脑安滴丸联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者血清β_2-MG、HCY及S100β蛋白的影响

季玉红，滕海英*，王 洋
（新疆生产建设兵团第十三师红星医院神经内科，新疆哈密 832099）

摘要：目的 探讨脑安滴丸联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）患者血清 β_2- 微球蛋白（microglobulin，MG）、同型半胱氨酸（homocysteine，HCY）及中枢神经特异蛋白（recombinant S100 calcium binding protein β，S100β）水平的影响。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2022 年 6 月于我院接受治疗的 AIS 患者 199 例，采用随机数表法将其分为试验组（丁苯酞＋脑安滴丸，n ＝ 100）和对照组（丁苯酞，n ＝ 99）。比较两组临床疗效、血清 β_2-MG、HCY、S100β、美国国立卫生研究院卒中量表（national institute of health stroke scale，NIHSS）、简易精神状态检查量表（mini mental status examination，MMSE）评分及并发症发生情况。**结果** 治疗后，试验组总有效率高于对照组（92.00% *vs* 74.75%），差异有统计学意义（P ＜ 0.05）。两组血清 β_2-MG、HCY 及 S100β 水平较前均降低，且试验组低于对照组（P ＜ 0.05）。两组 NHISS 评分水平较前均降低，且试验组低于对照组（P ＜ 0.05）。MMSE 评分水平较前均升高，且试验组高于对照组（P ＜ 0.05）。试验组不良反应发生率较对照组低（3.00% *vs* 5.05%），但差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。**结论** 脑安滴丸联合丁苯酞对于 AIS 具有较好的疗效，可能与其可改善 β_2-MG、HCY 及 S100β 水平有关。

关键词： 脑安滴丸；丁苯酞；急性缺血性脑卒中；β_2- 微球蛋白；同型半胱氨酸；中枢神经特异蛋白
中图分类号： R743.3 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2023）12-1322-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.013

Effects of Nao An dropping pill combined with butylphthalein on serum β_2-MG, HCY and S100β proteins in patients with acute ischemic stroke

JI Yuhong, TENG Haiying*, WANG Yang
(*Department of Neurology, Xinjiang Production and Construction Corps., 13 Division Red Star Hospital, Hami 832099, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effects of Nao An dropping pill combined with butylphthalein on serum β_2-microglobulin (MG) and homocysteine (HCY) and recombinant S100 calcium binding protein β (S100β) levels in the central nervous system in patients with acute ischemic stroke (AIS). ***Methods*** 199 AIS patients treated in our hospital from January 2020 to June 2022 were selected and divided into experimental group (butylphthalein＋Nao An dropping pill, n＝100) and control group (butylphthalein, n＝99) by random number table method. The clinical efficacy, serum β_2-MG, HCY, S100β, national institute of health stroke scale (NIHSS), mini mental status examination (MMSE) and the incidence of complications were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate of experimental group was higher than that of control group (92.00% *vs* 74.75%), and the difference was statistically significant (P＜0.05). Serum β_2-MG, HCY and S100β levels in the two groups were lower than before, and experimental group was lower than control group (P＜0.05). NHISS scores in both groups were lower than before, and the experimental group was lower than the control group (P＜0.05). MMSE score levels were higher than before, and experimental group was higher than control group (P＜0.05). The incidence of adverse reactions in experimental group was lower than that in control group (3.00%

收稿日期： 2023-03-28；**修回日期：** 2023-10-12
作者简介： 季玉红，主治医师，研究方向：脑血管疾病诊治。
通信作者： 滕海英，主任医师，研究方向：脑血管疾病诊治。

vs 5.05%), but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). ***Conclusion*** Nao An dropping pill combined with butylphthalein has a good effect on AIS, which may be related to the improvement of β_2-MG, HCY and S100β levels.

Key words: Nao An dropping pill; butylphthalein; acute ischemic stroke; β_2-microglobulin; homocysteine; recombinant S100 calcium binding protein β

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）在脑血管疾病中发病率较高，其发病机制为局部脑组织区域血液供应障碍，造成脑组织局部坏死及脑细胞损伤，故治疗应以改善脑循环与神经保护为原则[1—2]。丁苯酞有较强的抗脑缺血和脑保护作用，可减轻脑水肿，促进血管侧支循环开放，改善脑缺血后脑细胞能量代谢，是临床常用治疗 AIS 的药物[3—4]。脑安滴丸是一种由人参、红花、当归、川芎等组成的中成药，具有活血化瘀、益气通络之效，可增加脑血流量，减轻因缺血引起的脑组织损伤，对 AIS 有一定作用[5]。

