

中图分类号: R969.4; R971 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0125-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.027



丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者 大脑中动脉血流动力学及血管内皮功能的影响*

黄家彦¹, 翁国虎^{1△}, 邱华威¹, 符厚锐¹, 陈林金¹, 符馨尹²

(1. 海南省中医院, 海南 海口 570206; 2. 海南医学院第一附属医院, 海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的临床疗效,以及对患者大脑中动脉血流动力学及血管内皮功能的影响。方法 选取海南省中医院2020年1月至2022年5月收治的AIS患者140例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各70例。对照组患者采用阿替普酶静脉溶栓,观察组患者在此基础上加用丁苯酞氯化钠注射液。两组患者均连续治疗14 d。结果 观察组患者总有效率为92.86%,显著高于对照组的81.43%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、大脑中动脉搏动指数(PI)和阻力指数(RI)、血清内皮素-1(ET-1)水平均显著降低,Barthel指数(BI)评分、大脑中动脉收缩期峰值流速(V_p)、血清血管内皮生长因子(VEGF)及一氧化氮(NO)水平均显著升高($P < 0.05$)。观察组和对照组患者治疗期间不良反应发生率相当(7.14%比12.86%, $P > 0.05$)。结论 丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗AIS的临床疗效良好,可有效改善患者大脑中动脉血流灌注和血管内皮功能,促进神经功能及日常活动能力恢复,且安全性良好。

关键词:急性缺血性脑卒中;丁苯酞;阿替普酶;静脉溶栓;血流动力学;血管内皮功能

Effect of Butylphthalide Combined with Intravenous Thrombolysis of Alteplase on Middle Cerebral Arterial Hemodynamics and Vascular Endothelial Function in Patients with Acute Ischemic Stroke

HUANG Jiayan¹, WENG Guohu¹, QIU Huawei¹, FU Hourui¹, CHEN Linjin¹, FU Xinyin²

(1. Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan, China 570206; 2. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570102)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of butylphthalide combined with intravenous thrombolysis of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke (AIS), and its effect on the middle cerebral arterial (MCA) hemodynamics and vascular endothelial function in patients. **Methods** A total of 140 patients with AIS admitted to the Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2020 to May 2022 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 70 cases in each group. The patients in the control group received intravenous thrombolysis of alteplase, on this basis, the patients in the observation group were treated with Butylphthalide Sodium Chloride Injection. Both

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[21A200375]。

第一作者:黄家彦,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)huangjy300@126.com。

△通信作者:翁国虎,男,博士,主任医师,研究方向为脑病、神经重症、神经介入,(电子信箱)18689931113@163.com。

- diabetes [J]. IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology, 2020, 5(4): 183-187.
- [7] 陈小艺,刘蕊,徐苏娜. 二甲双胍临床治疗新用途研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(14): 125-128.
- [8] SOLYMÁR M, IVIC I, PÓTÓ L, et al. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly: A meta-analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0207947.
- [9] LUPSA BC, INZUCCHI SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits [J]. Diabetologia, 2018, 61(10): 2118-2125.
- [10] 唐瑞,罗锐,宋好鑫,等. 钠-葡萄糖共转运体抑制剂对糖尿病患者心肾结局影响的网状Meta分析[J]. 中国药业, 2022, 31(6): 110-114.
- [11] SCHEEN AJ. SGLT2 Inhibitors as Add-On Therapy to Metformin for People with Type 2 Diabetes: A Review of Placebo-Controlled Trials in Asian versus Non-Asian Patients [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 2765-2779.
- [12] STEPHAN RJ, PERL S, JOHNSSON E, et al. Triple therapy with low-dose dapagliflozin plus saxagliptin versus dual therapy with each monocomponent, all added to metformin, in uncontrolled type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(9): 2152-2162.
- [13] MEN P, LI XT, TANG HL, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197321.
- [14] 阿克拜尔·乌普,叶婷,岳薇薇,等. 达格列净联合利拉鲁肽治疗肥胖2型糖尿病疗效及安全性评价[J]. 中国药业, 2020, 29(19): 72-74.
- [15] 王彪,吴燕,周芬,等. 达格列净联合利拉鲁肽对2型糖尿病伴肥胖患者胰岛素抵抗及血清炎症因子水平的影响[J]. 中国药业, 2021, 30(13): 47-50.
- (收稿日期:2023-04-04;修回日期:2023-06-16)

