

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.06.021

普罗布考联合丁苯酞对急性脑梗死患者血管内皮和神经功能的影响

高峰

(齐齐哈尔医学院附属第三医院神经内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要:目的 探讨普罗布考联合丁苯酞对急性脑梗死患者的疗效及对血管内皮细胞功能和神经功能的影响。方法 选择118例确诊为急性脑梗死的患者,采用随机数字表法分为对照组与观察组,各59例。在常规治疗基础上,对照组患者加用普罗布考片0.5g,每日2次;观察组患者在对照组基础上加用丁苯酞注射液100mL,每日2次。疗程均为2周。结果 观察组总有效率为88.14%,显著高于对照组的61.02% ($P < 0.05$);治疗后,对照组和观察组总胆固醇(TC)水平分别为 (4.13 ± 1.81) mmol/L和 (3.95 ± 0.83) mmol/L,三酰甘油(TG)水平分别为 (1.62 ± 0.33) mmol/L和 (1.27 ± 0.44) mmol/L,低密度脂蛋白(LDL)水平分别为 (2.66 ± 0.91) mmol/L和 (2.31 ± 0.57) mmol/L,高密度脂蛋白(HDL)水平分别为 (1.22 ± 0.64) mmol/L和 (1.39 ± 0.37) mmol/L,内皮素(ET)水平分别为 (76.29 ± 8.17) ng/L和 (70.16 ± 10.25) ng/L,降钙素基因相关肽(CGRP)水平分别为 (42.19 ± 9.23) mg/L和 (58.41 ± 11.09) mg/L,血浆一氧化氮(NO)水平分别为 (54.79 ± 7.18) μmol/L和 (61.33 ± 9.07) μmol/L,血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平分别为 (16.22 ± 5.64) μmol/L和 (11.34 ± 6.37) μmol/L,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分别为 (14.28 ± 3.19) 分和 (10.19 ± 5.17) 分,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 普罗布考联合丁苯酞能显著提高急性脑梗死临床疗效,改善脂质代谢和血管内皮功能,对神经功能的早期恢复具有显著的促进作用。

关键词: 普罗布考; 丁苯酞; 急性脑梗死; 血管内皮细胞; 神经功能; 疗效; 安全性

中图分类号: R969.4; R927+.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)06-0062-04

Effect of Probucol Combined with Butylphthalide on Vascular Endothelial Cells Function and Nerve Function in Patients with Acute Cerebral Infarction

Gao Feng

(Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar, Heilongjiang, China 161000)

Abstract: Objective To investigate the effect of probucol combined with butylphthalide on the vascular endothelial cells (VEC) function and nerve function in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Totally 118 patients with acute cerebral infarction were randomly

第一作者: 高峰(1980-),男,汉族,硕士研究生,主治医师,研究方向为缺血性脑血管病和癫痫的诊治,(电话)0452-2120771 (电子信箱)gaofeng198004260426@126.com。

幅度更大。多数灼口综合征患者由于负性情绪影响或病痛折磨而伴有不同程度的焦虑、抑郁情绪,而不良情绪又会加重疾病症状,形成恶性循环。加用芦笋胶囊后,患者疾病症状缓解,不良情绪得到控制,生活质量提高。

综上所述,芦笋胶囊能改善灼口综合征患者舌痛、睡眠障碍、口干等症状,提高临床疗效,改善患者抑郁、焦虑等不良情绪,且安全性较好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 梁菲. 雌激素下降与口腔黏膜血管 ET、CGRP 变化关系的研究[D]. 太原:山西医科大学,2012.
- [2] 李晓丽,孟幻,王贺,等. 芦笋精胶囊治疗灼口症的疗效分析与临床研究[J]. 中国医药指南,2015,13(9):166-167.
- [3] 梁菲,杨路. 雌激素下降与口腔黏膜血管 ET、CGRP 变化关系的研究[J]. 中国医疗前沿,2011,6(19):45-47.
- [4] 杨敏. 血府逐瘀汤治愈灼口综合征1例报告[J]. 光明中医,2005,20(6):61.
- [5] 倪莹,梁燕. 灼口综合征患者焦虑抑郁状况调查[J]. 贵阳医学院学报,2013,38(6):601-603.

