

丁苯酞联合依达拉奉对重症脑梗死患者的疗效

毛妮¹,张蕾²,王震¹,唐亚南¹

摘要 目的:探讨丁苯酞联合依达拉奉对重症脑梗死患者的疗效。**方法:**将172例重症脑梗死患者随机分为观察组与对照组各86例。在常规治疗基础上,2组均用依达拉奉治疗,观察组加用丁苯酞治疗,连续治疗14 d。比较2组治疗前及治疗后第3、8、15天时美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分,治疗前及治疗后第8、15天时采用格拉斯哥昏迷量表(GCS)、Barthel指数(BI)评估患者;治疗前及治疗第15天,测定2组血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、泛素羧基末端水解酶L1(UCH-L1)、中枢神经特异蛋白(S100 β)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平;随访28 d采用改良Rankin量表(mRS)评价近期预后。**结果:**治疗第3、8、15天时,2组的NIHSS评分均降低,且观察组的NIHSS评分显著低于对照组($P<0.01$)。治疗8、15 d时,2组的GCS、BI评分均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。治疗后,2组的血清HMGB1、HIF-1 α 、GFAP、UCH-L1、S100 β 、NSE水平均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。随访28 d,2组的预后良好率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**丁苯酞联合依达拉奉治疗重症脑梗死患者疗效显著,但联合用药并未使临床预后显著改善。

关键词 重症脑梗死;丁苯酞;依达拉奉;预后;神经功能

中图分类号 R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210097

本文引用格式:毛妮,张蕾,王震,唐亚南.丁苯酞联合依达拉奉对重症脑梗死患者的疗效[J].神经损伤与功能重建,2022,17(3):165-167.

作者单位

1. 中国人民解放军
联勤保障部队第九
六〇医院神经内科
济南 250000

2. 济南市中心医院
神经内科
济南 250013

收稿日期

2021-01-26

通讯作者

毛妮

earynit@163.com

脑梗死(cerebral infarction, CI)占我国脑卒中的70%左右,是我国成人首位致死病因,且致残率较高^[1]。重症脑梗死是CI中预后最差的类型,我国住院CI患者中有10%~20%为重症,具有治疗难度大、临床预后差等特点,保守治疗后病死率高达60%~80%,也极易遗留严重残疾^[2]。近年来,关于CI的研究发展迅速且报道较多,但针对重症CI的研究相对滞后^[3]。神经保护是治疗CI的重要内容,依达拉奉是一种脑保护剂和抗氧化剂,已被证实能改善CI患者的功能结局^[4]。丁苯酞是我国自主研发的脑保护剂,也有研究证实其实可改善CI患者的临床预后^[5]。本研究拟用丁苯酞与依达拉奉联用治疗重症CI,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经解放军联勤保障部队第九六〇医院医学伦理委员会批准【批件号:(2019)科研伦理审第(08)号】,选取2019年1月至2020年6月于我院神经内科ICU住院的重症CI患者172例,纳入标准:经头颅CT和(或)MRI检查确诊为CI,美国国立卫生研究院脑卒中量表(the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≥ 15 分,伴或不伴意识障碍^[6];首次发病,发病至入院时间 < 72 h,且此期间神经功能缺损症状逐渐加重;年龄18~75岁。排除标准:合并脑出血、动静脉畸形、动脉瘤及其他脏器系统出血倾向;合并严重心、肝、肺、肾功能不全;合并自身免疫性疾病、急性感染性疾病、慢性阻塞性肺病、恶性肿瘤等疾病。所有患者随机分成2组各86例:①对照组,男60例,女26例;年龄35~70岁,平

均(53.47 $\pm$ 6.13)岁;高血压28例,糖尿病14例,高血脂11例;发病时间6~24 h,平均(13.79 $\pm$ 3.05)h;梗死部位为基底节区46例,脑叶18例,小脑11例,脑干6例,丘脑5例;静脉溶栓10例,介入治疗25例,外科治疗9例,保守治疗42例。②观察组86例,男55例,女31例;年龄35~70岁,平均(54.79 $\pm$ 6.21)岁;高血压31例,糖尿病17例,高血脂13例;发病时间3~24 h,平均(14.32 $\pm$ 3.11)h;梗死部位为基底节区48例,脑叶16例,小脑10例,脑干8例,丘脑4例;静脉溶栓8例,介入治疗23例,外科治疗11例,保守治疗44例。2组的一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

