

尤瑞克林联合丁苯酞 对动脉粥样硬化性脑梗死患者的影响

刘惠钦, 李伟峰, 范月辉, 孟 丽

(河北省石家庄市人民医院 神经内科四病区, 河北 石家庄, 050000)

摘要: **目的** 探讨尤瑞克林联合丁苯酞对动脉粥样硬化性脑梗死患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)及侧支循环的影响。**方法** 对在河北省石家庄市人民医院接受治疗的200例动脉粥样硬化性脑梗死患者进行分析,并随机分为观察组和对照组,每组100例。对照组给予丁苯酞治疗,观察组给予丁苯酞联合尤瑞克林治疗。比较2组临床疗效、日常生活能力(ADL)评分、缺血低灌注区、侧支循环脑血流量(CBF)和BDNF水平。**结果** 治疗后,2组患者血清BDNF水平、ADL评分、CBF均高于治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组缺血低灌注区面积小于治疗前,且观察组小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率为93.00%,高于对照组的83.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 尤瑞克林联合丁苯酞治疗动脉粥样硬化性脑梗死患者疗效显著,可有效提高BDNF水平及生活能力,改善侧支循环,减少缺血低灌注区面积。

关键词: 丁苯酞; 动脉粥样硬化; 脑梗死; 尤瑞克林; 侧支循环

中图分类号: R 969; R 743.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)06-043-04 DOI: 10.7619/jcmp.20213880

Effect of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide in patients with atherosclerotic cerebral infarction

LIU Huiqin, LI Weifeng, FAN Yuehui, MENG Li

(the Fourth Ward of Department of Neurology, Shijiazhuang People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050000)

Abstract: Objective To investigate the effects of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and collateral circulation in patients with atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** A total of 200 patients with atherosclerotic cerebral infarction in Shijiazhuang People's Hospital of Hebei Province were analyzed and randomly divided into observation group and control group, with 100 cases in each group. The control group was treated with butylphthalide, and the observation group was given urinary kallidinogenase combined with butylphthalide. Clinical efficacy, activities of daily living (ADL) score, ischemic hypoperfusion area, cerebral blood flow (CBF) of collateral circulation and BDNF level were compared between the two groups. **Results** After treatment, the serum BDNF level, ADL score and CBF of the two groups were significantly higher than those before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$); the ischemic hypoperfusion area in the two groups was significantly smaller than before treatment, and the observation group was significantly smaller than the control group ($P < 0.05$); the total effective rate of the observation group was 93.00%, which was significantly higher than 83.00% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Urinary kallidinogenase combined with butylphthalide has a significant therapeutic effect in patients with atherosclerotic cerebral infarction, which can effectively enhance the level of BDNF and living ability, improve collateral circulation, and reduce the area of ischemia-reperfusion area.

Key words: butylphthalide; atherosclerosis; cerebral infarction; urinary kallidinogenase; collateral circulation

急性脑梗死是最常见的卒中类型,致死率、致残率较高^[1]。随着老龄化加重,脑血管病尤其是缺血性脑血管病发病率呈上升趋势^[2]。急性脑梗死是由于局部脑组织血液循环出现障碍,出现血栓以及血管狭窄或闭塞,造成血流骤减或阻断,相应的支配区脑组织软化坏死。中老年人发病居多,其发病机制复杂,因此治疗难度较大^[3]。急性脑梗死分为动脉粥样硬化、心源性、穿支动脉疾病、其他病因及病因不明确 5 种类型,其中以动脉粥样硬化性较为常见^[4-5]。目前治疗动脉粥样硬化性脑梗死主要使用丁苯酞及尤瑞克林,其中丁苯酞可有效促进血管新生,增加缺血区脑血流。尤瑞克林能够有效改善脑动脉循环,联合丁苯酞效果较好。但目前关于尤瑞克林联合丁苯酞应用于改善侧支循环效果的研究较少。本研究使用尤瑞克林联合丁苯酞治疗动脉粥样硬化性脑梗死,并探究其对患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)表达及侧支循环的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对在河北省石家庄市人民医院接受治疗的 200 例动脉粥样硬化性脑梗死患者进行分析。提前准备好 200 个不透明密封信封,分别编号 1~200 号,在 Excel 表格中第 1 列输入 1~200 个数字,第 2 列输入 200 个随机数字,按照从大到小排序,前 100 个数字为对照组,后 100 个数字为观察组。对照组($n=100$)男 56 例,女 44 例;年龄 55~72 岁,平均(63.78±4.56)岁;合并高脂血症 31 例,高血压 69 例;发病至住院 3~13 h,平均(8.41±2.78)h。观察组($n=100$)男 58 例,女 42 例;年龄 54~73 岁,平均(64.12±5.48)岁;合并高脂血症 33 例,高血压 67 例;发病至住院 3~13 h,平均(8.43±2.81)h。2 组患者发病时间、合并症、年龄、性别等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:所有患者经头颅磁共振或 CT 扫描等检查,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6]中相关诊断标准;血小板计数、纤维蛋白原、凝血酶时间、凝血酶原时间等指标正常患者;发病时间不超过 48 h 患者;患者知情同意本研究,可配合治疗。排除标准:合并恶性肿瘤、感染性疾病、代谢性疾病患者;合并心、肝、肾等脏器严重损伤疾病或脑出血患者;对本研究所用