groups were continuously treated for 14 d. **Results** The total effective rate in the observation group was 92.86%, which was significantly higher than 81.43% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, MCA pulsatility index (PI), resistance index (RI), and serum endothelin-1 (ET-1) level in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the Barthel index (BI) score, peak systolic blood flow velocity (V_p) of the MCA, serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level, and nitric oxide (NO) level in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (7.14% vs. 12.86%, $P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with intravenous thrombolysis of alteplase has good clinical efficacy and safety in the treatment of AIS, which can effectively improve the MCA hemodynamics and vascular endothelial function of patients, and promote the recovery of neurological function and ability of daily activity.

Key words: acute ischemic stroke; butylphthalide; alteplase; intravenous thrombolysis; hemodynamics; vascular endothelial function

急性缺血性脑卒中(AIS)为常见脑血管疾病,主要临床症状有偏瘫、运动、意识障碍等,具有较高的病死率和致残率。随着人口老龄化的加剧,AIS发生率逐年升高,且发病年龄趋于年轻化,已成为当前社会严重的公共健康问题^[1]。目前,超早期静脉溶栓是治疗AIS的有效方案,但由于大脑持续缺血、缺氧,神经功能会受到不同程度的损伤,常规静脉溶栓治疗后仍可能遗留运动障碍等,影响预后^[2]。因此,在静脉溶栓基础上联合有效的药物治疗,帮助改善AIS患者颅内血液循环,促进神经功能恢复,对提高临床疗效十分重要。丁苯酞是一种脑保护剂,能提高脑组织缺血耐受性,促进侧支循环建立,保护神经功能和营养神经细胞,对脑神经疾病具有辅助治疗作用^[3]。本研究中探讨了丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗AIS的临床疗效,以及对患者大脑中动脉血流动力学及血管内皮功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经影像学检查确诊为AIS^[4];首次发病,病程不超过4.5 h;年龄不大于50岁;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分5~20分;入院前未接受抗凝等相关治疗。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为20191126-2),患者家属签署知情同意书。

排除标准:静脉溶栓禁忌证;伴其他严重颅内病变;合并恶性肿瘤、免疫系统或血液疾病、急慢性感染;心、肝、肾等重要脏器功能异常;既往精神疾病或神经疾病史;对本研究中所用药物过敏;临床资料不全、依从性差。

病例选择与分组:选取海南省中医院2020年1月至2022年5月收治的AIS患者140例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各70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

所有患者入院后予调节血糖和血脂、控制血压等

表1 两组患者一般资料比较($n = 70$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 70$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,h)	梗死部位(例)		基础疾病(例)		
				前循环	后循环	高血压	糖尿病	高血脂症
观察组	40/30	62.88±7.59	3.25±0.95	49	21	37	21	11
对照组	37/33	62.67±7.14	3.14±1.03	45	25	34	19	10
χ^2/t 值	0.260	0.172	0.547	0.518	0.257	0.140	0.053	
P 值	0.610	0.864	0.586	0.472	0.612	0.708	0.813	

