

丁苯酞联合阿替普酶对急性脑梗死患者神经功能、认知功能和Hcy等血清学指标的影响[△]

朱 焯*, 吴雅利#, 李宝香, 何 静(江西省人民医院住院部一部, 南昌 330006)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1095-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.20

摘要 目的:观察丁苯酞联合阿替普酶对急性脑梗死(ACI)患者神经功能、认知功能和同型半胱氨酸(Hcy)等血清学指标的影响。方法:回顾性分析2014年2月—2017年4月我院急诊科收治的78例ACI患者的临床资料,根据治疗方案将患者分为对照组及观察组,各39例。两组患者均给予常规治疗,同时口服阿司匹林肠溶片,对照组患者在此基础上给予注射用阿替普酶0.9 mg/kg静脉溶栓治疗,观察组患者在对照组基础上口服丁苯酞软胶囊0.2 g, tid。两组患者均连续治疗28 d。观察两组患者的临床疗效,治疗前及治疗后3、7、14、28 d时的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及简易智力状况检查法(MMSE)评分,治疗前后Hcy、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及6-酮-前列腺素-F1a(6-k-PGF1a)水平,并记录不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者的总有效率为92.31%,显著高于对照组的71.79%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后3~28 d,两组患者的NIHSS评分均逐渐降低,且显著低于治疗前,MMSE评分均逐渐升高,且显著高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后7~28 d,观察组患者的NIHSS评分显著低于对照组同期,MMSE评分显著高于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后,两组患者的血清Hcy、NSE水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,6-酮-前列腺素-F1a(6-k-PGF1a)水平均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:丁苯酞联合阿替普酶可明显改善ACI患者神经功能缺损及认知障碍,降低其血清Hcy、NSE水平,升高6-k-PGF1a水平,临床疗效优于单用阿替普酶。

关键词 急性脑梗死; 丁苯酞; 阿替普酶; 神经认知; 认知功能; 同型半胱氨酸

Effects of Butylphthalide Combined with Alteplase on Neural Function and Cognitive Function and Serological Indexes as Hcy in Patients with Acute Cerebral Infarction

ZHU Ye, WU Yali, LI Baoxiang, HE Jing (First Dept. of Inpatient, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of butylphthalide combined with alteplase on neural function and cognitive function and serological indexes as homocysteine (Hcy) in patients with acute cerebral infarction (ACI). METHODS: Clinical information of 78 ACI patients in emergency department of our hospital during Feb. 2140-Apr. 2017 were analyzed and then divided into control group and observation group according to therapy plan, with 39 cases in each group. Both groups received conventional treatment and Aspirin enteric-coated tablets orally. Control group was given Alteplase for injection 0.9 mg/kg for verous thrombolysis on the basis of conventional treatment. Observation group was additionally given Butylphthalide soft capsules 0.2 g orally, tid, on the basis of control group. Both groups were treated for consecutive 28 days. The clinical efficacies of 2 groups were observed. NIHSS and MMSE scores before treatment, 3, 7, 14 and 28 d after treatment, the levels of Hcy, NSE and 6-k-PGF1a were observed in 2 groups; the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: After treatment, total response rate of observation group was 92.31%, which was significantly higher than 71.79% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). 3-28 d after treatment, NIHSS scores of 2 groups were decreased gradually and significantly lower than before treatment; MMSE scores of 2 groups were increased gradually and significantly higher than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). 7-28 d after treatment, NIHSS score of observation group was significantly lower than that of control group at same time, while MMSE score was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). After treatment, serum levels of Hcy and NSE in 2 groups were decreased significantly, and observation group was significantly lower than control group; the level of 6-k-PGF1a was increased significantly, and observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no statistical significance in the total incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Butylphthalide combined with alteplase can significantly improve neurologic impairment and cognitive function of ACI patients, reduce serum levels of Hcy and NSE and increase the level of 6-k-PGF1a. Clinical efficacy of it is significantly better than alteplase alone.

△ 基金项目:江西省科技计划项目(No.赣科发计字[2015]179号-2015ZBBG70028)

* 主治医师。研究方向:神经病学、老年病学。E-mail: xdtb50@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:老年病学。E-mail: qlbo34@163.com