药物过敏患者;1 个月内使用过影响本研究结果药物患者。

1.2 方法

对照组采用基础治疗联合丁苯酞治疗,基础治疗包括抗血小板聚集、减轻脑水肿、控制血糖、血脂、血压、预防感染和维持水电解质平衡,丁苯酞注射液(国药准字 H20100041,石药集团恩必普药业有限公司,生产批号 20190621)静脉滴注,25 mg/次,2 次/d,连续治疗 14 d。观察组在对照组基础上使用尤瑞克林(国药准字 H20052065,广东天普生化医药股份有限公司,生产批号 20190905)0.15 PNA 加入 100 mL 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注 1 h,1 次/d,14 d 为 1 个疗程,丁苯酞注射液用法同对照组。

1.3 观察指标

(1) 临床疗效。参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6]评估疗效。①痊愈:评估患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,下降 $\geq 90\%$;②显效:患者 NIHSS 评分下降达 46%~<90%;③有效:患者 NIHSS 评分下降达 18%~<46%;④无效:患者 NIHSS 评分下降<18%。(2) 日常生活能力评分(ADL),包括上下楼梯、驱动轮椅、行走、转移、从床上坐起、翻身穿衣、如厕、洗澡、洗漱、梳妆、进食等各项内容,总分为 100 分,分值越高表明患者生活能力越强。(3) 缺血低灌注区面积。以 CT 灌注成像检测患者缺血低灌注区面积。(4) 侧支循环。分别于治疗前后采用多普勒超声总诊断仪(EMS-9 型,深圳德力凯公司)检测患者侧支循环脑血流量(CBF),检测深度为 10~14 cm,生束角度低于 60°。患者取仰卧位,头部抬高 15°,固定好探头,检测 CBF,在颞窗处调整角度、深度及位置增强血流信号,再将无创血压检测仪压力传感器探头置于近腕关节桡动脉搏动点,将血压袖带束于同侧肘关节上 2 cm,袖带与探头在同一侧右心房同一水平位置,5 min 标记依次,取 3 次平均值。(5) 测定血清 BDNF 水平。于患者治疗前后抽取空腹静脉血,分离血清,以酶联免疫吸附法检测 BDNF 水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件分析本研究数据,BDNF 水平、灌注面积、ADL 评分及侧支循环血流速度等指标均为计量资料,采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较行 t 检验;临床疗效为计数资料,

采用[$n(\%)$]描述,组间比较行卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗后,观察组总有效率为93.00%,高于对

照组的83.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 ADL评分

治疗后,2组患者ADL评分高于治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 2组临床疗效[$n(\%)$]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	100	12(12.00)	56(56.00)	25(25.00)	7(7.00)	93(93.00)*
对照组	100	5(5.00)	43(43.00)	35(35.00)	17(17.00)	83(83.00)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表2 2组日常生活能力评分($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	100	42.78 ± 4.23	87.65 ± 6.78*#
对照组	100	43.14 ± 4.25	71.32 ± 5.41*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 缺血低灌注区面积

