

丁苯酞预防急性缺血性卒中患者早期痫性发作的临床观察

席聪,王秦川,卢蓉

摘要 **目的:**探讨急性缺血性卒中患者应用丁苯酞(NBP)治疗对早期痫性发作的预防作用。**方法:**回顾性总结1 046例急性缺血性卒中患者临床资料,按是否接受NBP治疗分为NBP组584例和对照组462例,比较2组在卒中发病14 d内痫性发作的差异。采用多因素Logistic回归分析法分析急性缺血性卒中合并早期痫性发作的影响因素。**结果:**NBP组早期痫性发作的发病率低于对照组(3.4% v.s. 5.6%, $P=0.030$)。大面积脑梗死($OR=3.451$, 95%CI 1.742~8.160, $P=0.007$)、入院时NIHSS评分 ≥ 15 分($OR=3.002$, 95%CI 1.521~6.872, $P=0.013$)和梗死灶涉及脑叶($OR=2.030$, 95%CI 1.143~3.482, $P=0.021$)是缺血性卒中患者发生痫性发作的危险因素,接受NBP治疗($OR=0.672$, 95%CI 0.461~0.870, $P=0.033$)是痫性发作的保护性因素。**结论:**NBP治疗可能有效预防急性缺血性卒中患者早期痫性发作。

关键词 丁苯酞;急性缺血性卒中;早期痫性发作;回顾性研究

中图分类号 R741; R741.05; R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.01.004

作者单位
宝鸡市人民医院神
经内科
陕西 宝鸡 721000
收稿日期
2016-12-19
通讯作者
卢蓉
lurong168a@163.
com

Clinical Effect of Dl-3-n-butylphthalide on Early Seizures in Patients of Acute Ischemic Stroke XI Cong, WANG Qin-chuan, LU Rong. Department of Neurology, Shaanxi Baoji People's Hospital, Shaanxi 721000, China

Abstract **Objective:** To explore the preventive effect of dl-3-n-butylphthalide (NBP) on early seizures in patients of acute ischemic stroke. **Methods:** This study retrospectively analyzed data from 1 046 patients with acute ischemic stroke. Patients were divided into groups NBP(n=548) or control(n=462) based on whether received NBP treatment. The two groups were compared for differences in morbidity of early seizures occurring within 14 days of acute ischemic stroke. Multivariable logistic regression analysis was applied to analyze risk factors of early seizures after acute ischemic stroke. **Results:** The morbidity of early seizures after acute ischemic stroke in the NBP group was significantly lower than that of the control group (3.4% vs. 5.6%, $P=0.030$). Massive cerebral infarct size ($OR=3.451$, 95%CI 1.742~8.160, $P=0.007$), NIHSS score on admission being ≥ 15 points ($OR=3.002$, 95%CI 1.521~6.872, $P=0.013$), and lobar infarct location ($OR=2.030$, 95%CI 1.143~3.482, $P=0.021$) were risk factors of early seizures after acute ischemic stroke, whereas receiving NBP treatment ($OR=0.672$, 95%CI 0.461~0.870, $P=0.033$) was a protective factor for early seizures. **Conclusion:** NBP could effectively prevent early seizures in patients of acute ischemic stroke.

Key words dl-3-n-butylphthalide; acute ischemic stroke; early seizures; retrospective study

缺血性卒中已成为威胁我国公民生命健康最重要的疾病之一,当缺血性卒中患者急性期合并痫性发作时往往会加重神经功能损伤,严重影响患者预后及生活质量,因此积极探索卒中后继发癫痫的危险因素和预防措施具有重要意义。丁苯酞(dl-3-n-butylphthalide, NBP)是脑血管病治疗领域第一个由我国自主研发的国家一类药物,目前主要应用于急性缺血性卒中的治疗^[1]。近年来,有研究发现NBP对癫痫动物模型也具有脑保护作用,甚至有研究发现NBP可减少癫痫发作^[2,3],但尚未广泛应用于癫痫的临床治疗,缺血性卒中患者应用NBP后对继发性痫性发作的研究更鲜有报道。因此,本研究总结1 046例急性缺血性卒中患者的临床资