常规治疗。对照组患者静脉注射0.9 mg/kg注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 国药准字SJ20160055,规格为每支50 mg),最大剂量低于90 mg。首先,取总剂量的10%于1 min内完成静脉推注,剩余剂量在1 h内泵注完成。静脉溶栓24 h后,头颅CT检查确认无颅内出血,口服阿司匹林肠溶片(Bayer S. P. A, 国药准字H20160685,规格为每片100 mg),每日1次,每次100 mg。观察组患者在此基础上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, 国药准字H20100041,规格为每支100 mL:25 mg),每日2次,每次100 mL。两组患者均连续治疗14 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)采用NIHSS^[5]评价患者神经功能缺损状况,得分越高表明神经功能缺损越严重;根据Barthel指数(BI)^[6]判断患者的生活能力,得分越高表明生活能力越好。2)采用EMS-9PB型经颅多普勒超声(TCD)仪(深圳德力凯医疗有限公司)测定治疗前后大脑中动脉收缩期峰值血流速(V_p)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)等血流动力学指标^[7]。3)采集患者治疗前后外周空腹静脉血各4 mL,离心(转速为2 500 r/min,离心半径为8 cm)15 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平,试剂盒购自上海酶联生物技术有限公司。4)记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况,包括皮疹、恶心、呕吐、头痛。

疗效判定^[8]:治疗后,NIHSS评分下降幅度大于90%,为痊愈;NIHSS评分下降幅度为46%~90%,为显效;NIHSS评分下降幅度为18%~45%,为有效;NIHSS评分下降幅度低于18%,为无效。总有效=痊愈+显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0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 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6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 70$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 70$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	20(28.57)	17(24.29)	28(40.00)	5(7.14)	65(92.86)
对照组	15(21.43)	15(21.43)	27(38.57)	13(18.57)	57(81.43)
χ^2 值					4.080
<i>P</i> 值					0.043

表3 两组患者NIHSS及BI评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 70$)

Tab. 3 Comparison of NIHSS and BI score between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 70$)

组别	NIHSS评分		BI评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.53 ± 3.58	5.65 ± 1.56*	46.82 ± 7.58	74.88 ± 8.69*
对照组	18.71 ± 3.65	7.36 ± 1.82*	46.55 ± 8.29	63.58 ± 7.82*
<i>t</i> 值	0.255	5.570	0.251	8.185
<i>P</i> 值	0.799	0.000	0.802	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 两组患者大脑中动脉血流动力学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 70$)

Tab. 4 Comparison of MCA hemodynamic parameters between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 70$)

组别	V_p (cm/s)		PI		RI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	115.73 ± 9.57	139.96 ± 11.73*	0.92 ± 0.15	0.76 ± 0.09*	0.56 ± 0.13	0.33 ± 0.08*
对照组	114.35 ± 10.26	125.86 ± 10.52*	0.94 ± 0.17	0.83 ± 0.11*	0.55 ± 0.13	0.42 ± 0.09*
<i>t</i> 值	0.780	7.408	0.813	3.312	0.105	5.569
<i>P</i> 值	0.437	0.000	0.417	0.001	0.916	0.000

表5 两组患者血清VEGF,NO,ET-1水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 70$)

Tab. 5 Comparison of serum VEGF,NO and ET-1 levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 70$)

组别	VEGF(ng/L)		NO(μ mol/L)		ET-1(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	213.34 ± 38.22	320.81 ± 52.73*	4.79 ± 1.16	9.89 ± 1.53*	68.97 ± 9.53	44.22 ± 6.95*
对照组	209.11 ± 42.08	285.81 ± 47.58*	4.89 ± 1.09	6.59 ± 1.35*	70.61 ± 9.36	51.93 ± 7.28*
<i>t</i> 值	0.659	4.009	0.539	12.209	0.974	5.927
<i>P</i> 值	0.511	0.000	0.591	0.000	0.332	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 70$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 70$]

组别	皮疹	恶心	呕吐	头痛	合计
观察组	3(4.29)	1(1.43)	0(0)	1(1.43)	5(7.14)
对照组	2(2.86)	3(4.29)	2(2.86)	2(2.86)	9(12.86)
χ^2 值					1.270
<i>P</i> 值					0.260