- [6] 吴玉琴,金磊磊,卢姝姝,等. 硝酸银棒点灼治疗造口周围肉芽增生一例报道[J]. 护士进修杂志,2013,28(11):1033-1034.
- [7] 董鹏辉. 药物治疗与药物联合心理疏导治疗灼口综合症的疗效对比观察[D]. 大连:大连医科大学,2012.
- [8] 庄广慧,王锋. 龙血竭和神经营养联合治疗灼口综合症疗效观察[J]. 临床口腔医学杂志,2016,32(10):622-623.
- [9] 季利民. 中医施治灼口症28例临床分析[J]. 青海医药杂志,2006,36(8):5.
- [10] 赵继鹏,李凤和. 从肝肾阴虚论治灼口综合症的初步研究[J]. 口腔医学研究,2011,27(12):1114.
- [11] 周红梅,李秉琦,周敏,等. 芦笋精胶囊治疗灼口综合征的临床小结[J]. 临床口腔医学杂志,2000,16(3):174-175.
- [12] 李连科,王涛. 芦笋胶囊治疗灼口综合征临床疗效观察[J]. 实用医技杂志,2012,19(9):967-968.
- [13] 田颖刚,张盼,黄宇玫,等. 芦笋下脚料乙醇提取物免疫功能及活性成分研究[J]. 食品科学,2013,34(1):277-280.
- [14] 谢燕霞. 芦笋多糖对巨噬细胞的免疫调节研究[D]. 济南:山东师范大学,2008.

(收稿日期:2017-10-28)

divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 59 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the control group was treated with Probucol Tablets 0.5 g, twice a day, on the basis of the control group, the observation group was treated with Butylphthalide Injection 100 mL, twice a day. The two groups were treated for 2 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 88.14%, which was significantly higher than 61.02% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, in the control group and the observation group, the TC levels were (4.13 ± 1.81) mmol/L and (3.95 ± 0.83) mmol/L, TG levels were (1.62 ± 0.33) mmol/L and (1.27 ± 0.44) mmol/L, the LDL levels were (2.66 ± 0.91) mmol/L and (2.31 ± 0.57) mmol/L, HDL levels were (1.22 ± 0.64) mmol/L and (1.39 ± 0.37) mmol/L. After treatment, in the control group and the observation group, the ET levels were (76.29 ± 8.17) ng/L and (70.16 ± 10.25) ng/L, CGRP levels were (42.19 ± 9.23) mg/L and (58.41 ± 11.09) mg/L, NO levels were (54.79 ± 7.18) μ mol/L and (61.33 ± 9.07) μ mol/L, Hcy levels were (16.22 ± 5.64) μ mol/L and (11.34 ± 6.37) μ mol/L, NIHSS scores were (14.28 ± 3.19) points and (10.19 ± 5.17) points, all the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Probucol combined with butylphthalide for treating patients with acute cerebral infarction can significantly improve the clinical efficiency, improve lipid metabolism and VCE function, and has a significant effect on promoting the early recovery of nerve function.

Key words: probucol; butylphthalide; acute cerebral infarction; vascular endothelial cells; nerve function; curative effect; safety

急性脑梗死又称缺血性脑卒中, 流行病学研究表明, 发病人群有年轻化趋势, 且发病率逐年增高, 严重威胁患者生命健康^[1]。除缺血后继发的组织氧化应激反应和炎性反应外, 血管内皮细胞功能的改变也是造成脑梗死患者功能障碍及死亡的重要病理生理机制^[2]。普罗布考为新型调脂药, 在有效阻断动脉粥样硬化形成过程的同时还参与调节血管内皮功能^[3]。丁苯酞是我国自主研发的抗脑缺血药物, 对改善微循环和保护神经功能有良好作用^[4]。本研究中采用普罗布考联合丁苯酞治疗急性脑梗死, 临床疗效较好, 同时观察了不同方案对患者血管内皮细胞功能和神经功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 临床症状、体征及相关影像学及实验室检查符合急性脑梗死诊断标准; 初诊, 发病时间未超过 72 h; 患者家属签署知情同意书; 研究内容获医院医学伦理委员会批准。

