

# 丁苯酞注射液联合阿托伐他汀强化治疗急性脑梗死的临床研究\*

栾松, 黄晓勇, 刘娟, 李浩东, 范永新, 刘猛, 朱月敏 (北京 301 总医院合作医院涿州市医院, 河北保定 072750)

**【摘要】目的** 探讨丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及其安全性。**方法** 将该院 84 例急性脑梗死患者分为对照组和治疗组, 各 42 例, 疗程 14 d。所有患者均给予拜阿司匹林 100 mg/d、阿托伐他汀钙 80 mg/d 口服, 银杏达莫 20 mL/d 静脉点滴。治疗组再给予丁苯酞注射液 50 mg/d 静脉点滴。对 2 组患者治疗前和治疗第 14 天进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、日常生活活动能力量表(Barthel)评分及安全性评价。**结果** 治疗组患者治疗 14 d 后采用 NIHSS 评分、Barthel 评分, 与治疗前比较明显改善(7.6, 10.8; 65.71, 50.14), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组患者总有效率(29.63%)与对照组(58.26%)比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组患者出现 1 例丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)轻度升高, 随访观察 1 个月后恢复正常。不良反应发生率低(0.25%)。**结论** 丁苯酞注射液治疗对急性前循环脑梗死有较好的临床作用, 尽早使用临床价值更大。

**【关键词】** 丁苯酞注射液; 脑梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 日常生活活动能力量表评分

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)12-1670-02

**Clinical analysis about butylphthalide and sodium chloride injection combined with atorvastatin on acute cerebral infarction\*** LUAN Song, HUANG Xiao-yong, Liu Juan, LI Hao-dong, FAN Yong-xin, LIU Meng, ZHU Yue-min (Department of Neurology, Zhuozhou Hospital Cooperative to Beijing 301 General Hospital, Baoding, Hebei 072750, China)

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy and safety of butylphthalide and sodium chloride injection in acute cerebral infarction. **Methods** 84 cases of acute cerebral infarction were divided into two groups. The efficacy and safety of patients were compared in therapy group ( $n=42$ ) and control group ( $n=42$ ) of period of treatment for 14 days. All patients were given oral drugs (Aspirin 100 mg/day, atorvastatin 80 mg/day) and Ginkgo leaf extract and Dipyridamole injection (20 ml/day). Therapy group also were given butylphthalide and sodium chloride injection. NIHSS, Barthel scale and safe indexes in two groups were analyzed. **Results** Two groups were no statistic difference with patient feature, disease history and first scales. The total clinical efficacy scale in therapy and control were 7.6 and 10.8, 65.71 and 50.14. There were statistic difference in two groups ( $P < 0.05$ ). Total efficacy were obvious statistic difference (29.63%, 58.26%,  $P < 0.05$ ). Transaminase had mild high in 1 case with normal recovery after one follow-up month. Adverse reactions was low (2.5%). **Conclusion** The therapy with butylphthalide and sodium chloride injection was effective and safe to acute cerebral infarction.

**【Key words】** butylphthalide; cerebral infarction; NIHSS score; Barthel score

脑卒中发病率逐年增加, 是人类第 3 位疾病病死原因, 仅次于心脏病和癌症<sup>[1]</sup>。卒中 60% 为脑梗死, 是脑卒中致残、致死主要原因。因此在脑梗死急性期应尽早采用有效的治疗手段改善脑功能障碍, 可极大降低致残致死率。丁苯酞注射液是我国自主研发的一类新药, IV 期临床试验结果提示对脑梗死患者的治疗作用较好, 但目前关于此药物的研究报道不多, 现观察丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效和不良反应。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 该院神经内科 2010 年 11 月至 2011 年 11 月收治的 84 例急性脑梗死患者, 男 46 例, 女 38 例, 年龄 55~78 岁, 平均年龄(63.25±3.2)岁。将患者随机分成对照组和治疗组, 各 40 例。入选标准: 符合 1995 年全国第 4 次脑血管病学

