

## 丁苯酞联合尤瑞克林对急性脑梗死患者缺血低灌注区面积的影响及临床疗效评价

尹春丽<sup>1a</sup> 王耀伍<sup>1b</sup> 吕佩源<sup>2</sup>

(1. 河北省唐山市工人医院 ④ 神经内科, ⑤ 神经外科, 河北 唐山 063000;

2. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051)

**【摘要】目的** 观察丁苯酞联合尤瑞克林对急性脑梗死(ACI)缺血低灌注区面积的影响及临床疗效。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2013年1月至2016年1月就诊于唐山市工人医院神经内科门急诊发病时间<6 h的ACI患者61例,按随机数字表法分为丁苯酞组(30例)及丁苯酞联合尤瑞克林组(31例);于治疗前及治疗后3 d行头颅CT灌注成像(CTPI)检查,评价其对缺血低灌注区面积的影响,治疗前和治疗后3 d、14 d采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评价其神经功能,并观察治疗过程中不良反应发生情况。**结果** 治疗后3 d丁苯酞联合尤瑞克林组缺血低灌注区面积减小的例数较丁苯酞组明显增加(26例比18例,  $\chi^2=4.322$ ,  $P<0.05$ )。两组治疗后缺血低灌注区面积较治疗前明显缩小,NIHSS评分较治疗前降低,且以丁苯酞联合尤瑞克林组的变化较对照组更显著[缺血低灌注区面积( $\text{mm}^2$ ):  $2\ 119.19 \pm 888.54$  比  $2\ 828.73 \pm 783.44$ , NIHSS评分(分): 治疗后3 d为  $7.48 \pm 1.95$  比  $8.77 \pm 1.92$ , 治疗后14 d为  $4.71 \pm 1.85$  比  $6.30 \pm 1.85$ , 均  $P<0.05$ ]。治疗后14 d两组各有3例谷氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)轻度升高到40~80 U/L,未予以特殊治疗,1个月后复查转氨酶指标恢复正常。**结论** 丁苯酞联合尤瑞克林能明显缩小ACI后缺血低灌注区面积,改善神经功能,两者合用效果更好,且安全有效。

**【关键词】** 缺血低灌注; 脑梗死,急性; 丁苯酞; 尤瑞克林

**Evaluation of clinical therapeutic effect of Butylphthalide combined with Urinary kallidinogenase for treatment of patients with acute cerebral infarction and its effect on ischemic hypoperfusion area** Yin Chunli\*, Wang Yaowu, Lyu Peiyuan. \*Department of Neurology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China  
Corresponding author: Lyu peiyuan, Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; Email: peiyuanlu@163.com

**【Abstract】Objective** To observe the clinical efficacy of Butylphthalide combined with Urinary kallidinogenase for treatment of patients with acute cerebral infarction (ACI) and its effect on ischemic hypoperfusion area in imaging. **Methods** A prospective study was conducted, 61 patients with ACI within 6 hours after the onset admitted in neurological and emergency unit of Tangshan Gongren Hospital from January 2013 to January 2016 were enrolled. They were divided into Butylphthalide group (30 cases) and Butylphthalide combined with Urinary kallidinogenase group (31 cases) by a computerized random-number generator list. CT perfusion imaging (CTPI) investigation was reviewed on admission and after treatment for 3 days respectively to evaluate the effect of treatment on ischemic hypoperfusion areas. The neural function scores of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission and 3 days, 14 days after treatment were recorded and evaluated. The adverse reaction was observed during the course of treatment. **Results** Three days after treatment, the number of cases with decrease in area of ischemia hypoperfusion in Butylphthalide combined with Urinary kallidinogenase group was higher than that in Butylphthalide group (26 cases vs. 18 cases,  $\chi^2 = 4.322$ ,  $P < 0.05$ ). The areas of ischemic hypoperfusion and the NIHSS scores were significantly decreased after treatment compared with those before treatment in two groups, and the degree of improvement in Butylphthalide combined with Urinary kallidinogenase group was more significant [areas of ischemic hypoperfusion ( $\text{mm}^2$ ):  $2\ 119.19 \pm 888.54$  vs.  $2\ 828.73 \pm 783.44$ ; NIHSS scores, 3 days after treatment was  $7.48 \pm 1.95$  vs.  $8.77 \pm 1.92$ ; 14 days after treatment was  $4.71 \pm 1.85$  vs.  $6.30 \pm 1.85$ , all  $P < 0.05$ ]. After treatment for 14 days, there were 3 cases with glutamate transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST) moderately elevated to 40–80 U/L in two groups respectively, they did not use any special treatment, after 1 month, the reexamination showed their indexes of transaminase returned to normal. **Conclusions** Butylphthalide combined with Urinary kallidinogenase can significantly improve areas of brain ischemic hypoperfusion and the degree of neurological deficit, showing the combination is more effective and safe for clinical application.

