

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.022

丁苯酞联合尤瑞克林治疗脑卒中后认知功能障碍临床观察*

柯维春, 苏庆杰, 吴浩[△]

(海南医学院第二附属医院, 海南海口 570000)

摘要:目的 探讨丁苯酞联合尤瑞克林治疗脑卒中后认知功能障碍的临床疗效, 以及对患者神经营养因子水平的影响。方法 选取医院2018年2月至2021年2月收治的脑卒中后认知功能障碍患者107例, 根据治疗方案的不同分为观察组(54例)和对照组(53例)。两组患者均予尤瑞克林治疗, 观察组患者加用丁苯酞, 均以1周为1个疗程, 治疗3个疗程。结果 观察组总有效率为90.74%, 显著高于对照组的75.47% ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组美国国立卫生研究院卒中量表、中国卒中量表评分均显著低于对照组, 简易精神状态检查量表评分显著高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子、神经生长因子水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组全血黏度、红细胞比容、纤维蛋白原水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组和对照组治疗期间药品不良反应发生率相当 (12.96% 比 9.43%, $P > 0.05$)。结论 丁苯酞联合尤瑞克林治疗脑卒中后认知功能障碍临床疗效良好, 可改善患者的认知功能和血液微循环, 提高神经营养因子水平, 且治疗安全性较好。

关键词: 脑卒中; 认知功能障碍; 丁苯酞; 尤瑞克林; 神经营养因子; 血液流变学; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R971

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)13-0094-03

Clinical Observation of Butylphthalide Combined with Urinary Kallidinogenase in the Treatment of Cognitive Dysfunction After Stroke

KE Weichun, SU Qingjie, WU Hao

(The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of butylphthalide combined with urinary kallidinogenase in the treatment of cognitive dysfunction after stroke and its effect on the levels of neurotrophic factors of patients. **Methods** A total of 107 patients with cognitive dysfunction after stroke admitted to the hospital from February 2018 to February 2021 were selected and divided into the observation group (54 cases) and control group (53 cases) according to different treatment schemes. The patients in the two groups were treated with urinary kallidinogenase, on this basis, the patients in the observation group were treated with butylphthalide. Both groups were treated for three courses with one week as a course. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.74%, which was significantly higher than 75.47% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Chinese Stroke Scale (CSS) in the observation were significantly lower than those in the control group, while the score of Mini-Mental State Examination (MMSE) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) and nerve growth factor (NGF) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of whole blood viscosity, hematocrit and fibrinogen in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (12.96% vs. 9.43%, $P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with urinary kallidinogenase is effective and safe in the treatment of cognitive dysfunction after stroke, which can improve the cognitive function, blood microcirculation and the level of neurotrophic factors.

Key words: stroke; cognitive dysfunction; butylphthalide; urinary kallidinogenase; neurotrophic factor; hemorheology; clinical efficacy

脑卒中是临床常见的好发于中老年人群的脑血管意外性疾病, 是脑部血流供应突然中断引起的脑组织缺血性坏死^[1], 主要给予抗血小板聚集、改善微循环、控制血压、补充电解质平衡等药物治疗^[2]。受大脑持续缺血缺氧对神经组织功能的损伤, 常规治疗后康复期患者常出现认知功能障碍, 影响预后。尤瑞克林为人尿激肽原酶, 进入机体后能转化为激肽和血管舒张素, 可增加患者脑

部的血流量和脑血液中血红蛋白水平, 阻止脑梗死面积扩展, 还能溶解脑部血栓物质, 减轻脑组织缺血坏死, 但对于已损伤脑组织的逆转作用欠佳^[3]。丁苯酞为脑功能调节剂, 用于各种心脑血管疾病的康复治疗, 可发挥良好的脑功能保护、抗炎、抗氧化、延缓细胞衰竭等作用, 减轻脑水肿状态^[4]。本研究中探讨了丁苯酞联合尤瑞克林治疗脑卒中后认知功能障碍的临床疗效, 以及对患者

*基金项目: 海南省重点研发计划项目[ZDYF2019176]。

第一作者: 柯维春, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为内科学, (电子信箱)juhan6640273810@163.com。

[△]通信作者: 吴浩, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为老年医学, (电子信箱)751304333@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

| 组别 | 年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁) | 病程 ($\bar{X} \pm s$, h) | 性别 (男/女, 例) | 梗死位置(例) | | | 基础合并症(例) | | |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|---------|-----|----|----------|-----|------|
| | | | | 小脑 | 基底节 | 脑干 | 高血压 | 糖尿病 | 高脂血症 |
| 观察组(n=54) | 54.21 ± 9.87 | 10.27 ± 3.12 | 34/20 | 17 | 20 | 17 | 9 | 15 | 14 |
| 对照组(n=53) | 55.43 ± 9.12 | 11.04 ± 3.32 | 29/24 | 20 | 20 | 13 | 15 | 13 | 12 |
| t/χ ² 值 | 0.664 | 1.237 | 0.751 | 0.767 | | | 0.892 | | |
| P值 | 0.508 | 0.219 | 0.386 | 0.681 | | | 0.548 | | |