料,比较应用NBP对早期继发性痫性发作的预防作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性总结2013年1月至2016年6月在宝鸡市人民医院及西安交通大学第一附属医院住院治疗的急性缺血性卒中患者1 046例,男662例,女384例;平均年龄(62.3 $\pm$ 6.5)岁。纳入标准:年龄45~80岁;首次发病,且发病到入院 <48 h;缺血性卒中诊断符合符合2010年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[4],并经头颅CT/MR证实。排除标准:以癫痫为首发症状;既往合并癫痫病史;近期3月内服用抗癫痫药物;短暂性脑缺

血发作或出血性卒中;合并颅内肿瘤等其他严重神经系统疾病;合并严重肝肾功能障碍及其他全身性疾病,或病情严重,入院后短期内即死亡。本研究通过我院伦理委员会审核批准,本人及家属知情同意。

按患者入院急性期是否应用NBP治疗分为NBP组和对照组。应用NBP规范治疗包括口服NBP软胶囊 0.2 g 4次/日,及注射NBP氯化钠注射液 100 mL 2次/日。按是否合并早期痫性发作,将所有患者分为发作组和非发作组,癫痫诊断标准符合1981年国际抗癫痫联盟制定的标准^[5],早期痫性发作的诊断标准:排除颅内感染、代谢紊乱及药物性发作等原因,在发病14 d内出现的痫性发作。

1.2 方法

收集所有患者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、血脂异常患病情况,及入院时血压、血糖、血脂、体温、白细胞计数,入院时美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分,卒中TOAST分型,梗死灶大小、部位等临床指标。吸烟定义为每日平均≥1支,超过1年。饮酒定义为每日平均饮白酒≥50 mL,超过1年。梗死面积按照Adama分型方法分为大面积脑梗死(>3 cm,累及2个以上脑解剖部位)和小面积脑梗死,合并多处梗死时,取梗死面积最大的病灶进行分层。梗死灶部位按照梗死灶是否涉及脑叶进行分层。

1.3 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行数据处理,对于满足正态分布及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间单因素分析采用t检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素二分类Logistic回归分析法分析急性缺血性卒中患者合并早期痫性发作的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NBP组和对照组基线资料比较

对照组462例,NBP组584例,2组早期痫性发作的比例分别为3.4%和5.6%,差异具有统计学意义($P=0.030$),其他指标差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 早期痫性发作的影响因素分析

单因素分析结果显示,发作组与非发作组相比较,在入院时NIHSS评分、梗死灶大小、梗死灶部位及应用NBP治疗的差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。进一步行多因素二分类Logistic回归分析,结果显示大面积脑梗死($OR=3.451$,95%CI 1.742~8.160, $P=0.007$)、入院时NIHSS评分≥15分($OR=3.002$,95%CI 1.521~6.872, $P=0.013$)和梗死灶涉及脑叶($OR=2.030$,95%CI 1.143~3.482, $P=0.021$)是缺血性卒中患者发生痫性发作的危险因素,接受NBP治疗($OR=0.672$,95%CI 0.461~0.870, $P=0.033$)是痫性发作的保护性因素。

3 讨论

表1 NBP组和对照组基线资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/[例 (%)]	高血压/[例 (%)]	糖尿病/[例 (%)]	血脂异常/[例 (%)]	吸烟/[例 (%)]	饮酒/[例 (%)]	入院时收缩压/ (mmHg, $\bar{x}\pm s$)
对照组	462	62.3±6.4	298(64.5)	308(66.7)	84(18.2)	271(58.7)	270(58.4)	59(12.8)	143.4±16.0
NBP组	584	62.5±6.6	364(62.3)	406(69.5)	101(17.3)	367(63.0)	338(57.9)	84(14.4)	142.5±13.6
t/χ^2 值		1.231	0.524	0.970	0.139	1.898	0.034	0.569	0.980
P 值		0.234	0.469	0.325	0.709	0.168	0.854	0.451	0.338

