

· 临床研究 ·

丁苯酞对急性脑梗死患者临床疗效及血液流变学的影响*

吴娟, 陈永

(重庆市第三人民医院老年科 400014)

摘要:目的 观察丁苯酞治疗急性脑梗死的临床疗效及其对血液流变学的影响。方法 将急性脑梗死患者 112 例, 随机分成治疗组和对照组。治疗组采用丁苯酞软胶囊 0.2 g, 口服, 3 次/天; 对照组给予维生素 E 胶囊 0.1 g, 口服, 3 次/天, 14 d 为一疗程。两组均给予抗血小板药、改善血循环药物以及神经营养药等治疗。观察两组患者治疗前、后血液流变学的变化以及临床疗效, 并监测用药后的不良反应。结果 治疗组血液流变学各项指标较对照组明显改善。治疗组总有效率为 94.64%, 对照组为 85.71%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。未发现明显的不良反应。结论 丁苯酞能改善急性脑梗死患者的血液流变学, 临床疗效显著, 无明显的不良反应。

关键词: 丁苯酞; 脑梗死; 血液流变学; 治疗结果

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3488-02

Effects of Butylphthalide on clinical efficacy and hemorheology in patients with acute cerebral infarction*

Wu Juan, Chen Yong

(Department of Geriatrics, Chongqing Municipal Third People's Hospital, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To study the effects of Butylphthalide on hemorheology and clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction. **Methods** 112 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into two groups. 56 patients of therapeutic group were treated with Butylphthalide soft capsule 0.2 g, orally, three times per day for 14 days. Another 56 patients of control groups were treated with Vitamin E capsule 0.1 g orally, three times per day for 14 days. The two groups received the same conventional therapy (bayer aspirin enteric-coated tablets, monosialoganglioside, vitamins, etc). The therapeutic efficacy and side effects were observed. The changes of hemorheology index were observed before and after treatment. **Results** Hemorheology index was significantly improved in therapeutic group. Total effective rate was 94.64% in therapeutic group and 85.71% in control group, there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There were no adverse reactions in two groups. **Conclusion** Butylphthalide can improve the hemorheology of patients with acute cerebral infarction. Butylphthalide is an effective drug for treating the acute cerebral infarction, and has no adverse reactions.

Key words: Butylphthalide; brain infarction; hemorheology; treatment outcome

脑梗死是常见的急性脑血管疾病, 其发病率、患病率、病死率和致残率都很高。脑梗死的发生与血黏度升高、血小板聚集、血栓形成、血管内皮损伤及自由基损伤关系密切。丁苯酞是国家级一类新药, 绿色植物性药品, 具有出色的安全性单一结构, 是一种多靶点抗脑缺血药物, 可以保护神经细胞免受缺血和神经毒素的损害, 丁苯酞作为有效治疗缺血性心脑血管疾病的药物, 近年来得到广泛认同^[1-2], 但有关丁苯酞对脑梗死患者血液流变学的影响尚少见报道, 为此, 作者应用丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死, 观察对血液流变学的影响以及疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 5 月至 2010 年 12 月于本院老年科住院的脑梗死患者 112 例, 所有入选患者均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[3], 并有神经功能缺损的定位体征。全部病例均经头颅 CT 检查证实为急性脑梗死, 病程在 3 d 内。有糖尿病病史, 心、肺、肝、肾病史及既往有脑卒中病史者不入选。患者按入院时间顺序随机分为治疗组和对照组。治疗组 56 例, 其中男 30 例, 女 26 例, 年龄 51~73 岁, 平均 (57.6±10.4) 岁; 对照组 56 例, 其中男 29 例, 女 27 例, 年龄 53~72 岁, 平均 (58.3±11.3) 岁。两组患者之间年龄、性别、治疗前病程、神经功能缺损评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有入选病例均征得患者或者其家属同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组给予丁苯酞软胶囊 (石家庄制药集团欧意药业股份有限公司生产, 商品名恩必普, 批准文号: 国药准字 H20020009) 0.2 g, 口服, 3 次/天; 对照组给予维生素 E 胶囊 0.1 g, 口服, 3 次/天, 14 d 为 1 个疗程。两组均给予抗血小板药、改善血循环药物以及神经营养药等治疗。脑水肿明显者给予 20% 甘露醇以降低颅内压、控制脑水肿, 合并感染者加用抗生素, 有高血压者可同时合用降压药。