治疗后,2组缺血低灌注区面积小于治疗前,且观察组小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 2组侧支循环CBF、血清BDNF水平

治疗后,2组CBF、血清BDNF水平均高于治疗前,且与观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 2组缺血低灌注区面积($\bar{x} \pm s$) mm^2

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	100	3 324.78 ± 235.62	2 056.98 ± 126.34*#
对照组	100	3 278.64 ± 230.15	2 718.62 ± 158.76*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表4 2组脑血流量、血清BDNF水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	脑血流量/[$\text{mL}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$]		BDNF/($\mu\text{g}/\text{L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	50.12 ± 3.52	65.78 ± 4.23*#	1.65 ± 0.45	2.94 ± 0.84*#
对照组	100	50.89 ± 3.41	56.37 ± 3.84*	1.68 ± 0.47	2.43 ± 0.62*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

诱发动脉粥样硬化性脑梗死的因素较多,糖尿病、高血压、冠心病、酗酒、肥胖、抽烟等均为其危险因素,因此治疗难度较大^[7]。临床治疗动脉粥样硬化性脑梗死的关键是保护缺血脑组织、恢复脑血供,减轻继发性脑损伤^[8]。临床主要通过溶栓疏通阻塞血管治疗脑梗死,但是大部分脑梗死患者就诊时发病时间超过6h,已失去应用溶栓治疗机会。目前,尚无特别有效的方法可以预防或控制动脉粥样硬化性脑梗死的发生发展^[9]。临床上常采取多方位、多靶点的联合治疗方法,以尽量恢复缺血区的血液供应,改善微循环,避免脑梗死进一步发展。所以治疗该病的第一要务是开放有效的侧支循环及微循环,改善缺血脑组织的灌注^[10]。丁苯酞注射液能改善急性脑梗死患者线粒体功能,增加半暗区CBF,抑制神经元凋亡,

抗氧自由基等,在临床应用较为广泛^[11]。尤瑞克林能促进侧支循环的开放,选择性扩张缺血部位微血管,改善缺血组织氧供,增加大脑皮质和缺血区血流^[12]。本研究对观察组动脉粥样硬化性脑梗死患者使用丁苯酞联合尤瑞克林治疗,结果显示,2组缺血低灌注区面积较治疗前显著减小,且观察组显著小于对照组;观察组总有效率(93.00%)显著高于对照组(83.00%)。上述结果提示,尤瑞克林联合丁苯酞可有效减少缺血低灌注区面积。分析原因可能是尤瑞克林联合丁苯酞可通过抗自由基保护线粒体、改善微循环等多种途径保护脑组织,进而改善微循环,促进血供恢复,缩小梗死面积。

BDNF为神经营养因子,广泛表达于神经系统中,通过与络氨酸激酶B结合发挥作用,具有促进神经细胞生存、增加神经可塑性及神经恢复的作用。正常情况下,BDNF不能通过血脑屏障,

当血脑屏障通透性降低或发生脑损伤时, BDNF 会通过血脑屏障进入血液循环, 再被迅速降解, 其水平显著降低。研究^[13-14]表明, 脑梗死患者使用丁苯酞治疗可有减少脑梗死面积, 促进神经功能恢复。本研究结果显示, 治疗后, 2 组患者血清 BDNF 水平较治疗前均显著升高, 且观察组显著高于对照组, 提示尤瑞克林联合丁苯酞可有效升高 BDNF 水平。这可能是因为两药联合可促进损伤神经的恢复, 减少神经细胞凋亡, 提高机体 BDNF 水平^[15]。CBF 为临床评估侧支循环的常用指标, 脑梗死发生时, CBF 水平降低^[16]。本研究结果显示, 治疗后, 2 组患者 CBF 较治疗前均显著升高, 且观察组显著高于对照组, 提示尤瑞克林联合丁苯酞可有效改善侧支循环, 促进血流恢复。分析其原可能为丁苯酞可通过促进血管新生和增加缺血区血流量, 进而改善微循环; 尤瑞克林可选择性扩张脑缺血部位微血管, 改善缺血组织氧供, 增加大脑皮质和缺血区血流量, 进而改善侧支循环。本研究还发现, 治疗后 2 组患者 ADL 评分较治疗前均显著升高, 且观察组显著高于对照组, 提示尤瑞克林联合丁苯酞可有效提高患者生活日常生活能力。