组别	入院时舒张压/ (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	入院时空腹血 糖/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	入院时LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	入院时体温≥ 37.4℃/[例(%)]	入院时白细胞计 数($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	入院时NIHSS评 分≥15分/[例(%)]	应用抗生素/ [例(%)]
对照组	85.6±11.5	5.4±2.0	2.7±1.9	96(20.8)	8.3±1.8	90(19.5)	79(17.1)
NBP组	84.5±10.4	5.2±1.9	2.8±1.8	130(22.3)	8.5±1.7	138(23.6)	118(20.2)
t/χ^2 值	1.620	1.651	0.870	0.334	1.839	2.606	1.628
P 值	0.124	0.117	0.398	0.563	0.084	0.106	0.202

组别	TOAST分型/[例(%)]				梗死灶大小/[例(%)]		梗死灶是否涉及脑叶/[例(%)]		早期痫性发作/[例(%)]
	LAA	SAO	CE	其他	大面积	小面积	是	否	
对照组	175(37.9)	121(26.2)	69(14.9)	97(21.0)	85(18.4)	377(81.6)	79(17.1)	383(82.9)	29(5.6)
NBP组	232(39.7)	165(28.3)	66(11.3)	121(20.7)	119(20.4)	465(79.6)	108(18.5)	476(81.5)	20(3.4)
t/χ^2 值			3.276			0.643		0.341	4.700
P 值			0.351			0.423		0.559	0.030

注:LAA为大动脉粥样硬化性卒中,SAO为小动脉闭塞性卒中,CE为心源性卒中

表2 发作组与非发作组基本临床特征							
组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男性/[例(%)]	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]	血脂异常/[例(%)]	吸烟/[例(%)]
非发作组	997	62.2±6.4	628(63.0)	678(68.0)	175(17.6)	605(60.7)	575(57.7)
发作组	49	63.7±8.8	34(69.4)	36(73.5)	10(20.4)	33(67.4)	33(67.4)
t/χ^2 值		1.466	0.823	0.644	0.262	0.872	1.796
P 值		0.160	0.364	0.422	0.609	0.350	0.180

组别	饮酒/[例(%)]	入院时收缩压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	入院时舒张压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	入院时空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	入院时LDL-C/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	入院时体温 $\geq 37.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ /[例(%)]	入院时白细胞计数/($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	入院时NIHSS评分 ≥ 15 分/[例(%)]
非发作组	135(13.5)	142.8±14.5	84.9±11.0	5.3±2.0	2.7±1.9	211(21.2)	8.4±1.8	210(21.1)
发作组	8(16.3)	145.7±17.9	86.7±12.7	5.5±2.5	2.9±2.6	15(30.6)	8.8±2.3	18(36.7)
t/χ^2 值	0.307	1.346	1.112	0.672	0.705	2.462	1.500	6.729
P 值	0.579	0.200	0.281	0.509	0.491	0.117	0.151	0.009

组别	应用抗生素	TOAST分型/[例(%)]				梗死灶大小/[例(%)]		梗死灶是否涉及脑叶/[例(%)]		接受NBP治疗/[例(%)]
		LAA	SAO	CE	其他	大面积	小面积	是	否	
非发作组	184(18.5)	388(38.9)	271(27.2)	129(12.9)	209(21.0)	187(18.8)	810(81.2)	172(17.3)	825(82.7)	564(56.6)
发作组	13(26.5)	19(38.8)	15(30.6)	6(12.2)	9(18.4)	17(34.7)	32(65.3)	15(30.6)	34(69.4)	20(40.8)
t/χ^2 值	1.992			0.370			7.557		5.678	4.700
P 值	0.158			0.946			0.006		0.017	0.030