AIS 发病机制较复杂，多种细胞因子参与其发生发展。研究显示，AIS 患者 β_2- 微球蛋白（microglobulin，MG）、同型半胱氨酸（homocysteine，HCY）及中枢神经特异蛋白（recombinant S100 calcium binding protein β，S100β）水平较健康人群高[6]。本研究探讨脑安滴丸联合丁苯酞对 AIS 患者血清 β_2-MG、HCY 及 S100β 的影响，旨在为临床治疗提供一定参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2020 年 1 月至 2022 年 6 月于我院接受治疗的 AIS 患者 204 例。本研究经医院伦理委员会审批［2020E-(S065)］。样本量根据总有效率计算：$n = p_1\times(1-p_1) + p_2\times(1-p_2)/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，预实验中观察组有效率为 90%，对照组 72%，$n=[(0.90\times0.10)+(0.72\times0.28)]\times(1.96+1.28)^2/(0.90-0.72)^2$，计算得出 $n=94$，两组最少需 188 例，实际入组 208 例。

诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[7]，即肢体无力或麻木、语言障碍等；突发局灶性或全面性神经功能缺损的临床征象，且神经功能缺损的临床征象持续时间超过 24 h；排除其他非血管性原因（如原发性脑肿瘤、脑转移瘤、硬膜下血肿、癫痫发作后麻痹、脑外伤等）造成的脑功能障碍。

纳入标准：①符合上述 AIS 诊断标准。②未见大面积梗死。③入院前未接受相关治疗。④首次发病。排除标准：①伴严重心、肾器官疾病者。②伴呼吸衰竭、脑出血者。③自身免疫性疾病者。④有药物、酒精滥用史。⑤有脑梗死史者。⑥中途退出或脱落者。剔除与脱落：①研究期间因各种原因退出研究项目者，按临床试验管理规范进行“剔除”或“脱落”。②纳入后发现未按试验方案规定干预的病例，予以剔除。

1.2 方法

采用随机数字表或计算机产生随机数进行随机分组，将所有患者分为 2 组，其中试验组 104 例，中途因放弃治疗脱落 4 例，实际入组 100 例；对照组 104 例，中途因放弃治疗 2 例，转院 3 例，实际入组 99 例。

两组均给予降糖、降压、调脂、改善脑循环、抗凝等常规治疗。对照组给予丁苯酞软胶囊（0.1 g/粒，20190516，石药集团恩必普药业有限公司）口服，一日 3 次，每次 2 粒；试验组在对照组治疗基础上加用脑安滴丸（50 mg/ 丸，20191105，辽源誉隆亚东药业有限责任公司）口服，一日 2 次，每次 20 粒。两组均连续治疗 4 周。

1.3 观察指标

主要观察指标：临床有效率。疗效评定标准：美国国立卫生研究院卒中量表（national institute of

health stroke scale，NIHSS）评分[8]减少＞89%为显效；NIHSS评分减少46%～88%为有效；临床症状无明显改善甚至加重为无效。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/总例数×100%。

次要观察指标：①血清β_2-MG、HCY、S100β水平：采集治疗前后晨起空腹静脉血5 ml，采用酶联免疫分析法检测血清β_2-MG、HCY、S100β水平。②临床神经功能、认知功能：NHISS评分、简易精神状态检查量表（mini mental status examination，MMSE）[9]评分及不良反应。NHISS评分：总分0～42分，分值越低神经功能越好。MMSE评分：包括定向力（10分）、注意力及计算力（5分）、语言表达力（9分）、记忆力（3分）及回忆力（3分），得分越低，则表明其认知功能障碍越严重。两组患者量表评定均由神经内科主任医师进行评定。③记录并发症发生情况。

1.4 统计学分析

以SPSS24.0软件包处理数据，符合正态分布计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较使用独立样本t检验，若不符合正态分布，用中位数和四分位数间距（P25，P75）表示，采用非参数检验，计数资料以n(%)表示，组间比较采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验组男53例，女47例，年龄46～72岁，发病时间6～26 h；对照组男50例，女49例，年龄44～73岁，发病时间5～27 h。两组一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

2.2 两组疗效比较

治疗后，试验组显效53例（53.00%），有效39例（39.00%），无效8例（8.00%），总有效92例（92.00%）；对照组显效38例（38.38%），有效36例（36.36%），无效25例（25.25%），总有效74例（74.75%）。试验组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2=10.705$，$P<0.05$）。

