文章编号: 1005-8982(2015)M20150662-CZ

丁苯酞氯化钠注射液联合双重抗血小板 治疗进展性脑梗死的临床疗效观察

戴海琳¹, 王丽¹, 王彦珍², 胡磊¹, 赵凤丽¹

(河北省保定市第二医院 1.神经内科, 2.耳鼻喉科, 河北 保定 071000)

摘要:目的 观察丁苯酞氯化钠注射液联合双重抗血小板治疗进展性脑梗死的临床疗效及不良反应。方法 86 例急性进展性脑梗死患者随机分成治疗组和对照组。治疗组给予丁苯酞氯化钠注射液联合阿司匹林、氯吡格雷双重抗血小板治疗;对照组给予双重抗血小板治疗。在治疗前和治疗后第 8 天、第 15 天行 NIHSS 评分和 Barthel 指数评分,观察并监测两组的不良反应。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后第 15 天 NIHSS 评分显著降低,Barthel 评分显著升高($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后第 8 天,治疗组 NIHSS 评分显著下降,Barthel 评分显著升高($P < 0.05$)。治疗组于治疗后第 8 天、第 15 天比较同期对照组,NIHSS 评分显著下降,Barthel 评分显著升高($P < 0.05$)。两组患者均无严重不良反应。结论 丁苯酞氯化钠注射液联合阿司匹林、氯吡格雷双重抗血小板治疗进展性脑梗死安全有效。

关键词: 丁苯酞;阿司匹林;氯吡格雷;进展性脑梗死

中图分类号:

文献标识码:

Clinical observation of Butylphthalide and Sodium Chloride Injection combined with Dual antiplatelet therapy in treating progressive cerebral infarction

Hai-lin DAI¹, Li WANG¹, Yan-zhen WANG², Lei HU¹, Feng-li ZHAO¹

(1. Department of Neurology; 2. Department of Otolaryngology, Second Hospital of Baoding. Baoding, Hebei 071000, P.R. China)

Abstract: [Objective] To evaluate the clinical beneficial effect of Butylphthalide and Sodium Chloride Injection combined with dual antiplatelet therapy in treating progressive cerebral infarction. [Methods] Eighty-six patients with acute progressive cerebral infarction were randomly divided into two groups: treatment group and control group. The treatment group was cured with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection combined with Aspirin and Clopidogrel, while the control group was treated by Aspirin and Clopidogrel. The clinical nervous function defect degree and activities of daily living were evaluated by the NIHSS and Barthel index, respectively, before and after at the treatment of day 8 and day 15. The adverse reaction of the two groups were recorded and monitored. [Results] Compared with before the treatment, the NIHSS score of two groups at day 15 after treatment was significantly reduced, and the Barthel score was significantly increased ($P < 0.05$); At day 8 after the treatment, the NIHSS score of the treatment group was obviously decreased, Barthel score was greatly improved ($P < 0.05$). Compared with the control group, the NIHSS score of the treatment group significantly was decreased after the treatment of 8 days and 15 days, and Barthel score was increased significantly ($P < 0.05$). There was no obvious adverse reaction in the two groups. [Conclusions] Butylphthalide and Sodium Chloride Injection combined with Aspirin and Clopidogrel is a safe and effective therapy in treating progressive cerebral infarction.

Key words: butylphthalide; aspirin; clopidogrel; progressive cerebral infarction

进展性脑梗死 (progressive cerebral infarction, PCI), 国外一般指发病 7 d 内临床症状和体征逐渐加重的缺血性卒中, 国内学者多将时间界定于发病后 48 h 内^[1]。PCI 死亡率和致残率均较高, 是脑血管病治疗的难点。丁苯酞氯化钠注射液的有效成分为 dl-3- 丁基 -1(3H)- 异苯并呋喃酮, 为人工合成的消旋正丁基苯酞。本文旨在研究丁苯酞氯化钠注射液联合双重抗血小板治疗 PCI 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 入选标准 ①发病年龄为 40~80 岁; ②首次发病, 临床表现及影像检查证实为急性脑梗死; ③发病时间在 48 h 内, 在规范治疗过程中病情出现恶化, NIHSS 评分下降 ≥ 1 分, 无意识障碍; ④病情进展后头颅 CT 及 MRI 复查除外脑出血、TIA、梗死后出血和其他颅内动脉再发脑梗死, 除外因严重的感染及水电解质紊乱、高热、心功能不全等所致的病情进展。

1.1.2 病例排除标准 ①年龄 >80 岁或 <40 岁者; ②血管性痴呆及其他痴呆史、精神异常等无法合作者、TIA、出血倾向者; ③先天性血管异常并发缺血性卒中者; ④有严重心、肝、肾异常及其他伴发严重疾病者, 恶性肿瘤; ⑤有芹菜过敏史者; ⑥妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法

