

·临床研究·

丁苯酞序贯联合美金刚治疗急性脑梗死后运动性失语的疗效

王喜丰,付群芳,刘靖,沈伟

作者单位
华中科技大学同济医学院附属普爱医院神经内科
武汉 430000
基金项目
武汉市卫计委资助项目(武卫生计生办通[2018]27号 WX18Z13)
收稿日期
2020-12-25
通讯作者
沈伟
shenwei1971@126.com

摘要 **目的:**探讨丁苯酞序贯联合美金刚治疗急性脑梗死后运动性失语的疗效。**方法:**急性脑梗死合并运动性失语患者196例,随机分为美金刚治疗组(对照组)98例和丁苯酞序贯联合美金刚治疗组(序贯组)98例,2组均予对症及美金刚治疗,序贯组还予丁苯酞序贯治疗,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简易精神量表(MMSE)评分、西部失语成套测验(WAB)评分及波士顿失语诊断检查评估2组治疗前及治疗后30 d、90 d神经功能和失语恢复状况,采用改良 Barthel 指数(MBI)评价日常生活活动能力。**结果:**治疗后30 d、90 d序贯组的NIHSS评分低于对照组,MMSE评分高于对照组($P<0.05$)、WAB评分(自发言语、听理解、复述、命名、AQ评分)高于对照组($P<0.05$)、波士顿分级、MBI评分高于对照组($P<0.05$)。**结论:**丁苯酞序贯联合美金刚治疗急性脑梗死后运动性失语能促进神经功能恢复,减轻失语的严重程度,改善患者日常生活活动能力。**关键词** 丁苯酞;美金刚;脑梗死;失语
中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201225
本文引用格式:王喜丰,付群芳,刘靖,沈伟. 丁苯酞序贯联合美金刚治疗急性脑梗死后运动性失语的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(5): 292-294.

卒中后失语(aphasia after stroke)是脑血管病常见的并发症之一,在脑卒中患者中发病率高达21%~38%,是一种具有破坏性的认知后遗症^[1]。其中运动性失语是急性脑梗死后常见的失语症类型之一,主要表现为听理解能力相对良好、口语表达障碍,严重影响患者的生活质量和社交活动,一直是国内外研究的热点和难点。目前国内外对脑卒中引起的失语尚无确切有效的治疗药物。丁苯酞为我国自主研发治疗急性脑梗死的一类化学新药,除被广泛运用于治疗急性缺血性卒中以外,最新研究还发现其对神经退行性疾病、脑外伤、神经免疫疾病等也能发挥保护作用^[2-5]。近年来有研究认为N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)拮抗药——美金刚可能对脑卒中后的失语有较大的治疗价值,但是丁苯酞序贯联合美金刚治疗卒中后失语的研究还未见相关报道。本研究采用丁苯酞序贯联合美金刚治疗急性脑梗死后运动性失语的患者,观察临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2018年12月收治的急性脑梗死后运动性失语患者196例。纳入标准:脑梗死诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》标准;根据西部失语症成套测验(western aphasia baltery, WAB)检查评分结果诊断为运动性失语。排除标准:非运动性失语;既往脑卒中合并认知功能障碍;伴严重的心肺疾病、肝肾功能不全及免疫系统疾病、肿瘤;生命体征不稳;神经系统变性病伴认知功能障碍。采用随机数字表法将196例患者分为2组

各98例:①对照组,男55例,女43例;年龄(62.45 ± 9.49)岁;吸烟40例(40.8%),饮酒34例(34.7%);肥胖(BMI $>28\text{ kg/m}^2$)29例(29.6%);高血压病61例(62.2%),高脂血症59例(60.2%),糖尿病44例(44.9%),心房颤动4例(4.1%),冠心病33例(33.7%);既往卒中史29例(29.6%);②序贯组,男53例,女45例;年龄(62.59 ± 8.89)岁;吸烟44例(44.9%),饮酒31例(31.6%);肥胖32例(32.7%);高血压病59例(60.2%),高脂血症62例(63.3%),糖尿病45例(45.9%),心房颤动3例(3.1%),冠心病35例(35.7%);既往卒中史26例(26.5%)。2组一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