术会议制定的《各类脑血管疾病诊断要点》, 并经脑 CT 或 MRI 证实为急性脑梗死, 发病 48 h 内的患者。排除标准: 严重心、肝、肺、肾功能损害, 病窦综合征、心动过缓, 凝血功能障碍或血小板减少症( $< 100 \times 10^9 / L$ ), 出血性卒中以及恶性肿瘤患者。

**1.2 方法** 所有患者均给予阿司匹林肠溶片(拜阿斯匹林) 100 mg/d 口服, 阿托伐他汀钙片(立普妥) 80 mg/d 口服, 银杏达莫注射液 20 mL/d 静脉点滴(湖北民康制药有限公司生产, 批号: 42022863)。治疗组再给予丁苯酞注射液 25 mg (100 mL, 石家庄石药集团恩必普药业有限公司生产, 批号: 20100041), 每日 2 次静脉点滴, 疗程 14 d。所有患者治疗期间不再使用其他调脂和改善脑循环药物。治疗前和治疗 14d 后均进行血脂、血糖(包括餐后 2 h 血糖)、肝功能、心肌酶学、凝血功能以及血、尿、便常规, 颈动脉彩超、心电图、头颅影像学

\* 基金项目: 河北省科技支撑计划项目(20130687)。

作者简介: 栾松, 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事脑血管病、神经电生理研究。

检查。

**1.3 疗效评价** 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH-SS), A 表; 日常生活活动力量表(Barthel), B 表, 评价 2 组患者输注丁苯酞注射液之前以及输注 14 d 后的疗效。疗效评定 = (A1 - A14) / A1 × 100%, 基本痊愈: 0% ~ 9%, 显著进步: 10% ~ 54%, 进步: 55% ~ 82%, 无变化: 83% ~ 99% 恶化: > 100%。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析, 计数资料使用  $\chi^2$  检验, 计量资料应用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统

计学意义。

**2 结 果**

**2.1 2 组患者一般资料结果比较** 2 组患者的性别、年龄、病史等一般资料比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 具有可比性。平均发病时间 29 h, 最短发病时间为 6 h。见表 1。

**2.2 2 组患者实验室各指标检测结果比较** 对 2 组患者治疗前后的各指标进行检测, 治疗后比治疗前有明显改善, 治疗组患者比对照组患者有明显改善, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料结果比较

组别	例数 ( <i>n</i> )	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别比 (女/男, <i>n</i> / <i>n</i> )	高血压 ( <i>n</i> )	糖尿病 ( <i>n</i> )	冠心病 ( <i>n</i> )	高脂血症 ( <i>n</i> )	卒中史 ( <i>n</i> )	吸烟 ( <i>n</i> )	饮酒吸烟 ( <i>n</i> )
治疗组	42	63.5 ± 6.8	9/12	30	12	8	26	4	22	10
对照组	42	62.3 ± 7.1	10/11	26	14	6	24	4	20	12

表 2 2 组患者治疗前后实验室各指标检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	低密度脂蛋白(mmol/L)	空腹血糖(mmol/L)	餐后 2 h 血糖(mmol/L)	纤维蛋白原(g/L)	血小板计数( $\times 10^9/L$ )
治疗组	治疗前	3.58 ± 0.23	5.74 ± 0.41	8.02 ± 0.51	3.98 ± 0.12	276.29 ± 8.14
	治疗后	2.75 ± 0.45	4.70 ± 0.35	7.30 ± 0.61	3.56 ± 0.15	210.16 ± 7.56
对照组	治疗前	3.61 ± 0.54	5.82 ± 0.62	7.95 ± 0.58	3.76 ± 0.21	254.31 ± 8.21
	治疗后	3.10 ± 0.40	5.10 ± 0.54	7.10 ± 0.48	3.45 ± 0.11	221.38 ± 7.84

**2.3 2 组患者超声学及影像学检查结果比较** 所有患者均进行颈动脉及头颅核磁共振检查, 单纯颈动脉内膜增厚(≥0.09 cm) 1 例, 合并颈内动脉系统斑块形成 8 例, 其中不稳定型斑块(低回声斑块) 4 例。基底节区梗死 6 例, 脑叶梗死 3 例, 其中额叶 2 例, 颞叶 1 例。颅内外动脉硬化 9 例, 其中大脑中动脉狭窄 4 例, 颈内动脉狭窄 1 例, 椎动脉狭窄 2 例, 大脑后动脉狭窄 3 例(狭窄率均小于 50%)。

