

·临床研究·

巴曲酶结合丁苯酞治疗更年期缺血性脑卒中患者有效

包青滢,江齐群,马松华,张玲玲

作者单位
南通市第二人民医院
神经内科
江苏 南通 226000
基金项目
南通市市级科技计划(指导性)项目
(No. MSZ20101);
南通市卫生健康委员会面上项目
(No. Mb202028)
收稿日期
2020-08-21
通讯作者
张玲玲
woma1789@163.com

摘要 **目的:**探讨巴曲酶结合丁苯酞对更年期缺血性脑卒中(CIS)患者的疗效。**方法:**更年期CIS患者96例,按治疗方法差异将其分成巴曲酶组33例、丁苯酞组32例、联合组31例,巴曲酶、丁苯酞组均在常规治疗的基础上分别予以巴曲酶和丁苯酞治疗,联合组在常规治疗的基础上予以巴曲酶联合丁苯酞治疗。比较3组治疗前后的纤维蛋白原(FIB)含量、NIHSS评分及NF- κ B、TNF- α 、IL-6等炎症因子变化。**结果:**3组治疗后14 d、90 d的FIB含量、脑梗死体积均低于治疗前($P<0.05$),且联合组更优($P<0.05$)。3组治疗后的NIHSS评分均降低,其中联合组降低比巴曲酶组、丁苯酞组更显著($P<0.05$)。3组治疗后的NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6均有所降低,且联合组降低与巴曲酶组、丁苯酞组相比更显著($P<0.05$)。联合组的总有效率高于巴曲酶组和丁苯酞组($P<0.05$)。**结论:**巴曲酶联合丁苯酞治疗更年期CIS患者有效。
关键词 巴曲酶;丁苯酞;更年期;缺血性脑卒中;有效性
中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200865
本文引用格式:包青滢,江齐群,马松华,张玲玲.巴曲酶结合丁苯酞治疗更年期缺血性脑卒中患者有效[J].神经损伤与功能重建,2021,16(5):280-282.

近年来,脑卒中作为我国成人致死、致残的首要病因,虽然在近二十年的时间内男性、女性的整体死亡率各下降2.70%和4.10%,但随着社会老龄化、城市化趋势不断加速,以缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)为代表的脑血管疾病依旧呈普遍暴露状态^[1]。药物治疗作为CIS的主要治疗手段之一,在防止疾病恶化和提升生存率方面均发挥了较好的作用,如巴曲酶(Batroxobin)、丁苯酞(N-butylphthalide, NBP)。巴曲酶属酶性止血剂,主要由巴西洞螭蛇毒提取而来,不含毒性成分,是目前临床医学中治疗心脑血管疾病较有效的一种药物,有类凝血激酶样作用^[2]。丁苯酞是常见的脑血管病用药,适用于治轻、中度急性CIS治疗,不良反应较低^[3]。目前,国内外虽然有关于上述两种药物在CIS中的单用案例,整体效能均偏好,两种药物联合治疗该病的案例却鲜有报道。因此,本文采用巴曲酶、丁苯酞联合治疗更年期CIS患者96例,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年11月至2019年11月本院收治的CIS患者96例,纳入标准:均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018年版)》^[4]的诊断标准,经头颅CT或MRI确诊为CIS,临床资料完整且签署知情同意书。排除标准:有神经功能异常或精神异常;颅内出血;伴心、肝、肾及胃、肺等器质性疾病或功能异常;有出血性疾病或出血倾向;上述两种药物单独或联合治疗禁忌及过敏;临床资料不完整,且未签署知情同意书。所有患者均为女性;年龄45~55岁。96例患者随机分为3组:①巴曲酶组33例,年龄45~55岁,平均(58.87 $\pm$ 5.61)岁;②丁苯酞组32例,年龄46~55岁,平均(47.87 $\pm$ 5.60)岁;③联合组31例,年龄47~

55岁,平均(49.75 $\pm$ 5.50)岁。3组年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究均经本院医学伦理委员会批准,受试者及其家属知情同意。

1.2 方法

3组均给予抗卒中常规治疗,如抗血小板聚集、降糖、降脂、降压及改善体循环等。此外,巴曲酶组另予以巴曲酶(购于北京托毕西药业有限公司,国药准字H20030295,规格:0.5 mL:5 BU),于发病后第1、3、5天应用本品,依次给予10、5、5 BU加入250 mL生理盐水后静滴。丁苯酞组另予以丁苯酞(丁苯酞软胶囊,购于石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20100041)空腹口服,2粒/次,2次/d,疗程12 d。联合组给予两种药物联合治疗。3组均于治疗后14 d、90 d进行随访并记录相关数据。

