

[文章编号] 1007-0893(2023)16-0101-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.16.031

依达拉奉联合丁苯酚治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性

李华丽 李小磊

(平顶山市第一人民医院, 河南 平顶山 467000)

[摘要] 目的: 研究依达拉奉联合丁苯酚治疗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性。方法: 选择平顶山市第一人民医院 2020 年 1 月至 2022 年 1 月诊治的 92 例急性缺血性脑卒中患者, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 各 46 例。观察组患者采用依达拉奉联合丁苯酚治疗, 对照组患者选用丁苯酚治疗, 比较两组患者疗效、并发症、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、改良巴氏指数 (MBI)、Fugl-Meyer 运动功能评定量表 (FMA) 评分、S100 钙结合蛋白 B (S100B)、髓鞘碱性蛋白 (MBP) 及 Tau 蛋白水平。结果: 观察组患者治疗总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后 NIHSS 评分低于对照组, MBI、FMA 评分高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后 S100B、MBP 水平低于对照组, Tau 蛋白水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者肝肾功能损伤、消化道反应、皮疹、神经精神症状、血细胞异常发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 依达拉奉联合丁苯酚可改善急性缺血性脑卒中患者神经功能及颅脑损伤标志物水平, 其疗效及安全性高于依达拉奉。

[关键词] 急性缺血性脑卒中; 依达拉奉; 丁苯酚**[中图分类号]** R 722.15⁺1 **[文献标识码]** B

Efficacy and Safety of Edaravone Combined with Butylphenol in the Treatment of Acute Ischemic Stroke

LI Huali, LI Xiaolei

(Pingdingshan First People's Hospital, Henan Pingdingshan 467000)

[Abstract] **Objective** To study the curative effect and safety of edaravone combined with butylphenol in the treatment of acute ischemic stroke. **Methods** A total of 92 patients with acute ischemic stroke diagnosed and treated in the Pingdingshan First People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected and divided into an observation group and a control group by random number table method, with 46 cases in each group. The observation group was treated with edaravone combined with butylphenol, and the control group was treated with butylphenol. Efficacy, complications, National Institutes of Health stroke scale (NIHSS), modified barthel index (MBI), Fugl-Meyer assessment scale (FMA) score, S100 calcium binding protein B (S100B), myelin basic protein (MBP) and Tau protein levels were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of the observation group was lower than that of the control group, and the MBI and FMA scores were higher than those of the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the levels of S100B and MBP in the observation group were lower than those in the control group, and the levels of Tau protein were higher than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of liver and kidney function injury, digestive tract reaction, rash, neuropsychiatric symptoms and abnormal blood cells between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Edaravone combined with butylphenol can improve the neurological function and the level of brain injury markers in patients with acute ischemic stroke, and its efficacy and safety are higher than edaravone.

[Keywords] Acute ischemic stroke; Edaravone; Butylphenol

急性缺血性脑卒中患者死亡率及致残致畸率极高, 为脑血管疾病主要的致死原因, 早期诊断及干预治疗对降低急性缺血性脑卒中发生风险具有重要意义。目前急性缺血性脑卒中的治疗方法主要为改善脑血管微循环

及缺血再灌注^[1]。丁苯酚具有抗脑缺血和改善缺血区微循环等功能^[2], 依达拉奉为新型的强效抗氧化剂及自由基清除剂, 可抑制脑组织神经细胞的过氧化损害而减少脑细胞死亡^[3]。本研究旨在研究依达拉奉联合丁苯酚治

[收稿日期] 2023 - 05 - 15**[作者简介]** 李华丽, 女, 主治医师, 主要研究方向是脑血管疾病。

疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性，具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择平顶山市第一人民医院 2020 年 1 月至 2022 年 1 月诊治的 92 例急性缺血性脑卒中患者，采用随机数字表法分为观察组和对照组，各 46 例。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性，见表 1。

表 1 两组患者临床基线资料比较 ($n = 46$)

组别	性别 / 例		年龄	体质量指数	病灶部位 / 例	
	男性	女性	$\bar{x} \pm s$, 岁	$\bar{x} \pm s$, $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	左脑	右脑
对照组	26	20	60.5 ± 7.8	25.2 ± 4.9	23	23
观察组	25	21	60.7 ± 7.6	25.4 ± 4.8	24	22

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 症状体征、临床表现、影像学检查、血液检测等确诊为急性缺血性脑卒中，符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准^[4]；(2) 首次起病，既往无颅脑血管相关疾病，未行手术、溶栓抗凝等相关治疗；(3) 无严重意识障碍，可配合本研究；(4) 患者及家属均知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 合并心肺血管疾病、颅脑肿瘤、神经精神疾病、严重肝肾功能异常等。

