

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.021

丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者神经功能、脑血流灌注及外周血 UCH-L1、sICAM-1 水平的影响

王秋菊

郑州市第九人民医院神经内科一病区, 河南郑州 450002

摘要:目的 研究丁苯酞对急性缺血性脑卒中(ACIS)患者神经功能、脑血流灌注及外周血泛素羧基末端水解酶-1(UCH-L1)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)水平的影响。方法 将 2019 年 6 月至 2020 年 5 月该院收治的 70 例 ACIS 患者纳入研究,按照随机数字表法分为研究组(予 ACIS 常规治疗联合丁苯酞治疗)和对照组(予 ACIS 常规治疗),各 35 例。比较两组治疗效果,比较两组治疗前及治疗 2 周后神经功能[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分]、认知功能[蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分]、脑血流灌注指标[局部血容量(rCBV)、局部血流量(rCBF)]、疾病相关因子(UCH-L1、sICAM-1)水平。结果 治疗 2 周后,两组有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 2 周后,研究组 NIHSS 评分明显低于治疗前及对照组,MoCA 各项评分明显高于治疗前及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 2 周后,研究组 rCBV、rCBF 明显高于治疗前及对照组,UCH-L1、sICAM-1 水平明显低于治疗前及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 丁苯酞联合常规疗法治疗 ACIS 具有良好的疗效,能够有效改善 ACIS 患者神经功能、认知功能及脑血流灌注。

关键词:丁苯酞; 急性缺血性脑卒中; 神经功能; 脑血流灌注; 泛素羧基末端水解酶-1; 可溶性细胞间黏附分子 1

中图分类号:R743.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)02-0216-04

Effects of butylphthalide on neurological function, cerebral blood perfusion and peripheral blood UCH-L1 and sICAM-1 levels in patients with acute ischemic stroke

WANG Qiuju

Department of Neurology First Ward, Zhengzhou Ninth People's Hospital,
Zhengzhou, Henan 450002, China

Abstract: **Objective** To study the effects of butylphthalide on neurological function, cerebral blood perfusion and peripheral blood ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-1 (UCH-L1) and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) levels in patients with acute ischemic stroke (ACIS). **Methods** A total of 70 ACIS patients admitted to this hospital from June 2019 to May 2020 were included in the study, and they were divided into the study group (conventional ACIS treatment combined with butylphthalide treatment) and the control group (conventional ACIS treatment) according to the random number table method, 35 cases in each group. Compared the treatment effects between the two groups, compared the neurological function [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score], cognitive function [Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score], brain blood perfusion indicators [local blood volume (rCBV), local blood flow (rCBF)], disease-related factors (UCH-L1, sICAM-1) levels before treatment and after 2 weeks of treatment between the two groups. **Results** After 2 weeks of treatment, the effective rate of the two groups was compared, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). After 2 weeks of treatment, the NIHSS score in study group was significantly lower than that before treatment and in control group, and each score of MoCA was significantly higher than those before treatment and in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After 2 weeks of treatment, rCBV and rCBF in study group were significantly higher than those before treatment and in control group, UCH-L1 and sICAM-1 levels were significantly lower than those before treatment and in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with conventional therapy has a good effect in the treatment of ACIS, which can effectively improve the neurological, cognitive functions and cerebral blood perfusion of patients with ACIS.

Key words: butylphthalide; acute ischemic stroke; neurological function; cerebral blood perfusion;

作者简介:王秋菊,女,主治医师,主要从事癫痫、脑血管病的临床研究。

本文引用格式:王秋菊. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者神经功能、脑血流灌注及外周血 UCH-L1、sICAM-1 水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 216-219.

ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-1; soluble intercellular adhesion molecule 1

