

中图分类号: R969.4; R971⁺.9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)09-0135-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.09.029



依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠注射液对急性脑梗死患者血清单核细胞趋化蛋白-1、内皮素-1表达的影响*

杨华英¹, 崔娅晖¹, 郑连红², 王琮民^{2Δ}

(1. 河北省邯郸市中医院, 河北 邯郸 056000; 2. 河北工程大学附属医院, 河北 邯郸 056000)

摘要:目的 探讨依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠注射液对急性脑梗死患者血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、内皮素-1(ET-1)表达及动脉粥样硬化斑块的影响。方法 选取河北省邯郸市中医院2020年12月至2022年8月收治的急性脑梗死患者140例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各70例。两组患者均予丁苯酞氯化钠注射液,联合组患者加用依达拉奉右莰醇注射液,均治疗14 d。结果 联合组总有效率为91.43%,显著高于对照组的68.57%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的颈动脉内中膜厚度、斑块面积、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良Rankin量表(MRS)评分及血清MCP-1、ET-1、丙二醛、超氧化物歧化酶水平均显著降低($P < 0.05$),且联合组均显著低于对照组($P < 0.05$);联合组和对照组患者治疗期间不良反应发生率相当(12.86%比14.29%, $P > 0.05$)。结论 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的临床疗效良好,可有效改善患者的神经功能缺损情况、颈动脉粥样硬化斑块稳定性及内皮功能,降低氧化应激水平,提高生活质量,且安全性良好。

关键词:急性脑梗死;丁苯酞氯化钠注射液;依达拉奉右莰醇;单核细胞趋化蛋白-1;内皮素-1;氧化应激;动脉粥样硬化斑块

Effect of Edaravone and Dexborneol Combined with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection on the Expression of Serum Monocyte Chemoattractant Protein - 1 and Endothelin - 1 in Patients with Acute Cerebral Infarction

YANG Huaying¹, CUI Yahui¹, ZHENG Lianhong², WANG Congmin²

(1. Handan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Handan, Hebei, China 056000; 2. Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei, China 056000)

Abstract: Objective To investigate the effect of edaravone and dexborneol combined with Butylphthalide and Sodium Chloride

*基金项目:河北省科技计划项目[17277714D]。

第一作者:杨华英,女,大学本科,副主任医师,研究方向为影像学,(电话)0310-2115966(电子信箱)kw5033@163.com。

Δ通信作者:王琮民,男,硕士,副主任医师,研究方向为神经内科学,(电话)0310-2115845(电子信箱)ojnp32@163.com。

- [9] 蒋广军. 实用临床内科诊断治疗学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000:1012.
- [10] RIANTHAVORN P, PRURAPARK P. Risk factors of infection-associated mortality in children with lupus nephritis in under-resourced areas[J]. *Lupus*, 2019, 28(14):1727-1734.
- [11] 阎磊, 王丽姣, 朱清, 等. 70例狼疮性肾炎患者肾脏纤维化及临床指标分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(1):40-43.
- [12] 安光伟, 李洁, 李研, 等. 血府逐瘀汤联合穴位敷贴治疗心血瘀阻型心绞痛疗效观察[J]. *中国药业*, 2021, 30(19):94-97.
- [13] 沈佳晨, 宣铭杨, 饶向荣. 活血化瘀法治疗肾脏病的临床经验浅析[J]. *北京中医药*, 2022, 41(2):160-163.
- [14] 姚岚, 毕菲菲, 刘帆, 等. 血府逐瘀汤配合西医疗心血瘀阻型2型肾综合征稳定期伴情绪障碍疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(27):3005-3009.
- [15] 尤海燕, 马红, 焦志军, 等. 外周血滤泡辅助性T细胞百分率的变化与系统性红斑狼疮疾病相关性的初步研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(6):396-399.
- [16] 陈士军, 张晓艳, 罗田, 等. 环磷酰胺联合泼尼松治疗对狼疮性肾炎患者免疫功能及血清类风湿因子、C反应蛋白及白介素-17水平的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(15):75-78.
- [17] 朱志强, 朱长举, 裴辉, 等. 胸腺肽α1对脓毒症小鼠免疫细胞分化的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(2):204-209.
- [18] XING Y, YE Y, ZUO H, et al. Progress on the function and application of Thymosin β4[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(9):767-785.
- [19] 王栋, 张磊, 刘凡平, 等. 养阴祛瘀汤联合胸腺素α1治疗肺结核并糖尿病疗效及对血清Th1/Th2细胞因子水平的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2020, 44(6):668-673.
- [20] 李丽, 孙莉, 李春山. 泛昔洛韦联合胸腺肽对生殖器疱疹患者的T淋巴细胞亚群及sIL-2R水平的影响[J]. *中国性科学*, 2019, 28(11):136-139.
- [21] 邵晶, 杜丽东, 吴国泰, 等. 红芪等4种中药多糖对环磷酰胺所致免疫低下小鼠模型的免疫调节作用对比研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(21):2175-2178.
- [22] 史涵旭, 周雅琳, 赵润菴, 等. 川牛膝水提物对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(11):3566-3574.