缺血性卒中后继发性癫痫是症状性癫痫的常见原因,根据发病时间,大多研究将缺血性卒中发病2周内的痫性发作定义为早期痫性发作,卒中发病2周后合并的痫性发作称为晚期痫性发作^[5,6]。目前,诸多国内外研究关于缺血性卒中后痫性发作的发病率差异较大,约8%~15%。本研究共纳入1 046例急性缺血性卒中患者,整体合并早期痫性发作的发病率为4.7%。早期痫性发作的发病机制非常复杂,目前认为可能包括几点:①卒中所导致的局部脑组织急性损伤可降低神经元细胞膜稳定性,使Na⁺泵功能异常,大量Na⁺内流,激活Ca²⁺通道,引发神经元异常放电;②缺血缺氧状态下局部脑组织产生兴奋性神经递质谷氨酸增多,而抑制性神经递质γ-氨基丁酸减少,两者平衡被打破,脑组织兴奋性增加;③缺血半暗带神经元因缺血缺氧往往伴随过度兴奋导致异常放电;④卒中后的应激反应使多巴胺转化为肾上腺素加快,而依赖多巴胺合成的钙调素降低,使Ca²⁺水平紊乱;⑤缺血再灌注损伤;⑥卒中局部脑组织水肿,颅内压升高,及血管痉挛导致脑血流量减少,加重局部缺血缺氧^[7-10]。几乎所有机制均与卒中后局部脑组织缺血缺氧相关,反言之,有效解除梗死灶局部缺血缺氧状态可能有利于减少早期痫性发作。

NBP是由芹菜种籽中分离出的一种有效成分,动物药效学研究表明NBP可同时作用于多个靶点,通过阻断多个病理环节发挥治疗缺血性卒中的作用,其药理学作用可分为两大类,一是重构微循环,增加缺血区

血流灌注;二是保护线粒体,减少缺血区细胞死亡^[1,11-14]。重构微循环的具体机制可能包括:①保护血管结构完整性,Liu等^[13]发现与空白对照组相比,卒中前规范应用NBP的大鼠发生卒中后微血管形态保持更好,血管壁结构更完整;②恢复缺血区微动脉管径,徐皓亮等^[14]发现卒中大鼠缺血区软脑膜微血管的管径较正常明显缩窄,而在应用NBP后可在短时间内恢复管径到正常,卒中后微血管管径缩窄的具体机制尚不明确,血管痉挛学说是目前较为认同的观点;③加快缺血区血流速度,徐皓亮等^[14]还发现NBP可加快缺血区软脑膜微动脉的血流速度;④促进缺血区周围新生血管的生长,NBP可促进VEGF、Ang和PIGF等多种因子的分泌,促进缺血区周围的微血管生长。NBP可通过多种机制、多作用位点改善梗死灶局部缺血缺氧状态,因此,NBP可能对卒中后早期痫性发作具有保护作用。

本研究比较NBP组和对照组早期痫性发作的发病率,NBP组显著低于对照组,进一步比较痫性发作组与非发作组患者临床资料,结果显示除大面积脑梗死、入院时NIHSS评分 ≥ 15 分和梗死灶部位涉及脑叶是缺血性卒中患者发生痫性发作的危险因素外,接受NBP治疗是痫性发作的保护性因素,再次证实NBP对急性缺血性卒中患者早期痫性发作具有抑制作用。

本研究也存在不足之处,由于随访资料不完整,未就NBP对患者晚期痫性发作的作用进行探讨。另外,由于本组患者早期痫性发作发病率较低,虽然本研究(下转第19页)

达标。本研究比较2组治疗14 d后NIHSS评分变化,结果显示差异无统计学意义,笔者分析原因可能在于治疗时间较短,他汀未充分发挥作用。本研究在出院后随访采用mRS评分用于评估2组长期预后情况,结果显示2组随访2年时强化组mRS评分优于对照组,表明他汀强化治疗可改善超高龄脑梗死患者远期预后。另外,随访2年2组终点事件发生率的比较也是本研究的重点,参考既往研究,单独以IS或TIA复发作为终点事件,2年内发生率较低^[2,13,14],遂本研究终点事件为随访2年内所有致死性和非致死性心脑血管事件复合终点,包括IS/TIA、心血管意外及其他动脉闭塞。研究结果显示强化组终点事件发生率显著低于对照组,提示相对于一般剂量他汀,超高龄缺血性卒中患者应用强化他汀治疗可有效降低心脑血管意外事件的风险。最后,本研究还比较了2组发生不良反应的情况,2组不良事件发生率均处于较低水平,组间比较差异无统计学意义,进一步肯定了强化治疗的安全性。

综上所述,本研究结果显示使用强化他汀治疗可更有效地降低患者血脂水平,减少心脑血管意外事件发生,且安全性良好,值得临床推广。

参考文献

[1] 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.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48:258-273.

