

中图分类号: R969.4; R743

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)22-0119-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.22.027



依达拉奉右莰醇联合丁苯酞治疗短暂性脑缺血发作临床观察*

李其敏, 王法财, 夏一淼, 胡悦

(安徽医科大学附属六安医院, 安徽 六安 237000)

摘要:目的 探讨依达拉奉右莰醇联合丁苯酞治疗短暂性脑缺血发作(TIA)的临床疗效。方法 选取医院2022年3月至2023年3月收治的TIA患者120例,按治疗方案的不同分为对照组和观察组,各60例。两组患者均予对症治疗,并予依达拉奉右莰醇注射用浓溶液,观察组患者加用丁苯酞氯化钠注射液,均静脉滴注。两组均持续治疗14 d。结果 观察组总有效率为90.00%,显著高于对照组的75.00%($P < 0.05$)。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评分、改良Rankin量表评分均显著降低,脑源性神经营养因子、胰岛素样生长因子-1、血管内皮生长因子水平均显著升高($P < 0.05$)。观察组患者缺血性脑卒中发生率为3.33%,显著低于对照组的15.00%($P < 0.05$)。两组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞治疗TIA,可减轻患者神经损伤,降低其近期缺血性脑卒中发生率。

关键词:依达拉奉右莰醇;丁苯酞;短暂性脑缺血发作;缺血性脑卒中;临床疗效

Clinical Observation of Edaravone and Dexborneol Combined with Butylphthalide in the Treatment of Transient Ischemic Attack

LI Qimin, WANG Facai, XIA Yimiao, HU Yue

(Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Lu'an, Anhui, China 237000)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of edaravone and dexborneol combined with butylphthalide in the treatment of transient ischemic attack (TIA). **Methods** A total of 120 TIA patients admitted to the hospital from March 2022 to March 2023 were selected and divided into the control group and the observation group based on different treatment regimens, with 60 cases in each group. The patients in the two groups received symptomatic treatment and Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for Injection (intravenous drip), on this basis, the patients in the observation group received Butylphthalide and Sodium Chloride Injection (intravenous drip). Both groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 75.00% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) scores in the observation group significantly decreased after treatment, the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels significantly increased ($P < 0.05$). The incidence of ischemic stroke in the observation group was 3.33%, which was significantly lower than 15.00% in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Edaravone and dexborneol combined with butylphthalide can alleviate the nerve injury and decrease the incidence of recent ischemic stroke in patients with TIA.

Key words: edaravone and dexborneol; butylphthalide; transient ischemic attack; ischemic stroke; clinical efficacy

缺血性脑卒中(AIS)又称脑梗死,为常见脑血管性疾病,表现为程度不一的认知功能障碍,并且首发患者5年内复发率达11.3%^[1-2]。短暂性脑缺血发作(TIA)损伤为可逆性神经功能障碍,主要为脑血管供应不足

*基金项目:安徽省卫生厅医药科研计划项目[12925KJ2020B44]。

第一作者:李其敏,女,大学本科,主管药师,研究方向为药学,(电子信箱)lqm13865791746@163.com。

- [13] 李政,时景伟,袁宇欣,等. 不同剂量瑞芬太尼复合丙泊酚用于无肌松药气管插管的比较[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(7): 1400-1401.
- [14] 张智辉. 探讨术前应用盐酸羟考酮对全身麻醉下妇科腹腔镜手术患者血流动力学及镇静作用的影响[J]. 当代医学, 2020, 26(36): 141-142.
- [15] 刘磊,董一鸣,王磊. 盐酸羟考酮联合丙泊酚对内镜下逆行胰胆管造影术老年患者血流动力学及免疫功能的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(17): 51-53.
- [16] 胡正权,刘大闯,王梅,等. 右美托咪定复合盐酸羟考酮用于腹腔镜输尿管切开取石术后镇痛临床研究[J]. 中国药业, 2023, 32(4): 87-91.
- [17] 蒋维香,邱燕,魏小珍,等. 盐酸羟考酮联合丙泊酚用于无痛纤支镜麻醉的效果[J]. 西部医学, 2022, 34(12): 1812-1816.
- [18] 杨爱民. 盐酸羟考酮麻醉维持和预镇痛处理对重型颅脑损伤急诊手术脑组织保护和早期认知功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(2): 291-297.