**【Key words】** Ischemic hypoperfusion; Acute cerebral infarction; Butylphthalide; Urinary kallidinogenase

急性脑梗死(ACI)是我国首位致死和致残的疾病,近年来发病率逐年上升。急性期溶栓是治疗

ACI有效的方法,但受到时间窗的限制,同时溶栓后出血的风险也限制了其应用。丁苯酞和尤瑞克林是近年来上市的治疗ACI的新药。本研究观察丁苯酞联合尤瑞克林对ACI缺血低灌注区面积的影响,并评价其临床疗效。

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.002

基金项目:河北省唐山市科技研究与发展指导计划(121302035a)

通讯作者:吕佩源,Email: peiyuanlu@163.com

### 1 资料与方法

#### 1.1 患者入选和排除标准

1.1.1 入选标准: 选择 2013 年 1 月年 2016 年 1 月本院收治的发病时间 < 6 h 的 ACI 患者, 诊断符合全国第四次脑血管病学术会议制定的各类脑血管病诊断要点<sup>[1]</sup>。

1.1.2 排除标准: 妊娠及哺乳期妇女; 严重心功能不全、肾功能不全、消化道出血者; 48 h 内曾经服用过血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类降压药者; 对芹菜过敏者。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院伦理委员会批准, 取得患者家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究分组及治疗方法: 将患者按随机数字表法分为丁苯酞联合尤瑞克林组和丁苯酞组。丁苯酞组患者给予拜阿斯匹林 0.1 g 口服, 每晚 1 次; 立普妥 20 mg 口服, 每晚 1 次; 丹红 40 mL 静脉滴注(静滴), 每日 1 次; 并口服丁苯酞 0.2 g, 每日 3 次。丁苯酞联合尤瑞克林组在丁苯酞组用药基础上加用尤瑞克林 100 mL 静滴, 每日 1 次。

1.3 观察指标: 治疗后 3 d 复查 CT 灌注成像(CTPI), 比较两组缺血低灌注区大小变化例数及缺血低灌注区面积, 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评价治疗后 3 d 和 14 d 的神经功能, 并观察治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 图像处理方法: 利用脑血流灌注软件处理图像后由神经影像医师对得到的脑血容量(CBV)、脑血流量(CBF)、达峰时间(TTP)、平均通过时间(MTT) 4 个脑灌注参数图进行分析, 对缺血低灌注区面积达成一致意见。3 d 后复查 CTPI, 两次检查图像处理方式一致。

1.5 统计学分析: 使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据, 正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用配对 *t* 检验和独立样本 *t* 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 基线资料比较(表 1): 两组患者性别、年龄、就诊时间等一般资料比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05), 说明两组资料均衡, 有可比性。

表 1 两组 ACI 患者一般资料比较

| 组别         | 例数 | 性别(例) |    | 年龄<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 就诊时间<br>(h, $\bar{x} \pm s$ ) |
|------------|----|-------|----|-----------------------------|-------------------------------|
|            |    | 男性    | 女性 |                             |                               |
| 丁苯酞组       | 30 | 14    | 16 | 52.30 ± 7.61                | 4.18 ± 0.92                   |
| 丁苯酞联合尤瑞克林组 | 31 | 15    | 16 | 53.51 ± 9.40                | 4.20 ± 0.90                   |

2.2 两组 CTPI 缺血低灌注区大小变化例数比较(表 2): 治疗后 3 d 丁苯酞联合尤瑞克林组缺血低灌注区减小的例数较丁苯酞组明显增加( $\chi^2 = 4.322$ , *P* < 0.05)。

表 2 两组 CTPI 缺血低灌注区大小变化比例数比较

| 组别         | 例数<br>(例) | CTPI 缺血低灌注区大小变化例数(例) |     |    |
|------------|-----------|----------------------|-----|----|
|            |           | 较治前减小                | 无变化 | 扩大 |
| 丁苯酞组       | 30        | 18                   | 12  | 0  |
| 丁苯酞联合尤瑞克林组 | 31        | 26 <sup>a</sup>      | 3   | 2  |

