

- [6] 申玉静,杨跃进. 肝素诱导的血小板减少症诊断与治疗[J]. 中华心血管病杂志,2009,37(4):381-384.
- [7] LINKINS L A, DANS A L, MOORES L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia;

antithrombotic therapy and prevention of thrombosis,9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest,2012,141(2 Suppl):e495S-530S.

丁苯酞序贯治疗急性脑梗死 50 例

胡琴,李鸣,肖家平,李强

(武汉市第五医院神经内科,武汉 430050)

摘要 目的 探讨丁苯酞序贯治疗对急性脑梗死患者神经功能及认知功能恢复的影响。方法 将武汉市第五医院神经内科 2013 年 3 月-2014 年 7 月收治的 50~75 岁初发急性脑梗死患者 100 例,随机分为对照组和治疗组,各 50 例。在一般治疗基础上,治疗组在急性期接受丁苯酞注射液静脉注射,恢复期继续口服丁苯酞软胶囊。对所有患者进行为期 24 周的随访,使用美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)评估神经功能,简易智力状态检查(MMSE)量表评估整体认知功能。结果 两组患者治疗后 NIHSS 逐渐下降,MMSE 逐渐升高。治疗组的 NIHSS 和 MMSE 改变较对照组更为显著,对照组 NIHSS 评分自发作期到 24 周下降 30%,治疗组下降 44%;对照组 MMSE 评分自发作期到 24 周上升 17%,治疗组升高 32%。结论 丁苯酞序贯疗法有助于加快急性脑梗死患者神经功能和认知功能的恢复。

关键词 丁苯酞;梗死,脑,急性;序贯疗法

中图分类号 R971;R743.33

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)04-0409-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.013

Effect of *Dl*-3-*n*-Butylphthalide Sequential Therapy on Acute Cerebral Infarction: A Report of 50 Cases

HU Qin, LI Ming, XIAO Jiaping, LI Qiang (Department of Neurology, the Fifth Hospital of Wuhan City, Wuhan 430050, China)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of *Dl*-3-*n*-butylphthalide on acute cerebral infarction. **Methods** In Department of Neurology in the Fifth Hospital of Wuhan from March 2013 to June 2014, 100 cases of patients with first onset of acute cerebral infarction were recruited. The participants were divided into 2 groups (control group and treatment group) randomly, with 50 participants in each group. Besides general treatment, the patients of treatment group received intravenous injection of *Dl*-3-*n*-butylphthalide in acute phase and orally took soft capsule of *Dl*-3-*n*-butylphthalide in recovery phase. All the patients were followed up for 24 weeks. Neurological function and general cognition were assessed separately by national institute of health stroke scale (NIHSS), and mini mental state examination (MMSE) was applied to assess overall cognitive function.

Results NIHSS score was gradually decreased and MMSE score was increased in both groups. As compared with the control group, NIHSS score and MMSE score were changed significantly in the treatment group. From first onset to 24 weeks after treatment, NIHSS score was decreased by 30% in the control group and 44% in the treatment group; MMSE score was increased by 17% in the control group and 32% in the treatment group. **Conclusion** Sequential therapy with *Dl*-3-*n*-butylphthalide improves neurological function and general cognition faster and more significant for patients with acute cerebral infarction.

KEY WORDS *Dl*-3-*n*-butylphthalide; Infarction, cerebral, acute; Sequential therapy

急性脑梗死是最为常见的卒中类型,占全部卒中的 60%~80%,如何尽快恢复患者的神经功能,并防止血管性痴呆的发生成为研究热点^[1]。丁苯酞为芹菜籽提取物,活性成分为 *Dl*-3-*n*-丁基苯酞,是我国一类新药,可通过促进血管生长、改善循环、改善氧化应激等多个途径治疗脑血管病^[2-3]。且可改善血管性认知障碍患者的认知功能^[1-2]。体外实验提示,丁苯酞具有改善血管性痴呆和促进血管生成的作用^[4]。影像

学研究发现,*Dl*-3-*n*-丁基苯酞可缩小小鼠的脑梗死面积^[5]。目前许多临床研究证明,丁苯酞治疗急性脑梗死有显著疗效^[6],有助于改善急性脑梗死患者的神经功能^[7-9]及自理能力^[10],明显改善脑梗死后患者的认知功能障碍,延缓患者认知功能下降的速度^[11],并可改善血管性痴呆患者认知进展^[1]。但目前研究中,多数研究仅针对脑梗死某一阶段(如急性期或恢复期)或血管性痴呆阶段进行口服药物研究,而对急性脑梗