随着我国人口老龄化,急性脑梗死(ACI)发病率呈逐年增加趋势。ACI是中老年人神经系统常见的脑梗死类型,起病急、病情进展快,致残率及致死率均较高,发病6 h后,常由于患者自身血管疾病因素导致血栓进展加剧,神经功能迅速恶化。若常规治疗效果不佳,病灶仍可继续扩大,患者脑局部缺血、缺氧可导致神经元细胞神经功能缺失,引起患者认知功能障碍^[1]。因此,早期给予及时合理的治疗,有利于神经及肢体运动功能的恢复,可有效降低血管性痴呆的发生率。阿替普酶作为新型溶栓药物常用于急性心肌梗死、ACI等心血管疾病的治,但单独应用后仅能轻微扩张血管,因此对脑血管损伤的缓解作用微弱。而丁苯酞是一种新型的治疗脑梗死药物,可明显改善ACI患者脑血管微循环及能量代谢,进而改善患者认知功能^[2]。有研究显示,血清同型半胱氨酸(Hcy)水平升高与脑梗死的发生有一定的关联^[3]。为此,本研究探讨了丁苯酞联合阿替普酶对ACI患者神经功能、认知功能和Hcy等血清学指标的改善作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:均符合中华医学会《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[4]中ACI的诊断标准,并经脑CT和/或磁共振成像(MRI)检查确诊为非心源性ACI;年龄40~70岁;首次发作,并于12 h内接受治疗。

排除标准:合并腔隙性脑梗死或出血性脑梗死者;存在溶栓禁忌证者;近3个月内曾服用抗凝药物者;有癫痫史者;合并严重心、肝、肾等脏器严重疾病或恶性肿瘤者;过敏体质或对本研究药物过敏者;妊娠期或哺乳期妇女等。

1.2 研究对象

选取2014年2月—2017年4月我院急诊科收治的ACI患者78例为研究对象,回顾性分析其临床资料,根据治疗药物不同将患者分为对照组($n=39$)和观察组($n=39$)。对照组患者中男性21例,女性18例;年龄44~68岁,平均(57.48 ± 3.23)岁;发病至治疗时间平均(2.44 ± 0.87)h。观察组患者中男性19例,女性20例;年龄47~69岁,平均(58.66 ± 3.29)岁;发病至治疗时间平均(2.16 ± 0.73)h。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.3 治疗方法

两组患者均给予吸氧、补液、纠正水电解质紊乱、抗血小板聚集及降低颅内压等常规治疗,同时口服阿司匹林肠溶片(Bayer Health Care Manufacturing S.R.I,批准文号:国药准字J20130078,规格:100 mg/片)100 mg, qd。对照组患者在此基础上给予注射用阿替普酶(德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,注册证

号:S20110052,规格:50 mg/支)0.9 mg/kg静脉溶栓治疗,首剂10%在10 s内静脉推注完毕,剩余剂量在60 min内持续泵入, qd。观察组患者在对照组治疗方案的基础上口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字:H20050299,规格:0.1 g)0.2 g, tid。两组患者均连续治疗28 d。

1.4 观察指标及疗效判定标准

依据中华医学会神经病学分会制定的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准》^[5]评估临床疗效。分别于治疗前及治疗后3、7、14、28 d时,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及简易智力状况检查法(MMSE)评估患者的神经功能缺损情况及认知功能。NIHSS满分42分,分值越高,提示患者神经功能缺损越严重;MMSE满分30分,分值越高,提示患者认知功能越好。疗效判定标准——痊愈:NIHSS评分降低90~100%;显效:NIHSS评分下降50%~89%;有效:NIHSS评分下降15%~49%;无效:NIHSS评分下降<15%;恶化:转外科治疗或患者死亡。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

采集两组患者治疗前后空腹静脉血4~5 mL,以离心半径8 cm,3 000 r/min离心10 min,分离血清,待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清Hcy、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及6-酮-前列腺素-F1a(6-k-PGF1a)水平(B21/BR41型离心机购自德国Heraeus公司,ELISA试剂盒购自英国Randox公司);并统计两组患者治疗过程中不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为92.31%,显著高于对照组的71.79%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照组	39	4(10.26)	12(30.77)	12(30.77)	10(25.64)	1(2.56)	28(71.79)
观察组	39	6(15.38)	19(48.72)	11(28.21)	3(7.69)	0(0)	36(92.31)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后NIHSS评分比较

治疗前,两组患者NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后3~28 d,两组患者的NIHSS评分均逐渐降低,且均显著低于治疗前;治疗后7~28 d,观察组患者的NIHSS评分均显著低于对照组同期,差异

均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 详见表2。

表2 两组患者治疗前后NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of NIHSS scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗后14 d	治疗后28 d
对照组	39	16.89 ± 2.31	15.18 ± 2.42*	11.33 ± 1.79**	9.99 ± 1.87**	6.94 ± 1.02**
观察组	39	16.43 ± 2.22	14.21 ± 2.71**	9.88 ± 1.82***	7.12 ± 1.48***	4.73 ± 1.07***

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. control group,

$P < 0.01$

2.3 两组患者治疗前后MMSE评分比较

治疗前, 两组患者的MMSE评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后3~28 d, 两组患者的MMSE评分逐渐升高, 且均显著高于治疗前; 治疗后7~28 d, 观察组患者的MMSE评分均显著高于对照组同期, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 详见表3。