3 讨论

AIS是因脑动脉血管狭窄或闭塞导致脑组织供血不足,发生缺血、缺氧性坏死,进而出现的神经功能缺损。该疾病起病急骤、病情危重,静脉溶栓是早期AIS患者的首选治疗方案,能恢复缺血区域血流供给,从而改善脑组织缺血状态^[9]。但脑组织对缺氧敏感程度较高,短暂缺血也可能引起神经功能损害,静脉溶栓后可能遗留各种神经性后遗症。阿替普酶扩张血管功能有限,单用效果不佳^[10-11]。丁苯酞是临床治疗AIS的一种新型药物,能清除氧自由基,减轻脑水肿,改善大脑微循环,减轻炎症反应,具有扩张血管、抗血小板聚集和营养神经的作用,对改善缺血区域血液循环、保护神经功能具有重要意义^[12-14]。本研究中观察组患者采用丁苯酞联合阿替普酶溶栓治疗,临床总有效率显著高于对照组,而两组不良反应发生率相当,提示在静脉溶栓基础上加用丁苯酞可提高临床疗效,且安全性良好。

丁苯酞治疗AIS的作用机制较复杂,可通过协助构建和完善脑微循环,提高脑组织血液供给,保护缺血神经组织,还能维护线粒体结构和功能稳定,提高线粒体复合酶活性,进而减少神经细胞凋亡。本研究中观察组患者治疗后的NIHSS评分显著低于对照组,BI评分显著高于对照组,提示静脉溶栓基础上加用丁苯酞有助于促进患者的神经功能修复,改善其生活活动能力。

脑血流动力学障碍是造成AIS患者神经功能损害的始动因素,同时也与神经损伤的再生、修复和临床预后密切相关^[15]。积极改善脑血流动力学状况可保障脑组织充分供氧,提高神经组织的新陈代谢,促进神经功能的修复,最终改善预后^[16]。TCD检查能快速呈现脑部血流动力学信息,监测脑血管痉挛状况,对指导AIS的临床治疗具有重要意义^[17]。本研究中观察组患者治疗后的大脑中动脉 V_p 显著快于对照组,PI和RI均显著低于对照组,提示静脉滴注丁苯酞有助于提高大脑中动脉血流流速,改善脑组织血流灌注。

血管内皮功能紊乱是诱发心脑血管疾病的重要因素,提高血管自身修复功能有助于改善AIS患者的预后。VEGF是促进血管新生的关键因子,能维护细胞内皮完整性,刺激血管内皮释放组织蛋白酶,诱导新血管

生成,帮助建立侧支循环,增加脑组织血流灌注,从而减轻神经细胞的凋亡^[18];NO是一种血管扩张因子,具有扩张血管、抗血小板聚集、抑制自由基生成的作用^[19];ET-1是目前已知作用最强的血管收缩因子,可激活Ca²⁺通路,导致其内流,产生强烈的血管收缩作用^[20];NO/ET-1平衡是维持血管功能正常的基础,其失衡会造成血管痉挛,影响组织血液循环,从而诱发脑血管疾病^[21]。本研究中观察组患者治疗后的血清VEGF和NO水平均显著升高,血清ET-1水平显著降低,提示在静脉溶栓基础上给予丁苯酞治疗可保护血管内皮功能,减轻脑血管痉挛。这是由于静脉溶栓能促进梗死部位血流灌注恢复,挽救缺血半暗带;丁苯酞则可抑制氧化应激和炎性反应,促进线粒体代谢,减少血管内皮细胞凋亡,促进新血管生成,还能调节NO/ET-1表达平衡,减轻血管痉挛,从而改善脑血液循环。观察组增加丁苯酞治疗,不良反应发生率未显著升高,提示安全性良好。

