



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.010

· 论著 ·

丁苯酞注射液对不同发病时间急性脑梗死患者疗效的回顾性研究

夏飞 邓小容 李勇光 晏波 万鸿平 胡光煦 林双宏 张明伟
陈瑜 谭杰 杜敏

【摘要】 目的 观察丁苯酞注射液在不同发病时间急性脑梗死患者中的治疗作用。**方法** 回顾性收集 2018 年 1 月~2019 年 12 月江汉大学附属湖北省第三人民医院救治的未接受溶栓治疗的缺血性脑卒中患者 147 例,按照发病至使用丁苯酞注射液治疗时间将其分为 ≤ 48 h 组(68 例)、 ≤ 96 h 组(62 例)、 > 96 h 组(17 例)。收集患者基本资料、治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活能力量表(Barthel 指数)、炎症因子水平并评估疗效。**结果** ≤ 48 h 组、 ≤ 96 h 组、 > 96 h 组治疗后 NIHSS 评分较同组治疗前均明显下降($P < 0.05$)。 ≤ 48 h 组和 ≤ 96 h 组 Barthel 指数较同组治疗前明显升高($P < 0.05$),而 > 96 h 组治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。 ≤ 48 h 组、 ≤ 96 h 组、 > 96 h 组治疗总有效率分别为 63.2%、53.2%、29.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, ≤ 48 h 组和 ≤ 96 h 组的 hs-CRP 和 TNF- α 及 > 96 h 组 TNF- α 较同组治疗前均明显下降($P < 0.05$), > 96 h 组治疗前后 hs-CRP 比较差异无统计意义($P > 0.05$)。**结论** 丁苯酞注射液在急性脑梗死发病 96 h 内使用可获得较好疗效,超过 96 h 给药治疗对部分患者有获益。

【关键词】 急性脑梗死; 丁苯酞注射液; 美国国立卫生研究院卒中量表; Barthel 指数; 总有效率

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

随着我国经济不断发展和人们生活水平持续改善,我国人均预期寿命不断增长,脑卒中发病率也随之增加,其中急性脑梗死约占脑血管病的 69.6%~70.8%^[1],具有发病率高、病死率高和致残率高等特点^[2-3],已成为全球成人死亡和致残的主要病因。由于溶栓治疗有严格的“时间窗”和较多禁忌证,目前常规药物仍是急性脑梗死的主要治疗手段。丁苯酞由我国自主研发,自 2004 年起被广泛应用于缺血性脑卒中及后遗症治疗^[4-7]。临床上,急性脑梗死病程的急性期为发病后 5~7 d 以内,但丁苯酞注射液说明书明确为发病 48 h 内使用,同时临床常有就诊延误的急性期患者使用丁苯酞注射液救治,但缺少相应报道。因此,本文通过回顾性研究,以期明确丁苯酞注射液对不同发病时间的

急性脑梗死患者的治疗效果,为该药物的临床合理应用提供参考。

对象与方法

1. 对象:回顾性收集 2018 年 1 月~2019 年 12 月江汉大学附属湖北省第三人民医院救治的未接受溶栓的急性脑梗死患者 147 例。纳入标准:符合全国第四届脑血管病学术会议修订诊断标准,即经头颅 CT 或 MRI 检查确诊的急性脑梗死。排除标准:(1)头颅 CT 显示脑出血;(2)有凝血功能障碍或出血倾向;(3)合并严重脏器功能不全;(4)并发恶性肿瘤。本研究经江汉大学附属湖北省第三人民医院伦理委员会审批通过。

2. 方法

(1)临床资料收集:收集患者的临床资料,包括性别、年龄、丁苯酞治疗疗程、血压、并发症情况,检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子(TNF- α)。所有患者按照 Org10172 治疗急性脑卒中试验分型(TOAST 分型),包括大动脉粥样硬化型(LAA)、小动脉卒中型(SAA)、心源性栓塞型(CE)。根据发病至给

基金项目:湖北省卫生健康委员会面上项目(WJ2019M247);武汉市中青年医学骨干人才项目(武卫生计生[2017]51 号)

