

·临床研究·

丁苯酞注射液对中青年缺血性卒中后 认知功能障碍的临床疗效

孟云,周宏斌,尚芙蓉

作者单位
襄阳市中心医院神
经内科
湖北 襄阳 441021
基金项目
2017年度襄阳市科
技局医疗卫生指导
性科技计划项目
收稿日期
2018-06-05
通讯作者
尚芙蓉
sfrxy@sohu.com

摘要 目的:研究丁苯酞注射液对中青年缺血性卒中后认知功能障碍的临床疗效及对血管侧支循环的影响。**方法**:选取150例缺血性卒中后认知功能障碍患者,采用随机数字法分为对照组60例和治疗组90例,2组均接受常规治疗,治疗组加用丁苯酞注射液治疗,疗程3月。治疗后1月和3月,比较2组临床疗效、简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、血管侧支循环开放率及NIHSS评分。**结果**:治疗组的总有效率显著高于对照组($P=0.000$)。治疗后2组的MMSE、MoCA评分均较治疗前提高,NIHSS评分较治疗前降低(均 $P<0.05$),治疗后1月、3月治疗组的MMSE、MoCA评分均高于对照组,NIHSS评分低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论**:丁苯酞可有效改善中青年急性缺血性卒中患者的认知功能障碍,改善患者血管侧支循环。

关键词 丁苯酞注射液;中青年;缺血性卒中;认知功能障碍

中图分类号 R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2019.05.012

孟云,周宏斌,尚芙蓉. 丁苯酞注射液对中青年缺血性卒中后认知功能障碍的临床疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 256-257, 265.

中青年缺血性卒中的发生率显著上升,流行病学研究揭示,中青年缺血性卒中的发病率可达(525~873)/10万人左右^[1]。临床上中青年缺血性卒中的发生导致患者心脑血管不良预后发生率的上升,增加患者的致残率^[2]。现阶段临床上通过抗凝、神经营养类药物等治疗中青年缺血性卒中,能改善缺血脑组织的血流灌注,抑制神经元细胞凋亡。但常规抗血小板聚集等治疗后,中青年缺血性卒中的脑功能改善情况仍不明显,脑血管的侧支循环改善程度仍然较低。丁苯酞注射液是新型的神经保护性药物,能提高缺血半暗带的血流灌注,抑制神经元细胞的凋亡,并能发挥抗氧化应激的作用^[3,4]。部分研究报道丁苯酞注射液在改善缺血性脑卒中患者的认知功能方面的作用,认为丁苯酞注射液的辅助治疗能显著提高缺血性脑卒中患者的治疗有效率^[5],但对于中青年缺血性脑卒中患者治疗后的脑血管侧支循环的分析研究不足。为了进一步指导缺血性脑卒中的诊疗,本研究收集相关中青年患病人群,分析丁苯酞注射液联合常规治疗的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年10月至2017年10月我院接收的缺血性卒中后认知功能障碍患者150例,纳入标准:诊断均符合第四届全国脑血管病学术会议修订的缺血性卒中标准,并经头CT或MRI证实为大脑中动脉供血区梗死,美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分5~15分,患者认知损害发生于明确急性缺血性卒中后3月内。排除标准:有非脑血管疾病如阿尔兹海默病、脑创伤、甲状腺功能减

低等疾病导致认知功能障碍;有其他身体或神经疾病不能配合神经生理学测验;脑梗死出血转化;伴意识障碍;既往有痴呆病史;伴严重精神系统疾病。全部患者采用随机数字表法分为2组:①对照组60例,男32例,女28例;年龄24~57岁,平均(35.2±11.2)岁;NIHSS评分(13.03±2.52)分;②治疗组90例,男44例,女46例;年龄25~58岁,平均(36.3±10.5)岁;NIHSS评分(12.14±2.11)分。2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过本院伦理审批,患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

2组均给予阿司匹林(购于石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20123321)100 mg/d口服,每日一次,氯吡格雷片[购于赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字J20130083]口服75 mg/次,每日一次,阿托伐他汀片(购于PfizerIreland Pharmaceutical公司,国药准字J20120050),20 mg,口服,每日1次。观察组加用丁苯酞注射液(购于石药集团恩必普药业有限公司,国药准字12001H400),100 mL/d,静脉滴注30~60 min,连续治疗14 d。

1.3 观察指标

治疗前、治疗后1月、治疗后3月分别采取NIHSS评估患者神经功能,采用简易智能精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评估智力状态,采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估认知功能。MMSE主要包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力及语言能力,总分为30分。MoCA主要包括记忆力、语言、命名、抽象思维、视空间与执行能力、注意与集中、计算与定向力,总分为30