排除标准: 近 2 周曾进行调脂及抗氧化治疗; 昏迷或伴有出血倾向; 合并恶性肿瘤、重症感染及神经系统其他疾病; 严重肝、肾功能不全; 相关药物过敏。

病例选择与分组: 选择我院 2016 年 2 月至 2017 年 5 月收治的急性脑梗死患者 118 例。按随机数字表法分为对照组与观察组, 各 59 例, 两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

1.2 治疗方法

两组患者均进行常规基础治疗, 包括抗血小板聚集、降颅压、调血脂等, 同时积极治疗合并症。对照组患者加服普罗布考片(承德颈复康药业集团有限公司, 国药准字 H10960161, 规格为每片 0.25 g)0.5 g, 每日 2 次; 观察组患者在对照组治疗基础上加用丁苯酞氯化钠注

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 59$)

项目	对照组	观察组	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女, 例)	36/23	33/26	1.13	0.335
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	60.12 $\pm$ 7.93	58.93 $\pm$ 9.42	0.86	0.268
长期大量吸烟[例(%)]	19(32.20)	21(35.59)	2.29	0.634
发病时间($\bar{X} \pm s$, h)	18.21 $\pm$ 3.39	19.48 $\pm$ 4.06	7.24	0.559
合并症				
高血压	24(40.68)	22(37.29)	11.21	0.243
[例(%)] 糖尿病	7(11.86)	6(10.17)	6.35	0.552
高脂血症	8(13.56)	10(16.95)	5.43	0.608

注射液(石药集团恩必普药业有限公司, 国药准字 H20100041, 规格为每瓶 100 mL: 丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g)100 mL, 静脉滴注, 分别于每日 9:00 及 17:00 使用。两组疗程均为 2 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

实验室检查: 治疗前后抽取患者外周静脉血, 采用全自动生化仪检测患者三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)及高密度脂蛋白(HDL)水平; 采用放射免疫法检测血浆内皮素(ET)、降钙素基因相关肽(CGRP), 双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平, 硝酸还原法检测血浆一氧化氮(NO)含量。

神经功能评价: 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 通过意识水平、凝视、视野、面瘫、上下肢活动、共济失调、感觉、语言、构音和忽视症等 11 个方面评价^[5], 分值越高提示神经功能受损越严重。

安全性评价: 观察患者治疗过程中药品相关不良反应事件发生情况。

疗效评价^[5]: 临床治愈, 治疗后 NIHSS 评分降幅大于 90%; 显效, NIHSS 评分降幅介于 45% ~ 90%; 有效, NIHSS 评分降幅介于 10% ~ 45%; 无效, NIHSS 评分降

幅低于10%。前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配

对 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗过程中,两组患者均未见

表2 两组患者血脂水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n = 59$)

组别	TC				TG			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	4.82 ± 1.13	4.13 ± 1.81	2.217	0.039	2.33 ± 0.48	1.62 ± 0.33	3.355	0.023
观察组	4.89 ± 1.53	3.95 ± 0.83	3.099	0.027	2.37 ± 0.61	1.27 ± 0.44	2.627	0.037
t 值	0.052	2.732			0.043	2.295		
P 值	0.097	0.030			0.127	0.032		

组别	LDL				HDL			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	2.98 ± 0.93	2.66 ± 0.91	2.251	0.041	1.03 ± 0.38	1.22 ± 0.64	3.016	0.029
观察组	2.88 ± 0.81	2.31 ± 0.57	4.198	0.014	1.08 ± 0.55	1.39 ± 0.37	2.881	0.035
t 值	0.412	2.665			0.355	2.783		
P 值	0.099	0.045			0.103	0.042		