注: 与丁苯酞组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05

2.3 两组治疗前后缺血低灌注区面积比较(表 3): 治疗前两组缺血低灌注区面积比较差异无统计学意义(*P* > 0.05); 治疗后两组患者缺血低灌注区面积均较治疗前明显缩小, 且以丁苯酞联合尤瑞克林组的减少更明显(*P* < 0.05)。

表 3 两组治疗前后缺血低灌注区面积比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数<br>(例) | 缺血低灌注区面积(mm <sup>2</sup> ) |                                 |
|------------|-----------|----------------------------|---------------------------------|
|            |           | 治疗前                        | 治疗后                             |
| 丁苯酞组       | 30        | 3 317.53 ± 587.03          | 2 828.73 ± 783.44 <sup>a</sup>  |
| 丁苯酞联合尤瑞克林组 | 31        | 3 250.32 ± 635.48          | 2 119.19 ± 888.54 <sup>ab</sup> |

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与丁苯酞组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05

2.4 两组治疗前后 NIHSS 评分比较(表 4): 随治疗时间延长, 两组 NIHSS 评分逐渐降低, 且以丁苯酞联合尤瑞克林组的降低程度更显著(*P* < 0.05)。

表 4 两组治疗前后 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数<br>(例) | NIHSS 评分(分)  |                           |                            |
|------------|-----------|--------------|---------------------------|----------------------------|
|            |           | 治疗前          | 治疗后 3 d                   | 治疗后 14 d                   |
| 丁苯酞组       | 30        | 10.73 ± 2.31 | 8.77 ± 1.92 <sup>a</sup>  | 6.30 ± 1.85 <sup>ab</sup>  |
| 丁苯酞联合尤瑞克林组 | 31        | 10.74 ± 2.25 | 7.48 ± 1.95 <sup>ab</sup> | 4.71 ± 1.85 <sup>abc</sup> |

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与治疗 3 d 比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05; 与丁苯酞组比较, <sup>c</sup>*P* < 0.05

2.5 不良反应: 治疗后 14 d 两组各有 3 例谷氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)轻度升高到 40 ~ 80 U/L, 未予以特殊治疗, 1 个月后复查, 转氨酶指标恢复正常。

### 3 讨论

ACI 的病理生理过程有多个环节参与。当局部供血动脉出现血流突然减少或停止时, 该血管供血区的脑组织就会缺血、缺氧, 继而产生缺血“瀑布效应”, 包括自由基的产生, 磷脂降解, 磷脂酶和蛋白激酶失活, 细胞凋亡的启动, 线粒体功能细胞骨架的改变, 蛋白质合成异常<sup>[2]</sup>。血清炎性因子在 ACI 的发病中也起到了重要作用。周平等<sup>[3]</sup>研究发现, 血

清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 在 ACI 的发病中起重要作用, 其水平与病情严重程度相关, 与脑梗死部位无关, 监测血清 HMGB1、hs-CRP 水平有助于 ACI 病情的判断及预后评价。

迅速恢复脑血流是治疗 ACI 的关键, 常采用的治疗方法是溶栓, 但因技术条件、时间窗、出血转化等因素的影响使其应用受到限制。李斗等<sup>[4]</sup>调查了 ACI 静脉溶栓后出血的危险因素发现, 神经功能缺损程度评分降低, CT 显示早期缺血性改变和心房颤动是溶栓后继发脑出血的危险因素。王鹏军等<sup>[5]</sup>研究发现, 溶栓后激活了血浆基质金属蛋白酶-9 (MMP-9), 而 MMP-9 增加了溶栓后出血的风险并参与了溶栓后出血的机制。

而目前针对 ACI 多采用综合抗栓治疗。中西医结合是治疗 ACI 的重要方法。李京等<sup>[6]</sup>发现, ACI 中医证候要素与神经功能有相关性, 中风证、痰证、火证与神经功能缺损评分呈正相关。冯蓉等<sup>[7]</sup>发现, 龙蛭汤改善气虚血瘀证脑梗死神经功能与促进血管新生有关。李积军<sup>[8]</sup>用丹红注射液联合依达拉奉治疗 210 例 ACI 患者, 结果显示, 联合丹红注射液治疗较单用依达拉奉疗效显著, 尤其是血浆黏度、纤维蛋白原、NIHSS 评分等下降更明显。因此, 本研究亦应用丹红注射液治疗 ACI。