2组均按照相关指南^[1,3,6]给予常规治疗,严格按照相关指征采取专科治疗,如静脉溶栓、血管内取栓或介入治疗、抗血小板治疗、抗凝治疗等。在此基础上,2组给予依达拉奉30 mg加入0.9%氯化钠溶液100 mL中静脉滴注,2次/d。观察组另加丁苯酞注射液25 mg静脉滴注50 min以上,2次/d,2次用药时间间隔至少6 h。2组均治疗14 d后评价疗效。

1.3 观察指标

分别于入院当天(治疗前)及治疗第3、8、15天采用NIHSS评价所有患者的神经功能,总分0~42分,得分越高提示神经功能缺损越重。治疗前及治疗第8、15天,采用格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评价意识障碍程度,评分范围3~15分,得分越高则表示意识障碍越轻。采用Barthel指数(Barthel index, BI)评价日常生活活动能力,评分范围0~100分,BI越高则日常生活活动能力越好。治疗前及治疗后15 d,晨取空腹静脉血

5 mL,以3 500 r/min离心10 min分离血清,−80 ℃冰箱保存,以酶联免疫吸附法测定血清高迁移率蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)、神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、泛素羧基末端水解酶L1(ubiquitin carboxy terminal hydrolase L1, UCH-L1)、中枢神经特异蛋白(central nervous system specific protein, S100β)和神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平。随访28 d,采用改良Rankin量表评分(modified Rankin scale, mRS)评价近期预后,分为0~6分,0分为完全无症状,1分为轻度症状,2分为轻度残疾,3分为中度残疾,4分为重度残疾,5分为严重残疾,6分为死亡,以mRS≤2分为预后良好。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,经方差齐性检验,采用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组治疗前后NIHSS评分比较

治疗前,2组的NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>$

0.05);治疗3 d、8 d、15 d时,2组NIHSS评分均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组($P<0.01$),见表1。

2.2 2组治疗前后GCS及BI评分比较

治疗前,2组的GCS和BI评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗第8、15天,2组的GCS、BI评分均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 2组治疗前后血清HMGB1、HIF-1α、GFAP、UCH-L1、S100β、NSE比较

治疗前,2组血清HMGB1、HIF-1α、GFAP、UCH-L1、S100β、NSE水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组上述指标水平均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 2组近期预后比较

随访28 d,对照组有轻度症状4例(4.65%),轻度残疾25例(29.07%),中度残疾21例(24.42%),重度残疾15例(17.44%),严重残疾7例(8.14%),死亡14例(16.28%),预后良好29例(33.72%);观察组仍有轻度症状10例(11.63%),轻度残疾27例(31.40%),中度残疾25例(29.07%),重度残疾12例(13.95%),严重残疾3例(3.49%),死亡9例(10.47%),预后良好37例(43.02%)。2组的死亡率及累计预后良好率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.998,1.457,P=0.318,0.227$)。

表1 2组治疗前后NIHSS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗第3天	治疗第8天	治疗第15天
对照组	86	20.94±4.65	17.12±3.56	12.13±2.45	7.95±1.23
观察组	86	21.02±4.77	15.03±3.21	9.03±2.26	6.54±1.01
t值		0.111	−4.043	−8.625	−8.216
P值		0.911	0.001	<0.001	<0.001

表2 2组治疗前后GCS评分和BI比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GCS			BI		
		治疗前	治疗第8天	治疗第15天	治疗前	治疗第8天	治疗第15天
对照组	86	9.96±1.34	12.13±1.55	12.78±1.73	33.01±6.48	48.45±6.21	71.03±7.79
观察组	86	9.81±1.23	13.01±1.74	13.42±1.65	31.21±6.04	52.96±7.96	74.85±8.21
t值		−0.765	3.502	2.482	−1.884	4.143	3.130
P值		0.445	0.001	0.014	0.061	<0.001	0.002