急性缺血性脑卒中(ACIS)是老年人常见的急性脑血管疾病,该病起病急、致残率及病死率均较高^[1]。目前临床治疗 ACIS 主要采取抗血小板聚集、促进微循环、保护脑神经等方法,缺乏特效药物,对患者神经功能及脑血流灌注的改善程度有限。丁苯酞是我国自主研发的一种新型脑保护剂,能够增加缺血区域脑血流灌注量,改善进展性缺血性脑卒中患者的预后^[2]。有研究显示,泛素羧基末端水解酶-1(UCH-L1)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)均与 ACIS 的发生、发展密切相关^[3]。本研究应用丁苯酞治疗 ACIS,探讨其在改善 ACIS 患者神经功能及脑血流灌注方面的效果,以及对患者 UCH-L1、sICAM-1 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 6 月至 2020 年 5 月本院收治的 70 例 ACIS 患者纳入研究,按照随机数字表法分为研究组和对照组,各 35 例。研究组中男 19 例,女 16 例;年龄 47~73 岁,平均(62.46±5.65)岁;病灶部位:基底节区 15 例,脑叶 9 例,脑干 4 例,多发性病灶 7 例。对照组中男 21 例,女 14 例;年龄 44~71 岁,平均(61.62±5.81)岁;病灶部位:基底节区 17 例,脑叶 8 例,脑干 5 例,多发性病灶 5 例。两组性别、年龄、病灶部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[4]中相关诊断标准者;既往无 ACIS 病史者;起病 24 h 内入院者。排除标准:合并肝、肾、心等重要脏器、内分泌及造血系统严重疾病或功能不全者;合并恶性肿瘤者;合并脑外伤,既往有脑出血病史者;合并颅内血管畸形者;精神障碍、认知障碍或语言功能减退无法完成调查问卷者;过敏体质,对多种药物过敏者。患者自愿加入本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均给予 ACIS 临床常规治疗,包括抗血小板、补液,纠正水、电解质紊乱,降低颅内压、调节血脂、稳定斑块等。研究组在此基础上给予静脉滴注丁苯酞注射液(石药集团恩必普药业有限公司,规格:0.1 g/100 mL,国药准字:H20050299),每次 100 mL,1 d 2 次,治疗 2 周。

1.2.2 检测方法 治疗前及治疗 2 周后检测脑血流灌注相关指标,选用 320 排 CT 进行全脑检查,测定局部血容量(rCBV)、局部血流量(rCBF)。治疗前及治疗 2 周后检测疾病相关因子,取患者晨起空腹静脉血 3 mL,离心后留取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 UCH-L1、sICAM-1 水平。

1.3 评估标准

1.3.1 疗效评估标准 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[4]相关标准进行评价,基本痊愈:神

经功能缺损评分减少 $\geq 90\%$,病残程度 0 级,临床症状及体征基本恢复;显著进步:神经功能缺损评分减少 $45\%\sim<90\%$,病残程度 1~3 级,临床症状及体征减轻;进步:神经功能缺损评分减少 $18\%\sim<45\%$,临床症状及体征有所减轻;无变化:神经功能缺损评分减少 $<18\%$,临床症状及体征无显著变化;恶化:神经功能缺损评分增加。有效率=(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 神经功能评估 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]进行评估,该量表包括 11 个条目,共 15 项,总分 42 分,分数越高表示神经功能越差。

1.3.3 认知功能评估 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[6]进行评估,该量表包括视空间功能、定向力、命名、选项、注意力、抽象能力、语言共 7 项认知功能情况,总分 30 分,分数越高表示认知功能越好。

1.4 观察指标 比较两组治疗效果;比较两组治疗前及治疗 2 周后 NIHSS 评分、MoCA 评分、rCBV、rCBF、UCH-L1、sICAM-1 水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 治疗 2 周后,两组有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗效果比较

分组	n	治疗效果[n(%)]				有效率 (%)
		基本痊愈	显著进步	进步	无变化	
研究组	35	5(14.29)	9(25.71)	13(37.14)	8(22.86)	77.14
对照组	35	1(2.86)	6(17.14)	14(40.00)	14(40.00)	60.00
Z/χ^2			2.072			2.386
P			0.038			0.122

2.2 两组神经功能比较 治疗 2 周后,研究组 NIHSS 评分明显低于治疗前及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组认知功能比较 治疗 2 周后,研究组 MoCA 各项评分明显高于治疗前及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗 2 周后	t	P
研究组	35	8.32±2.06	4.54±1.08	14.244	<0.001
对照组	35	8.14±2.11	5.12±1.23	10.699	<0.001
t		0.361	2.096		
P		0.719	0.040		

表 3 两组 MoCA 各项评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	视空间功能		定向力		命名	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
研究组	35	2.92±1.21	4.85±1.08*	1.96±0.34	5.15±0.59*	1.33±0.54	2.76±0.35*
对照组	35	2.88±1.29	3.60±0.93*	2.03±0.31	4.42±0.60*	1.27±0.58	2.30±0.43*
t		0.134	4.804	0.900	4.752	0.448	4.544
P		0.894	<0.001	0.371	<0.001	0.656	<0.001

