

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.024

# 丁苯酞胶囊联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能及血清 VEGF、TMAO、TXA2 水平的影响

徐生辉,陈继杰,闻 涛

河南省信阳市第三人民医院神经内科,河南信阳 464000

**摘 要:**目的 探讨丁苯酞胶囊联合依达拉奉对急性脑梗死(ACI)患者神经功能及血管内皮生长因子(VEGF)、氧化三甲铵(TMAO)、血栓素 A2(TXA2)水平的影响。方法 选取 2019 年 12 月至 2023 年 2 月该院收治的 204 例 ACI 患者作为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组和研究组,各 102 例。研究组给予丁苯酞胶囊联合依达拉奉治疗,对照组给予依达拉奉治疗。比较研究组和对照组临床疗效、脑动脉[大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)]血流流速、血小板功能[血小板 P 选择素(CD62p)、聚集率、黏附率]指标水平、血清细胞因子[TMAO、VEGF、TXA2、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)]水平。结果 治疗后研究组总有效率高于对照组( $P<0.05$ );治疗后研究组和对照组 ACA、MCA、PCA 血流流速快于治疗前,且研究组快于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后研究组和对照组血小板 CD62p、聚集率、黏附率低于治疗前,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后研究组和对照组血清 TMAO、TXA2 水平低于治疗前,且研究组低于对照组,血清 VEGF、bFGF 水平高于治疗前,且研究组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 丁苯酞胶囊联合依达拉奉治疗 ACI 的效果良好,可改善神经功能、血管内皮细胞及血小板功能,提高脑血流量。

**关键词:**神经功能; 急性脑梗死; 丁苯酞胶囊; 依达拉奉

中图法分类号:R743.32 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)23-3518-04

## Effects of butylphthalide capsule combined with edaravone on neurological function and levels of serum VEGF, TMAO and TXA2 in patients with acute cerebral infarction

XU Shenghui, CHEN Jijie, WEN Tao

Department of Neurology, Xinyang Third People's Hospital, Xinyang, Henan 464000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of butylphthalide capsule combined with edaravone on neurological function and levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF), trimethylammonium oxide (TMAO) and thromboxane A2 (TXA2) in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 204 ACI patients admitted to this hospital from December 2019 to February 2023 were selected as the research objects, and they were divided into a control group and a study group by random number table method, with 102 cases in each group. The study group was treated with butylphthalide capsule combined with edaravone, and the control group was treated with edaravone. The clinical efficacy, cerebral artery [anterior cerebral artery (ACA), middle cerebral artery (MCA), posterior cerebral artery (PCA)] flow velocity, platelet function [platelet P-selectin (CD62p), aggregation rate, adhesion rate] indicators levels, serum cytokines [TMAO, VEGF, TXA2, basic fibroblast growth factor (bFGF)] levels before and after treatment were compared between the study group and control group. **Results** After treatment, the total effective rate of the study group was higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the blood flow velocities of ACA, MCA and PCA of the study group and control group were faster than those before treatment, and those in the study group were faster than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the platelet CD62p, aggregation rate and adhesion rate of the study group and control group were lower than those before treatment, and those in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of serum TMAO and TXA2 in the study group and control group were lower than those before treatment, and those in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant

作者简介:徐生辉,男,主治医师,主要从事神经内科临床疾病方向的研究。

( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum VEGF and bFGF in the study group and control group were higher than those before treatment, and those in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Butylphthalide capsule combined with edaravone is effective in the treatment of ACI, which can improve nerve function, vascular endothelial cell function and platelet function, improve cerebral blood flow.