1.2.1 分组 选择 2013 年 4 月 -2014 年 1 月按住院时间顺序于本科住院患者共 86 例, 均符合 PCI。随机分为治疗组 (加用丁苯酞氯化钠注射液治疗) 43 例及对照组 43 例 (不加用丁苯酞氯化钠注射液治疗)。两组在年龄、性别、基础疾病和病情严重程度上经统计学检验差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2.2 治疗方法 对照组采用双重抗血小板聚集治疗 (首剂氯吡格雷 300 mg、阿司匹林 100 mg 口服, 次日起至发病 14 d 氯吡格雷 75 mg、阿司匹林 100 mg 口服, 1 次/d), 银杏制剂 20 ml 静脉滴注, 1 次/d (共 14 d), 依达拉奉 30mg 静脉滴注, 2 次/d (共 14 d), 阿托伐他汀 40 mg 口服, 1 次/d, 及其他对症处理 (包括调整血压、血糖及减轻脑细胞水肿、维持水电解平衡、康复治疗等), 禁止使用其他抗血小板聚集、抗凝、降纤等药物。

治疗组在对照组治疗基础上加用丁苯酞氯化钠注射液 25 mg (石药集团恩必普药业有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H20100041), 静脉滴注, 2 次

/d, 每次滴注时间不少于 50 min, 两次用药时间间隔不少于 6 h, 疗程 14 d。由于 PVC 输液器对丁苯酞有明显的吸附作用, 故使用 PE 输液器。

1.2.3 观察指标 神经功能缺失: 采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分, 分别在开始丁苯酞氯化钠注射液治疗前及治疗后第 8 天、第 15 天进行评定。生活能力状态: 采用日常生活能力评定量表 (Barthel 指数) 评分, 分别在开始丁苯酞氯化钠注射液治疗前及治疗后第 8 天、第 15 天进行评定。不良反应: 治疗组及对照组在丁苯酞氯化钠注射液用药前及用药后 14 d 检测血凝、肝肾功能、血常规、尿常规、便常规及潜血。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 NIHSS 评分及 Barthel 评分的比较

两组患者 NIHSS 评分及 Barthel 评分的比较见表 1、2。治疗前两组患者 NIHSS 评分差异无统计学意义 ($P=0.681$), Barthel 评分差异无统计学意义 ($P=1.342$)。与治疗前比较, 两组患者治疗后第 15 天 NIHSS 评分显著降低, Barthel 评分显著升高 ($P<0.05$)。与治疗前比较, 治疗后第 8 天, 治疗组 NIHSS 评分显著下降, Barthel 评分显著升高 ($P<0.05$)。治疗组于治疗后第 8 天和第 15 天, 比较同期对照组 NIHSS 评分显著下降, Barthel 评分显著升高 ($P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后第 8 天	治疗后第 15 天
治疗组	43	10.7 $\pm$ 3.6 ¹⁾	6.8 $\pm$ 2.1 ²⁾³⁾	5.1 $\pm$ 1.8 ²⁾³⁾
对照组	43	11.9 $\pm$ 3.5	9.7 $\pm$ 3.2	7.3 $\pm$ 1.7 ²⁾

注: 1) 与治疗前对照组比较, $P>0.05$; 2) 与治疗前比较, $P<0.05$; 3) 与同期对照组比较, $P<0.05$

表 2 两组治疗前后 Barthel 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后第 8 天	治疗后第 15 天
治疗组	43	21.6 $\pm$ 6.5 ¹⁾	35.5 $\pm$ 7.6 ²⁾³⁾	57.9 $\pm$ 13.5 ²⁾³⁾
对照组	43	22.4 $\pm$ 6.9	30.7 $\pm$ 6.1	42.6 $\pm$ 11.8 ²⁾

注: 1) 与治疗前对照组比较, $P>0.05$; 2) 与治疗前比较, $P<0.05$; 3) 与同期对照组比较, $P<0.05$

2.2 不良反应

两组均未出现严重不良反应。治疗组 1 例于发病 2 周出现肩背部皮疹,1 例谷丙转氨酶轻度升高。还有 1 例表现头昏沉感,但因患者焦虑,未考虑到与用药相关,停药后症状缓解。对照组 1 例尿素氮轻度升高。

3 讨论

对于 PCI 的治疗,各国的卒中指南均未给出明确的治疗方案。虽然目前已有多项研究提示阿司匹林及氯吡格雷双重抗血小板治疗可阻止脑梗死进展^[2-4],本研究也证实该结论,但进展性脑梗死发生率仍然较高。