作者单位:430033 武汉,江汉大学附属湖北省第三人民医院药学部(夏飞、胡光煦、张明伟),神经内科(邓小容、万鸿平、陈瑜、谭杰、杜敏),科教科(李勇光),护理部(林双宏);孝感市第一人民医院骨科(晏波)

通讯作者:杜敏, E-mail:qiqi199804@163.com

表 1 3 组患者一般资料及临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	丁苯酞治疗 疗程(天)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	合并两项及以上 并发症[例,(%)]	TOAST 分型(例)		
								SAA	LAA	CE
≤48 h 组	68	42/26	66(54,76)	7.8(6.2,10.3)	152.1(140.5,167.1)	90.3(78.1,90.8)	27(32.4)	29	34	5
≤96 h 组	62	40/22	62(57,80)	7.4(6.7,9.2)	150.2(141.9,150.3)	90.5(77.2,90.5)	25(40.3)	30	26	6
>96 h 组	17	9/8	64(53,81)	7.6(5.0,9.5)	158.7(150.4,160.5)	84.9(80.1,100.3)	6(35.3)	7	9	1
χ^2 值		0.759	0.092	4.563	0.047	1.017	0.145	1.231		
P 值		0.684	0.827	0.102	0.997	0.601	0.930	0.873		

药时间将患者分为≤48 h 组、≤96 h 组(48 h < 发病时间≤96 h)、>96 h 组,并比较分析相关资料。

(2) 治疗方法:根据发病情况及合并症给予患者抗血小板聚集药物、调脂药物、扩血管药物、活血化瘀中成药物等治疗,并给予丁苯酞注射液 25 mg 每日 2 次静脉滴注治疗。

(3) 疗效评价:患者治疗前采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和日常生活能力量表(Barthel 指数)进行评定。疗效判定:根据 NIHSS 评分进行疗效评价,疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。痊愈:疗效指数 91%~100%;显著进步:疗效指数 46%~90%;进步:疗效指数 18%~45%;无效:疗效指数≤17%。总有效率(%)=(痊愈+显著进步)/总例数×100%^[8]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组间配对比较采用相关样本 Wilcoxon 匹配对秩检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般资料及临床资料比较:3 组患者性别、年龄、丁苯酞治疗疗程、收缩压、舒张压、合并两项及以上并发症、TOAST 分型比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 组患者治疗前后 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较:治疗前 3 组患者的 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 3 组患者的 NIHSS 评分较同组治疗前均明显降低($P<0.05$),且治疗后≤48 h 组和≤96 h 组的 NIHSS 评分均低于>96 h 组($P=0.013$ 、 $P=0.047$)。治疗后≤48 h 组和≤96 h 组患者的 Barthel 指数较同组治疗前均明显升高($P<0.05$),>96 h 组治疗前后及治疗后 3 组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3.3 组患者临床疗效比较:≤48 h 组、≤96 h 组、>96 h 组患者的总有效率比较差异有统计学意义(χ^2

$=6.442$, $P=0.040$)。≤48 h 组患者的总有效率明显高于>96 h 组($\chi^2=6.330$, $P=0.012$),而≤48 h 组和≤96 h 组总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.138$, $P=0.247$)。见表 3。

表 2 3 组患者治疗前后 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较
[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	NIHSS 评分	Barthel 指数	
			治疗前	治疗后
≤48 h 组	68	8.0(6.0,13.0)	40.0(30.0,60.0)	
	68	4.0(2.0,5.1) ^{ab}	85.0(76.0,96.0) ^a	
≤96 h 组	62	10.0(7.5,16.5)	43.0(33.8,67.5)	
	62	4.5(3.0,5.0) ^{ab}	80.0(67.4,92.5) ^a	
>96 h 组	17	9.0(6.0,15.0)	50.0(35.0,65.0)	
	17	6.0(2.8,13.0) ^a	70.0(60.1,80.0)	