分。疗效标准参照《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)》,以 MoCA 评分的增分率进行评定:显效,MoCA 评分较治疗前增加 $\geq 20\%$;有效,MoCA 评分较治疗前增加 $\geq 12\%$;无效,MoCA 评分较治疗前增加 $<12\%$;恶化,MoCA 评分较治疗前减少 $>12\%$ 。

侧枝循环开放率应用 Philips Intellispace Portall 后处理软件进行后处理,再通过容积重建、最大密度投影法、多平面重建、曲面重建及血管仿真内镜等对头颈部血管进行重建、分析和诊断,观察侧枝循环(包括皮质软脑膜、颈外动脉分支、眼动脉、小脑上动脉、后腓周动脉和颅底新生血管等)是否开放。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计软件分析数据,计量资料以(均数 $\pm$ 标准差)表示, t 检验,计数资料以率表示, χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较

治疗3月后,对照组显效19例,有效13例,无效18例,恶化10例,总有效32例(53.33%);治疗组显效52例,有效21例,无效12例,恶化5例,总有效73例(80.11%),总有效率高于对照组,有显著性差异($P=0.000$)。

2.2 2组治疗前后MMSE、MoCA、NIHSS评分比较

治疗后2组的MMSE、MoCA评分均较治疗前提高,NIHSS评分较治疗前降低,组内比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),治疗后1月、3月治疗组的MMSE、MoCA评分均高于对照组,NIHSS评分低于对照组,组间比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

表1 2组治疗前后MMSE、MoCA评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMSE 评分		
		治疗前	治疗后1月	治疗后3月
对照组	60	16.24 $\pm$ 4.76	20.35 $\pm$ 5.23 ^①	21.45 $\pm$ 4.98 ^①
治疗组	90	16.34 $\pm$ 4.34	24.56 $\pm$ 5.11 ^{①②}	26.67 $\pm$ 5.87 ^{①②}
组别		MoCA 评分		
		治疗前	治疗后1月	治疗后3月
对照组		13.85 $\pm$ 3.64	19.43 $\pm$ 3.75 ^①	23.54 $\pm$ 4.16 ^①
治疗组		13.46 $\pm$ 3.36	22.37 $\pm$ 4.23 ^{①②}	26.58 $\pm$ 4.28 ^{①②}
组别		NIHSS 评分		
		治疗前	治疗后1月	治疗后3月
对照组		13.03 $\pm$ 2.52	11.33 $\pm$ 2.64 ^①	9.52 $\pm$ 1.84 ^①
治疗组		12.14 $\pm$ 2.11	9.25 $\pm$ 1.03 ^{①②}	6.63 $\pm$ 1.81 ^{①②}

注:与治疗前相比,^① $P<0.05$;与对照组相比,^② $P<0.05$

2.3 2组治疗前后侧支循环开放情况比较

对照组和治疗组分别有32例(53.33%)、73例(81.11%)有侧支循环,治疗组的侧支循环建立率显著高于对照组($\chi^2=13.228, P=0.000$)。

3 讨论

高血压、动脉粥样硬化等均能够促进中青年缺血性脑卒中的发生,特别是在具有脑血管疾病家族史的人群中,中青年缺血性卒中的发生风险具有进一步的上升趋势^[6,7]。中青年缺血性卒中具有下列几个特征^[8]:病情进展较隐匿,短期内发生脑组织缺血性损伤的风险较高;对常规抗血小板聚集、改善微循环等治疗的敏感性较低,治疗后的认知功能情况改善程度较差。常规的阿司匹林抗凝或联合神经细胞营养类药物虽能改善患者脑组织神经元损伤性表现,但一项囊括212例样本量的缺血性脑卒中患者的临床诊疗分析显示,常规方式治疗后患者的神经元细胞的损伤性表现仍然较为明显,治疗后的中枢神经系统功能障碍评分仍然较高^[9]。因此寻找可靠而有效的治疗方式,对于改善中青年缺血性脑卒中患者的临床预后具有重要的意义。

丁苯酞注射液是我国自主研发的抗脑组织缺血性药物,其在体内的主要活性成分为消旋正丁基苯酞,其能够拮抗氧化应激性损伤、抑制中性粒细胞的激活,从而减轻缺血条件下炎症因子浸润导致的脑组织损伤^[10,11]。基础研究证实,丁苯酞注射液能激活血管内皮细胞生长因子,促进缺血脑组织部位新生血管的形成,并改善局部缺血半暗带的血流灌注,促进患者病情的恢复^[12]。部分研究揭示丁苯酞注射液联合常规抗凝治疗后缺血性脑卒中患者的临床治疗有效率或中枢神经系统远期并发症的改善情况^[13],但对于治疗前后侧支循环开放情况的分析研究不足。