(收稿日期:2023-06-30;修回日期:2023-11-08)

Injection on the expression of serum monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP - 1) and endothelin - 1 (ET - 1), and the atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 140 patients with ACI admitted to the Handan Hospital of Traditional Chinese Medicine from December 2020 to August 2022 were selected and randomly divided into the combined group and the control group by the random number table method, with 70 cases in each group. The patients in the two groups were given Butylphthalide and Sodium Chloride Injection, on this basis, the patients in the combined group were treated with Edaravone and Dexborneol Injection. Both groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rate in the combined group was 91.43%, which was significantly higher than 68.57% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the carotid intima - media thickness, plaque area, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, modified Rankin Scale (MRS) score, and the levels of serum MCP - 1, ET - 1, malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD) in the two groups significantly reduced ($P < 0.05$), and those in the combined group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions in the combined group was comparable to that in the control group (12.86% vs. 14.29%, $P > 0.05$). **Conclusion** Edaravone and dexborneol combined with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection in the treatment of acute cerebral infarction has good clinical efficacy and safety, which can effectively improve the neurological defect, the stability of carotid atherosclerotic plaque and the endothelial function, reduce the oxidative stress level, and improve the quality of life.

Key words: acute cerebral infarction; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; edaravone and dexborneol; monocyte chemoattractant protein - 1; endothelin - 1; oxidative stress; atherosclerotic plaque

脑梗死主要是由于脑部血液供应出现障碍、缺血、缺氧等情况而发生脑软化,局限性脑组织缺血性坏死、脑动脉管腔狭窄等,局部形成血栓,导致脑组织缺血、坏死^[1-2]。随着生活水平的提高,急性脑梗死已成为我国人民致残、致死的主要原因,且易复发^[3]。丁苯酞为临床常用抗脑缺血药物,能有效减轻神经功能缺损,但单用疗效欠佳^[4-5]。依达拉奉可有效保护神经,清除自由基,以免损伤脑组织。依达拉奉右莰醇注射液能更好地清除自由基,改善预后^[6]。目前,依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的研究多集中在神经功能方面,对动脉粥样硬化斑块的影响鲜有研究^[7-8]。为此,本研究中探讨了依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠注射液对急性脑梗死患者血清单核细胞趋化蛋白 - 1 (MCP - 1)、内皮素 - 1 (ET - 1)表达及动脉粥样硬化斑块的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《各类脑血管疾病诊断要点》中急性脑梗死的相关诊断标准^[9],经计算机体层成像(CT)或磁共振成像(MRI)等相关检查确诊;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分低于25分。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为202009012),患者及家属签署知情同意书。

排除标准:合并消化道或脑部出血症状;合并恶性肿瘤及严重肝、肾功能不全;需进行溶栓治疗;对本研究中所用药物过敏;有精神病史。

病例选择与分组:选取河北省邯郸市中医院2020年12月至2022年8月收治的急性脑梗死患者140例,按随机数字表法分为对照组和联合组,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。