1.3 方法

两组患者均给予镇痛、镇静等治疗，其中镇痛采用盐酸曲马多注射液（上海禾丰制药有限公司，国药准字 H20033335）， $0.1 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ，肌肉注射， $3 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ；镇静采用艾司唑仑片（浙江医药股份有限公司，国药准字 H330020353）， $1 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对照组给予丁苯酚（石药集团恩必普药业有限公司，国药准字 H20050299），口服， $0.2 \text{ g} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $3 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，28 d 为 1 个疗程。观察组在对照组基础上联合依达拉奉（吉林辉南长龙生化药业公司，国药准字 H20080592），静脉滴注， $30 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，给药 14 d 后停药 14 d，28 d 为 1 个疗程。所有患者均治疗 3 个疗程。

1.4 观察指标

两组患者治疗前及治疗后（3 个疗程）观察以下指标。

(1) 疗效：采用神经功能缺损量表（neurological deficit scale, NDS）评分评估疗效，NDS 评分减少 90%~100% 为痊愈，减少 50%~89% 为显著进步，减少 15%~49% 为进步，减少 < 15% 为无变化。总有效率 = (痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数 × 100%；(2) 神经功能损伤评估：采用美国国立卫生研究院脑卒中量表（National Institutes of Health stroke scale, NIHSS）、改良巴氏指数

(modified barthel index, MBI) 及 Fugl-Meyer 运动功能评定量表（Fugl-Meyer assessment scale, FMA）评分评估，其中 NIHSS 评分越高表示神经功能损伤越严重，MBI 评分越高表示日常生活能力越好，FMA 评分越高表示肢体运动功能越高；(3) 颅脑损伤标志物，包括 S100 钙结合蛋白 B（S100 calcium binding protein B, S100B）、髓鞘碱性蛋白（myelin basic protein, MBP）及 Tau 蛋白。患者空腹 8 h 后取肘静脉血 15 mL，离心后取血清进行检测，检测方法为酶联免疫吸附法；(4) 并发症：包括肝肾功能损害、消化道反应等。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组患者治疗总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者疗效比较 ($n = 46$, 例)

组别	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效 / n (%)
对照组	11	14	8	13	33(71.7)
观察组	15	18	9	4	42(91.3) ^a

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后神经功能损伤评分比较

治疗后，两组患者 NIHSS 评分降低，MBI 评分和 FMA 评分升高，且观察组患者治疗后 NIHSS 评分低于对照组，MBI 评分和 FMA 评分高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后神经功能损伤评分比较

($n = 46$, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	NIHSS 评分	MBI 评分	FMA 评分
对照组	治疗前	13.8 ± 2.3	75.2 ± 6.6	79.4 ± 5.9
	治疗后	4.7 ± 0.6 ^b	88.3 ± 5.9 ^b	88.6 ± 5.1 ^b
观察组	治疗前	13.8 ± 2.3	75.4 ± 6.8	79.1 ± 5.7
	治疗后	2.1 ± 0.4 ^{bc}	93.7 ± 6.1 ^{bc}	93.2 ± 4.1 ^{bc}

注：NIHSS — 美国国立卫生研究院脑卒中量表；MBI — 改良巴氏指数；FMA — Fugl-Meyer 运动功能评定量表。

与同组治疗前比较，^b $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后颅脑损伤标志物比较

治疗后，两组患者 S100B、MBP 水平降低，Tau 蛋白水平升高，且观察组患者治疗后 S100B、MBP 水平低于对照组，Tau 蛋白水平高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后颅脑损伤标志物比较 (n = 46, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	S100B /pg · mL ⁻¹	MBP /μg · L ⁻¹	Tau 蛋白 /μg · L ⁻¹
对照组	治疗前	3.1 ± 0.5	14.5 ± 2.2	9.4 ± 1.4
	治疗后	1.5 ± 0.3 ^d	6.2 ± 0.9 ^d	15.8 ± 1.9 ^d
观察组	治疗前	3.1 ± 0.4	14.4 ± 2.1	9.5 ± 1.3
	治疗后	1.1 ± 0.2 ^{de}	5.3 ± 0.8 ^{de}	17.4 ± 2.7 ^{de}

注: S100B — S100 钙结合蛋白 B; MBP — 髓鞘碱性蛋白。与同组治疗前比较, ^dP < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^eP < 0.05。

2.4 两组患者并发症情况比较

两组患者肝肾功能损伤、消化道反应、皮疹、神经精神症状、血细胞异常发生率比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 5。

表 5 两组患者并发症情况比较 [n = 46, n (%)]

组别	肝肾功能损伤	消化道反应	皮疹	神经精神症状	血细胞异常
对照组	5(10.9)	4(8.7)	3(6.5)	2(4.3)	3(6.5)
观察组	6(13.0)	6(13.0)	4(8.7)	3(6.5)	4(8.7)