(收稿日期:2023-12-05;修回日期:2024-06-19)

引起,表现突发而短暂,症状持续时间多为3~5 min,24 h内完全消失^[3]。老年患者TIA若反复发作,会使脑部呈缺血状态,继发的损伤会提高短期脑卒中转化的风险,可认为是脑卒中的前兆^[4]。TIA发病后2~7 d内是转化为脑卒中的高风险期,由于其发病机制复杂,多认为微栓塞的形成、血流动力学变化可能是其主要病理机制,为了降低TIA的发作频率和预防血栓,一般需要使用抗血小板药物进行二级预防,但是单一药物治疗欠佳。有研究结果显示,依达拉奉右莰醇是依达拉奉与右莰醇配伍而成的创新药,治疗脑卒中效果优越^[5]。丁苯酞氯化钠注射液可改善脑部血液循环,促进氧自由基的清除,减轻神经功能损伤^[6]。基于此,本研究中探讨了依达拉奉右莰醇联合丁苯酞治疗TIA的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[7]中TIA诊断标准;经头颅CT、磁共振成像(MRI)等影像学检查确认为无脑出血的脑梗死;入院前15 d内未使用抗血栓类药物;对本研究拟用药物无过敏史及禁忌证;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件编号20220125-1),患者家属签署知情同意书。

排除标准:入院第2天经影像学检查出现责任病灶,且颈内动脉颅外段无狭窄;颅脑损伤病史、认知障碍者或精神异常;合并活动性肝病及肝肾功能异常;存在血液系统或免疫系统疾病;治疗依从性差。

病例选择与分组:选取医院2022年3月至2023年3月收治的TIA患者120例,根据治疗方案的不同分为观察组和对照组,各60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($n=60$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	合并症(例)			合并用药(例)	
			高血压	房颤	动脉粥样硬化	抗血小板药	抗凝药
对照组	29/31	63.31 $\pm$ 4.25	22	16	23	26	16
观察组	32/28	62.37 $\pm$ 4.28	19	14	26	30	14
χ^2/t 值	0.300	1.207		0.503		0.373	
P 值	0.584	0.230		0.778		0.542	

1.2 方法

两组患者均予常规的西医对症治疗,并予依达拉奉右莰醇注射用浓溶液(海南先声药业有限公司,国药准字H20200007,规格为每5 mL含依达拉奉10 mg和右莰醇2.5 mg)15 mL,加入0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注,每天2次;观察组患者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100 mL含丁苯酞25 mg和氯化钠0.9 g)25 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,每天2次。两组均连续治疗14 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

量表评分:1)神经功能缺损程度。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[8-10]评估,评分越高表明神经功能缺损越严重。2)预后情况。采用改良Rankin量表(mRS)评估^[11],0-2分为预后良好、3-5分为预后不良。

生长因子水平:取患者空腹肘静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,分离,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平。

缺血性脑卒中再发情况:诊断标准为,1)症状或体征持续时间不限(当影像学显示有责任缺血性病灶时),或持续24 h以上(当缺乏影像学责任病灶时);2)局灶神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;3)MRI血管造影(MRA)和CT血管造影(CTA)显示颅内大血管近端闭塞或狭窄,但对远端或分支显示不清;4)排除非血管性病因;5)脑CT/MRI排除脑出血。

疗效判定^[8]:显效,脑缺血发作持续时间明显缩短,发作频率减少 $>75\%$;有效,脑缺血发作持续时间有所缩短,发作频率减少 $45\%\sim 75\%$;无效,脑缺血发作未得到有效控制,或进展为脑梗死。总有效=显效+有效。

安全性:观察两组患者治疗期间发热、头晕、恶心呕吐、咳嗽、心悸等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,行 t 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。治疗后再发缺血性脑卒中的患者,对照组9例,观察组2例。观察组发生率显著低于对照组(3.33%比15.00%, $\chi^2=4.904$, $P<0.05$)。

3 讨论

TIA又称为小卒中,是临床常见的神经科疾病,

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=60$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=60$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	10(16.67)	35(58.33)	15(25.00)	45(75.00)
观察组	22(36.67)	32(53.33)	6(10.00)	54(90.00)
χ^2 值				4.675
P 值				0.031

表 3 两组患者 NIHSS 和 mRS 评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 60$)

Tab. 3 Comparison of NIHSS and mRS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 60$)

组别	NIHSS				mRS			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	18.75 ± 3.45	6.11 ± 2.16	12.636	0.000	4.37 ± 0.78	2.48 ± 0.63	6.876	0.000
观察组	18.64 ± 3.21	4.67 ± 1.34	22.202	0.000	4.32 ± 0.74	2.15 ± 0.41	19.869	0.000
t 值	0.181	10.483			0.360	13.706		
P 值	0.857	0.000			0.719	0.000		