**Key words:** neurological function; acute cerebral infarction; butylphthalide capsules; edaravone

急性脑梗死(ACI)的发病机制复杂多变,常见病因有肥胖、高血压、高血糖、冠心病、高血脂等,是由于脑部供血障碍,引起的脑组织缺氧、缺血、坏死,并伴有脑水肿、神经功能损伤、肢体障碍等症状,具有较高的致残、致死率且预后不佳<sup>[1]</sup>。急性期是脑梗死的黄金治疗期,现阶段临床治疗以溶栓、抗凝为主<sup>[2]</sup>。丁苯酞作为 I 类新药,可阻断 ACI 一系列机体病理损伤过程,目前已被广泛应用于 ACI 的治疗中<sup>[3]</sup>。依达拉奉为脑保护剂,是一种临床常用药物,能减轻脑水肿,保护脑神经元<sup>[4]</sup>。鉴于此,本研究探讨了丁苯酞软胶囊联合依达拉奉对 ACI 患者的疗效,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2019 年 12 月至 2023 年 2 月收治的 204 例 ACI 患者作为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组和研究组,各 102 例。对照组女 50 例,男 52 例;年龄 37~75 岁,平均( $56.02 \pm 5.87$ )岁;病程 0.5~20.0 h,平均( $8.98 \pm 2.54$ )h;梗死部位:颞顶叶 46 例,额顶叶 32 例,基底节 24 例;既往病史:高血压 19 例,2 型糖尿病 12 例,冠心病 12 例;研究组女 48 例,男 54 例;年龄 35~78 岁,平均( $55.77 \pm 6.01$ )岁;病程 0.5~17.0 h,平均( $9.07 \pm 2.71$ )h;梗死部位:颞顶叶 41 例,额顶叶 35 例,基底节 26 例;既往病史:高血压 22 例,2 型糖尿病 13 例,冠心病 10 例。两组梗死部位、病程、年龄、性别、既往病史等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)符合 ACI 诊断标准<sup>[5]</sup>,经颅脑 CT、磁共振成像(MRI)、临床症状等检查确诊为 ACI;(2)为首次发病;(3)5 分 $\leq$ 美国国立卫生研究院卒中量表<sup>[6]</sup>(NIHSS)评分 $\leq 20$ 分;(4)入组前未使用过免疫制剂、糖皮质激素等药物治疗;(5)入院前未接受相关疾病治疗;(6)吞咽功能正常且神志清楚。排除标准:(1)由脑血管造影或介入操作而引起的卒中者;(2)合并脑外伤、出血或脑肿瘤者;(3)伴有免疫及血液系统疾病或严重感染者;(4)妊娠或哺乳期者;(5)患有精神疾病或语言障碍者;(6)依从性差者;(7)合并心脏疾病或肝、肾功能障碍者;(8)伴有胃肠道疾病者。所有患者或其家属均知情同意且签署知情同意书,本研究经医院医学伦理委员会审核批准(20191163)。

**1.2 方法** 两组均根据病情给予降血压、降血脂、降

血糖、抗血小板、扩血管、稳定动脉粥样硬化斑块、减轻脑水肿、维持水电解质平衡等基础治疗。对照组基于常规治疗给予依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字 H20080056)治疗,取 30 mg 依达拉奉加入 100 mL 0.9% NaCl 溶液中,静脉滴注,2 次/天。研究组在对照组的基础上加用丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20050299)治疗,0.2 克/次,3 次/天,口服。两组疗程均为 14 d。

**1.3 疗效评估标准** 基本治愈:治疗后经颅脑 CT、MRI 检查结果显示脑组织损伤、脑动脉再通基本恢复,临床症状及体征基本改善,NIHSS 评分降低 $\geq 90\%$ ;显著改善:治疗后经颅脑 CT、MRI 检查结果显示临床症状及体征显著改善,45% $\leq$ NIHSS 评分降低 $< 90\%$ ;有所好转:治疗后经颅脑 CT、MRI 检查结果显示临床症状及体征有所好转,18% $\leq$ NIHSS 评分降低 $< 45\%$ ;无效:治疗后经颅脑 CT、MRI 检查结果显示临床症状及体征无改善,NIHSS 评分降低 $< 18\%$ 。总有效=(基本治愈例数+显著改善例数+有所好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.4 观察指标** (1)脑血流流速。于治疗前后用徐州贝尔斯 BLS-X8 彩色多普勒超声仪检测两组大脑前动脉(ACA)、中动脉(MCA)、后动脉(PCA)的血流流速。(2)血小板功能指标。于治疗前后采集两组患者清晨空腹肘静脉血 5 mL,置于抗凝管内。使用流式细胞术检测血小板 P 选择素(CD62p)水平;采用比浊法检测血小板聚集率;采用转波球法检测血小板黏附率。(3)血清细胞因子指标。取上述血清于治疗前后用 OLYMPUS AU400 型全自动生化分析仪以酶联免疫试验检测碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血栓素 A2(TXA2)、血管内皮生长因子(VEGF)水平;用超高效液相色谱-质谱法检测氧化三甲铵(TMAO)水平。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。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;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究组和对照组临床疗效比较** 研究组临床总有效率(95.10%)高于对照组(83.33%),差异有统计