表3 两组患者治疗前后MMSE评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 3 Comparison of MMSE scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗后14 d	治疗后28 d
对照组	39	13.01 ± 2.43	14.36 ± 2.33*	16.52 ± 2.74**	18.89 ± 2.63**	19.88 ± 2.95**
观察组	39	12.37 ± 2.11	15.34 ± 2.37**	17.88 ± 2.84***	20.22 ± 2.89***	22.36 ± 3.02***

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. control group,

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2.4 两组患者治疗前后血清学指标水平比较

治疗前, 两组患者血清Hcy、NSE、6-k-PGF1a水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的血清Hcy、NSE水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 两组患者6-k-PGF1a水平均显著升高, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 详见表4。

表4 两组患者治疗前后血清学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of serological indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Hcy, $\mu\text{mol/L}$	NSE, $\mu\text{g/L}$	6-k-PGF1a, pg/mL
对照组	39	治疗前	21.94 ± 2.49	27.87 ± 4.93	44.89 ± 4.95
		治疗后	15.31 ± 1.98*	17.41 ± 4.85*	60.11 ± 6.83*
观察组	39	治疗前	21.23 ± 2.56	28.35 ± 4.56	45.47 ± 6.43
		治疗后	11.35 ± 1.83***	14.98 ± 4.38**	81.38 ± 7.48***

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.01$; vs. control group, # $P < 0.05$,

$P < 0.01$

2.5 不良反应

治疗过程中, 观察组发生3例轻度出血、3例中度出血、2例重度出血, 不良反应总发生率为20.51%; 对照组发生4例轻度出血、3例中度出血、4例重度出血, 不良反应总发生率为28.21%, 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

ACI恢复期常会出现不同程度的后遗症, 其中认知功能障碍最为常见, 具体发病机制尚未完全清楚, 但在学习、记忆有关的海马区结构及功能受损有关, 加之乙酰胆碱(Ach)的释放能力降低, 抑制性与兴奋性氨基酸比例失衡, 突触间隙内谷氨酸浓度升高, 导致认知功能障碍^[6]。早期溶栓治疗效果明显, 但对适应证及治疗时间窗要求非常严格^[7]。丁苯酞是一种多靶点抗脑缺血药物, 可提升线粒体功能, 减少脑细胞死亡, 重建脑部微循环, 增加缺血区灌注; 此外, 丁苯酞还可降低兴奋性氨基酸对胆碱能神经系统的损伤程度, 纠正抑制性与兴奋性氨基酸比例失衡, 保护线粒体结构和功能, 减轻海马区脑细胞损伤, 改善脑细胞能量代谢, 修复胆碱能神经系统, 改善记忆障碍^[8]。

动物研究表明, 丁苯酞可有效保护多发性硬化模型小鼠神经系统线粒体功能, 改善模型小鼠神经功能障碍, 促进病灶周围微血管增生, 提高模型小鼠学习、记忆能力^[9]。臧福才等^[10]研究显示, 丁苯酞可明显改善认知功能障碍患者的认知功能。本研究结果显示, 治疗后3~28 d, 两组患者的NIHSS评分逐渐降低, MMSE评分逐渐升高, 且治疗后7~28 d观察组患者的NIHSS评分显著低于对照组, MMSE评分显著高于对照组; 治疗后观察组患者的总有效率为92.31%, 显著高于对照组的71.79%, 差异均有统计学意义; 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义。上述结果提示, 在常规及溶栓治疗基础上给予丁苯酞, 可更明显地减轻ACI患者神经功能缺损程度, 改善患者认知功能障碍, 提高临床疗效, 且安全性良好。

有研究发现, Hcy水平升高与动脉粥样硬化的发生发展密切相关, Hcy的氧化物可引起血管内皮细胞损伤, 促进血管平滑肌细胞增生和血小板聚集, 改变血液成分, 诱发血栓形成, 参与ACI的发生发展^[11], 因此临床检测Hcy水平对评估ACI患者病情及预后具有重要临床意义。NSE特异性存在于神经内分泌细胞和神经元中, 是神经元损伤最灵敏的标志酶, 发生ACI时机体立即释放NSE, 表现为血清NSE水平明显升高, 故检测血清NSE水平可作为ACI的辅助诊断及疾病进展预测因子。6-k-PGF1a是一种不饱和脂肪酸, 对预防血栓形成有一定的作用, 其分泌增多可增加血液的灌注量, 改善脑组织缺血区供血, 缓解症状, 因此检测6-k-PGF1a水平在心脑血管疾病诊治中亦具有较高的应用价值^[12]。本研究结果显示, 治疗后两组患者的Hcy、NSE水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 两组患者的6-k-PGF1a水平均显著升高, 且观察组显著高于对照组。提示丁苯酞可明显降低ACI患者血清Hcy、NSE水平, 升高6-k-PGF1a水平, 其改善认知功能障碍可能是通过降低血清Hcy、NSE, 升高6-k-PGF1a水平实现的。