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	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	病程 ($\bar{X} \pm s$, d)	梗死部位(脑干/ 基底节/其他, 例)	基础疾病(有/无, 例)	
					糖尿病	高血压
联合组	68.01 ± 5.02	46/24	6.75 ± 1.51	12/34/24	36/34	30/40
对照组	68.42 ± 5.11	44/26	6.89 ± 1.56	10/35/25	32/38	28/42
t/χ^2 值	0.479	0.124	0.540	0.214	0.458	0.118
P 值	0.633	0.724	0.590	0.897	0.499	0.731

1.2 方法

所有患者均予调脂、降血糖、控制血压、降低颅内压、抗血小板凝集、改善循环等常规治疗,所用药物均一致。病情稳定后,对照组患者予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与氯化钠0.9 g)静脉滴注,每天2次,每次100 mL。联合组患者加用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液(先声药业有限公司,国药准字H20200007,规格为每支5 mL:依达拉奉10 mg与右莰醇2.5 mg)每天2次,每次15 mL,加入100 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注。两组患者均治疗14 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)颈动脉内中膜厚度与斑块面积。采用GE - 500型彩色超声诊断仪(美国GE公司)测量,斑块面积指存在斑块直径超过1.1 mm,最大斑块横切双侧颈动脉面积^[10]。2)神经功能缺损情况。采用NIHSS评估,包括8个项目,总分为42分。评分越高,表明神经功能损伤越严重。3)生活质量。采用改良Rankin量表

(MRS)评估,分值为0~6分。评分越高,表明生活质量越差。4)血清MCP-1和ET-1水平。抽取治疗前后的空腹静脉血各3 mL,离心(转速为3 000 r/min),取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定MCP-1水平,采用双抗体夹心ELISA法测定ET-1水平。5)氧化应激水平。抽取治疗前后的空腹静脉血各2 mL,离心(转速为3 000 r/min),取血清,采用化学扩增法测定丙二醛(MDA)水平,采用比色法测定超氧化物歧化酶(SOD)水平。所有操作严格按说明书进行。6)安全性。统计治疗期间头晕恶心、血小板减少、转氨酶升高、皮疹等不良反应发生情况。

疗效判定^[9]:NIHSS评分减少91%~100%为基本痊愈,减少46%~90%为显著进步,减少18%~45%为进步,减少不足18%或无减少为无效。总有效=基本痊愈+显著进步+进步。

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7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 70$]

组别	显著进步	基本痊愈	进步	无效	总有效
联合组	28(40.00)	4(5.71)	32(45.71)	6(8.57)	64(91.43)
对照组	20(28.57)	2(2.86)	26(37.14)	22(31.43)	48(68.57)
χ^2 值					4.375
P 值					0.036

表3 两组患者颈动脉内中膜厚度与斑块面积比较
($\bar{X} \pm s, n = 70$)

组别	颈动脉内中膜厚度(mm)		t 值	P 值	斑块面积(cm^2)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	1.76±0.45	1.15±0.31	6.604	0.000	25.42±2.41	17.23±1.56	16.878	0.000
对照组	1.82±0.51	1.54±0.37	2.629	0.011	26.01±2.52	21.36±1.89	8.733	0.000
t 值	0.522	4.780			1.001	9.970		
P 值	0.603	0.000			0.320	0.000		

3 讨论

急性脑梗死由大脑供血减少,能量代谢异常,导致继发性神经功能缺损及脑组织缺氧缺血性坏死引发,采取积极、有效的治疗方式尤为重要。丁苯酞通过抑制神经细胞凋亡,抑制氧化,改善脑代谢等,恢复缺氧、缺血后的神经细胞功能,治疗脑梗死的效果较好^[11-12]。

表4 两组患者NIHSS与MRS评分比较($\bar{X} \pm s, n = 70$)