综上所述,丁苯酞联合静脉溶栓治疗AIS的临床疗效良好,可改善患者的大脑中动脉血流灌注和血管内皮功能,促进神经功能和日常活动能力恢复,且安全性良好。

参考文献

- [1] SAINI V, GUADA L, YAVAGAL DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions [J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2):S6 - S16.
- [2] KAM W, HOLMES DN, HERNANDEZ AF, et al. Association of recent use of non - vitamin K antagonist oral anticoagulants with intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke treated with alteplase [J]. *JAMA*, 2022, 327(8): 760 - 771.
- [3] LUO ZF, DENG Y, LUO BL, et al. Design and synthesis of novel *N*-butyphthalide derivatives as promising botanical fungicides[J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2020, 76(3/4): 117 - 127.
- [4] 贾建平, 陈生弟, 崔丽英, 等. 神经病学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社: 2018: 186 - 267.
- [5] HENDRIX P, MELAMED I, COLLINS M, et al. NIHSS 24 h After Mechanical Thrombectomy Predicts 90 - Day Functional Outcome[J]. *Clin Neuroradiol*, 2022, 32(2): 401 - 406.
- [6] YANG H, CHEN Y, WANG J, et al. Activities of daily living measurement after ischemic stroke: Rasch analysis of the modified Barthel Index [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(9): e24926.
- [7] OLIVERE LA, RONALD J, WILLIAMS Z, et al. Cerebral monitoring during transcarotid artery revascularization with flow reversal via transcranial doppler ultrasound examination [J]. *J Vasc Surg*, 2021, 73(1): 125 - 131.
- [8] 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.
- [9] ZHOU Z, DELCOURT C, XIA C, et al. Low - dose vs standard - dose alteplase in acute lacunar ischemic stroke: the ENCHANTED trial [J]. *Neurology*, 2021, 96(11): e1512 - e1526.
- [10] ZI W, QIU Z, LI F, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 234 - 243.
- [11] GOTTULA AL, BARRETO AD, ADEOYE O. Alteplase and adjuvant therapies for acute ischemic stroke [J]. *Semin Neurol*, 2021, 41(1): 16 - 27.
- [12] WANG X, SUN Y, DONG S, et al. Butyphthalide in the treatment of massive Cerebral Infarction [J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(1): 220 - 225.
- [13] 熊 军, 胡 增. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者循环内皮祖细胞水平的影响 [J]. *中国药业*, 2016, 25(10): 29 - 31.
- [14] QI FX, HU Y, KANG LJ, et al. Effects of butyphthalide combined with idebenone on inflammatory cytokines and vascular endothelial functions of patients with vascular dementia [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(1): 23 - 27.
- [15] 刘云平, 赵洪海, 张贺齐, 等. 不同剂量阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中继发早期神经功能恶化疗效观察 [J]. *中国药业*, 2021, 30(23): 79 - 82.
- [16] FAN H, SU P, LIN DDM, et al. Simultaneous hemodynamic and structural imaging of ischemic stroke with magnetic resonance fingerprinting arterial spin labeling [J]. *Stroke*, 2022, 53(6): 2016 - 2025.
- [17] CHO H, KIM T, SONG IU, et al. The prevalence of microembolic signals in transcranial doppler sonography with bubble test in acute ischemic stroke [J]. *J Ultrasound Med*, 2022, 41(2): 439 - 446.
- [18] CHEN B, ZHANG Y, CHEN S, et al. The role of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke [J]. *Pharmazie*, 2021, 76(4): 127 - 131.
- [19] NASUTION I, SJAHRIR H, ILYAS S, et al. Snakehead fish extract as an enhancer of vascular endothelial growth factor and nitric oxide levels in cerebral angiogenesis: an insight of stroke therapy [J]. *Med Glas (Zenica)*, 2020, 17(2): 420 - 424.
- [20] PAVÓN - FUENTES N, MARÍN - PRIDA J, LLÓPIZ - ARZUAGA A, et al. Phycocyanobilin reduces brain injury after endothelin - 1 - induced focal cerebral ischaemia [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(3): 383 - 392.
- [21] LEE DH, CHO SY, YANG SB, et al. Efficacy of acupuncture treatment to prevent cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: A double - blind, randomized placebo - controlled trial [J]. *J Altern Complement Med*, 2020, 26(12): 1182 - 1189.

(收稿日期: 2022 - 11 - 23; 修回日期: 2023 - 04 - 23)