本研究中治疗组采用丁苯酞注射液治疗后,患者的临床治疗总体有效率明显上升,高于对照组($P=0.000$),提示丁苯酞注射液在辅助治疗中青年缺血性脑卒中疾病过程中的价值,这主要由于丁苯酞注射液能在下列几个方面改善患者的临床病情:抑制缺血性脑组织的再灌注性损伤,促进脑组织神经元细胞的血流灌注的恢复;抑制单核细胞等炎症细胞的浸润,保护神经元突触传递的完整性。舒志刚等^[14]分析62例缺血性脑卒中患者的诊疗结局,发现丁苯酞注射液辅助治疗后的患者临床总体有效率可平均上升25%以上,同时丁苯酞注射液辅助治疗的周期越长,缺血性脑卒中患者的病情缓解程度越高。MMSE、MoCA均是评估缺血性脑卒中患者病情的重要体系,其能评估患者脑组织的损伤程度和认知功能损害的风险,治疗组治疗后的MMSE、MoCA评分均明显上升,同时在治疗后1月、3月其MMSE、MoCA评分均明显高于对照组,提示丁苯酞注射液对于患者脑功能评分的改善作用,这主要由于丁苯酞注射液能够减轻神经元细胞的炎性应激损伤,促进神经元细胞的修复,并能够稳定局部神经元轴突、树突的膜稳定性。最后,本研究发现治疗组侧支循环建立率明显高于对照组,提示丁苯酞注射液对于缺血脑组织部位的侧支血管形成的促进作用,丁苯酞注射液能够促进血管内皮生长因子的激活,促进新生血管形成,并提高新生血管的重塑性改变,稳定局部缺血脑组织的血流灌注水平。

本研究的创新性在于探讨丁苯酞注射液辅助治疗后的中青年缺血性脑卒中患者脑血管侧支循环的改善情况。综上所述,丁苯酞可有效改善中青年急性缺血性卒中患者的认知功能障碍,促进缺血区血管形成,后续临床研究可以增加对于丁苯酞注射液的临床安全性的评估。

究证实,神经功能重组尤其是早期训练运动,可显著提高脑组织可塑性,降低咬肌、咽喉肌群废用性萎缩发生风险。本文发现,试验组的洼田饮水试验 I 级比例明显高于对照组($P<0.01$),IV 级比例明显低于对照组($P<0.01$),说明吞咽功能康复训练可显著改善患者吞咽功能,可能原因在于:本研究中吞咽功能训练主要包括直接进食训练与间接吞咽训练,其中后者有深呼吸训练、咽部冷刺激、空吞咽训练、发音训练、舌肌、咀嚼肌功能训练、门得尔松手法等,以上康复训练可刺激大脑运动神经元与病灶周边神经末梢形成传导通路,恢复神经元功能、重建反馈传导通路,通过神经-肌肉接头增强舌肌、咀嚼肌、咽喉部各肌群收缩,从而更加灵活、协调地传导中枢神经系统的反射刺激,促使神经元重组与侧支建立^[11]。大量研究证实,早期康复训练运动有助于提高脑组织可塑性,降低咬肌、咽喉肌群废用性萎缩等^[12]。研究证实,SSA 评分作为吞咽功能障碍的常见筛查工具,具有良好的敏感性及特异性^[13,14]。SWAL-QOL 评分最低分 44 分,最高分 220 分,评分越高表示吞咽功能越佳,生活质量越高^[15]。VFSS 评分是通过影像学手段评估吞咽功能障碍的一类筛选方法,该评分方式优点在于能对舌、咽部、软腭等运动功能及吞咽过程进行动态观察,以明确吞咽障碍的程度、部位及代偿能力等^[16]。本研究亦发现,2 组治疗后 SSA 评分、SWAL-QOL 评分、VFSS 评分、QOL-BREF 生活质量评分均有所改善,且试验组改善程度明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。这说明早期吞咽功能康复训练可显著改善患者舌、咽部、软腭等运动功能,提高患者生活质量等,与高婧慧等^[17]研究结果一致。