死后丁苯酞序贯治疗尚缺乏临床观察。笔者在本研究中拟采用前瞻性随机对照试验,对新发急性脑梗死患者用药,研究丁苯酞对急性脑梗死患者神经功能及认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集武汉市第五医院神经内科2013年3月-2014年7月的急性脑梗死患者共100例,其中男性、女性各50名,年龄45~75岁。入组标准:均符合缺血性卒中的诊断标准,经头颅CT和(或)MRI检查确诊为脑梗死,发病24 h内入院,美国国立卫生研究院卒中量表评分(national institute of health stroke scale,NIHSS)为17分以下,均未行溶栓治疗。排除标准:①并发血液系统疾病、自身免疫疾病如系统性红斑狼疮和干燥综合征、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退、结核病、肿瘤、严重肝肾疾病等各系统严重病变;②发病前2周内曾有严重感染;③过敏体质患者。退出标准:①出现严重不良反应,如严重皮疹、肝肾功能衰竭、过敏性休克等;②出现心脑血管病事件,如心肌梗死、脑出血、脑梗死再发等;③不可预测的突发意外死亡。将100例脑梗死入院患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组各50例。所有研究对象用药均征得患者本人和家属同意,获得我院伦理委员会一致通过,所有患者签署知情同意书。两组患者性别、年龄、血压、血糖、体重指数、血脂、吸烟史、饮酒史、入院时NIHSS评分、白细胞计数等均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between two groups of patients $n = 50$

组别	年龄/ 岁	性别		既往史					
		女	男	糖尿病		高血脂		高血压	
				例	%	例	%	例	%
对照组	64.72 ± 2.7	25	25	15	30.0	7	14.0	42	84.0
治疗组	63.35 ± 4.7	25	25	17	34.0	5	10.0	39	78.0

1.2 治疗方法 脑梗死急性期:急性脑梗死发病14 d(2周)内,入院即日起予治疗组丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业,批准文号:国药准字H20100041,规格:每袋100 mL,含丁苯酞25 mg与氯

化钠0.9 g)100 mL,每天2次,静脉输液,对照组予0.9%氯化钠注射液(华润双鹤药业股份有限公司,批准文号:国药准字H11021192,规格:每袋100 mL)100 mL,每天2次,静脉输液。脑梗死恢复期:急性脑梗死发病后2周至24周。治疗组予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业,批准文号:国药准字H20050299,规格:每粒100 mg)200 mg,每天3次,口服。治疗组及对照组患者均接受常规脑梗死治疗,包括口服阿司匹林100 mg,每天1次和(或)氯吡格雷75 mg,每天1次,抗血小板,他汀类药物降脂稳定斑块治疗。根据患者既往史及实验室检查结果给予患者对症治疗,如降压、降糖等药物疗法,对于同一疾病,两组患者采取相同治疗方法,并保证其相应指标在正常范围内,以排除其他疾病对神经功能及认知的影响。治疗过程中观察药物的不良反应,若患者出现转氨酶高于正常值上限的3倍且治疗无效、可耐受的肌肉症状、肌酸激酶高于正常值上限的5倍、出现新发的脑血管疾病等情况则退出试验。

1.3 观察指标

1.3.1 NIHSS 该量表为15个项目的神经功能检查量表,分数越低神经功能越好,此外基线NIHSS评分可预测急性脑卒中后的长期结局^[12]。于基线期(发病当日)和1,2,12及24周后进行评估。

1.3.2 简易智力状态检查(mini mental state examination,MMSE) 从记忆力、计算力、执行能力、数字广度等方面评估整体认知功能。分值为0~30分,分数越高,代表整体认知功能越好。为避免患者对量表记忆效应,量表评估的间隔时间不宜过短,分别于基线期、12和24周后进行评估。

1.4 不良反应情况 治疗前对两组患者进行血常规,尿常规,便常规,血液生化(肝功能、肾功能、血脂等),心电图进行检查,并在治疗期间定期复查。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0(PASW Statistics version 18.0)版统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3组间年龄等计量资料采用单因素方差分析,性别组成及既往史组成采取卡方检验。分别对NIHSS、MMSE采取治疗(对照组/治疗组)×随访时间(基线期/2周/4周/8周/12周/16周)双因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对神经功能的影响 对NIHSS进行时间及治疗方法双因素方差分析发现,时间主效应显著 $[F_{(1,7)} = 17.879, P < 0.05]$,两组NIHSS评分都随时间发展逐渐下降,且在急性期(1及2周)时最为显著,对照组急

收稿日期 2016-01-28 修回日期 2016-03-25

作者简介 胡琴(1978-),女,湖北武汉人,主治医师,学士,主要从事脑血管病及痴呆等神经内科疾病的临床工作。电话:027-84812530, E-mail:626634207@qq.com。