3 讨论

急性缺血性脑卒中发病机制与各种因素导致的颅脑血管狭窄缺血有关, 包括动脉粥样硬化等各种病因导致颅脑局部缺血而产生神经元损伤, 导致颅脑水肿而产生意识障碍等各种症状体征, 起病急骤且死亡率高, 高效安全的治疗方法在改善急性缺血性脑卒中预后中具有重要意义。急性缺血性脑卒中发生时神经元损伤、炎症细胞浸润可产生氧化应激反应, 活性氧及自由基显著升高, 清除氧自由基及改善颅脑血管微循环为重要治疗方法^[5]。丁苯酚为临床上常用的抗脑缺血和改善缺血区微循环药物, 治疗急性脑梗死可显著改善血流动力学及氧化应激指标, 同时对微血管内皮细胞具有保护作用^[2,6]。依达拉奉为新型的强效抗氧化剂及自由基清除剂, 可阻止脑组织神经细胞的过氧化损害而减少脑细胞死亡, 在急性缺血性脑卒中中具有保护神经元功能。研究发现依达拉奉对大鼠局灶性脑缺血后神经元凋亡具有抑制症状, 可显著改善局灶性脑缺血大鼠症状^[7]。目前丁苯酚联合依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的研究较少, 基于两者的药理作用推测丁苯酚联合依达拉奉具有增效功能。本研究中, 丁苯酚联合依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中疗效及对神经功能损伤的改善显著高于丁苯酚治疗, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 而在并发症发生率方面比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。表明丁苯酚联合依达拉奉疗效显著高于单独丁苯酚治疗, 具有高效安全等优点。

S100B 为酸性钙结合蛋白, 主要由颅脑星型胶质细胞和少突胶质细胞产生, 急性缺血性脑卒中神经损伤时 S100B 水平升高, 可反应颅脑星型胶质细胞和少突胶质细胞损伤程度, 与脑卒中颅脑损伤病情及预后密切相关^[8]。

MBP 为中枢神经系统髓鞘的主要组成蛋白质, 脑卒中神经损伤时血脑屏障损伤而导致其释放入血, 导致 MBP 水平显著升高, 为颅脑损伤严重程度的标志物^[9]。Tau 蛋白为微管相关蛋白, 参与信号转导、细胞增殖、神经可塑性和突触活性等过程, 为脑卒中神经损伤后神经修复的标志^[10]。本研究中, 观察组患者治疗后 S100B、MBP 低于对照组, Tau 蛋白高于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。表明丁苯酚联合依达拉奉可改善急性缺血性脑卒中颅脑损伤标志物, 从颅脑损伤标志物方面佐证丁苯酚联合依达拉奉疗效高于丁苯酚治疗。

综上所述, 依达拉奉联合丁苯酚可改善急性缺血性脑卒中患者神经功能及颅脑损伤标志物水平, 其疗效及安全性高于依达拉奉, 具有疗效高及不良反应少等优点。但本研究为单中心研究且临床病例较少, 依达拉奉联合丁苯酚治疗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性有待于大规模临床研究证实。

[参考文献]

- [1] 魏书艳, 王佩, 张唯, 等. 注射用丹参多酚酸联合阿司匹林对急性脑梗死患者神经功能及血清 MMP-7 和超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 药物评价研究, 2022, 43 (8): 1614-1617.
- [2] 钱剑宁. 丁苯酚注射液结合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的效果及对患者血流动力学和氧化应激反应指标的影响 [J]. 中国实用医药, 2020, 15 (4): 88-90.
- [3] 翁瑞高, 郭诗艳. 依达拉奉右莰醇治疗进展性脑梗死的临床疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32 (22): 122-124.
- [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 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51 (9): 666-682.
- [5] 郑丁还, 邓成信. 阿加曲班联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死的临床疗效及其对凝血功能、血管内皮功能的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15 (33): 10-13, 17.
- [6] 张宏兵, 孙小祥, 罗秀琴, 等. 丁苯酚对缺氧缺糖条件下大鼠微血管内皮细胞保护作用的分子机制研究 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31 (1): 1-5.
- [7] 周正龙, 胡俞成, 韩润敏, 等. 血红蛋白氧载体联合依达拉奉局部预灌注对急性脑梗死模型大鼠神经元的保护作用及机制 [J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48 (5): 497-507.
- [8] 杨丽珍, 刘娟, 侯凯文. 急性出血性脑卒中患者血清 S100B、PDGF-D、h-FABP 及 NSE 水平与颅内血肿扩大的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43 (15): 1885-1889.
- [9] 邢彩君, 安雅臣. 血清 S100β、MBP 与缺血性脑卒中患者认知障碍相关性研究 [J]. 华北理工大学学报 (医学版), 2022, 24 (3): 169-175.
- [10] 匡静, 王益, 冯婷, 等. 血清同型半胱氨酸、Tau 蛋白和脂蛋白 a 在脑梗死中的监测价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29 (2): 316-320.