2.3 两组血清β_2-MG、HCY、S100β水平比较

治疗后，两组血清β_2-MG、HCY、S100β水平较前均降低（$P<0.05$），且试验组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/例	年龄/岁	发病时间/h	合并疾病			梗死部位		
				高血压	糖尿病	高血脂症	脑叶	小脑	基底
试验组（n=100）	53/47	56.53±3.51	15.41±2.14	34	22	18	52	20	28
对照组（n=99）	50/49	56.61±3.63	15.52±2.20	30	24	15	50	19	30
χ^2/t值	0.124	0.158	0.358		0.435			0.129	
P值	0.725	0.875	0.721		0.804			0.938	

表2 两组血清β_2-MG、HCY、S100β水平比较

Table 2 Comparison of serum β_2-MG, HCY and S100β levels between the two groups

组别	β_2-MG/μg·ml^{-1}		HCY/μmol·L^{-1}		S100β/ng·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=100）	4.16±0.92	3.01±0.67*	21.31±3.71	10.24±2.14*	0.36±0.04	0.11±0.02*
对照组（n=99）	4.20±0.89	3.98±0.78*	21.28±3.69	15.14±2.37*	0.34±0.11	0.24±0.05*
t值	0.312	9.413	0.057	15.310	1.708	24.124
P值	0.756	0.000	0.954	0.000	0.089	0.000

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

2.4 两组神经功能、认知功能评分比较

治疗后，两组 NHISS 评分水平较前均降低（$P < 0.05$），且试验组低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；MMSE 评分水平均升高，且试验组高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

表 3 两组神经功能、认知功能评分比较（单位：分）
Table 3 Comparison of neural function and cognitive function scores between the two groups(unit: point)

组别	NHISS		MMSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=100）	16.20±2.05	6.31±0.91*	15.92±1.21	26.58±1.45*
对照组（n=99）	16.18±2.14	8.98±1.12*	16.05±1.25	20.43±1.26*
t值	0.067	18.465	0.745	31.923
P值	0.946	0.000	0.457	0.000

注：较治疗前，*$P < 0.05$。
Note:*vs* before treatment, *$P < 0.05$.

2.5 两组安全性评价

治疗期间，试验组因放弃治疗脱落 4 例，对照组中途因放弃治疗 2 例，转院 3 例。试验组恶心 1 例，皮肤瘙痒 1 例，乏力 1 例，不良反应总发生 3 例（3.00%）；对照组恶心 2 例，腹泻 1 例，皮肤瘙痒 2 例，不良反应总发生 5 例（5.05%）。试验组不良反应发生率低于对照组，但差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.542$，$P > 0.05$）

3 讨论

AIS 是一种老年人群常见的脑血管疾病，起病急、致残率及病死率均较高，发病率约为 1.7% ～ 2.2%，可伴不同程度的缺血性脑细胞坏死，卒中后 3 个月内死亡率约为 9.0% ～ 9.6%，严重威胁生命安全[10]。AIS 发病机制复杂，多种因素导致大脑动脉狭窄、堵塞，造成供血不足，引发缺血缺氧，进而引起出血转化、脑水肿等，故治疗应以早期重建脑组织血运、保护脑组织为主[11]。

丁苯酞可抗血小板聚集，改善受损神经组织缺血缺氧，促进神经功能损伤再修复，同时改善细胞内线粒体生理功能，降低细胞内钙离子水平，抑制有害氧自由基分子对机体造成的损害，进而抗脑组织缺血，缩小病灶面积，保护脑组织，是治疗 AIS 等心血管疾病的常用药物[12]。研究显示，中西联合疗法具有效果佳、不良反应少等优势，故被广泛运用于临床脑血管疾病治疗[13]。中医认为，AIS 病因为气虚血瘀，脑络阻滞，故治疗应以活血化瘀为主，而脑安滴丸由人参、红花，当归，川芎等组成，有活血祛瘀、通络补气之效，能增加脑组织血流灌注，降低血管阻力，对治疗脑卒中有一定作用[14]。现代药理学研究显示，脑安滴丸能抑制血小板聚集，有保护血管内皮的作用[15]。本研究结果示，试验组有效率高于对照组（92.00% *vs* 74.75%），试验组 NHISS 评分低于对照组，MMSE 评分高于对照组，说明脑安滴丸联合丁苯酞对于 AIS 疗效佳，符合前述既往研究结论。

研究显示，β_2-MG、HCY、S100β 水平升高与脑卒中关系密切[16]。血清 β_2-MG 是由淋巴细胞产生的一种小分子球蛋白，可引发血栓形成和动脉粥样硬化[17]。AIS 患者因缺氧而导致脑组织软化，引发血清 β_2-MG 水平升高[3]。HCY 是反映机体代谢功能的重要指标，可增强凝血活性，在发生 AIS 时水平升高[18—19]。S100β 是一种钙结合蛋白，广泛存在于机体中枢神经细胞中，是诊断脑损伤的重要指标，可引起神经细胞生长抑制[20—21]。