性期下降了 26.9%,治疗组下降超过 33.4%。对照组在 12 及 24 周出现平台,而治疗组继续下降超过 10.0%。治疗方法主效应显著($P < 0.05$),基线期两组 NIHSS 差异无统计学意义,但治疗组在治疗后 1,2,12 及 24 周 NIHSS 皆较对照组低[($F_{(1,7)} = 19.895, P < 0.05$)],特别是急性期的第 1 周治疗组较对照组多下降了 13.0%。见表 2。

表 2 治疗期间两组神经功能及认知功能改变
Tab.2 Variation of neurological function and cognition in two groups during the treatment 分, $n = 50, \bar{x} \pm s$

组别与时间	MMSE	NHSS
对照组		
基线期	18.32 ± 2.56	24.38 ± 4.62
1 周	—	19.36 ± 3.97 ^{*1}
2 周	—	17.82 ± 0.96 ^{*2}
12 周	19.63 ± 2.17 ^{*2}	17.20 ± 7.19 ^{*2}
24 周	21.36 ± 2.58 ^{*2}	17.12 ± 1.07 ^{*2}
治疗组		
基线期	17.96 ± 3.42	25.26 ± 5.18
1 周	—	17.18 ± 4.35 ^{*1*3}
2 周	—	16.78 ± 1.86 ^{*2*3}
12 周	21.45 ± 3.56 ^{*1*3}	15.92 ± 2.76 ^{*2*4}
24 周	23.64 ± 3.32 ^{*2*4}	14.24 ± 3.21 ^{*2*4}

与本组前一次随访比较, ^{*1} $P < 0.05$, ^{*2} $P < 0.01$; 与对照组比较, ^{*3} $P < 0.05$, ^{*4} $P < 0.01$

Compared with the same group in the last follow-up, ^{*1} $P < 0.05$, ^{*2} $P < 0.01$; compared with control group, ^{*3} $P < 0.05$, ^{*4} $P < 0.01$

2.2 对认知功能的影响 对 MMSE 进行双因素方差分析发现,时间主效应显著[($F_{(1,7)} = 19.322, P < 0.05$)],两组的 MMSE 评分都随时间发展逐渐升高,且治疗组前 12 周自上升幅度(19%)高于后 12 周(10%)。治疗方法主效应显著[($F_{(1,7)} = 21.365, P < 0.05$)],基线期两组 NIHSS 差异无统计学意义,但治疗组在治疗后 12 及 24 周 MMSE 均较对照组升高($P < 0.05$),前 12 周治疗组较对照组上升 8.5%,后 12 周治疗组较对照组上升超过 9.6%。24 周时两组差异有统计学意义。见表 2。

2.3 不良反应情况 对照组及治疗组中各有 2 例及 3 例患者出现一过性转氨酶轻度升高,对其进行保护肝功能治疗后,转氨酶逐渐下降,治疗后 3~4 周转氨酶恢复正常。其他患者未见明显不良反应。无患者因不良反应退出。

3 讨论

急性脑梗死,即急性缺血性脑卒中,临床治疗中,强调早期诊断、早期治疗、早期康复、防止复发,旨在尽快恢复患者的神经功能,在维护生命体征、抗血小板、降脂、抗粥样硬化及改善循环等常规治疗基础上,药物神经保护治疗被列入指南规范诊疗的一步。

临床研究发现,一方面,丁苯酞可改善缺血性脑卒中患者的预后,并有利于改善血管性痴呆患者的认知功能^[1]。但现有研究多仅针对脑梗死急性期或陈旧性脑梗死,而尚缺乏丁苯酞在脑梗死急性期及恢复期系统用药的研究。本研究采取丁苯酞序贯治疗,比较丁苯酞对急性脑梗死神经功能及认知功能影响。研究结果显示,丁苯酞可在急性期和恢复期有效改善肢体运动、躯体感觉、语言等神经功能及整体认知功能。动物研究发现,丁苯酞可通过改善氧化应激微环境和细胞生存综合治疗脑梗死^[2]。Dl-3-*n*-丁基苯酞可降低 caspase-9 及 caspase-3,同时减少线粒体释放细胞凋亡诱导因子^[13]。另外 Dl-3-*n*-丁基苯酞可抑制 cPLA2 介导的 TXA2 和磷酸二酯酶合成,从而抑制血小板激活^[14],可增加生长因子的表达。以上途径可解释丁苯酞对急性脑梗死的治疗作用。

本研究结果显示,在临床急性脑梗死患者治疗中,可通过急性期尽早的、系统的采取丁苯酞治疗,以达到快速恢复神经功能和改善认知治疗目的。但本研究也存在缺陷,如未将丁苯酞序贯治疗与仅急性期或仅恢复期丁苯酞治疗相对比,以对比序贯治疗与非序贯治疗的疗效。接下来的研究中将加以补充。此外,未来研究将于 24 周予部分对照组患者加用丁苯酞治疗,以对比研究丁苯酞序贯治疗与丁苯酞恢复期治疗的差异,对临床指导用药具有辅助治疗意义。

参考文献

[1] JIA J, WEI C, LIANG J, 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(2): 89-99.