组别	n	选项		注意力		抽象能力		语言	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
研究组	35	2.28±0.34	4.48±0.35*	2.54±0.32	5.20±0.39*	0.44±0.15	1.71±0.48*	1.13±0.25	2.68±0.40*
对照组	35	2.34±0.40	3.85±0.44*	2.59±0.35	4.70±0.33*	0.46±0.14	1.37±0.45*	1.10±0.26	2.12±0.42*
t		0.676	6.137	0.624	5.361	0.577	2.830	0.492	5.288
P		0.501	<0.001	0.535	<0.001	0.566	0.006	0.624	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组脑血流灌注比较 治疗 2 周后,研究组 rCBV、rCBF 明显高于治疗前及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组 UCH-L1、sICAM-1 水平比较 治疗 2 周后,研究组 UCH-L1、sICAM-1 水平明显低于治疗前及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 4 两组 rCBV、rCBF 比较($\bar{x} \pm s$, mL/(100 g·min))

指标	n	rCBV		rCBF	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
研究组	35	30.25±6.19	36.30±6.22*	2.47±0.60	2.86±0.62*
对照组	35	29.78±6.20	33.53±5.17*	2.44±0.63	2.50±0.58
t		0.317	2.026	0.204	2.509
P		0.752	0.047	0.839	0.015

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表 5 两组 UCH-L1、sICAM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

指标	n	UCH-L1		sICAM-1	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
研究组	35	0.98±0.08	0.43±0.07*	412.69±66.91	350.62±53.87*
对照组	35	1.01±0.09	0.70±0.11*	413.06±64.84	381.25±64.26*
t		1.474	11.342	0.023	2.161
P		0.145	<0.001	0.981	0.034

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

ACIS 是发生率较高的脑血管疾病,会引起各类感觉障碍及神经功能缺损症状,影响患者生活质量,严重者甚至死亡。目前,临床认为早期重建脑组织血运是 ACIS 的主要治疗原则,虽然急诊溶栓能够迅速恢复患者脑组织血运,但其具有严格的适应证及治疗时机要求,实际临床应用时限制因素较多,而常规药物治疗无法恢复缺血区域血流,因此探寻能够改善 ACIS 患者脑组织再灌注的治疗药物是目前临床研究的重点。

丁苯酞主要成分为消旋体-3-正丁基苯酞,其功效为抗氧自由基,活化脑部缺血部位的血液循环,抑制

细胞内钙超载及抗炎、抗血小板聚集等,可缩小 ACIS 病灶面积,保护脑组织^[7]。本研究中,研究组与对照组的临床治疗有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),分析出现该结果可能是由于样本量较少,未能体现出疗效间的差异。治疗 2 周后,研究组 NIHSS 评分明显低于治疗前及对照组,MoCA 各项评分明显高于治疗前和对照组,提示在常规治疗的基础上联合丁苯酞治疗能够有效改善 ACIS 患者神经功能及认知功能。卓文燕等^[8]的研究结果显示,丁苯酞能够有效降低老年缺血性脑卒中患者 NIHSS 评分,改善神经功能,与本研究结果一致。分析其原因,丁苯酞为直接通过血脑屏障发挥保护患者神经细胞、恢复神经功

能的药物,其药理研究显示,丁苯酞能够改善细胞内线粒体的生理功能,促进内皮细胞释放一氧化氮及前列环素,抑制谷氨酸的释放,降低细胞内钙离子及花生四烯酸的水平,同时抑制有害氧自由基分子对机体造成的损害作用,增强抗氧化酶活性,进而抗脑组织缺血,挽救病灶部位受损的神经细胞,改善神经功能缺损程度^[9]。氧自由基可破坏细胞膜通透性、流动性及完整性,导致细胞膜损伤,造成局部脑组织损伤,进而使患者出现认知障碍^[10]。丁苯酞可通过清除氧自由基来缓解脑组织缺血缺氧损伤,改善患者认知功能。