学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1 两组临床疗效比较[n(%)] |          |           |           |           |           |           |
|--------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 组别                 | <i>n</i> | 基本治愈      | 显著改善      | 有所好转      | 无效        | 总有效       |
| 研究组                | 102      | 34(33.33) | 33(32.35) | 30(29.41) | 5(4.90)   | 97(95.10) |
| 对照组                | 102      | 27(26.47) | 30(29.41) | 28(27.45) | 17(16.67) | 85(83.33) |
| $\chi^2$           |          |           |           |           |           | 7.337     |
| <i>P</i>           |          |           |           |           |           | 0.007     |

2.2 治疗前后研究组和对照组脑血流流速比较 治疗后研究组和对照组 ACA、MCA、PCA 血流流速快于治疗前,且研究组快于对照组,差异均有统计学意

义( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 治疗前后研究组和对照组血小板功能指标水平比较 治疗后研究组和对照组血小板 CD62p、聚集率、黏附率均低于治疗前,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 治疗前后研究组和对照组血清细胞因子水平比较 治疗后研究组和对照组血清细胞 TMAO、TXA2 水平低于治疗前,VEGF、bFGF 水平高于治疗前,且研究组 TMAO、TXA2 水平低于对照组,VEGF、bF-GF 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 2 治疗前后研究组和对照组脑血流流速比较( $\bar{x}\pm s$ ,cm/s)

| 组别       | <i>n</i> | PCA        |                         | MCA        |                         | ACA        |                         |
|----------|----------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|
|          |          | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                     |
| 研究组      | 102      | 39.71±4.01 | 54.78±3.21 <sup>a</sup> | 58.52±4.42 | 70.61±3.79 <sup>a</sup> | 41.15±5.44 | 61.74±4.23 <sup>a</sup> |
| 对照组      | 102      | 40.00±3.88 | 47.69±3.51 <sup>a</sup> | 58.99±4.98 | 62.74±4.01 <sup>a</sup> | 40.99±6.01 | 56.45±3.01 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> |          | 0.525      | 15.054                  | 0.713      | 14.405                  | 0.199      | 10.290                  |
| <i>P</i> |          | 0.600      | <0.001                  | 0.477      | <0.001                  | 0.842      | <0.001                  |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 3 治疗前后研究组和对照组血小板功能指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | CD62p(μg/L) |                         | 聚集率(%)     |                         | 黏附率(%)     |                         |
|----------|----------|-------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|
|          |          | 治疗前         | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                     |
| 研究组      | 102      | 16.01±2.89  | 9.13±3.10 <sup>a</sup>  | 35.11±3.22 | 27.79±2.65 <sup>a</sup> | 44.11±3.96 | 33.79±4.12 <sup>a</sup> |
| 对照组      | 102      | 15.97±3.12  | 12.91±3.25 <sup>a</sup> | 34.98±3.97 | 30.68±3.24 <sup>a</sup> | 43.98±4.17 | 38.61±3.47 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> |          | 0.095       | −8.500                  | 0.257      | 6.973                   | 0.228      | −9.037                  |
| <i>P</i> |          | 0.924       | <0.001                  | 0.800      | <0.001                  | 0.820      | <0.001                  |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 4 治疗前后研究组和对照组血清细胞因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | TMAO(μmol/L) |                        | VEGF(pg/mL)  |                           | TXA2(nmol/L) |                          | bFGF(μg/mL) |                         |
|----------|----------|--------------|------------------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------------------|-------------|-------------------------|
|          |          | 治疗前          | 治疗后                    | 治疗前          | 治疗后                       | 治疗前          | 治疗后                      | 治疗前         | 治疗后                     |
| 研究组      | 102      | 2.91±1.21    | 1.51±1.31 <sup>a</sup> | 240.95±60.06 | 532.31±78.18 <sup>a</sup> | 240.13±29.85 | 70.11±10.02 <sup>a</sup> | 8.10±1.82   | 15.02±2.99 <sup>a</sup> |
| 对照组      | 102      | 2.87±1.57    | 1.94±1.46 <sup>a</sup> | 241.22±59.29 | 517.24±30.02 <sup>a</sup> | 238.89±30.02 | 81.23±11.13 <sup>a</sup> | 7.97±1.76   | 11.35±2.56 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> |          | 0.204        | −2.214                 | −0.033       | 1.817                     | 0.296        | −7.500                   | −0.519      | 9.417                   |
| <i>P</i> |          | 0.840        | 0.028                  | 0.973        | 0.070                     | 0.768        | <0.001                   | 0.605       | <0.001                  |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨 论