综上所述, 尤瑞克林联合丁苯酞治疗动脉粥样硬化性脑梗死可有效提高患者 BDNF 水平及生活能力, 改善侧支循环, 减少缺血低灌注区面积, 疗效显著。但本研究尚未明确尤瑞克林联合丁苯酞治疗对患者血清炎症因子可能产生的影响, 仍需进一步探究。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会. 急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 健康指南: 中老年, 2018(12): 8-10.
 [2] GARG A, STARR M, ROCHA M, et al. Predictors and outcomes of ischemic stroke in reversible cerebral vasoconstriction syndrome[J]. J Neurol, 2021, 268(8): 3020-3025.
 [3] 贾天松, 王继涛, 周占军. 脑梗死患者血清因子蛋白水

平与神经功能缺损的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(5): 425-430.
 [4] 李佳霖, 刘金玲, 吴凡, 等. 急性缺血性脑卒中患者血棕榈酸、ω6、ω3 与 LDL-C 相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(7): 1011-1013.
 [5] 谷斌杰, 郝鑫鑫, 王超慧, 等. 首发急性脑梗死大动脉粥样硬化型患者伊托肼素 C 水平异常的相关危险因素分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(1): 14-17.
 [6] 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, 彭斌, 等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
 [7] 许小伟, 谢海洋, 秦延昆, 等. MTHFR MTRR 基因多态性及血同型半胱氨酸水平与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性[J]. 安徽医学, 2021, 42(7): 812-815.
 [8] 付巍, 谢立栋, 李卓. 注射用尤瑞克林治疗大动脉粥样硬化型急性期脑梗死的临床疗效观察[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(7): 905-907.
 [9] 赵松耀, 尹刘杰, 李世泽. 外周血单个核细胞锌指转录因子 2、锌指转录因子 4mRNA 表达与脑梗死静脉溶栓预后的相关性分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(7): 1387-1391.
 [10] 冯中全, 钱伟军, 李杰, 等. 磁共振成像评估大面积脑梗死慢性期患者预后的临床价值[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(1): 52-56.
 [11] 王建宇, 张莉, 高倩, 等. 丁苯酞注射液治疗急性进展性脑梗死病人的临床疗效及机制研究[J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 179-183.
 [12] 周才旺, 吴国平, 杨远征. 尤瑞克林联合丁苯酞治疗急性脑梗对神经细胞因子及 CXCL16、CD40L 的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(18): 3031-3033.
 [13] 李翠翠, 吴媛媛, 王文明, 等. 丁苯酞对急性动脉粥样硬化性脑梗死大鼠神经功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(9): 981-984.
 [14] 杨璟, 李凤, 石长青. 丁苯酞治疗进展性脑梗死患者疗效及对血清白细胞介素 6 和 S100B 蛋白表达的影响[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(9): 1018-1022.
 [15] 李清华, 侯双兴, 杨化兰, 等. 丹红注射液联合丁苯酞注射液对急性脑梗死病人 BDNF、NPY 和 NSE 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(7): 1148-1151.
 [16] 朱友义, 高律萍, 曹成瑛, 等. CTPI 在对缺血性脑血管疾病患者脑血流动力学评估中的临床价值[J]. 河北医学, 2021, 27(4): 628-632.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 42 面)

[13] WANG X, MAO Z Q, LING Z P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Neurol, 2020, 267(3): 791-801.
 [14] NAM K E, JO L, JUN S Y, et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on disability in patients with stroke[J]. J Clin Neurosci, 2018, 47: 218-222.
 [15] KOCH G, BONNÌ S, PELLICCIARI M C, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and

neural activity in prodromal Alzheimer's disease[J]. NeuroImage, 2018, 169: 302-311.
 [16] DONG X, YAN L Y, HUANG L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205704.

(本文编辑: 周娟)