神经营养因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为脑卒中,符合《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019》中相关标准^[5]。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者均知情同意。

排除标准:并发其他脑血管疾病;原发性认知功能障碍;精神疾病;心、肝、肾功能不全;基础资料不全和研究结果数据缺失;接受其他药物治疗干预;存在丁苯酞和尤瑞克林禁忌证。

病例选择与分组:选取我院2018年2月至2021年2月收治的脑卒中后认知功能障碍患者107例,根据治疗方案的不同分为观察组(54例)和对照组(53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 方法

两组患者均予注射用尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20052065,规格为每支0.15 PNA单位)0.15 PNA + 0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,每日1次。观察组加用丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20100041,规格为每支100 mL:丁苯酞25 mg:氯化钠0.9 g)静脉滴注,每次100 mL,每日2次。两组患者均以1周为1个疗程,治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、中国卒中量表(CSS)、简易精神状态检查量表(MMSE)评估患者的神经功能^[6]。NIHSS总分42分,分值越高表明神经功能缺损越严重。CSS总分45分,分值越高表明脑梗死症状越严重。MMSE总分30分,分值越高表明认知功能越好。采集患者空腹静脉血3 mL,采用酶联免疫吸附法检测脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、神经生长因子(NGF)水平,检测仪器为MR96B型多功能酶标仪(深圳迈瑞医疗器械公司)。采用HT-100B型血液流变仪(淄博恒拓分析仪器厂)检测患者全血黏度、红细胞比容、纤维蛋白原水平。

疗效判定^[7]:显效,头晕、眼花、呕吐、意识障碍、肢体障碍等症状消失,NIHSS评分下降超过70%;有效,各

项症状均显著减轻,NIHSS评分下降30%~70%;无效,各项症状均无改善,NIHSS评分下降低于30%。总有效=显效+有效。

安全性:统计患者治疗期间的药品不良反应发生情况,包括恶心呕吐、胸闷、食欲减退、腹泻。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行χ²检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组(n=54) | 28(51.85) | 21(38.89) | 5(9.26) | 49(90.74) |
| 对照组(n=53) | 23(43.40) | 17(32.08) | 13(24.53) | 40(75.47) |
| χ ² 值 | | | | 4.457 |
| P值 | | | | 0.035 |

表3 两组患者神经功能评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab.3 Comparison of neurological function scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

| 组别 | NIHSS评分 | | CSS评分 | | MMSE评分 | |
|-----------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组(n=54) | 22.63 ± 3.97 | 8.92 ± 2.81 [*] | 33.15 ± 4.84 | 11.98 ± 3.42 [*] | 17.03 ± 3.15 | 26.34 ± 3.05 [*] |
| 对照组(n=53) | 23.42 ± 3.91 | 11.37 ± 3.37 [*] | 32.42 ± 4.90 | 14.80 ± 3.75 [*] | 18.01 ± 3.31 | 23.25 ± 3.76 [*] |
| t值 | 1.042 | 4.103 | 0.775 | 4.066 | 1.569 | 4.673 |
| P值 | 0.300 | 0.000 | 0.440 | 0.000 | 0.120 | 0.000 |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者神经营养因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.4 Comparison of neurotrophic factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

| 组别 | BDNF(μg/L) | | GDNF(ng/L) | | NGF(ng/L) | |
|-----------|-------------|---------------------------|----------------|-----------------------------|--------------|----------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组(n=54) | 6.98 ± 1.52 | 16.23 ± 3.77 [*] | 128.07 ± 13.69 | 229.31 ± 24.56 [*] | 48.37 ± 6.69 | 89.35 ± 9.16 [*] |
| 对照组(n=53) | 7.29 ± 1.58 | 13.89 ± 3.51 [*] | 130.02 ± 15.27 | 215.03 ± 22.13 [*] | 50.11 ± 6.97 | 82.14 ± 10.01 [*] |
| t值 | 1.034 | 3.321 | 0.696 | 3.158 | 1.318 | 3.888 |
| P值 | 0.303 | 0.001 | 0.488 | 0.002 | 0.190 | 0.000 |

表5 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of hemorheological indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

| 组别 | 全血黏度(mPa·s) | | 红细胞比容(%) | | 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(n=54) | 8.98±1.82 | 4.20±1.01 [*] | 68.77±7.69 | 49.31±5.56 [*] | 5.37±1.02 | 3.05±0.68 [*] |
| 对照组(n=53) | 9.34±1.87 | 4.99±1.12 [*] | 69.79±8.10 | 55.03±6.13 [*] | 5.21±1.07 | 3.68±0.75 [*] |
| t值 | 1.009 | 3.833 | 0.668 | 5.058 | 0.792 | 4.554 |
| P值 | 0.315 | 0.000 | 0.506 | 0.000 | 0.430 | 0.000 |