1.3 观察指标

采用磁珠凝固法(血凝仪型号:SF8100,赛科希德)检测患者治疗前后的静脉血纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平。采用美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评定患者治疗前后的神经功能缺损程度, NIHSS评分包含意识水平(清醒、嗜睡、昏睡、昏迷)、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、肢体共济失调、感觉及语言、构音障碍、忽视等12个维度,总分共42分。采用Western blot检测患者治疗前后的血清核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)表达水平。疗效评价标准^[5]:基本痊愈, NIHSS评分降低 $\geq$ 90%,病残程度0级;显著进步, NIHSS评分降低46%~90%,病残程度1~3级;进步, NIHSS评分降低18%~45%;无变化, NIHSS评分降低或升高均 $<$

18%;恶化,NIHSS评分升高>18%;死亡。显效=基本痊愈+显著进步,有效=进步,无效=无变化+恶化;总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/总数×100%。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,t检验;计数资料以率(百分比)表示, χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组治疗前后的FIB含量比较

3组治疗后14 d、90 d的FIB含量均低于治疗前($P<0.05$),且联合组治疗后14 d、90 d的FIB较巴曲酶组、丁苯酞组更低($P<0.05$),见表1。

2.2 3组治疗前后的NIHSS评分比较

3组治疗前的NIHSS评分相比差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后均降低,其中联合组降低比巴曲酶组、丁苯酞组更显著($P<0.05$),见表1。

2.3 3组治疗前后的脑梗死体积比较

3组治疗后14 d、90 d时的脑梗死体积较治疗前均显著缩小,其中联合组缩小程度较巴曲酶组、丁苯酞组更优($P<0.05$),见表1。

2.4 3组治疗前后的NF-κB p65、TNF-α、IL-6表达水平比较

3组治疗前的NF-κB p65、TNF-α、IL-6相比差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后3组均有所降低,且联合组降低与巴曲酶组、丁苯酞组相比更显著($P<0.05$),见表2。

2.5 3组疗效比较

巴曲酶组显效11例,有效12例,无效8例,死亡2例,总有效

23例(69.70%);丁苯酞组显效12例,有效11例,无效7例,死亡2例,总有效23例(71.88%);联合组显效21例,有效9例,无效1例,死亡0例,总有效30例(96.77%),联合组的疗效更优($P<0.05$)。

3 讨论

据统计,目前我国脑卒中发病率由2002年的0.19%(189/10万)上升至0.38%(379/10万),年均增长率达8.30%左右^[6]。国家卒中流行病学调查(National epidemiological survey of stroke-China, NESS--China)的统计情况表明,截止2016年,我国的缺血性、出血性脑卒中发病率各为0.28%(276.75/10万)和0.13%(126.34/10万)^[7]。其中≥40岁人群的脑卒中标准化患病率同样有所上升,如2012年仅1.89%,但2016年则达2.19%,增长了0.30%^[8]。而更年期CIS作为一种相对特殊的卒中类型之一,它的发病率依旧较高,且严重威胁患病人群的生命安全与生活质量。通常情况下,更年期多指45~55岁时的妇女绝经前后出现性激素波动或减少所致的一组症候群,临床上称作更年期综合征(perimenopausal syndrome, MPS)^[9]。近年来,有学者采用巴曲酶治疗CIS的案例,均取得了较好的效果。董文韬、周少珑^[10,11]等研究证实,巴曲酶干预对改善CIS患者的临床症状均有较好的临床效能,这可能与巴曲酶能较好地抑制CIS患者体内的各种致病因子对机体神经功能、免疫功能、凝血功能的再次破坏或侵袭有关。正丁基苯酞简称丁苯酞,是芹菜挥发油的主要成分。由于它在临床医学治疗中较强的抗惊厥、抗气喘、增加血流量等多种药理活性,故临床将其视作CIS治疗的全新药物之一。研究发现,丁苯酞能有效改善CIS患者的神经功能缺损和认知功能^[12-14]。张平^[15]的研究更证实,丁苯酞不仅可增加脑缺血后脑组织中HGF表达,还可显著维持脑梗死区周围低灌注脑区血流灌注,且可改善脑神经功能损伤的整体预后。徐艳祥等^[16]研究发现,对CIS患者实施巴曲酶联合丁苯酞治疗后,患者的凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)与治疗前相比均有所延长,而FIB、NIHSS评分在治疗后显著下降($P<0.05$)。这可能是因为巴曲酶能有效降低CIS患者的血液黏稠度^[17],巴曲