表3 2组治疗前后血清HMGB1、HIF-1α、GFAP、UCH-L1、S100β、NSE比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HMGB1/(ng/mL)		HIF-1α/(ng/L)		GFAP/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	86	14.06±1.95	9.61±1.83	1.93±0.34	0.72±0.15	21.85±2.67	9.92±1.34
观察组	86	14.42±2.01	7.31±1.55	1.97±0.36	0.58±0.12	22.61±2.94	7.64±1.23
t值		1.192	−8.563	0.749	−6.759	1.775	−11.624
P值		0.235	<0.001	0.455	<0.001	0.078	<0.001
组别		UCH-L1/(ng/mL)		S100β/(μg/L)		NSE/(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组		1.48±0.31	0.77±0.22	1.39±0.41	0.71±0.29	25.17±6.28	13.28±3.54
观察组		1.53±0.32	0.61±0.17	1.43±0.42	0.52±0.21	25.65±6.41	11.34±3.02
t值		1.041	−5.337	0.632	−4.921	0.496	−3.866
P值		0.299	<0.001	0.528	<0.001	0.620	0.001

2.5 2组不良反应发生情况比较

2组治疗前后未见明显肝肾功能及血常规异常变化,对照组轻度头晕头痛1例(1.16%),观察组消化道反应2例(2.33%),2组间不良反应差异无统计学意义($\chi^2=0.001$, $P=0.969$)。

3 讨论

重症CI的主要病理生理特征为脑组织缺氧缺血性损伤,脑组织缺血后数分钟即可发生严重不可逆性损伤^[7]。目前,临床治疗CI的方法较多,溶栓是治疗重症CI最有效的手段,但“时间窗”较窄;血管内介入治疗也具有良好疗效,但属于有创治疗,且对神经功能损伤的改善作用有限^[8]。因此,重症CI的救治核心在于挽救缺血半暗带,保护神经功能并促进神经功能的重建。

本研究结果显示,观察组的NIHSS评分较对照组显著降低,BI评分较对照组显著升高,与杨娟等^[9]报道基本相符,提示重型CI患者仍可从神经保护剂中获益,而丁苯酞与依达拉奉联用能进一步保护神经功能,促进日常生活能力恢复。依达拉奉是临床治疗脑梗死的常用药物,具有抑制花生四烯酸分泌、清除氧自由基及抗脂质过氧化反应等作用,从而保护血管内皮细胞功能,缓解脑血管痉挛并改善脑血流灌注,缩小脑水肿面积,还可清除脑细胞毒性羟基基团,缓解脑组织损伤^[10,11]。丁苯酞属于人工合成的消旋正丁基苯,也可通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、改善神经细胞能量代谢、保护线粒体功能及改善缺血区域微循环状态而发挥神经元保护作用^[12]。因此,两者联合具有疗效叠加或协同作用,更好地保护神经功能。

梗死区缺血缺氧损伤是CI后关键病理变化,局部脑组织缺血再灌注损伤,多种炎症因子、氧化应激指标释放,加重细胞兴奋毒性^[13]。HMGB1作为一种炎症因子与损伤信号分子,参与机体炎症反应及炎症损伤,是慢性炎症反应的核心因子,被证实与CI的发生及病情严重程度正相关^[14]。HIF-1 α 是一种神经元保护性细胞因子,具有促进血管内皮生长因子分泌,加速神经组织再生及局部脑组织血供改善等作用,且参与炎症反应的调控^[15]。在缺血性脑卒中患者中,HIF-1 α 可应激性升高,已被证实与缺血性脑卒中患者的预后关系密切^[16]。GFAP主要参与神经胶质细胞骨架的构成^[17];UCH-L1主要存在于神经元以及神经胶质细胞中^[18];酸性钙结合蛋白S100 β 同时也是神经胶质标记蛋白,参与细胞骨架形态与细胞内钙离子稳态等调节过程^[19];NSE在糖酵解过程中具有关键作用,在神经元受损情况下可释放并透过血脑屏障进入脑脊液及外周血循环^[20]。曲明卫等^[21]研究表明,血清S100 β 、NSE在急性脑梗死患者中明显高表达,且与神经功能缺损程度呈显著正相关。李明等^[22]研究显示,重症颅脑损伤患者伴明显的血清NSE、S100 β 、UCH-L1、GFAP高表达,与神经损伤程度关系密切。本研究中,2组治疗前血清HMGB1、HIF-1 α 、GFAP、UCH-L1、S100 β 、NSE均处于明显高表达状态,治疗后均获得明显降低,而观察组降低较对照组具有明显优势,提示丁苯酞联合依达拉奉治疗重症CI能够更好地抑制炎症反应,保护缺血神经元。随访28 d,观察组的预后良好率和病死率较对照组差异无统计学意义,可能因为本组患者均为重