2组均给予抗血小板聚集、改善循环、营养神经、降脂、降糖、维持水电解质酸碱平衡、调控血压等药物,根据需要服用脱水药。对照组发病24 h内开始予美金刚(购于丹麦灵北药厂,10 mg/片)治疗,初始剂量5 mg/d,以每周5 mg增量渐增至20 mg/d,共计90 d。序贯组在对照组的基础上联合丁苯酞序贯治疗(购于石药集团恩必普药业有限公司,规格为100 mL:25 mg),发病24 h内开始给药,静脉滴注,25 mg/次,2次/d,每次滴注时间大于50 min,两次给药时间相隔6 h以上,14 d后序贯丁苯酞胶囊,0.2 g/次,3次/d,口服76 d。

1.3 观察指标及评定标准

采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分、简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分评估2组治疗前及治疗后30 d、90 d的神经功能,采用西部失语成套测验(Western aphasia battery, WAB)评分及波士顿诊断性

失语症检查(Boston diagnostic aphasia examination, BDAE)评估治疗前及治疗后30 d、90 d失语恢复状况,采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评估治疗前及治疗后30 d、90 d日常生活活动(activity of daily living, ADL)能力。NIHSS量表对患者意识状态、感觉、运动等11个方面进行评估,总分42分,分值越高神经功能损伤越严重。MMSE评分量表对患者定向力、记忆力、回忆能力等5个方面进行评估,总分0~30分,27~30分为正常,<27分为认知功能障碍。WAB评分包括自发言语、听理解、复述、命名等,失语商(aphasia quotient, AQ)=(自发谈话+口语理解/20+复述/10+命名/10)×2,正常值98.4~99.6;BDAE由27个分测验组成,分为对话和自发言语、听觉理解、言语表达、书面语理解、书写等5大项,还附加一组评价顶叶功能的非言语分测验,包括计算、手指辨认、左右辨认、时间辨认和三维木块图测查等。MBI正常为100分;61~99分为良,有轻度功能障碍;41~60分为中,有中度功能障碍;≤40分为差,有重度功能障碍。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据;计量资料以(均数±标准差)表示,t检验;计数资料用频数或百分比表示,χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2组治疗前各评分差异无统计学意义(P>0.05);治疗后30 d、90 d序贯组的NIHSS评分低于对照组,MMSE评分高于对照组(P<0.05)、WAB评分(自发言语、听理解、复述、命名、AQ评分)高于对照组(P<0.05)、波士顿分级、MBI评分高于对照组(P<0.05),见表1。

3 讨论

急性脑梗死后运动性失语是指病变累及优势侧半球额下回后部的运动性语言中枢(Broca zone)引起,又称表达性失语或Broca失语。语言功能障碍大多与脑部语言功能区被病灶侵

袭或出现远隔效应(远隔效应是指大脑皮质语言功能区受损、皮质下结构纤维联系中断,导致神经元兴奋性降低、局部血液灌注减少、代谢缓慢等)有关。患者能理解他人言语,能发音,但言语产生困难,或者不能言语,或用词错误,或不能说出连贯的句子而呈电报式语言。

丁苯酞系从天然食用植物芹菜籽中提取并经消旋合成的黄色油状液体,具有芹菜香味。贾建平等^[6]研究的结果显示,丁苯酞可显著改善皮质下无痴呆血管性认知损害患者的认知和整体功能,且安全性良好。多项研究表明,丁苯酞可通过维护慢性低灌注小鼠脑白质结构完整性、预防海马神经元凋亡等改善大脑学习及记忆力^[7-9]。美金刚是一种非竞争性的NMDA受体拮抗剂,既能增加NMDA受体的数量和功能,又能阻断过量的谷氨酸传递保护神经元。两个评价美金刚对中重度血管性痴呆患者疗效的大规模随机对照实验表明美金刚可恢复皮质区活动和恢复包括语言、记忆以及学习能力在内的认知功能^[10,11],其可能的机制是:脑卒中后,兴奋性氨基酸被突触前膜再摄取受阻,导致细胞间隙谷氨酸累积,NMDA受体等激活导致钙超载,最终导致细胞受损^[12];谷氨酸过度释放抑制病变神经网络的动态重组,影响语言功能通过补偿机制发挥作用^[13]。