表6 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%)]

| 组别 | 恶心呕吐 | 胸闷 | 食欲减退 | 腹泻 | 合计 |
|------------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 观察组(n=54) | 2(3.70) | 2(3.70) | 2(3.70) | 1(1.85) | 7(12.96) |
| 对照组(n=53) | 2(3.77) | 1(1.89) | 1(1.89) | 1(1.89) | 5(9.43) |
| χ^2 值 | | | | | 0.335 |
| P值 | | | | | 0.563 |

3 讨论

脑梗死的缺血缺氧会对脑部神经组织造成损伤,出现脑部神经功能障碍,引起认知功能异常、偏瘫及肢体活动障碍,是常规治疗后预后不良的主要原因^[8]。本研究中观察组患者给予丁苯酞联合尤瑞克林治疗,临床疗效显著提升,表明丁苯酞能提高患者的治疗效果。丁苯酞是临床常用脑保护剂,属人工合成的消旋丁基苯酞,可通过清除氧自由基等机制保护缺血神经组织,减轻脑水肿,进而改善脑内微循环^[9]。

丁苯酞在脑梗死的治疗中可发挥多重作用机制,重构脑内微循环,增加缺血区域的血液供应;可维护血管结构功能的完整性,增加缺血区域的血流量;可促进侧支循环的开放及新生血管形成,建立和完善侧支循环^[10];还具有细胞线粒体保护功能,可减少细胞凋亡,通过提高线粒体复合酶的活性,维持线粒体细胞膜的稳定性,促进线粒体细胞的结构和功能的修复,减少神经细胞的凋亡^[11]。本研究中观察组患者的NIHSS和CSS评分均显著低于对照组,MMSE评分显著高于对照组,表明丁苯酞能改善患者的神经功能。

BDNF, GDNF, NGF是影响神经可塑性的重要神经营养因子,脑卒中后认知功能障碍患者由于神经功能损伤,多呈低水平表达^[12]。BDNF是脑内含量最丰富的神经营养因子,在神经系统的发育过程中参与神经元的存活、生长、分化及损伤后修复增殖作用,与机体的神经可塑性、认知功能密切相关。GDNF可激活机体脑内细胞传导信号的途径,起到保护神经元的作用,颅内神经元细胞的损伤导致GDNF呈低水平表达。观察组患者治疗后的BDNF, GDNF, NGF水平均显著高于对照组,表明丁苯酞能进一步改善患者的神经营养状态,促

进神经功能恢复。

脑卒中患者的血流多处于高凝状态,观察组患者治疗后的血液流变学指标,包括全血黏度、红细胞比容、纤维蛋白原水平均显著低于对照组,表明丁苯酞能进一步改善机体脑内的血液微循环,促进脑内的血流恢复正常。观察组加用丁苯酞治疗,药品不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,丁苯酞联合尤瑞克林治疗脑卒中后认知功能障碍临床疗效良好,可改善认知功能和血液微循环,提高神经营养因子水平,且治疗安全性较好。

参考文献

- [1] ELARJANI T, CHEN S, CAJIGAS I, et al. Pituitary Apoplexy and Cerebral Infarction: Case Report and Literature Review [J]. World Neurosurgery, 2020, 141: 73 - 80.
- [2] 赖德翻, 陈钜涛, 刘淑兰, 等. 缺血性脑卒中患者认知功能障碍发生的影响因素分析 [J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(3): 334 - 336.
- [3] 权涛, 孟飞龙, 闫保君, 等. 尤瑞克林在急性前循环大血管闭塞取栓术后的应用疗效分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(5): 645 - 646.
- [4] 丁轶, 张荣. 丁苯酞注射液联合强化步行训练对早期脑卒中偏瘫患者下肢功能恢复效果观察 [J]. 中国药业, 2019, 28(21): 50 - 52.
- [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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 252 - 265.
- [6] 孙胜楠, 徐耀, 马灿灿, 等. 急性缺血性脑卒中后认知障碍患者精神行为症状的特征性分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(4): 348 - 351.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(6): 405 - 412.
- [8] 管欣, 张瑶, 李洪超. 注射用尤瑞克林与丁苯酞氯化钠注射液治疗轻-中度急性缺血性脑卒中的成本效用分析 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(6): 715 - 720.
- [9] 胡明, 王宏保, 谢富友, 等. 阿替普酶静脉溶栓联合丁苯酞注射液治疗急性脑卒中的临床疗效 [J]. 安徽医学, 2020, 41(11): 1351 - 1355.
- [10] 刘旭明. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性评价 [J]. 上海医药, 2019, 40(20): 25 - 27.
- [11] 赵洁, 朴翔宇, 吴悦. 丁苯酞联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床效果及对患者血清炎性因子及神经递质水平的影响 [J]. 中国医药, 2019, 14(4): 553 - 557.
- [12] 韩斌, 孙雅轩, 李星, 等. Solitaire AB型支架取栓联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性缺血性脑卒中的有效性观察 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 397 - 399.

(收稿日期: 2021-06-16; 修回日期: 2021-11-08)