[2] SUN B, FENG M, TIAN X, et al. Dl-3-*n*-butylphthalide protects rat bone marrow stem cells against hydrogen peroxide-induced cell death through antioxidation and activation of PI3K-Akt pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 516(2): 247-252.

[3] 刘小光,冯亦璞. 丁基苯酞对局部脑缺血大鼠行为和病理改变的保护作用[J]. *药学报*, 1995, 30(12): 896-903.

- [4] ZHANG L, LU L, CHAN W M, et al. Effects of *Dl-3-n*-butylphthalide on vascular dementia and angiogenesis[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(5): 911–919.
- [5] ZHANG L, YU W H, WANG Y X, 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.
- [6] 李淑敏, 范铁平, 王翠. 丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(8): 24–25.
- [7] 王德任, 刘鸣, 吴波, 等. 丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照试验的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(2): 189–195.
- [8] 赵爱社, 任丽青, 麻春林. 依达拉奉联合丁苯酞治疗脑梗死疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2009, 3(21): 18–19.
- [9] 汪国胜, 刘彬, 钟平. 丁苯酞对后循环脑梗塞患者 NIHSS 评分 mRS 评分及 Barthel 指数的影响[J]. *医药导报*, 2015, 34(9): 1189–1191.
- [10] 徐长水, 徐军, 臧卫周, 等. 丁苯酞胶囊治疗急性缺血性脑卒中[J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(7): 508–511.
- [11] 李自如, 高彩云, 袁军. 丁苯酞治疗血管性认知功能障碍患者的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(3): 606–607, 608.
- [12] ADAMS H J, DAVIS P H, LEIRA E C, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (TOAST)[J]. *Neurology*, 1999, 53(1): 126–131.
- [13] 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(4): 216–226.
- [14] YE J, ZHAI L, ZHANG S, et al. *Dl-3-n*-butylphthalide inhibits platelet activation via inhibition of cPLA2-mediated TXA2 synthesis and phosphodiesterase[J]. *Platelets*, 2015, 26(8): 736–744.

2017 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班通知

由中国药理学学会主办、《医药导报》编辑部承办的 2017 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班【国家级继续医学教育学分 10 分[项目编号 2017–13–01–141(国)医院药学的发展与挑战]】有关事宜通知如下。

一、主论坛(专题讲座)

1. 医疗质量管理与临床药学责任(曾繁典教授, 华中科技大学同济医学院); 2. 仿制药一致性评价的问题分析与药物晶型研究(杜冠华教授/理事长, 中国协和医科大学药物研究所/中国药理学学会); 3. 从中国药品大数据看医改的得与失(胡欣教授/主任药师, 北京医院); 4. 重点监控品种临床合理应用评价与监管体系的建立与实施(文爱东教授/主任药师, 第四军医大学西京医院); 5. 大数据时代临床药学面临的机遇与挑战(赵杰教授/主任药师, 郑州大学第一附属医院); 6. 临床药师培训的历程与发展(杜光教授/主任药师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院); 7. 邀请国家卫生计生委有关专家围绕深化公立医院改革, 加快医院药学发展为主题进行讲解, 题目待定; 8. 邀请中国科学院文献情报中心有关专家围绕精准检索医药专业文献技巧为主题进行讲解与讨论, 题目待定(本专题报告旨在提高医药工作者信息分析和利用能力)。

二、会务费

1. 会务费: 700 元/人。2. 会务费用于会议资料和讲座等。食宿由组委会统一安排, 费用自理。

三、时间与地点

1. 会议时间: 2017 年 5 月 26–29 日, 5 月 26 日全天报到, 5 月 27–28 日开会, 5 月 29 日离会。2. 会议地点: 江苏省泰州市高港区扬子江南路 6 号扬子江药业集团海燕大酒店(简称海燕大酒店), 标准间, 预计每人每天约 150 元。联系人: 许经理, 电话: 0523-86961999, 86978585。

四、报名

《医药导报》编辑部: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部; 邮编: 430030; 电话: 027-83663559, 83643083; E-mail: ydybxy@163.com; 联系人: 谢裕。