GOUTIER^[5]研究认为,PCI 的发病机制有以下几种:①原发动脉部位血栓蔓延产生新的狭窄或使原有狭窄的血管产生闭塞,逐渐或间断增加脑缺血区域,或通过阻断侧支血管使侧支循环消失。黄如训等通过研究发现,丁苯酞可解除微血管痉挛、抑制血小板聚集,明显增加脑组织微血管的数量,促进侧枝循环建立,改善微循环,可阻止血栓的进一步扩大并减小梗死体积,从而阻止病情进展^[6-7]。②原发梗死区域虽无扩大,脑水肿逐渐加重神经功能缺损程度,而丁苯酞可减轻脑水肿^[8-9]。③患者的一般状态如心肺功能、水、电解质调节或酸碱平衡改变以及全身感染,均干扰脑代谢,导致神经功能缺损加重,尤其脑梗死进展时间在 3 d 之后的,多为上述因素^[10],本组研究病例已除外该种机制导致的病情进展。

BONFOC 等^[11]从生化机制方面分析进展性脑梗死的发病机制:脑组织灌注下降可导致缺血周围谷氨酸和甘氨酸堆积,这些兴奋性氨基酸刺激 N-甲基-D-天冬氨酸受体,使其过度活动,启动级联反应,导致氧自由基的生成、钙超载和线粒体功能障碍等,上述病理反应又可相互作用,导致恶性循环,从而致脑梗死进展。丁苯酞不仅能抑制谷氨酸释放,还能抑制谷氨酸及低氧低糖引起的神经细胞内钙超载,从而减轻脑细胞损伤^[12]。超氧化物歧化酶(SOD)是细胞内主要的抗氧化酶,具有清除自由基的作用。丁苯酞可提高血清 SOD 活性,增强其抗氧化能力,减少自由基的生成及其介导的毒性损害,并可减少缺氧条

件下内皮细胞中线粒体的断裂,维持线粒体的正常产能功能,从而减轻脑神经元的损伤程度^[13-15]。

由此可见,丁苯酞起到保护脑细胞、减轻缺血性脑损伤,阻止脑梗死进展的作用,不良反应轻微,停药后缓解,且静脉滴注途径为昏迷、服药依从性差及吞咽困难患者提供治疗时机。

参 考 文 献:

- [1] 王维治,罗祖明. 神经病学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2004: 134-135.
- [2] WONG KS, CHEN C, FU J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 489-497.
- [3] 郭秀芳. 波立维联合拜阿司匹灵治疗颈内动脉系统进展性脑梗死的临床观察[J]. *河北医药*, 2013, 35(8): 1161-1163.
- [4] 吴晓力,倪旭明. 氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展型脑梗死临床观察[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(5): 275-277.
- [5] 陈兴洲,李宏建,陆兵勋(编译). 恶性性卒中[J]. *国外医学脑血管疾病分册*, 2000, 8: 109-110.
- [6] 黄如训,李常新,陈立云. 丁苯酞对实验性动脉血栓形成性脑梗死的治疗作用[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(8): 985-988.
- [7] 施晓耕,黄如训,刘春岭,等. 丁苯酞对高血压性脑卒中预防作用的实验研究, *中国神经精神疾病杂志*[J]. 2007, 33(8): 486-489.
- [8] 宁文婧,杜业亮,孙乐津. 丁苯酞对脑缺血大鼠 AQP9 mRNA 表达的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(4): 52-54.
- [9] 刘永亮,王丽娜,李建民,等. 丁苯酞对局灶性脑梗死大鼠脑水肿及咬合蛋白表达的影响[J]. *临床神经外科杂志*, 2013, 10(3): 156-158.
- [10] 郑锐锋. 进展性缺血性脑卒中进展间隔时间的探讨研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(4): 350-351.
- [11] CHONG ZZ, FENG YP. Effects of d1-3-n-butylphthalinide on a rachidonic acid release and phospholipase A mRNA expression in cerebral cortex after middle cerebral arteryocclusion in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 35(8): 561-565.
- [12] 熊杰,冯亦璞. 丁苯酞对低糖低氧引起的神经细胞内钙升高的作用[J]. *药学学报*, 1999, 34(12): 893-897.
- [13] 马荣花. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中的保护作用[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2014, 22(3): 217-218.
- [14] 郭新庆,郭新明,朱春艳,等. 丁苯酞对中度急性脑梗死患者血清 SOD 和 NSE 影响的研究[J]. *今日药学*, 2010, 20(2): 35-37.
- [15] 解龙昌,张波,高庆春,等. 丁苯酞可减轻缺氧缺血条件下血管内皮细胞的线粒体损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(2): 339-346.