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与>96 h 组治疗后比较,^b $P<0.05$

表 3 3 组患者临床疗效比较[例,(%)]

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效率
≤48 h 组	68	17(25.0)	26(38.2)	18(26.5)	7(10.3)	43(63.2) ^a
≤96 h 组	62	12(19.4)	21(33.9)	17(27.4)	12(19.4)	33(53.2)
>96 h 组	17	2(11.8)	3(17.6)	9(52.9)	3(17.6)	5(29.4)

注:与>96 h 组比较,^a $P<0.05$

4.3 组患者治疗前后炎症相关指标比较:治疗前 3 组间患者的 hs-CRP 和 TNF- α 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,≤48 h 组和≤96 h 组的 hs-CRP 和 TNF- α 及>96 h 组的 TNF- α 均较同组治疗前明显下降($P<0.05$),且≤48 h 组 TNF- α 水平明显低于>96 h 组($P=0.029$);>96 h 组治疗前后 hs-CRP 比较差异无统计意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者治疗前后炎症相关指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (mg/L)	
			治疗前	治疗后
≤48 h 组	68	27.5(19.8,46.5)	252.1(236.5,270.5)	
	68	14.7(11.0,18.8) ^a	156.0(108.1,176.3) ^{ab}	
≤96 h 组	62	29.8(10.5,41.3)	256.2(179.9,297.7)	
	62	17.0(11.8,29.0) ^a	163.0(135.5,232.5) ^a	
>96 h 组	17	32.0(18.9,52.2)	239.8(135.8,332.4)	
	17	20.0(8.0,48.1)	177.2(154.5,251.5) ^a	

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与>96 h 组治疗后比较,^b $P<0.05$

讨 论

丁苯酞最早提取于芹菜种子,目前丁苯酞药物为

人工合成的消旋-3-正丁基苯酞 (di-NBP)^[9]。大量基础和临床研究表明,丁苯酞可从多个环节阻断及改善缺血性脑梗死所致的脑损伤,促进缺血区域血管新生,改善微循环,最终有助于缺血、缺氧神经细胞功能的恢复^[10-14]。

丁苯酞制剂在缺血性卒中患者的治疗中应用较广泛。临床上,丁苯酞注射液需在患者发病后 48 h 内使用,然而由于临床急性脑梗死发现和确诊过程延后,特别是偏远地区对疾病认知局限和转诊延误时间,常接诊发病超过 48 h 的患者。虽然丁苯酞软胶囊也适用于轻、中度急性脑梗死患者,但口服生物利用度仅为 15% 左右,且部分急性期脑梗死患者因吞咽困难而无法口服药物,故仍有部分未及时救治患者在发病 48 h 后使用丁苯酞注射液。本研究结果显示,发病 48 h 内使用丁苯酞注射液治疗的患者治疗前后 NIHSS 评分和 Barthel 指数均得到明显改善,与既往研究结果一致^[8,15]。同时,该组患者治疗后 NIHSS 评分、Barthel 指数及治疗总有效率均优于其余组别,进一步表明发病 48 h 内为缺血性脑卒中患者使用丁苯酞注射液治疗的最佳时期。本研究结果还显示,发病后 48 ~ 96 h 起始治疗患者的 NIHSS 评分和 Barthel 指数也得到明显改善,且整体治疗有效率达到 53.2%,表明即使临床诊疗有延误,但在不超过 96 h 内给予丁苯酞注射液治疗仍可使约 50% 患者获得较好疗效,且其疗效接近 ≤48 h 组,同时 NIHSS 评分和 Barthel 指数也较 >96 h 组改善更为明显。