本研究中,治疗 2 周后,研究组血流灌注指标 rCBV、rCBF 明显高于治疗前及对照组。究其原因,丁苯酞通过促进一氧化氮的释放来改善血管内皮的舒张功能及收缩功能,有效开放侧支循环,增加病灶部位血流量;并且通过抗炎反应、抑制脑神经细胞凋亡、抗机体内氧自由基等机制来延长脑神经细胞的生存时间,为侧支循环开放及缺血病灶部位的血流恢复争取时间。UCH-L1 是分布于神经元中的一种小分子蛋白,局部脑组织受损时,损伤的神经元会释放 UCH-L1,其透过细胞膜及血脑屏障进入血液,使机体血液中的 UCH-L1 水平增高,因此 UCH-L1 水平能够反映 ACIS 的病情严重程度。UCH-L1 的表达异常与多种脑病的发生密切相关。sICAM-1 是与脑缺血再灌注损伤有密切联系的黏附分子,正常情况下机体中其水平较低,当受到炎症刺激时其水平明显升高,且能够参与组织损伤过程。有研究显示,sICAM-1 能够损伤内皮细胞及血脑屏障,进而影响神经功能^[11]。本研究中,治疗 2 周后,研究组 UCH-L1、sICAM-1 水平明显低于治疗前及对照组,这可能是丁苯酞改善 ACIS 患者神经功能的机制之一,其与丁苯酞的抗炎作用、脑组织保护作用有一定联系。

综上所述,丁苯酞联合常规疗法可有效治疗 ACIS,改善患者神经功能、认知功能及脑血流灌注,上述作用可能是通过降低 UCH-L1 及 sICAM-1 水平来实现的。

参考文献

- [1] 朱好春,葛哈明,赵航. 重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓联合神经介入治疗对急性轻型缺血性脑卒中老年患者的临床效果[J]. 中国临床实用医学,2020,11(4):52-54.
- [2] 李茜,李永秋,张冬森,等. 丁苯酞注射液预处理对超早期急性脑梗死患者静脉溶栓预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2017,24(5):519-522.
- [3] 卢先富,麦用军,阳洪,等. 动脉内溶栓联合高压氧对重症缺血性脑卒中患者血清 CGRP、sICAM-1 水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(2):70-74.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [5] 谈颂,常思远,宋波,等. 早期改良美国国立卫生研究院卒中量表评分对缺血性卒中预后的预测作用[J]. 中华神经科杂志,2012,45(3):154-157.
- [6] 王兆平,王莹峰,刘洁一,等. 蒙特利尔认知评估量表在非痴呆性血管性认知功能障碍患者应用价值研究[J]. 蚌埠医学院学报,2015,40(11):1492-1495.
- [7] 王洪志,张静波,于远军. 丁苯酞联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者血清 NSE、S100 β 水平的影响[J]. 卒中与神经疾病,2017,24(6):530-533.
- [8] 卓文燕,朱培培,周强,等. 丁苯酞软胶囊改善老年缺血性脑卒中中远期预后的疗效[J]. 中国老年学杂志,2017,37(24):6083-6086.
- [9] 张勇,卜春晓,程敬亮,等. 丁苯酞对缺血脑组织 RGMa 表达及轴索损伤的影响[J]. 放射学实践,2017,32(10):1018-1021.
- [10] 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.
- [11] 郭子华. 益气活血汤联合丁苯酞对缺血性脑卒中病人血清 UA、ET-1、PTX-3、sICAM-1 及神经功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(8):1008-1011.

(收稿日期:2021-05-16 修回日期:2021-10-09)

(上接第 215 页)

- [3] 唐伯儒,刘洋,郭阳. 平均血小板体积与心脑血管疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2018,38(8):2030-2032.
- [4] 郭艳梅. 血浆 D 二聚体、BNP、CysC、Hcy 及 hs-CRP 联合检测在慢性心衰患者中的变化及临床价值[J]. 实验与检验医学,2018,36(4):520-522.
- [5] 马利兰,杨瑛,陈章荣,等. 中国西南地区心力衰竭发病情况回顾性研究分析[J]. 中国全科医学,2019,22(14):1678-1683.
- [6] 黄静,陈还珍,韩瑾,等. ST2 在心血管疾病方面研究新进展[J]. 中国医学创新,2016,13(25):87-89.
- [7] YUN Z Y, ZHANG X, LIU Z P, et al. Association of decreased mean platelet volume with renal cell carcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(6):1076-1080.

- [8] LEBLANC R, PEYRUCHAUD O. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes[J]. Blood, 2016, 128(1):24-31.
- [9] 姜宇海,王亚平. 冠心病患者同型半胱氨酸的变化及其临床价值[J]. 检验医学,2014,29(5):576-577.
- [10] 黄晓佳,梅敏,李成德,等. 脑钠肽、同型半胱氨酸及肌钙蛋白 I 在慢性心力衰竭中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床,2016,13(13):1852-1854.
- [11] LUCIA A C, TEODORA M, MARC G, et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction[J]. Cardiol J, 2011, 18(1):55-62.

(收稿日期:2021-05-26 修回日期:2021-10-09)