1.2.2 疗效评定标准 根据 1995 年全国第四届脑血管病学术会议通过的临床疗效评定标准进行疗效评定^[3]。基本痊愈: 神经功能缺损评分减少 91%~100%, 病残程度 0 级; 显著进步: 神经功能缺损评分减少 46%~90%, 病残程度为 1~3 级; 进步: 神经功能缺损评分减少 17% 左右; 无变化或恶化: 神经功能缺损评分减少不足 17% 或增加 18% 以上; 死亡。

1.2.3 血液流变学检测 两组患者均于治疗前 1 d 及治疗 14 d 后, 早晨空腹抽取肘静脉血 5 mL, 采用锥/板式测量方法检测血液流变学指标。

1.2.4 不良反应监测 治疗过程中逐步观察记录药物治疗作用和不良反应, 一旦发生病情恶化或严重不良反应者中止治疗。

1.3 统计学处理 所有数据均由 SPSS13.0 数理统计程序进行贮存转换和运算。组间比较用 *t* 检验, 疗效采用 Ridit 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 两组治疗后疗效评定结果见表 1。治疗组总有效率为 94.64%, 对照组为 85.71%, 两组疗效比较, 差

* 基金项目: 重庆市医学科研计划项目 (2012-2-222)。

表 1 两组临床疗效比较[n(%), n=56]

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无变化或恶化	死亡	总有效率
对照组	14(25.00)	20(35.71)	14(25.00)	7(12.50)	1(1.78)	45(85.71)
治疗组	21(37.50)	23(41.07)	9(16.07)	3(5.36)	0(0.00)	53(94.64)*

*: P<0.05, 与对照组比较。

表 2 两组治疗前、后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$, n=56)

组别	全血高切黏度 (mPa·s)	全血低切黏度 (mPa·s)	血浆黏度 (mPa·s)	红细胞压积 (%)	红细胞变形指数
对照组					
治疗前	5.69±1.13	12.68±2.47	1.65±0.34	0.55±0.04	0.63±0.05
治疗后	5.43±1.01	11.65±2.5	1.62±0.27	0.48±0.06	0.68±0.05
治疗组					
治疗前	5.71±1.22	13.02±2.44	1.71±0.36	0.53±0.03	0.62±0.06
治疗后	4.72±1.04▲*	9.88±2.52▲*	1.54±0.32△*	0.37±0.06△*	0.75±0.11▲*

△: P<0.05, ▲: P<0.01, 与同组治疗前比较; *: P<0.01, 与对照组治疗后比较。

异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 实验室指标变化比较 两组治疗前后血液流变学各项指标见表 2。治疗前两组血液流变学指标比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。治疗组治疗后全血高切黏度、全血低切黏度以及红细胞变形指数较治疗前显著改善(P<0.01), 而血浆黏度以及红细胞比较治疗前明显改善(P<0.05)。对照组治疗后血液流变学指标较治疗前有所改善, 但与治疗前比较差异无统计学意义(P>0.05)。治疗组治疗后血液流变学各项指标与对照组治疗后比较差异均有统计学意义(P<0.01)。

2.3 不良反应 两组治疗期间未见过敏反应、胃肠道反应及出血倾向, 治疗前、后肌酐、尿素氮、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶未发生显著变化。