组别	NIHSS评分		t 值	P 值	MRS评分		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	16.53±3.11	5.23±1.74	18.759	0.000	3.78±1.23	2.01±0.67	7.476	0.000
对照组	16.35±3.02	10.12±2.31	9.694	0.000	3.67±1.15	2.78±0.98	3.485	0.001
t 值	0.246	10.003			0.386	3.837		
P 值	0.807	0.000			0.700	0.000		

表5 两组患者血清MCP-1与ET-1水平比较($\bar{X} \pm s, n = 70$)

组别	MCP-1($\mu\text{g/L}$)		t 值	P 值	ET-1(ng/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	124.64±10.26	72.58±6.11	25.792	0.000	81.58±8.42	42.35±5.12	23.551	0.000
对照组	125.33±10.54	90.23±8.21	15.543	0.000	82.54±8.53	53.78±6.23	16.108	0.000
t 值	0.278	10.203			0.474	8.386		
P 值	0.782	0.000			0.637	0.000		

表6 两组患者氧化应激水平比较($\bar{X} \pm s, n = 70$)

组别	SOD(U/mL)		t 值	P 值	MDA($\mu\text{mol/L}$)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	152.74±12.34	125.63±8.75	10.602	0.000	9.78±2.14	5.74±1.23	9.683	0.000
对照组	150.11±12.14	136.78±9.26	5.165	0.000	10.02±2.21	7.56±1.67	5.254	0.000
t 值	0.899	5.178			0.462	5.191		
P 值	0.372	0.000			0.646	0.000		

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 70$]

组别	头晕恶心	血小板减少	转氨酶升高	皮疹	合计
联合组	3(4.29)	2(2.86)	2(2.86)	2(2.86)	9(12.86)
对照组	4(5.71)	1(1.43)	3(4.29)	2(2.86)	10(14.29)
χ^2 值					0.061
P 值					0.805

依达拉奉为强效氧自由基清除剂,能顺利通过血脑屏障,抑制脑细胞膜氧化,继而减轻脑细胞损伤,保护脑细胞^[13]。依达拉奉右莰醇由右莰醇与依达拉奉按1:4(m/m)配比组合,可有效抑制炎症因子,阻止炎症因子与氧自由基相互作用,进而保护脑细胞^[6]。

ZHUANG等^[14]的研究显示,斑块在脑梗死的发生、发展过程中发挥重要作用,且脑梗死形成与斑块的功能及结构关系密切。粥样硬化斑块形成与颈动脉内中膜厚度增加为动脉粥样硬化形成的重要过程,可反映粥样硬化斑块程度及认知功能障碍程度。本研究结果显示,联合组总有效率显著高于对照组;两组患者治疗后

的NIHSS评分、MRS评分、颈动脉内中膜厚度及斑块面积均显著降低,且联合组均显著低于对照组。提示依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的临床疗效良好,可改善患者的神经功能,提高生活质量,增强斑块稳定性。分析原因,可能是由于氧自由基过量可损害脑血管内皮细胞,释放趋化因子,使内皮细胞吸附过量的白细胞,阻塞颅内毛细血管,引发痉挛,导致缺血,从而损伤脑细胞。丁苯酞能阻断脑损伤的相关病理环节,抗脑缺血作用较强,缩小脑缺血面积,抑制神经细胞凋亡,进而改善神经功能。依达拉奉右莰醇清除自由基的作用较强,可抑制炎症因子的产生及氧自由基的释放,避免毛细血管缺血及大血管(脑细胞)开通后受到二次伤害,改善神经功能,增加斑块稳定性。

袁博博等^[15]的研究显示,氧化应激与脑梗死的发生关系密切。MDA为临床常见氧化应激代谢产物,能代表局部氧化应激反应^[16]。SOD水平越低,体内氧自由基清除越好^[17]。ET-1为血管内皮收缩及舒张因子,急性脑梗死发生时,患者神经血管内皮受到损伤,ET-1水平上升。MCP-1为临床常见的促炎因子,可激活单核巨噬细胞,加重脑组织损伤^[18-19]。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清MCP-1,ET-1,SOD,MDA水平均显著降低,且联合组患者均显著低于对照组。提示依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠注射液可有效降低急性脑梗死患者的氧化应激水平,减轻细胞损伤。分析原因,这可能是由于两药联用可通过清除自由基,抑制氧自由基的释放,降低氧化应激水平,减轻炎症反应,进而减轻细胞损伤。两组患者不良反应发生率相当,且联合组未出现严重不良反应,提示安全性较好。