综上所述,脑卒中患者行早期吞咽功能训练可显著改善其舌、咽部、软腭等运动及吞咽功能,提高患者生活质量,改善其预后,值得临床推广。

参考文献

[1] 华佩莲,张潇潇,曾琳琳,等. 功能训练联合神经肌肉电刺激对急性

脑梗死患者吞咽障碍及神经功能的影响[J]. 国际护理学杂志, 2014, 33: 465-467.
[2] 李冰洁, 张通, 李芳. 神经肌肉电刺激对卒中后吞咽障碍治疗作用的研究[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12: 207-213.
[3] 李江霞. 早期吞咽功能训练对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能的影响[J]. 中国当代医药, 2017, 24: 191-193.
[4] 李晏. 神经肌肉电刺激对脑卒中伴吞咽障碍患者疗效及生活质量的影响[J]. 河北医学, 2017, 23: 576-580.
[5] 兰月, 王茜媛, 徐光青, 等. 表面肌电生物反馈及神经肌肉电刺激对脑干损伤后吞咽障碍患者吞咽功能的即时效应[J]. 中国康复杂志, 2014, 29: 405-409.
[6] Jiang JL, Fu SY, Wang WH, et al. Validity and reliability of swallowing screening tools used by nurses for dysphagia: A systematic review [J]. Tzu Chi Med J, 2016, 28: 41-48.
[7] 刘有山. 神经肌肉电刺激联合吞咽康复训练治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效及其对舌骨喉复合体动度的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15: 1782-1785.
[8] 苏文华, 阎文静, 钟明华, 等. 神经肌肉电刺激对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能及其表面肌电图的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37: 183-186.
[9] 张冠楠, 樊李慧, 徐伟伟, 等. 脑卒中吞咽障碍患者早期康复护理的效果观察[J]. 按摩与康复医学, 2016, 7: 58-59.
[10] 王忠兰, 杨恂, 张大伟, 等. 早期吞咽功能训练预防急性脑梗死吞咽障碍患者发生噎食的效果分析[J]. 医学理论与实践, 2016, 29: 3566-3567.
[11] 金俏, 杨晓燕, 任启晶, 等. 神经肌肉电刺激对脑卒中后吞咽障碍的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19: 83-84.
[12] Jang S, Yang HE, Yang HS, et al. Lesion characteristics of chronic dysphagia in patients with supratentorial stroke [J]. Ann Rehabil Med, 2017, 41: 225-230.
[13] 李兰英. 综合康复护理训练治疗脑卒中吞咽障碍的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20: 131-133.
[14] 张俊英. 冰刺激对脑卒中后吞咽障碍的康复疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18: 100-101.
[15] 王芳, 骆婉莹. 神经肌肉电刺激结合吞咽训练治疗脑卒中后吞咽障碍疗效观察[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26: 428-431.
[16] 郑锦红, 张清珠, 朱春燕, 等. 吞咽功能训练联合喂养指导对脑卒中吞咽障碍患者吞咽功能以及生活质量的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36: 95-98.
[17] 高婧慧, 王强, 李明, 等. 神经肌肉电刺激对脑卒中后吞咽障碍患者舌骨喉复合体动度的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37: 348-352.

(本文编辑:王晶)

(上接第 257 页)

参考文献

[1] Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, et al. Patterns of Care Quality and Prognosis Among Hospitalized Ischemic Stroke Patients with Chronic Kidney Disease[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3: 905-907.
[2] 赵均峰, 张宪坤, 李闯, 等. 缺血性脑卒中 107 例的治疗及预防[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34: 4318-4319.
[3] 伊恋, 李星达, 王建秀, 等. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27: 4130-4132.
[4] 徐如祥, 张振海. 急性缺血性脑血管病的血管内治疗现状与发展[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15: 1081-1083.
[5] 胡建荣, 孙晓川. 丁苯酞联合血栓通治疗缺血性脑卒中的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 867-868.
[6] Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Consistency of Blood Pressure Control After Ischemic Stroke: Prevalence and Prognosis[J]. Stroke, 2014, 45: 1313-1317.
[7] Tan S, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with

prognosis[J]. J Neurol, 2014, 261: 905-912.
[8] Wolff V, Zinchenko I, Quenardelle V, et al. Characteristics and Prognosis of Ischemic Stroke in Young Cannabis Users Compared With Non-Cannabis Users[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66: 2052-2053.
[9] 王玉和, 余昌胤, 张骏, 等. 两种治疗方案治疗急性缺血性脑血管病的药物经济学评价[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34: 135-137.
[10] 李园园. 丁苯酞与阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床疗效及对血液流变学的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 22-24.
[11] 谢昊霖, 王莉梅, 韩铭, 等. 丁苯酞注射液对急性缺血性脑梗死患者神经功能影响的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35: 492-498.
[12] 李琦, 吕静, 杨妹琴, 等. 丁苯酞联合血栓通治疗缺血性脑卒中患者神经功能的效果[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34: 107-109.
[13] 卓文燕, 朱培培, 周强, 等. 丁苯酞软胶囊改善老年缺血性脑卒中中远期预后的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 6083-6086.
[14] 舒志刚, 徐峻峰. 丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的系统评价[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29: 1-7.

(本文编辑:王晶)