表1 3组治疗前后的FIB含量、NIHSS评分及脑梗死体积比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FIB/(g/L)			NIHSS 评分/分			脑梗死体积		
		治疗前	治疗后14 d	治疗后90 d	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后14 d	治疗后90 d
巴曲酶组	33	3.55±0.75	2.75±0.35 ^①	2.52±0.41 ^①	27.52±4.61	22.34±3.75 ^①		17.12±2.15	12.75±1.35 ^①	10.52±1.41 ^①
丁苯酞组	32	3.71±0.68	2.61±0.44 ^{①②}	2.50±0.38 ^{①②}	28.12±3.11	17.32±3.22 ^{①②}		17.32±2.08	10.61±1.44 ^{①②}	8.50±1.38 ^{①②}
联合组	31	3.56±0.77	2.12±0.50 ^{①②③}	2.10±0.47 ^{①②③}	27.31±4.05	11.32±2.37 ^{①②③}		17.34±1.78	8.12±0.59 ^{①②③}	6.10±1.01 ^{①②③}

注:与治疗前比较, ^① $P<0.05$;与巴曲酶组比较, ^② $P<0.05$;与丁苯酞组比较, ^③ $P<0.05$

表2 3组治疗前后的p65、TNF-α、IL-6表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	p65/(pg/mL)		TNF-α/(nmol/L)		IL-6/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
巴曲酶组	33	0.89±0.05	0.72±0.04 ^①	226.12±20.23	201.75±18.32 ^①	141.23±12.64	124.34±13.05 ^①
丁苯酞组	32	0.91±0.06	0.60±0.05 ^①	225.75±19.78	172.34±20.47 ^①	140.78±12.30	115.75±11.64 ^①
联合组	31	0.92±0.04	0.51±0.02 ^{①②③}	224.75±18.65	158.34±18.53 ^{①②③}	139.87±13.01	87.23±10.34 ^{①②③}

注:与治疗前比较, ^① $P<0.05$;与巴曲酶组比较, ^② $P<0.05$;与丁苯酞组比较, ^③ $P<0.05$

酶联合丁苯酞可改善CIS患者缺血区微循环,继而保护脑功能;且丁苯酞可有效抑制黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶反应系统中的超氧阴离子自由基^[18]形成,而迫使CIS受损组织的氧化应激反应降低,促进血管内皮功能改善,最终提高更年期CIS患者的局部血流量,加之巴曲酶有较好的降纤、溶栓、降血黏度及抗凝作用^[19],继而更好地抑制血小板聚集、黏附。

综上所述,在更年期CIS患者的临床治疗过程中针对患者的具体病情科学、合理地予以巴曲酶联合丁苯酞能更高地改善患者的整体治疗效能,降低不良事件发生率。但上述两种药物联合治疗CIS是否耐药性或引起其他不良反应,仍有待未来更多的研究佐证。

参考文献

[1] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国卒中防治仍面临巨大挑战-《中国卒中防治报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34:105-119.
[2] 郝春华,张蕊,孙双勇,等.巴曲酶注射液对大鼠血栓栓塞性卒中急性超早期损伤的保护作用[J].药物评价研究,2017,40:911-916.
[3] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. Lancet, 2017, 390: 1151-1210.
[4] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J/OL].中国现代神经疾病志,2019,11:1-5[2019-12-14].
[5] 尹娟,刘本德.巴曲酶治疗早期急性缺血性脑卒中疗效分析[J].温州医科大学学报,2017,47:222-224.
[6] Guan T, Ma J, Li M, et al. Rapid transitions in the epidemiology of stroke and its risk factors in China from 2002 to 2013[J]. Neurology, 2017,

89: 53-61.
[7] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135: 759-771.
[8] Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange. GBD Results Tool [DB/OL]. 2018-08-13. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
[9] 黄勋勇,潘建伽.巴曲酶联合丹参多酚酸盐治疗脑梗死的疗效观察[J].中国处方药,2019,17:87-88.
[10] 董文韬,吕秀武,何路荣.巴曲酶与低分子肝素钙对急性缺血性脑卒中患者的效果对比[J].中国医药科学,2019,9:241-244.
[11] 周辉,周少珑,陈聪,等.巴曲酶注射液治疗急性缺血性脑卒中中的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35:1549-1551,1555.
[12] 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,2019,14:256-257,265.
[13] 张建新,张平.丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损的改善效果分析[J].四川解剖学杂志,2018,26:84-86.
[14] 范益岱,商建青,陈鑫浩,等.丁苯酞胶囊对急性缺血性脑卒中患者认知功能的影响及相关性分析[J].中国新药杂志,2018,27:905-909.
[15] 张平.丁苯酞对急性缺血性脑卒中HGF表达、认知功能及脑灌注的影响[D].郑州大学,2016,11:5321-5324.
[16] 徐艳祥,夏琳,谢艳,等.丁苯酞联合巴曲酶治疗急性缺血性脑梗死的疗效及对血液流变学和凝血功能指标的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18:1401-1404.
[17] 刘小军,吴开毅,刘南午,等.巴曲酶注射液联合丁苯酞注射液治疗急性进展性脑梗死的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34:1751-1754.
[18] 张彦朋,马弯弯,张艳丽,等.巴曲酶治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的Meta分析[J].中国临床研究,2017,30:782-788.
[19] 何奕涛,蔡智立,曾思琳,等.经颅多普勒超声辅助巴曲酶治疗对预防进展性缺血性脑卒中作用的多因素分析[J].广东医学,2017,38:1528-1530.