膝关节腔注射氨甲环酸对单纯半月板损伤患者关节肿胀、疼痛、关节功能恢复的影响[△]

李明晋^{1*}, 陈小华¹, 唐晓莉¹, 李 湊¹, 梁 婷¹, 王海若¹, 曾凤玲¹, 王 霁¹, 刘 曦^{2#}(1.重庆市人民医院骨科, 重庆 400020; 2.重庆市中医院放射科, 重庆 400021)

中图分类号 R687.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1098-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.21

摘要 目的:探讨膝关节腔注射氨甲环酸对单纯半月板损伤患者关节肿胀程度、疼痛以及关节功能恢复的影响。方法:选择2016年10月—2017年4月重庆市人民医院骨科收治的62例拟行膝关节镜手术的单纯半月板损伤患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,各31例。两组患者均于膝关节镜下行半月板切除或修整术。对照组患者术中伤口缝合后给予0.9%氯化钠注射液10 mL,膝关节腔注射;观察组患者术中伤口缝合后给予注射用氨甲环酸2.0 g,加入0.9%氯化钠注射液10 mL中,膝关节腔注射。所有患者均未安置引流管,加压包扎伤口后松止血带。观察两组患者术前及术后1、3、5、7 d膝关节周径、视觉模拟评分法(VAS)评分,术前及术后1个月Lysholm评分,并记录不良反应发生情况。结果:术前,两组患者膝关节周径、VAS评分、Lysholm评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后,两组患者1、3、5、7 d膝关节周径均显著大于同组术前,但观察组术后1、3 d显著小于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后5、7 d,两组患者膝关节周径比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后,观察组患者1、3 d及对照组患者1、3、5 d的VAS评分均显著高于同组术前,但观察组术后1、3、5 d显著低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组术后5、7 d及对照组术后7 d与同组术前比较,两组间术后7 d比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后1个月,两组患者Lysholm评分均显著高于同组术前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者用药期间均未见严重不良反应发生,术后均无深静脉血栓发生。结论:膝关节镜术后关节腔注射氨甲环酸可有效减轻单纯半月板损伤患者的早期关节肿胀程度,缓解术后早期疼痛,促进术后关节功能恢复,且安全性较高。

关键词 氨甲环酸;膝关节腔注射;单纯半月板损伤;膝关节镜术;肿胀;疼痛;关节功能

综上所述,丁苯酞联合阿替普酶可明显改善患者神经功能缺损及认知障碍,降低ACI患者血清Hcy、NSE水平,升高6-k-PGF1a水平,其临床疗效优于单用阿替普酶。但本研究样本量有限,所得结论有待进一步验证。

参考文献

- [1] 栾丽芹. 急性脑梗死后认知功能障碍的相关危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(3): 45-47.
- [2] 危英, 李海军. 丁苯酞对急性脑梗死后认知功能和生活质量的改善作用[J]. 中国医药导报, 2013, 10(31): 79-81.
- [3] 何奕涛, 郭毅. 急性脑梗死后认知功能障碍与血同型半胱氨酸的相关性[J]. 广东医学, 2015, 36(11): 1678-1681.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 16-19.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准:1995[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.

- [6] 李娟. 脑梗死患者认知功能障碍的TGF β /Smad信号转导通路参与机制[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(17): 21-23.
- [7] 周高雅. 静脉溶栓联合依拉达奉治疗急性脑梗死的临床评价[J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 1472-1473.
- [8] MBCHB ZJP, MBCHB NQA. Observation of recent curative effect of edaravone combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction[J]. *J Huaihai Med*, 2014, 42(7): 694-695.
- [9] 孟然. 丁苯酞通过PGC-1 α /Nrf2通路发挥对多发性硬化小鼠神经系统线粒体的保护作用[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [10] 臧福才, 唐伟. 丁苯酞治疗老年轻度认知功能障碍患者的临床疗效及脑电功能评价[J]. 中国医药指南, 2013, 11(14): 261-262.
- [11] SUN Q, JIA X, GAO J, et al. Association of serum homocysteine levels with the severity and calcification of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography[J]. *Int Angiol*, 2014, 33(4): 316-323.
- [12] 宋轶群, 刘梅, 于广. 丁苯酞对急性脑梗死患者认知功能和血清学指标的影响及二者相关性分析[J]. 中国药房, 2017, 28(2): 243-246.

[△] 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研计划项目(No.渝卫发[2017]70号-2017MSXM056)

* 护师。研究方向:骨科护理。电话:023-67759658。E-mail: 350573288@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:骨与关节功能及影像学。电话:023-67759657。E-mail: mahuixu@aliyun.com

(收稿日期:2017-11-30 修回日期:2018-02-28)

(编辑:孙 冰)