**2.4 2 组患者量表评分结果及安全性评估结果比较** 治疗组患者脱落 2 例, 最终完成 40 例。所有患者均为前循环脑梗死, 病理基础为大动脉粥样硬化, 颅内外动脉狭窄率均未大于 50%, 提示轻中度前循环脑梗死可能是丁苯酞注射液的适应证<sup>[2]</sup>。治疗组患者低密度脂蛋白及空腹血糖治疗后均较对照组降低, 治疗组总有效率显著改善, 与对照组比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。治疗组患者出现 1 例丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)轻度增高, 患者无不适表现, 随访 1 个月后恢复正常。见表 3。

表 3 2 组患者量表评分结果以及安全性评估(分)

组别	时间	NIHSS 评分	Barthel 指数评分	不良反应	疗效评价
治疗组	治疗前	10.8	50.14		29.63% (显著进步)
	治疗后	7.6	65.71	ALT、AST 增高 1 例	
对照组	治疗前	9.7	49.38		58.26% (进步)
	治疗后	8.4	55.48		

**3 讨 论**

丁苯酞胶囊的临床有效性已经得到广泛认可, 但是急性脑

梗死患者发病早期在服药困难情况下, 丁苯酞剂能很好地解决该问题, 并进一步提高药物的有效性<sup>[3]</sup>。丁苯酞注射液是国家一类新药, 主要成分为丁基苯酞, 化学名称: 消旋-3-正丁基苯酞, 其药理研究显示, 丁苯酞能抑制花生四烯酸代谢, 减轻由此引起的病理改变: 清除自由基, 抑制血小板聚集, 脑血管痉挛, 使神经功能得到修复<sup>[4]</sup>。动物实验研究报告, 丁苯酞改善急性脑梗死早期神经功能缺损, 抑制神经细胞凋亡, 增加脑血管侧枝循环, 修复脑线粒体损伤, 从而明显缩小局部脑缺血的梗死面积<sup>[5-6]</sup>。因此丁苯酞注射液可阻断缺血性卒中所致脑损伤的多个病理环节, 具有较强的抗脑缺血作用, 减轻脑水肿, 改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量, 并具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集作用。

本研究选取发病 48 h 以内的脑梗死患者进行研究, 治疗 14 d 后结果表明, 治疗组患者的 NIHSS 及 Barthel 评分有明显改善, 治疗组总有效率明显优于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。提示丁苯酞注射液在改善脑循环方面强于传统的中药制剂, 并能降低致残率, 可能与该药能阻断脑梗死多个损伤病理环节有关。本研究还对 2 组患者的多项血液指标进行对比分析, 结果显示治疗组患者血糖和血脂指标治疗后较对照组有所下降, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 可能与丁苯酞改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环有关。

综上所述, 丁苯酞注射液临床疗效明确, 能明显改善脑梗死患者预后, 不良反应少, 可作为治疗前循环脑梗死急性期的一线用药。联合阿托伐他汀强化未增加不良反应发生率, 治疗效果更佳。

**参考文献**

[1] 王维治, 罗祖明. 神经病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 134. (下转第 1675 页)