张琰等^[14]研究认为急性缺血性脑卒中失语未完全康复的患者ADL较差。本研究表明与单独使用美金刚治疗相比,丁苯酞序贯联合美金刚治疗急性脑梗死后运动性失语临床神经功能恢复较好,认知功能得到改善,能提高自发言语、听理解、复述、命名的能力,患者ADL得到提高。分析原因可能是由于Broca区的脑组织因缺血损伤导致局部微环境变化,细胞膜受损引起兴奋氨基酸和氧自由基的释放增加、线粒体释放、细胞凋亡因子、炎症因子的产生等,引发一系列的生物化学和(或)分子生物学“瀑布样”事件,最终导致轴突损伤和神经元的死亡^[15]。美金刚作为NMDA受体拮抗药可减轻脑卒中后兴奋性氨基酸毒性造成的细胞损伤,抑制谷氨酸的释放有助于语言功能通过补偿机制发挥作用。同时既往研究证实,各种失语类型可能均与脑内

表1 2组治疗前后各项评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NIHSS 评分	MMSE 评分	BDAE 分级	MBI 评分
对照组	98	治疗前	13.90±2.81	14.23±2.17	1.74±0.50	41.92±7.70
		治疗后 30 d	10.13±2.21 ^①	16.90±1.65 ^①	2.00±0.29 ^①	51.85±7.08 ^①
		治疗后 90 d	8.62±2.33 ^①	19.82±2.13 ^①	2.86±0.43 ^①	62.92±6.50 ^①
序贯组	98	治疗前	13.72±2.87	13.86±2.29	1.66±0.48	43.91±6.95
		治疗后 30 d	7.29±2.81 ^{①②}	19.62±2.39 ^{①②}	2.40±0.49 ^{①②}	55.29±7.39 ^{①②}
		治疗后 90 d	5.31±2.51 ^{①②}	25.49±2.87 ^{①②}	3.47±0.60 ^{①②}	66.27±6.39 ^{①②}
组别	时间	WAB				
		自发言语	听理解	复述	命名	AQ
对照组	治疗前	9.43±2.09	161.12±12.23	68.93±11.65	55.92±12.59	59.94±5.48
	治疗后 30 d	11.85±1.59 ^①	171.43±11.97 ^①	79.74±7.84 ^①	63.52±11.51 ^①	69.49±4.40 ^①
	治疗后 90 d	12.61±1.24 ^①	174.44±12.33 ^①	81.02±6.73 ^①	68.58±10.88 ^①	72.59±4.30 ^①
序贯组	治疗前	8.97±1.97	163.01±13.73	66.89±12.34	53.98±13.78	58.41±6.02
	治疗后 30 d	13.06±2.04 ^{①②}	176.58±8.84 ^{①②}	84.13±7.93 ^{①②}	68.47±8.89 ^{①②}	74.30±4.69 ^{①②}
	治疗后 90 d	14.03±1.58 ^{①②}	181.02±8.43 ^{①②}	87.7±5.75 ^{①②}	78.98±6.81 ^{①②}	79.5±3.69 ^{①②}

语言功能区低灌注状况呈正相关^[16]。在此基础上联合丁苯酞序贯治疗,能改善急性脑梗死后导致脑缺血的多个病理生理环节,特别是重构微循环增加缺血区的脑灌注、维持血脑屏障的完整性^[17]、减轻脑组织损伤等,促进急性脑梗死后失语患者的神经功能恢复。

参考文献

[1] Hillis AE. Aphasia: progress in the last quarter of a century[J]. Neurology, 2007, 69: 200-213.
[2] Wang CY, Wang ZY, Xie JW, et al. DL-3-n-butylphthalide-induced upregulation of antioxidant defense is involved in the enhancement of cross talk between CREB and Nrf2 in an Alzheimer's disease mouse model [J]. Neurobiol Aging, 2016, 38: 32-46.
[3] Liu ZW, Wang HD, Shi XF, et al. DL-3-n-Butylphthalide (NBP) Provides Neuroprotection in the Mice Models After Traumatic Brain Injury via Nrf2-ARE Signaling Pathway[J]. Neurochem Res, 2017, 42: 1375-1386.
[4] He ZL, Zhou YL, Lin L, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates acute inflammatory activation in rats with spinal cord injury by inhibiting microglial TLR4/NF-kappaB signalling[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21: 3010-3022.
[5] Wang Y, Bi Y, Xia ZL, et al. Butylphthalide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing PGAM5-induced necroptosis and inflammation in microglia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497: 80-86.
[6] Jia JP, Wei CB, Liang JH, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease:A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12: 89-99.