ACI 为临床常见脑血管疾病,由于发病急,局部神经体征在其未出现症状前可迅速发生变化,导致颈、脑动脉主干栓塞,增加脑梗死面积,同时出现脑水肿,引起颅内压升高,甚至导致脑疝。现阶段 ACI 致残、致死率居高不下,即使临床治愈患者也会留下不同程度的后遗症,因此医学界对其治疗极为重视,致力优化其治疗方案。

针对 ACI 治疗应以及时恢复脑灌注为主,预防出现继发性脑损伤。缺血再灌注会引起自由基增多,破坏细胞膜结构,使神经元死亡,同时损害细胞线粒体结构、功能,使脑部微循环障碍<sup>[7]</sup>。丁苯酞可促进脑能量代谢,减轻脑水肿,减少氧自由基损伤,减轻炎症反应及氧化应激损伤,保护线粒体,抑制血小板聚集,刺激氨基酸释放,减少脑梗死面积<sup>[8]</sup>。依达拉奉可透过血脑屏障,静脉注射依达拉奉后能消除羟基自由



基,抑制脂质过氧化反应,缩小血小板暗带面积及降低脑水肿,改善患者脑梗塞周围血流量,在一定程度上改善患者神经功能障碍,同时抑制血管内皮及脑细胞过氧化反应,减少神经元凋亡,从而提高血流量,缓解血管痉挛<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,治疗后研究组总有效率高于对照组,ACA、MCA、PCA 脑血流流速快于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),提示丁苯酞胶囊联合依达拉奉治疗 ACI 效果确切,能有效改善神经功能,增加脑血流量,提高患者日常活动能力。

TMAO 是肠源性菌群代谢产物,可激活多种生物活性因子,改变基因表达水平,调节不同通路,从而影响血小板活性、胆固醇代谢、动脉硬化状态、炎症反应等,其高表达可减少突触蛋白合成,加重突触损伤,影响认知功能,同时促进细胞内  $\text{Ga}^{+}$  释放,提升血小板反应性,增加血栓形成风险<sup>[10]</sup>。VEGF 可增强血管内皮细胞受体、组织器官等功能活性,利于新生血管生成,并促进其延伸至缺血区,同时促进神经再生,保护神经功能。其水平受多种因素影响,主要诱因是缺血、缺氧,可反映 ACI 的病情程度<sup>[11]</sup>。bFGF 存在于周围及中枢神经系统中,是神经细胞、轴突生长及存活的重要因子,可减少氨基酸释放,能抗细胞凋亡,促进血管生成<sup>[12]</sup>。TXA2 作为血管收缩剂,可加剧血小板聚集、血管收缩,引发微血栓<sup>[13-15]</sup>。本研究结果显示,治疗后研究组血清 TMAO、TXA2 水平低于对照组,VEGF、bFGF 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),表明丁苯酞胶囊联合依达拉奉能改善血管内皮功能,有利于减少血栓发生、促进血管生成,有助于病情恢复。其原因在于依达拉奉能减少血管内皮细胞过氧化反应,抑制迟发性神经细胞死亡,提高血流量,与丁苯酞胶囊合用能抑制血小板聚集,达到增效协同作用。