表3 两组患者血管内皮细胞功能相关指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 59$)

组别	ET(μ g/L)				CGRP(mg/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	85.29 ± 11.32	76.29 ± 8.17	3.291	0.029	22.46 ± 7.42	42.19 ± 9.23	0.694	0.096
观察组	88.13 ± 9.27	70.16 ± 10.25	2.833	0.035	21.27 ± 8.27	58.41 ± 11.09	4.278	0.011
t 值	0.053	2.751			0.044	2.243		
P 值	0.087	0.033			0.124	0.029		

组别	NO(μ mol/L)				Hcy(μ mol/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	50.21 ± 9.91	54.79 ± 7.18	2.995	0.030	22.03 ± 7.38	16.22 ± 5.64	3.192	0.031
观察组	51.17 ± 8.62	61.33 ± 9.07	2.837	0.039	21.08 ± 5.83	11.34 ± 6.37	2.763	0.038
t 值	0.412	2.581			0.037	2.039		
P 值	0.101	0.046			0.149	0.033		

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 59$]

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	18(30.51)	11(18.64)	7(11.86)	23(38.98)	36(61.02)
观察组	23(38.98)	18(30.51)	11(18.64)	7(11.86)	52(88.14)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 3.291$, $^*P = 0.032 < 0.05$ 。

表5 两组患者NIHSS评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 59$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	17.63 ± 4.83	14.28 ± 3.19	3.825	0.024
观察组	17.76 ± 4.04	10.19 ± 5.17	2.762	0.044
t 值	0.307	2.739		
P 值	0.124	0.034		

药品相关不良反应发生。

3 讨论

急性脑梗死是神经内科的常见病和多发病,颈动脉斑块破裂、血管内皮功能失调、血小板激活继发脑血管

血栓形成是本病发病的重要病理过程^[6]。其中,颈动脉/脑血管粥样斑块形成是急性脑梗死发病的始动因素。目前认为,脂质沉积和在此基础上继发的氧化应激反应是引发颈动脉/脑部血管粥样硬化的重要病理生理机制^[7]。

有效维持人体脂质代谢平衡是预防动脉粥样硬化的关键,以汀类药物为代表的调脂药物是治疗动脉粥样硬化的常规用药,可通过调节血脂、抑制泡沫细胞形成及炎症反应而发挥抗动脉粥样硬化作用^[8]。近年来的研究表明,氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)在动脉粥样硬化发病过程中起到了重要作用,它由LDL修饰而成,具有不

本栏目由
国药控股云南有限公司
协办

易被巨噬细胞等免疫细胞识别等特点。在发病早期,由于其有效逃逸免疫细胞的监视作用参与破坏血管内皮细胞并诱导斑块形成^[9]。因此,有效降低体内 ox-LDL 水平是早期预防动脉斑块形成的重要举措,而传统的他汀类药物对 ox-LDL 的调控作用不明显。

普罗布考为临床常用调脂药物,且对 ox-LDL 有调节作用。普罗布考主要通过抗氧化作用与改善内皮功能作用实现抗动脉粥样硬化的作用^[10]。丁苯酞是我国自主研发的脑血管保护剂,具有改善微循环、抗炎等多种作用^[11]。本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,提示在常规治疗方案基础上联合普罗布考及丁苯酞可有效提高临床疗效;观察组患者 TC, TG, LDL, HDL 等脂质代谢指标改善情况均显著优于对照组患者,提示联合用药可有效改善患者脂质代谢功能,从而达到抗动脉粥样硬化的作用。