- population screening[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(5): 517-522.
- [3] Michelson AM, Orkin SH. Boundaries of gene conversion within the duplicated human alpha-globin genes. Concerted evolution by segmental recombination[J]. *J Biol Chem*, 1983, 258(24): 15245-15254.
- [4] Xiong F, Sun M, Zhang X, et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of Southern China[J]. *Clin Genet*, 2010, 78(2): 139-148.
- [5] Zesong L, Ruijun G, Wen Z. Rapid detection of deletional alpha-thalassemia by an oligonucleotide microarray[J]. *Am J Hematol*, 2005, 80(4): 306-308.
- [6] Jia SQ, Li J, Mo QH, et al. Alpha thalassaemia as a result of a novel 11.1 kb deletion eliminating both of the duplicated alpha globin genes[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(2): 164-167.
- [7] Wei XF, Shang X, He DQ, et al. Molecular characterization of a novel 27.6kb deletion causing alpha(+) thalassaemia in a Chinese family[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(1): 17-22.
- [8] Chen W, Zhang X, Shang X, et al. The molecular basis of beta-thalassaemia intermedia in southern China: genotypic heterogeneity and phenotypic diversity [J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11(34): 31-35.
- [9] Wang W, Ma ES, Chan AY, et al. Single-tube multiplex-PCR screen for anti-3.7 and anti-4.2 alpha-globin gene triplications[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(10): 1679-1682.
- [10] Beris P, Solenthaler M, Deutsch S, et al. Severe inclusion body beta-thalassaemia with haemolysis in a patient double heterozygous for beta(0)-thalassaemia and quadruplicated alpha-globin gene arrangement of the anti-4.2 type [J]. *Br J Haematol*, 1999, 105(4): 1074-1080.
- [11] Gu YC, Landman H, Huisman TH. Two different quadruplicated alpha globin gene arrangements [J]. *Br J Haematol*, 1987, 66(2): 245-250.
- [12] Fisher CA, Premawardhena A, de Silva S, et al. The molecular basis for the thalassaemias in Sri Lanka[J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(4): 662-671.
- [13] Law HY, Luo HY, Wang W, et al. Determining the cause of patchwork HBA1 and HBA2 genes: recurrent gene conversion or crossing over fixation events[J]. *Haematologica*, 2006, 91(3): 297-302.
- [14] Wang W, Chan AY, Chan LC, et al. Unusual rearrangement of the alpha-globin gene cluster containing both the alpha3.7 and alpha alphaalphaanti-4.2 crossover junctions: clinical diagnostic implications and possible mechanisms[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(11): 2167-2170.
- [15] Li Z, Cai S, Rong K, et al. The first compound heterozygosity for HKalpha alpha allele and Southeast Asian deletion allele[J]. *Clin Bio Chem*, 2007, 40(5/6): 407-410.
- [16] Chong SS, Boehm CD, Cutting GR, et al. Simplified multiplex-PCR diagnosis of common southeast asian deletional determinants of alpha-thalassaemia[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(10): 1692-1695.
- [17] 李莉艳, 李强, 宋兰林, 等. MCV、MCH 和血红蛋白 A2 检测在地中海贫血筛查中的价值[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(2): 96-100.
- [18] Shang X, Li Q, Cai R, et al. Molecular characterization and clinical presentation of HKalpha alpha and anti-HKalpha alpha alleles in southern Chinese subjects[J]. *Clin Genet*, 2013, 83(5): 472-476.
- [19] 荣卡彬, 张绪超, 陈志红, 等.  $\alpha$  地中海贫血 HK $\alpha\alpha$ /--SEA 杂合型的产前诊断及家系分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(11): 1266-1269.
- [20] 黄海龙, 林娜, 李英, 等. 产前诊断罕见 HK $\alpha\alpha$  复合东南亚缺失型  $\alpha$  地中海贫血一例[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(7): 488-490.
- [21] Pan HF, Long GF, Li Q, et al. Current status of thalassaemia in minority populations in Guangxi, China [J]. *Clin Genet*, 2007, 71(5): 419-426.

(收稿日期: 2014-12-20 修回日期: 2015-02-15)

(上接第 1671 页)

- [2] Lloyd JD. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 121(45): 2246-2249.
- [3] Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, et al. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42(6): 1638-1643.
- [4] 崔丽英, 李舜伟, 张微微, 等. 消旋-3-正丁基苯酞软胶囊与阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲双模拟对照研究[J]. *中华神经内科学杂志*, 2008, 41(9): 727-730.
- [5] Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, et al. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20(3): 239-244.
- [6] 崔丽英, 李舜伟, 吕传真, 等. 恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性卒中的多中心开放临床研究[J]. *中国脑血管病杂志*, 2005, 21(3): 218-224.

(收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2015-02-10)