症患者,整体预后较差,随访时间有限,所以这种差异并不明显,远期预后有待进一步随访。

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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51: 666-682.
- [2] 王璐,畅雪丽,袁若圳,等.重症脑梗死临床特点及相关影响因素研究[J].华西医学,2018,33: 665-672.
- [3] 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.中国重症脑血管病管理共识2015[J].中华神经科杂志,2016,49: 192-202.
- [4] 刘瑶,刘俊杰,吴寅秋,等.依达拉奉对蛛网膜下腔出血大鼠海马区神经元自噬及凋亡的影响[J].中国老年学杂志,2019,39: 378-381.
- [5] 王晓宇,朱彩花,楼滢.血栓通联合丁苯酞对老年急性脑梗死血清中Fibulin-5、BDNF及S100B的影响[J].中华中医药学刊,2018,37: 235-238.
- [6] 中华医学会神经病学分会神经重症协作组,中国医师协会神经内科医师分会神经重症专委会.大脑半球大面积脑梗死监护与治疗中国专家共识[J].中华医学杂志,2017,97: 645-652.
- [7] 朱新岭,陈颖,杨君君,等.丁苯酞联合依达拉奉对老年急性脑梗死患者抗氧化能力、炎症反应及神经功能恢复的影响[J].广西医学,2018,40: 1828-1832.
- [8] 吴思卿,吴波,郭富强,等.重症脑梗死优化诊治方案及流程建议草案[J].华西医学,2019,34: 1096-1108.
- [9] 杨娟,成焱,康焱,等.2型糖尿病患者脑梗死急性期应用丁苯酞、依达拉奉的临床疗效比较[J].神经损伤与功能重建,2020,15: 473-475.
- [10] 朱新华,刘周婷,肖兴,等.丁苯酞注射液与依达拉奉联合治疗对急性脑梗死患者血清Hey,UA及神经功能的影响[J].解放军预防医学杂志,2019,37: 140-144.
- [11] Yamashita T, Abe K, Edaravone: A New Treatment for ALS[J]. Brain Nerve, 2019, 71: 1245-1251.
- [12] Yan H, Yan Z, Niu X, et al. DI-3-n-butylphthalide can improve the cognitive function of patients with acute ischemic stroke: a prospective intervention study[J]. Neurol Res, 2017, 39: 337-343.
- [13] Wu S, Yuan R, Xiong Y, et al. Clinical features, management and outcomes of severe ischaemic stroke in tertiary hospitals in China: protocol for a prospective multicentre registry-based observational study[J]. BMJ Open, 2018, 8: e024900.
- [14] 沈丽萍,杨江胜,刘东柏,等.高迁移率族蛋白B1水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的关联研究[J].中华神经医学杂志,2019,18: 1131-1135.
- [15] 郭异之,蒋宇钢,刘军.血清HIF-1 α 、IL-6对重型颅脑损伤患者近期预后的预测价值[J].中国神经精神疾病杂志,2019,45: 365-369.
- [16] Bok S, Kim YE, Woo Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates microglial functions affecting neuronal survival in the acute phase of ischemic stroke in mice[J]. Oncotarget, 2017, 8: 111508-111521.
- [17] 康健,李胜龙,杨金坤,等.亚低温治疗重型颅脑损伤患者临床疗效分析及对患者血清GFAP、UCH-L1、NSE、CRP水平的影响[J].创伤外科杂志,2017,19: 51-54.
- [18] Matuszczak E, Tylicka M, Komarowska MD, et al. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1-physiology and pathology[J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38: 533-540.
- [19] Sakdejayont S, Pruphetkaew N, Chongphattarot P, et al. Serum S100 β as a predictor of severity and outcomes for mixed subtype acute ischaemic stroke[J]. Singapore Med J, 2019, 61: 206-211.
- [20] Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, et al. The possibility of using neuron-specific enolase as a biomarker in the acute period of stroke[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019, 119: 53-62.
- [21] 曲明卫,王立敏,朱兰,等.血清NSE、MMP-10、s100 β 与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究[J].神经损伤与功能重建,2020,15: 408-409.
- [22] 李明.神经节苷酯钠辅助治疗对急性重症颅脑损伤患者神经损伤程度及细胞因子、体液免疫的影响[J].海南医学院学报,2017,23: 48-51.

(本文编辑:王晶)