[2] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2006, 355: 549-559.

[3] Amarenco P, Campese VM, Goldstein LB, et al. Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial[J]. Stroke, 2014, 45: 2974-2982.

[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].中国全科医学,2011,14:4013-4017.

[5] Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference[J]. Ultrasound Q, 2003, 19: 190-198.

[6] Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study[J]. Neurology, 2007, 69: 904-910.

[7] Flint AC, Kamel H, Navi B B, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival[J]. Stroke, 2012, 43: 147-154.

[8] Sobrino T, Blanco M, Pérez-Mato M, et al. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with ischaemic stroke treated with statins during acute phase[J]. Eur J Neurol, 2012, 19: 1539 - 1546.

[9] Chen PS, Cheng CL, Kao Yang YH, et al. Impact of early statin therapy in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. Acta Neurol Scand, 2014, 129: 41-48.

[10] Mascitelli L, Goldstein MR. Statin-induced low low-density lipoprotein cholesterol level: is lower better[J]? J Am Coll Cardiol, 2015, 65: 108-109.

[11] Ni Chróinín D, Asplund K, Åsberg S, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials[J]. Stroke, 2013, 44: 448-456.

[12] García-Bonilla L, Campos M, Giralt D, et al. Evidence for the efficacy of statins in animal stroke models: a meta-analysis[J]. J Neurochem, 2012, 122: 233-243.

[13] 周晓艳.不同剂量阿托伐他汀钙片预防颈动脉粥样硬化患者脑梗死的作用[J].国际老年医学杂志,2013,34:106-108.

[14] Manocha D, Bansal N, Gumaste P, et al. Safety profile of high-dose statin therapy in geriatric patients with stroke[J]. South Med J, 2013, 106: 658-664.

(本文编辑:王晶)

(上接第15页)

共纳入1 046例患者,但合并早期痫性发作的患者仅49例,无法将梗死灶大小、入院时NIHSS评分和梗死灶部位等影响因素分层分析。期待后续研究进一步证实。

参考文献

[1] 朱以诚,崔丽英,高山,等.丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验[J].中华神经科杂志,2014,47:113-118.

[2] 安娜,姜洪波,徐磊,等.丁苯酞对戊四氮致痫大鼠癫痫发作及海马内5-羟色胺及硫化氢含量的影响[J].中国老年学杂志,2015,35:1601-1603.

[3] 么冬爱,章军建,张磊,等.丁苯酞对癫痫大鼠认知功能的影响[J].武汉大学学报(医学版),2016,37:47-51.

[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.2010年中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20:10-16.

[5] Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, et al. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy[J]. Acta Neurol Scand, 2013, 127: 427-430.

[6] Mijo S, Zekja I, Grabova S, et al. Early post stroke epileptic seizures[J]. Epilepsia, 2011, 52: 32-33.

[7] Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35: 444-450.

[8] Arntz RM, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, et al. Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE Study[J]. Neurology, 2013, 81: 1907-1913.

[9] Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G, et al. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study[J]. Neuro-epidemiology, 2015, 45: 50-58.

[10] Guekht A, Mizinova M, Ershov A, et al. In-hospital costs in patients with seizures and epilepsy after stroke[J]. Epilepsia, 2015, 56: 1309-1313.

[11] Li J, Li Y, Ogle M, et al. DL-3-n-butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway[J]. Brain Res, 2010, 1359: 216-226.

[12] Feng X, Peng Y, Liu M, et al. DL-3-n-butylphthalide extends survival by attenuating glial activation in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neuropharmacology, 2012, 62: 1004-1010.

[13] Liu CL, Liao SJ, Zeng JS, et al. dl-3n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP[J]. J Neurol Sci, 2007, 260: 106-113.

[14] 徐皓亮,冯亦璞.丁基苯酞对局灶性脑缺血大鼠软脑膜微循环障碍的影响[J].药学报,1999,34:172-175.

(本文编辑:王晶)