

【临床研究】

作者简介:陈娟(1974-),女,河南禹州人,硕士,副主任医师,研究方向:神经内科疾病。

in the control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum S100B, Hcy and ANG-1 levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of serum S100B and Hcy after treatment were significantly lower than those before treatment, and the ANG-1 level was significantly higher than that before treatment in the tao groups ($P < 0.05$). The levels of serum S100B and Hcy in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the ANG-1 level was significantly higher than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group and the control group was 90.48% (38/42) and 71.43% (30/42) respectively, the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 4.659, P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was 11.90% (5/42) and 9.52% (4/42) respectively, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 0.092, P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide can effectively regulate the levels of serum S100B, Hcy and ANG-1, and improve the neurological function of patients with ACI.

Key words: butylphthalide; acute cerebral infarction; homocysteine; S100B; angiogenin-1; neurological function

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是指各种原因引起脑组织血液供应不足,导致相应区域的脑组织发生缺血缺氧性坏死^[1]。ACI是神经内科常见疾病,其发病率、致残率、病死率及复发率较高,严重影响人们健康^[2]。随着人口老龄化及人们生活方式的改变,ACI已成为重要的公共卫生问题。丁苯酞是目前临床治疗 ACI 的一种新药,有研究显示,丁苯酞能够显著改善 ACI 患者的神经功能,具有较好的临床治疗效果,但其具体作用机制尚不清楚^[3]。本研究旨在探讨丁苯酞治疗 ACI 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 9 月河南省荣军医院神经内科收治的 ACI 患者 84 例,均符合 ACI 诊断标准^[4],根据治疗方法将患者分为观察组和对照组,每组 42 例。对照组:男 23 例,女 19 例;年龄 45 ~ 74 (68.28 ± 2.98) 岁;体质量指数 20 ~ 25 (23.67 ± 1.34) kg · m⁻²;发病时间 6 ~ 17 (15.98 ± 1.84) h;并发症:高血压 17 例,糖尿病 8 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 7 例。观察组:男 22 例,女 20 例;年龄 44 ~ 74 (69.35 ± 2.63) 岁;体质量指数 21 ~ 25 (23.78 ± 1.45) kg · m⁻²;发病时间 6 ~ 18 (16.12 ± 1.93) h;并发症:高血压 18 例,糖尿病 9 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 9 例。2 组患者的性别、年龄、体质量指数、发病时间及并发症比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者给予抗血栓、控制血糖和血压、营养支持、预防感染等常规治疗措施,主要包括:阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准字 H20140236) 300 mg,口服,第 1 天;之后改为 200 mg,口服,每日 1 次,长期用药。阿托伐他汀(中国大连辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408)

10 mg,口服,每日 1 次,连续服用 2 周。血栓通注射液(丽珠集团利民制药厂,国药准字 Z45020285) 5 mL 加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次,连续治疗 2 周。观察组患者在常规治疗基础上给予丁苯酞注射液(石家庄石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H201000041) 100 mL,静脉滴注,每日 2 次,连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale,NIHSS)评分 分别于治疗前后对 2 组患者神经功能缺损程度进行 NIHSS 评分,得分越低,患者神经功能越好,神经损伤越轻。

1.3.2 简易精神状态评价量表(mini-mental state examination,MMSE)评分 分别于治疗前后对 2 组患者的智力状态及认知功能进行 MMSE 评分,评分越高,患者智力状态及认知功能越好,神经受损越轻。

1.3.3 血清 S100B、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及血管生成素-1(angiotensin-1, ANG-1)水平检测 分别于治疗前后抽取 2 组患者晨起空腹静脉血 5 mL,3 000 r · min⁻¹ 离心 10 min,收集血清, -80 ℃ 冰箱保存;采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司)检测血清 S100B、ANG-1 水平,采用 AU480 全自动生物化学分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测 Hcy 水平。

1.3.4 临床疗效 根据 NIHSS 评分评定临床治疗效果。痊愈:NIHSS 评分减少 ≥ 91%;显效:NIHSS 评分减少 46% ~ 90%;有效:NIHSS 评分减少 18% ~ 45%;无效:NIHSS 评分减少 < 18% 或 NIHSS 评分增多,甚至死亡^[5]。有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.3.5 不良反应 观察 2 组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 NIHSS 及 MMSE 评分比较 结果见表 1。2 组患者治疗前 NIHSS、MMSE 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组患者治疗后 NIHSS 评分显著低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组患者治疗后 MMSE 评分显著高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者 NIHSS 评分显著低于对照组, MMSE 评分显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者 NIHSS 及 MMSE 评分比较