[7] Han QY, Zhang H, Zhang X, et al. DL-3-n-butylphthalide preserves white matter integrity and alleviates cognitive impairment in mice with chronic cerebral hypoperfusion[J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25: 1042-1053.
[8] Li WX, Wei D, Lin JX, et al. DL-3-n-Butylphthalide Reduces Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion Through GDNF/GFRalpha1/Ret Signaling Preventing Hippocampal Neuron Apoptosis[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13:351.
[9] Gao M, Ji SX, Li J, et al. DL-3-n-butylphthalide (NBP) ameliorates cognitive deficits and CaMKII-mediated long-term potentiation impairment in the hippocampus of diabetic db/db mice[J]. Neurol Res, 2019, 41:1024-1033.
[10] Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Stroke, 2002, 33:1834-1839.
[11] Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A. A double-blind,placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2002, 17:297-305.
[12] Parsons CG, Stöfler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system--too little activation is bad, too much is even worse [J]. Neuropharmacology, 2007, 53:699-723.
[13] Parton A, Coulthard E, Husain M. Neuropharmacological modulation of cognitive deficits after brain damage[J]. Curr Opin Neurol, 2005, 18: 675-80.
[14] 张琰, 王莎, 杨佳. 基线认知功能对急性缺血性脑卒中后失语患者康复的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 214-216.
[15] 郑磊, 朱建国, 袁栋才. 脑卒中后内源性神经修复的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29:95-98.
[16] 张玉梅, 王拥军, 朱镛连等. 语言中枢的低灌注、低代谢与失语症发病关系的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20:267-269.
[17] 王喜丰, 李刚, 付群芳等. 丁苯酞注射液对急性大面积脑梗死体积及基质金属蛋白酶-9的影响[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13: 54-57.

(本文编辑:王晶)

(上接第291页)

1477-1484.
[3] 薛娇, 张丽, 金雪明, 等. 脑卒中患者上肢功能恢复与认知训练的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 210-212.
[4] 梁国辉. 职业康复与生活重整[c]. 中国康复医学会运动疗法专业委员会, 中国康复医学会全国运动疗法学术会议暨心脑血管病康复研讨班论文集汇编, 2000.
[5] 赵建国, 高长玉, 项宝玉, 等. 脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 10: 948-949.
[6] 周维金, 孙启良. 瘫痪康复评定手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 43-44.
[7] 恽晓平. 康复疗法评定学[M]. 北京: 华夏出版社, 2005: 7.
[8] 闫彦宁. 作业治疗关注功能、生活、健康与幸福[J]. 中国康复, 2016, 31: 3-4.

[9] 游菲, 王鹏, 马朝阳, 等. 小组模式康复训练对脑卒中偏瘫患者上肢功能和手功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37: 593-596.
[10] 徐建扬, 杨玉慧, 闫彦宁, 等. “生活重建”理念在出院偏瘫患者功能恢复中的应用[J]. 中国康复, 2018, 33: 458-461.
[11] Kielhofner G. A Model of Human Occupation-theory and application (4th ed)[Z]. Baltimore: Williams and Wilkins, 2008.
[12] 李鑫, 郑雅丹, 苏柳洁, 等. “重建生活为本”的作业治疗设计与实践 [J]. 中国康复, 2016, 31: 25-27.
[13] 刘亚琼, 贺鹭, 李丹, 等. 基于“重建生活为本”的作业治疗小组活动设计与实践——记一期颈椎脊髓损伤患者的轮椅训练小组[J]. 人人健康, 2017, 23: 80-81.
[14] 高菡璐, 陆明胜. 针刺结合“重建生活为本”作业治疗对脑卒中偏瘫日常生活能力的疗效观察[J]. 中医外治杂志, 2019, 28: 46-47.

(本文编辑:王晶)