在本研究中,血小板在脑梗死病变部位活性释放及聚集起关键作用,血小板活化是急性期发病重要病理基础,随着其活化程度增加,加速血栓形成。本研究结果显示,研究组血小板 CD62p、聚集率、黏附率低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),表明依达拉奉辅助丁苯酞胶囊治疗能抑制血小板聚集及黏附,有利于改善血液循环及凝血功能。综上所述,ACI 患者采用丁苯酞胶囊联合依达拉奉治疗效果显著,能增加脑血流量,改善血管内皮细胞及血小板功能,促进神经功能恢复。

## 参考文献

[1] 陈玉萍,陶晓勇,许胜杰,等.阿加曲班抗凝治疗后循环穿支动脉急性脑梗死疗效及安全性评价[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(6):611-613.

[2] 金雷雷,王耀辉,吕喆,等.定量脑电图监测在评估急性脑梗死溶栓效果中的应用[J].中华危重病急救医学,2021,33(2):207-210.

[3] 邱锦芳,郭峰,林军.强制性运动疗法联合丁苯酞对老年脑梗死恢复期患者上肢运动功能、认知功能和日常生活能力的影响[J].临床与病理杂志,2022,42(12):2918-2924.

[4] 刘诸敏,雷丹,卢武,等.乌司他丁联合依达拉奉治疗重症颅脑损伤患者的临床疗效及对神经功能的影响[J].中国临床药理学杂志,2023,39(2):164-167.

[5] 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.中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J].中华神经科杂志,2022,55(10):1071-1110.

[6] 李宏建.通过在紧急医疗服务中引入美国国立卫生研究院卒中量表提高急性卒中治疗效率[J].国际脑血管病杂志,2022,30(9):677.

[7] 武娟,姜晓瑞.右美托咪定应用于脑梗死介入取栓术中对脑缺血-再灌注损伤的保护作用及其机制[J].中华生物医学工程杂志,2021,27(5):506-510.

[8] 黄闻欣,张淑芬.瑞舒伐他汀联合丁苯酞氯化钠注射液对急性脑梗死患者神经、凝血功能的影响[J].临床合理用药,2023,16(3):53-55.

[9] 韩薇,徐宇浩,于明.依达拉奉右莰醇注射液治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(3):316-319.

[10] 许芸芸,徐冬娟,金可可,等.急性缺血性脑卒中患者外周血氧化三甲胺的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(1):63-66.

[11] 于海群,程锦锦,袁艳.老年急性脑梗死患者外周血管内皮生长因子、正五聚蛋白 3、神经元特异性烯醇化酶水平与溶栓疗效的关系研究[J].实用医院临床杂志,2022,19(4):85-88.

[12] 方灿,崔胜宇,刘小熊,等.碱性成纤维细胞生长因子在心血管疾病中的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(2):213-215.

[13] 刘赵东,岳金利,李映霞.血塞通联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及对血清 ET-1、TXA2 水平影响[J].中华中医药学刊,2022,40(8):213-216.

[14] 李丽莹,李航,潘树义.红细胞分布宽度和血小板计数比值与老年急性脑梗死体积的相关性[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(4):403-406.

[15] 张颖,王殷,宋征宇,等.丁苯酞联合血塞通注射液对急性脑梗死早期患者氧化应激及脑血流动力学的影响[J].疑难病杂志,2022,21(3):247-251.