Tab.1 Comparison of the scores of NIHSS and MMSE between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NIHSS 评分	MMSE 评分
对照组	42		
治疗前		10.72 ± 2.31	18.42 ± 2.51
治疗后		6.45 ± 1.51 ^a	22.87 ± 2.71 ^a
观察组	42		
治疗前		10.65 ± 2.54	18.61 ± 2.37
治疗后		4.89 ± 1.21 ^{ab}	25.37 ± 2.51 ^{ab}

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$; 与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者血清 S100B、Hcy 及 ANG-1 水平比较 结果见表 2。2 组患者治疗前血清 S100B、Hcy 及 ANG-1 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组患者治疗后血清 S100B、Hcy 水平显著低于治疗前, ANG-1 水平显著高于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者血清 S100B、Hcy 水平显著低于对照组, ANG-1 水平显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者血清 S100B、Hcy 及 ANG-1 水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of serum S100B, Hcy and ANG-1 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	S100B/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ANG-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	42			
治疗前		4.45 ± 1.19	35.77 ± 3.01	1.02 ± 0.15
治疗后		2.09 ± 0.41 ^a	21.91 ± 2.83 ^a	1.61 ± 0.28 ^a
观察组	42			
治疗前		4.44 ± 1.21	36.37 ± 3.18	1.05 ± 0.18
治疗后		1.03 ± 0.73 ^{ab}	14.89 ± 2.17 ^{ab}	2.16 ± 0.53 ^{ab}

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$; 与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者临床疗效比较 观察组患者痊愈 20 例, 显效 13 例, 有效 5 例, 无效 4 例, 治疗总有效率为 90.48% (38/42); 对照组患者痊愈 13 例, 显效 10 例, 有效 7 例, 无效 12 例, 治疗总有效率为 71.43%

(30/42); 观察组患者治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.659, P < 0.05$)。

2.4 2 组患者不良反应发生率比较 观察组患者出现腹泻 3 例, 恶心呕吐 2 例, 不良反应发生率为 11.90% (5/42); 观察组患者出现腹泻 2 例, 恶心呕吐 1 例, 血尿 1 例, 不良反应发生率为 9.52% (4/42); 2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.092, P > 0.05$)。

3 讨论

ACI 是临床常见的急性脑血管疾病, 其因局灶性脑组织血液供应障碍, 引起脑组织缺血缺氧而导致神经元坏死, 患者表现为不同程度的神经功能缺损, 严重影响生活质量^[6-7]。ACI 的主要治疗目标为恢复或改善缺血缺氧脑组织的血液供应, 抢救缺血半暗带, 减轻脑损伤, 最大限度地恢复患者的神经功能。早期溶栓治疗可以有效抢救缺血半暗带组织, 但是, 受溶栓时间窗、溶栓禁忌证等的限制, 大部分患者就诊时已错过溶栓治疗的最佳时机。因此, 寻求更加有效的 ACI 治疗方法尤为必要。

丁苯酞是我国自主研发的一类新药, 临床广泛用于治疗缺血性脑血管病、痴呆等神经系统疾病。丁苯酞的神经保护作用机制可能为^[8]: (1) 通过减少 caspase 酶类激活、抑制线粒体释放细胞色素-C 及下调 Fas 蛋白表达而抑制细胞凋亡; (2) 抑制炎症反应, 保护受损的神经元; (3) 有效清除自由基, 抑制迟发性神经元死亡; (4) 抑制钙离子超载, 减轻神经元损伤; (5) 减少兴奋性氨基酸释放, 减轻神经毒性作用; (6) 保护血-脑屏障, 抑制脑水肿; (7) 改善脑缺血区微循环和脑细胞能量代谢。

ACI 患者常存在不同程度的神经功能缺损及认知功能障碍, NIHSS 评分和 MMSE 评分可以较客观地反映患者的神经功能和认知功能。本研究结果显示, 2 组患者治疗后 NIHSS 评分显著低于治疗前, MMSE 评分显著高于治疗前; 治疗后观察组患者 NIHSS 评分显著低于对照组, MMSE 评分显著高于对照组; 提示丁苯酞可以显著改善 ACI 患者的神经功能。

ANG-1 是血管生成素家族中的一员, 其主要由血管内皮细胞周围组织分泌^[9]。研究显示, ANG-1 可以通过多种途径在缺血性脑血管疾病中发挥作用, 脑缺血过程中常常伴有新生血管形成, 而 ANG-1 是血管生成的一个重要调节因子^[10]。S100B 是一种酸性钙结合蛋白, 其高表达时有诱导神经细胞死亡的作用^[11-12]。Hcy 是一种含硫基的非必需氨基酸, 其通过诱导过氧化氢产生而增加具有细胞毒作