综上所述,依达拉奉右莰醇联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的临床疗效良好,可有效改善患者的神经功能缺损情况、颈动脉粥样硬化斑块稳定性及内皮功能,降低氧化应激水平,提高生活质量,且安全性良好。

参考文献

[1] GUAN Y, WANG P, WANG Q, et al. Separability of acute cerebral infarction lesions in CT based radiomics: toward artificial intelligence - assisted diagnosis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:8864756.
[2] 刘淑婷. 急性脑血管病并发脑心综合征临床观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(4):610 - 611.
[3] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会冠心病专家工作组. 2019年中国成人急性ST段抬高型心肌梗死医疗质量控制报告[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(4):313 - 325.
[4] 杨光, 程越朋, 孙鑫. 银杏内酯联合丁苯酞对急性脑梗死患者神经功能缺损及炎症介质的影响[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(4):363 - 365.

[5] WO XW, HAN JY, WANG JJ, et al. Sequential butylphthalide therapy combined with dual antiplatelet therapy in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(4):615 - 620.
[6] 张颖楠, 姜扬, 任莉, 等. 依达拉奉右莰醇静脉滴注对急性前循环脑梗死血管内治疗开通良好患者脑损伤的改善作用[J]. 山东医药, 2021, 61(18):76 - 79.
[7] 胡樑臣, 李可静, 于学会, 等. 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞对急性脑梗死患者静脉溶栓后神经功能缺损程度及神经保护作用[J]. 微循环学杂志, 2023, 33(1):33 - 37.
[8] 夏宪军, 鲍正社. 依达拉奉右莰醇对急性脑梗死患者神经功能、氧化应激及炎症因子的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(2):133 - 136.
[9] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):60 - 61.
[10] ALONSO A, ARTEMIS D, HENNEDCI MG. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability [J]. Cerebrumvasc Dis, 2015, 39(1):5 - 12.
[11] 陈海云, 何超明. 丁苯酞联合依达拉奉治疗通过降低颈动脉内中膜厚度改善老年急性脑梗死患者神经功能[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(1):65 - 68.
[12] 孙炎, 邹玉安, 薛茜, 等. 丁苯酞通过抑制 JNK/p38MAPK 信号通路减少脑梗死大鼠神经细胞的凋亡[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(8):566 - 570.
[13] LI XX, LIU SH, ZHUANG SJ, et al. Effects of intravenous thrombolysis with alteplase combined with edaravone on cerebral hemodynamics and T lymphocyte level in patients with acute cerebral infarction [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(50):e23414.
[14] ZHUANG WS, CAO LS, QIAN BY, et al. Efficacy of pravastatin on carotid artery atherosclerosis plaque after cerebral infarction and change of C - reactive protein level [J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(8):16517 - 16522.
[15] 袁博博, 舒庆, 马冉冉, 等. 急性脑梗死患者MDA, H2O2, SOD和ABTS的表达及临床意义[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(2):156 - 159.
[16] 宁世郁, 马榕榕, 王静, 等. 丁苯酞联合银杏内酯治疗老年急性脑梗死临床观察[J]. 中国药业, 2021, 30(18):94 - 96.
[17] 张巧莲, 李双英, 孙艳, 等. 氧化应激与缺血性脑卒中神经功能评分及神经功能恢复的相关性研究[J]. 现代医学, 2019, 47(3):287 - 291.
[18] 王继升, 姜宇, 徐建红, 等. 血清炎症因子与急性脑梗死出血性转化的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(2):277 - 279.
[19] HE X, LI DR, CUI C, et al. Clinical significance of serum MCP - 1 and VE - cadherin levels in patients with acute cerebral infarction [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(4):804 - 808.

(收稿日期:2023-05-18;修回日期:2023-12-23)