表 4 两组患者血清生长因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab. 4 Comparison of serum growth factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	VEGF(pg/mL)		BDNF(pg/mL)		IGF-1(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.29 ± 0.08	0.34 ± 0.06	21.38 ± 3.77	31.64 ± 4.88	37.82 ± 5.32	51.80 ± 5.73
观察组	0.30 ± 0.07	0.38 ± 0.13	21.36 ± 3.74	36.51 ± 5.42	37.74 ± 5.27	59.85 ± 6.42
t 值	0.729	2.164	0.029	5.172	0.083	7.246
P 值	0.468	0.033	0.977	0.000	0.934	0.000

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	发热	皮疹	肾功能不全	咳嗽	心悸	合计
对照组	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	0(0)	6(10.00)
观察组	1(1.67)	1(1.67)	0(0)	1(1.67)	1(1.67)	4(6.67)
χ^2 值						0.436
P 值						0.509

主要表现为一侧肌体麻木、头晕等颅内血管病变症状,对其主要采用症状支持治疗,以减轻脑组织受损和神经功能损伤^[12]。有研究表明,TIA 患者有转化为脑卒中的风险,尤其是对老年患者,TIA 发生 2 d 内脑卒中发生率约为 50%,7 d 内为 8.0%~10.0%,90 d 内为 10.5%~14.6%^[13]。依达拉奉右莰醇属新型神经功能保护药物,可减少血管内炎性介质的释放,维护血管内皮功能,还能抑制脂质过氧化,降低血栓形成的风险^[14]。丁苯酞属合成的外消旋体,能修复神经缺损,减少脑部组织的损伤^[15]。

本研究中,观察组总有效率明显高于对照组。两组患者治疗 14 d 后的 NIHSS、mRS 评分均明显低于治疗前,而观察组明显低于对照组,表明两药联用可明显减轻 TIA 患者的神经损伤。该研究结果与黄启伟等^[16]等的研究结论相似。VEGF 促进新生血管的生成及拮抗内皮细胞凋亡,以维持新生血管的稳定性^[17];BDNF 为内源性神经保护因子,主要表达于中枢神经系统,其高表达能有效调节脑部神经细胞的生长发育,减轻和修复因缺血性损伤的脑梗死区域,是临床公认的认知功能评估指标^[18];IGF-1 是一类促进细胞生长、具有胰岛素样代谢效应的因子,对脑卒中后的神经细胞修复有

重要价值^[19]。本研究中,两组患者治疗后的各生长因子水平明显高于治疗前,且观察组更高。观察组缺血性脑卒中发生率明显低于对照组,且两组不良反应发生率相当。该研究结果与丁轶等^[20]和马香莲等^[21]的研究结论相似,表明两药联用可改善 TIA 患者的脑部血液循环,降低再发性缺血性脑卒中发生率,且不会明显增加不良反应。本研究不足在于可能会存在选择性偏倚,且样本量较少,影响结果准确性。

综上所述,丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗 TIA,可升高生长因子水平,减轻患者神经损伤,降低近期缺血性脑卒中发生率。

参考文献

- [1] KHANEVSKI AN, BJERKREIM AT, NOVOTNY V, et al. Recurrent ischemic stroke: incidence, predictors, and impact on mortality [J]. Acta Neurol Scand, 2019, 140(1): 3-8.
- [2] KWON HS, LEE D, LEE MH, et al. Post-stroke cognitive impairment as an independent predictor of ischemic stroke recurrence: PICASSO sub-study [J]. J Neurol, 2020, 267(3): 688-693.
- [3] 毕欣伟,王莉莉,徐慧文,等. 短暂性脑缺血发作的疾病特点对磁共振弥散加权成像结果的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(7): 734-738.
- [4] APPELROS P, HÁLS BERGLUND M, STROM JO. Long-term risk of stroke after transient ischemic attack [J]. Access ORCID, 2017, 43(1-2): 25-30.
- [5] 李一才,韩国胜,窦寿坦,等. 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞注射液治疗急性进展性脑梗死患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(6): 763-767.
- [6] 郭静,杨金锁,陈静非,等. 丁苯酞软胶囊联合吡拉格雷治疗老年短暂性脑缺血发作的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(2): 234-237.
- [7] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] 刘运平,王慧娟,曹妍,等. 丁苯酞氯化钠联合依达拉奉治疗急性期脑梗死的临床疗效研究及安全性评价[J]. 河北医药, 2015, 37(22): 3411-3414.
- [9] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经杂志, 1996, 29(6): 381.
- [10] MESSÉ SR, KASNER SE, CHALELA JA, et al. CT-NIHSS mismatch does not correlate with MRI diffusion-perfusion mismatch [J]. Stroke, 2007, 38(7): 2079-2084.
- [11] 张世洪,吴波,谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(12): 871-874.
- [12] 吴跃华,路雅宁,肖雅娟,等. 7 d 内短暂性脑缺血发作进展至脑梗死相关因素分析[J]. 国际老年医学杂志, 2019, 40(3): 140-142.