血管内皮细胞功能受损在急性脑梗死发病中的地位日益受到重视,斑块形成后,血管内皮细胞功能失调,以 NO 为代表的扩血管物质和以 ET 为代表的缩血管物质分泌比例失调,从而进一步促进动脉粥样硬化的发展而形成血栓^[12-14]。本研究中观察 ET, CGRP, NO, Hcy 等指标,以综合评价血管内皮功能。其中 ET 与 NO 是经典的评价指标;CGRP 是重要的舒血管物质,可通过血管内皮细胞表面受体调节局部血管张力,维持全身循环的稳定,与 NO 协同拮抗 ET 的缩血管作用,维持正常的血管张力^[15];Hcy 是人体内蛋氨酸代谢的中间产物,现已证实,其水平升高可对血管内皮细胞产生显著的破坏作用^[16]。结果显示,观察患者 ET 及 Hcy 水平较对照组患者显著降低,NO 及 CGRP 水平较对照组明显升高,提示联合用药可有效保护患者血管内皮细胞功能免受破坏。治疗后,观察组患者 NIHSS 评分较对照组显著下降,表明观察组患者治疗后神经功能恢复情况改善显著。不良事件监测结果显示,两组治疗过程中总体安全性相当。

综上所述,普罗布考联合丁苯酞治疗急性脑梗死能显著提高总有效率,改善患者脂质代谢和血管内皮细胞功能,对神经功能的早期恢复有显著促进作用。然而,受样本量所限,数据偏倚在所难免,且药物联合应用的长期影响尚需进一步研究。

参考文献:

[1] 程越朋,孙书军,杨光,等. 影响急性脑梗死患者二级预防用药依从性的调查研究[J]. 卒中与神经疾病,2017,24(1): 30-33.
[2] Otani Y, Tokunaga K, Kawauchi S, et al. Cerebral Infarction Arising from Takotsubo Cardiomyopathy: Case Report and Literature

Review[J]. NMC Case Rep J, 2016, 3(4): 119-123.
[3] Zucoloto AZ, Manchope MF, Staurengo - Ferrari L, et al. Probucol attenuates lipopolysaccharide - induced leukocyte recruitment and inflammatory hyperalgesia: effect on NF - κ B activation and cytokine production[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 809: 52-63.
[4] 郝娜,杨庆宇,刘秀梅. 丁苯酞对 *ApoE*^(-/-)小鼠动脉粥样硬化及主动脉壁 VCAM-1 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(6): 1037-1042.
[5] Braksick SA, Wijdicks E. An NIHSS of 0 and a Very Disabling Stroke[J]. Neurocrit Care, 2017, 26(3): 444-445.
[6] Yang Y, Xue T, Zhu J, et al. Serum lipoprotein - associated phospholipase A2 predicts the formation of carotid artery plaque and its vulnerability in anterior circulation cerebral infarction[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 160: 40-45.
[7] 李卫华. 颈动脉粥样硬化与急性脑梗死的关系探讨[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(9): 50-52.
[8] Lapergue B, Labreuche J, Blanc R, et al. First - line use of contact aspiration for thrombectomy versus a stent retriever for recanalization in acute cerebral infarction: The randomized ASTER study protocol[J]. Int J Stroke, 2017, 13(1): 87-95.
[9] Li Q, Wang Y, Li H, et al. Ox - LDL influences peripheral Th17/Treg balance by modulating Treg apoptosis and Th17 proliferation in atherosclerotic cerebral infarction[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(6): 1849-1862.
[10] 董晓柳,徐士军,张秀清,等. 阿托伐他汀联合普罗布考对高血压患者血管弹性的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3243-3245.
[11] 龚红英,李通. 丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 38(1): 51-54.
[12] Liu Y, Zhu S, Wang Y, et al. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning in focal cerebral infarction: relationship with up-regulation of vascular endothelial growth factor[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(11): 1117-1121.
[13] 王以翠,常焕显,孔令胜. 阿加曲班对急性脑梗死患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(6): 870-876.
[14] 江波,许士民,张红香. 急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及治疗分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(23): 105-107.
[15] Du R, Teng JF, Wang Y, et al. Clinical study of Butylphthalide combined with Xue Shuan Tong on serum inflammatory factors and prognosis effect of patients with cerebral infarction[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(5 Suppl): 1823-1827.
[16] Zhang W, Zhang X. Correlation between the youth cerebral infarction in different TOAST classifications and high homocysteine[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(1): 39-42.

(收稿日期:2017-12-09)