
- [8] 方兰, 许俊, 苏静霞. 进展性脑梗死的相关危险因素分析[J]. 当代医学, 2018, 24(18): 57-59.
- [9] 姚青刚, 陆锋, 张梅, 等. 氢溴酸樟柳碱联合丁苯酞治疗进展性脑梗死改善微循环疗效及神经功能影响的研究[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(4): 459-462.
- [10] 张新勇. 丁苯酞注射液治疗进展性脑梗死临床疗效观察[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.

(收稿日期: 2021-04-18 修回日期: 2021-10-09)