3 讨论

脑梗死是中老年多发病、常见病。研究表明, 脑梗死与血液黏度升高、血小板聚集、血栓形成、血管内皮损伤及自由基损伤等关系密切。丁苯酞是我国成功研制出的具有自主知识产权的治疗急性缺血性脑卒中一类化学新药, 其活性成分为人工合成的消旋体 d1-3-正丁基苯酞, 为脂溶性药物, 可以直接通过血-脑屏障发挥作用^[4]。目前动物实验和药效学研究已证实丁苯酞具有独特的、多靶点抗脑缺血作用。丁苯酞可以增加缺血区脑血流量和改善缺血脑区微循环, 促进缺血、缺氧神经细胞功能的恢复, 对缺血性脑卒中具有较强的治疗作用^[5-6]。丁苯酞可明显减少线粒体电子传递链细胞色素 C 的释放, 减少 caspase-3 的激活, 防止神经细胞凋亡^[7]; 同时提高脑缺血、缺氧后线粒体 Na⁺-K⁺-ATP 酶, Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶及过氧化物歧化酶的活性, 阻止氧化酶的激活, 防止脂质过氧化^[8], 丁基苯酞还可通过抑制黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶反应系统中超氧阴离子自由基的形成, 发挥对缺血性神经元损伤的保护作用^[9]。此外, 丁苯酞抑制谷氨酸释放, 选择性抑制花生四烯酸及其代谢产物介导的多项病理、生理过程, 从而解除微血管痉挛, 抑制血小板聚集^[10]。目前, 丁苯酞广泛应用于缺血性脑血管疾病, 并取得较好的疗效^[11], 但有关丁苯酞对急性脑梗死患者血液流变学的影响尚不清楚。

本文结果显示, 治疗组总有效率为 94.64%, 明显优于对照组(85.71%), 治疗组与对照组治疗后血液流变学均有所改善, 但治疗组较对照组改善明显, 进一步证实丁苯酞能改善脑梗死患者血液流变学, 改善微循环, 促进血液流速, 增加脑血流量, 促进缺血、缺氧神经细胞功能的恢复, 从而改善梗死病灶的缺血状态^[12]。此外, 本实验无一例发生不良反应, 治疗前、后肌酐、尿素氮、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶未发生显著变化, 说明丁

苯酞无肝、肾毒性作用。由此可见, 丁苯酞治疗急性脑梗死疗效显著, 无明显的不良反应, 值得临床广泛推广。

参考文献:

- [1] 薛丽霞, 张进. 丁苯酞添加治疗急性缺血性脑卒中 60 例临床疗效观察[J]. 中国临床神经科学, 2010, 18(6): 650-653.
- [2] Liu CL, Liao SJ, Zeng JS, et al. D1-3n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP[J]. J Neurol Sci, 2007, 260(1/2): 106-113.
- [3] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 376-381.
- [4] Wang W, Cha XX, Reiner J, et al. Synthesis and biological activity of n-butylphthalide derivatives[J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(5): 1941-1946.
- [5] 王宝亮, 钱百成. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死 30 例临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2009, 16(24): 65-66.
- [6] 石红梅. 丁苯酞注射液对脑梗死患者血小板聚集性的影响及临床疗效观察[J]. 药物与临床, 2010, 7(17): 60-61.
- [7] 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.
- [8] Zhao Q, Zhang C, Wang X, et al. (S)-ZJM-289, a nitric oxide-releasing derivative of 3-n-butylphthalide, protects against ischemic neuronal injury by attenuating mitochondrial dysfunction and associated cell death[J]. Neurochem Int, 2012, 60(2): 134-144.
- [9] 崔玉环, 张朝东, 魏玉磊. 丁苯酞对 Aβ25-35 诱导的 PC12 细胞线粒体损伤的保护作用[J]. 中国医科大学学报, 2010, 39(6): 452-455.
- [10] 黄如训, 李常新. 丁苯酞对实验性动物血栓形成性脑梗死的治疗作用[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(8): 985-988.
- [11] 李其富, 陈志斌, 王淑荣, 等. 丁基苯酞对大鼠脑缺血再灌注损伤后 Bcl-2 表达的影响[J]. 华西药理学杂志, 2011, 26(4): 325-327.
- [12] 万鹤鸣, 王滨. 丁基苯酞对血管性痴呆患者血清自由基及血液流变学的影响[J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(2): 187-189.