用的自由基的活性,造成血管内皮功能损伤,与血管阻塞性病变相关^[13-16]。本研究结果显示,2组患者治疗后血清S100B、Hcy水平显著低于治疗前,ANG-1水平显著高于治疗前;治疗后观察组患者血清S100B、Hcy水平显著低于对照组,ANG-1水平显著高于对照组;提示丁苯酞可以有效调节ACI患者血清S100B、Hcy和ANG-1水平,改善神经功能。本研究结果显示,观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,而2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义;表明丁苯酞治疗ACI安全有效。

综上所述,丁苯酞可以有效调节ACI患者血清S100B、Hcy和ANG-1水平,改善患者的神经功能,疗效肯定,安全可行。

参考文献:

[1] 吴威. 盐酸小檗碱联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的疗效及对颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(18):4459-4460.

[2] 杨飞云,孔令宇,杨亚勤,等. 重组人促红细胞生成素治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2017,34(10):912-915.

[3] 陈海恋,何超明,庞明武,等. 丁苯酞治疗老年急性脑梗死的疗效及对细胞因子和神经功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(11):1173-1177.

[4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.

[5] 李洪标,何雨艳,容宇,等. 血清脂蛋白相关磷脂酶A2水平与急性脑梗死临床类型的相关性[J]. 实用医学杂志,2016,32

(23):3914-3917.

[6] 陆丽丽,刘丹,庞春燕,等. 急性脑梗死患者体内血小板CD62P和sTLT-1的表达水平[J]. 中风与神经疾病杂志,2017,34(2):105-107.

[7] 项正兵,屈新辉,王万松,等. 急性脑梗死患者内皮祖细胞动态变化及其对神经功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(16):4520-4524.

[8] 刘鸣银,魏麓云. 丁苯酞对神经系统保护作用研究进展[J]. 现代医药卫生,2014,30(2):212-215.

[9] 张翀,陈蕾,李婷婷. 血管生成素-1对小鼠视网膜新生血管和血管内皮生长因子的抑制作用[J]. 眼科新进展,2015,35(1):31-34.

[10] 王开,王海军. 血管生成素-1与急性期脑梗死病灶周围侧支循环建立的相关性探讨[J]. 当代医学,2017,23(28):17-20.

[11] 金越,张敏,鲍星星,等. S100B蛋白和行为神经评分对早产儿脑白质损伤的诊断价值[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(14):1110-1112.

[12] 云永利,陈萍. S100B的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(1):46-49.

[13] 马晓敏,刘丹. 视网膜静脉阻塞患者血小板参数及同型半胱氨酸水平的临床分析[J]. 眼科新进展,2017,37(10):973-975.

[14] 孙佳鹏,肖慧捷,丁洁,等. 高同型半胱氨酸血症与儿童慢性肾脏病的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(11):852-855.

[15] 黄漓莉,于健,周素娴,等. 同型半胱氨酸和视黄醇结合蛋白4与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 眼科新进展,2016,36(3):244-246.

[16] 郝美美,邓艳春. 同型半胱氨酸与神经系统疾病关系的研究进展[J]. 临床神经病学杂志,2016,29(1):66-69.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

(上接第 497 页)

[4] CORTES J,KIM D W,R AFFOUX E,*et al.* Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase[J]. *Leukemia*,2008,22(12):2176-2183.

[5] QIN Y Z,CHEN S S,JIANG B,*et al.* Characteristics of BCR-ABL kinase domain point mutations in Chinese imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients[J]. *Ann Hematol*,2011,90(1):47-52.

[6] BACCARANI M,DEININGER M W,ROSTI G,*et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia;2013[J]. *Blood*,2013,122(6):872-884.

[7] APPERLEY J,CORTES J,KIM D W,*et al.* Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure;the START a trial[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(21):3472-3479.

[8] KANTARJIAN H M,SHAH N P,HOCHHAUS A,*et al.* Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*,2010,362(24):2260-2270.

[9] KANTARJIAN H M,SHAN N P,CORTES J E,*et al.* Dasatinib or

imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia;2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)[J]. *Blood*,2012,119(5):1123-1129.

[10] JORGE E,GIUSEPPE S,HAGOP M,*et al.* Final 5-year study results of DASISION;the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial[J]. *J Clin Oncol*,2016,34(20):2334-2340.

[11] HUGHES T P,SAGLIO G,QUINTASCARDAMA A,*et al.* BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. *Leukemia*,2015,29(9):1832-1838.

[12] YILMAZ M,LAHOTI A,O'BRIEN S,*et al.* Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cancer*,2015,121(21):3894-3904.

[13] SHAH N P,WALLIS N,FARBER H W,*et al.* Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib [J]. *Am J Hematol*,2015,90(11):1060-1064.

(本文编辑:孟月 英文编辑:孟月)