(本文编辑:王晶)

(上接第279页)

样本量,同时开展多中心研究,以便进一步证实该出院计划的有效性。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,5:666-682.
[2] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国卒中防治报告2016》概要[J].中国脑血管病杂志,2017,14:217-224.
[3] 艾艳,王芸,余茜,等.以患者需求为导向的脑卒中延续护理模式效果的问卷调查[J].中国康复医学杂志,2015,30:1278-1280.
[4] 张洪,王芳,陈璐,等.延续护理在脑卒中患者中应用效果的系统评价[J].中华现代护理杂志,2018,24:1032-1037.
[5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.全国护理事业发展规划(2016-2020年)[J].中国护理管理,2017,17:1-5.
[6] 董广翠,杨霞.出院计划在我国慢性疾病患者护理中的应用研究现状[J].中国护理管理,2015,15:884-887.
[7] 何桂平,柳韦华,张桂芹,等.出院准备计划应用于延续性护理的研究进展[J].护士进修杂志,2019,34:411-414.
[8] Cameron JI, Gignac MA. "Timing It Right": a conceptual framework for addressing the support needs of family caregivers to stroke survivors from the hospital to the home[J]. Patient Educ Couns, 2008, 70: 305-314.
[9] 蔡业峰,贾真,张新春,等.美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究——附537例缺血性卒中多中心多时点临床测评研究[J].北京中医药大学学报,2008,31:494-498.
[10] 周小炫.中文版简易智能精神状态检查量表在脑卒中患者中的信效度初步研究[D].福建:福建中医药大学,2015.
[11] 黄海珊,汪晖,李玲,等.脑卒中患者适时需求调查表的编制及信效度研究[J].神经损伤与功能重建,2019,14:6-10.

[12] Anna MJ, Cathi L, Marisa N, et al. Reliability and Validity of Nutrition Knowledge Questionnaire for Adults [J]. J Nutr Educ Behav, 2015, 47: 69-74.
[13] Kim JS, Chu DY, Jeon HS. Reliability and validity of the L test in participants with chronic stroke [J]. Physiotherapy, 2015, 101: 161-165.
[14] Prasad K, Kumar A, Misra S, et al. Reliability and validity of telephonic Barthel Index: an experience from multi-centric randomized control study [J]. Acta Neurol Belg, 2018, 118: 53-59.
[15] 黄斌英,李亚洁,魏娟,等.出院干预计划对脑卒中患者预后的影响[J].中华现代护理杂志,2013,19:1512-1515.
[16] 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.中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J].中华神经科杂志,2019,52:710-715.
[17] 柯丽清.出院计划对脑卒中吞咽障碍患者护理效果的影响[D].福建:福建中医药大学,2016.
[18] 姚辉,常红,王晓娟,等.应用手机APP干预改善轻中度脑卒中患者生活质量的研究[J].中国护理管理,2017,17:103-107.
[19] 马静,闵丽华,杨绍平.微信随访对初诊妇科恶性肿瘤患者自我效能及生存质量的影响研究[J].中国全科医学,2017,20:251-254.
[20] Kerr P. Stroke rehabilitation and discharge planning[J]. Nursing Standard, 2012, 27: 35-39.
[21] 魏秀芳.出院计划对脑卒中患者出院后Barthel评分的影响[J].影像研究与医学应用,2017,1:244-245.
[22] 高燕,沈月凤,潘雅明,等.出院计划服务对脑梗死患者认知行为状况及疾病预后的影响[J].护理学杂志,2014,29:77-79.
[23] 邓慧琼.出院计划对脑卒中偏瘫患者护理效果的影响[D].福建:福建中医药大学,2016.
[24] 张冉,章军建.近三年来缺血性卒中研究的若干进展[J].神经损伤与功能重建,2018,13:348-351.

(本文编辑:王晶)