丁苯酞能通过抗氧自由基, 改善缺血区血流量及微循环, 保护线粒体等多种途径保护梗死后的脑组织, 从而减少梗死体积<sup>[9-10]</sup>。一项多中心随机对照研究显示, 丁苯酞对改善神经功能有显著作用, 治疗中度急性缺血性卒中安全、有效, 可作为急性缺血性卒中的早期用药<sup>[11]</sup>。本研究显示, 丁苯酞组缺血低灌注区面积较治疗前缩小, NIHSS 评分较治疗前明显降低, 提示丁苯酞在脑梗死急性期即发挥作用。但龙翠英等<sup>[12]</sup>研究却显示, 丁苯酞在 ACI 治疗 1 周左右才开始发挥作用, 2~3 周疗效明显, 提示丁苯酞提高缺血区微循环的血流量可能尚需要一定时间, 而在急性期迅速有效改善血流量及微循环, 促进血管新生对预后尤为重要, 所以急性期应联合用药。本研究在丹红注射液与丁苯酞基础上联合应用尤瑞克林治疗 ACI 疗效显著。

尤瑞克林是从健康男性尿液中提取的丝氨酸蛋白, 能改善脑缺血区微循环, 促进侧支循环的开放

和新生血管形成<sup>[13-14]</sup>, 从而挽救尚未完全坏死的处于缺血低灌注状态下的脑组织, 改善神经功能。本研究采用丁苯酞联合尤瑞克林治疗后 3 d, CTPI 显示缺血低灌注区面积较治疗前明显缩小, NIHSS 评分较治疗前显著下降, 且疗效优于丁苯酞组, 说明丁苯酞联合尤瑞克林在脑梗死急性期疗效优于单用丁苯酞; 且治疗后 14 d 缺血低灌注区面积和 NIHSS 评分亦明显低于丁苯酞组, 说明丁苯酞和尤瑞克林在治疗 ACI 上有不同的优势, 但两者联用可增强侧支循环建立和血管新生及神经修复, 且有一定抗栓作用, 进而能缩小脑缺血的面积, 更好地改善脑梗死患者急性期及亚急性期的神经功能。同时治疗期间未发现明显不良反应, 说明丁苯酞联合尤瑞克林治疗 ACI 安全有效。

### 参考文献

- [1] 中华医学会. 全国第四次脑血管病学术会议制定各类脑血管病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379
- [2] 刘振华, 杜怡峰, 吕京光, 等. 脑缺血半暗带病理损伤机制的研究进展[J]. 中国综合临床, 2011, 27(7): 673-675.
- [3] 周平, 李迎秋, 李卫东, 等. 急性脑梗死患者血清高迁移率族蛋白 B1 和超敏 C-反应蛋白水平的变化及其临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(5): 265-268.
- [4] 李斗, 雷燕妮. 急性脑梗死静脉溶栓后脑出血的危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2003, 15(10): 631-633.
- [5] 王鹏军, 宋荣蓉, 张卓伯, 等. 急性脑梗死患者溶栓治疗前后血浆基质金属蛋白酶-9 含量的变化及意义[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(10): 621-623.
- [6] 李京, 曹锐, 朱宏勋, 等. 急性脑梗死患者中医证候与神经功能及凝血功能的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(6): 329-332.
- [7] 冯蓉, 张欣, 陈永斌. 龙蛭汤对气虚血瘀证急性脑梗死患者的临床疗效及作用机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(3): 225-227.
- [8] 李积军. 丹红注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(2): 178-180.
- [9] Zhang L, Lyu L, Chan WM, et al. Effects of DL-3-n-butylphthalide on vascular dementia and angiogenesis [J]. Neurochem Res, 2012, 37(5): 911-919.
- [10] Zhang L, Yu WH, Wang YX, et al. DL-3-n-Butylphthalide, an anti-oxidant agent, prevents neurological deficits and cerebral injury following stroke per functional analysis, magnetic resonance imaging and histological assessment [J]. Curr Neurovasc Res, 2012, 9(3): 167-175.
- [11] 朱以诚, 崔丽英, 高山, 等. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照 III 期临床试验[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(2): 113-118.
- [12] 龙翠英, 王明科, 郑春玲, 等. 丁苯酞胶囊治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(4): 19-21.
- [13] 王杰华, 李国前, 杨小霞, 等. 尤瑞克林对脑缺血再灌注大鼠脑组织中 IGF-1 和 IGF-1R 表达水平的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(2): 338-342, 后插 6.
- [14] 李国前, 王杰华, 杨小霞, 等. 尤瑞克林对缺血再灌注大鼠脑神经生长因子表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(2): 161-163.

(收稿日期: 2016-03-31)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)