炎症反应是导致脑缺血组织损伤的另一个重要机制,尤其是在疾病早期,缺血缺氧导致脑组织分泌多种炎症介质,如 TNF- α 、hs-CRP、白细胞介素 (IL)-6 等,并招募更多免疫细胞参与炎症瀑布,加重脑组织损伤^[16]。本研究结果显示,发病 48 h 内和 48 ~ 96 h 起始丁苯酞注射液治疗的患者 hs-CRP 和 TNF- α 水平均显著降低;发病时间 >96 h 患者的 TNF- α 水平显著下降,但 hs-CRP 降幅不及前两组。这表明丁苯酞可改善脑卒中患者体内的炎症程度,发挥保护梗死灶及周边脑组织的作用^[17-19]。随着开始用药时间推迟,梗死灶及周边脑组织损伤已经形成,此时起始药物治疗患者炎症因子下降幅度降低,其保护作用也减弱。因此急性脑梗死患者确诊后及时予丁苯酞注射液治疗将有助于减轻其梗死灶的炎症损伤,尽管对部分超过 96 h 起始治疗的患者有一定疗效。基础研究显示,TNF- α 的表达受核因子 (NF)- κ B 信号通路调控^[18,20],也提示丁苯酞还可能通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥减轻炎症的作用。

综上所述,本研究发现,急性脑梗死患者发病 96 h 内起始丁苯酞注射液治疗可显著改善病情。但本研究样本量较小,观察时间相对较短,结论还有待在大样本量和长期的观察中得到研究与验证。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 郝子龙,刘鸣,李伟,等. 成都卒中登记方法及 3123 例患者基本特征和功能结局[J]. 中华神经科杂志,2011,44(12):826-831.
- [3] Geng C, Lin Y, Tang Q, et al. Sex differences in clinical characteristics and 1-year outcomes of young ischemic stroke patients in East China[J]. Ther Clin Risk Manag, 2019, 15:33-38.
- [4] 陈雅静,吴云成. 丁苯酞对神经系统疾病的保护作用研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(3):337-341.
- [5] Wang Y, Bi Y, Xia Z, et al. Butylphthalide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing PGAM5-induced necroptosis and inflammation in microglia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1):80-86.
- [6] 饶艳玲,黄威. 丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者的临床疗效分析[J]. 临床内科杂志,2018,35(11):783.
- [7] 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.
- [8] 肖桂荣,王赵伟,朱仁洋,等. 丁苯酞注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(1):51-54.
- [9] Xu ZQ, Zhou Y, Shao BZ, et al. A Systematic Review of Neuroprotective Efficacy and Safety of DL-3-N-Butylphthalide in Ischemic Stroke[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(3):507-525.
- [10] 赵晶,徐平. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 江苏大学学报(医学版),2019,29(2):176-178.
- [11] 韦莉婷. 丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(10):74.
- [12] 高星乐,陈力宇,孙乐球,等. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(16):1569-1571.
- [13] Zhao Y, Lee J H, Chen D, et al. DL-3-n-butylphthalide induced neuroprotection, regenerative repair, functional recovery and psychological benefits following traumatic brain injury in mice[J]. Neurochem Int, 2017, 111:82-92.
- [14] 任今鹏,王枫,赵玉武. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血液流变学的影响和疗效观察[J]. 临床内科杂志,2015,32(10):701.
- [15] 林亚楠,张亚,王玉,等. 丁苯酞治疗大面积脑梗死的临床观察[J]. 中国新药杂志,2017,26(6):656-660.
- [16] 钟懿,熊晓星. 缺血性脑卒中后免疫反应及免疫抑制相关研究进展[J]. 医学综述,2021,27(6):1046-1051.
- [17] Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview[J]. Neurotherapeutics, 2016, 13(4):661-670.
- [18] Vidale S, Consoli A, Arnaboldi M, et al. Postischemic Inflammation in Acute Stroke[J]. J Clin Neurol, 2017, 13(1):1-9.
- [19] Yang CS, Guo A, Li Y, et al. DL-3-n-butylphthalide Reduces Neurovascular Inflammation and Ischemic Brain Injury in Mice[J]. Aging Dis, 2019, 10(5):964-976.
- [20] He Z, Zhou Y, Lin L, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates acute inflammatory activation in rats with spinal cord injury by inhibiting microglial TLR4/NF-kappaB signalling[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11):3010-3022.

(收稿日期:2021-02-19)

(本文编辑:张一冰)