本研究结果示，试验组血清 β_2-MG、HCY、S100β 水平低于对照组，分析原因可能是丁苯酞帮助恢复缺血缺氧的神经细胞，保护缺血神经组织，脑安滴丸扩张脑血管，降低血管阻力，阻碍血小板聚集，改善脑供血等，两者联合可起到脑组织保护作用，减轻脑组织损伤，进而降低这 3 项指标水平。另外，试验组临床评分改善情况更明显，且无明显不良反应，分析原因可能是丁苯酞可清除氧自由基，缓解脑组织缺血缺氧损伤，减少梗死面积，进而减轻脑缺血周围水肿，而脑安滴丸能增加脑组织血流灌注，降低血管阻力，改善血液循环，与丁苯酞联合可帮助改善患者临床症状。

4 结论

综上所述，脑安滴丸联合丁苯酞对 AIS 具有较

好疗效，可能与其可改善β_2-MG、HCY、S100β水平有关，期待未来开展进一步大样本、更深入的研究。

参考文献：

[1] 张雄智，丁彦博，贾燕燕. 阿加曲班联合依达拉奉对后循环急性脑梗死患者神经功能恢复及血清Hcy、CXCL16和TGF-β_1的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(8): 695-701.

[2] Chiu IM, Zeng WH, Cheng CY, *et al*. Using a multiclass machine learning model to predict the outcome of acute ischemic stroke requiring reperfusion therapy[J]. Diagnostics, 2021, 11(1): 80.

[3] 朱金，杜宇平. 丁苯酞软胶囊联合双联抗血小板治疗急性缺血性脑卒中疗效及对血清β_2-MG、HCY、CysC和神经功能的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(10): 1734-1739.

[4] Wang HY, Zhou HF, He Y, *et al*. Protective effect of Naoxintong capsule combined with Guhong injection on rat brain microvascular endothelial cells during cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(10): 744-751.

[5] 魏营，姚庆萍，郭姝丽. 脑安滴丸联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2007-2011.

[6] 张美英，马文群，张金霞. 脑蛋白水解物联合脑心通胶囊治疗缺血性脑血管病患者的疗效观察及对其血浆BNDF、NSE和S100β表达影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(14): 1470-1473.

[7] 中国老年医学学会急诊医学分会，中华医学会急诊医学分会卒中学组，中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(9): 956-967.

[8] 赵婷玉，段建钢，肖立坡，等. 急性缺血性卒中机械取栓术后血栓标本组织病理学研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(1): 46-52.

[9] 陈桂兰，刘芝修，刘静，等. 补阳还五汤结合家庭模式的延续性护理对急性脑梗死患者颅内血流及β_2-MG、SOD水平的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(2): 420-423.

[10] 李尽义，贾东佩，徐明超，等. 丹灯通脑胶囊联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1047-1052.

[11] Shim DH, Kim Y, Roh J, *et al*. Hospital volume threshold associated with higher survival after endovascular recanalization therapy for acute ischemic stroke[J]. J Stroke, 2020, 22(1): 141-149.

[12] 陶晓晓，彭飞飞，黄阳萍，等. 丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中后轻度血管性认知功能障碍的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2): 144-147.

[13] 吕翠岩，张胜容，蔡朕，等. 中药复方糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经NGF、BDNF及NT-3蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3946-3949.

[14] 钟同华. 脑安滴丸联合艾迪苯醌片治疗脑卒中后认知功能障碍的效果及脑保护机制探讨[J]. 中国处方药, 2021, 19(7): 120-121.

[15] Nie X, Leng X, Miao Z, *et al*. Clinically ineffective reperfusion after endovascular therapy in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2023, 54(3): 873-881.

[16] Asghar MS, Ahsan MN, Saeed Z, *et al*. Fasting lipid profile in acute ischemic stroke patients who are already on lipid-lowering drugs: an observational study[J]. Romanian J Neurol, 2020, 19(4): 286-291.

[17] 董晓柳，崔璐莎，王增英，等. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的疗效及对认知功能、Hcy、NSE、S-100β、GFAP的影响[J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2253-2256.

[18] 苏显都，林明利，符步远，等. 血清miR-17-5p与Hcy水平联合预测急性缺血性脑卒中患者预后的价值[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 298-302.

[19] 汪国宏，朱幼玲，吴建贤，等. 急性缺血性脑卒中伴有H型高血压患者血HCY与颈动脉风险指标的相关研究[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(2): 173-177.

[20] 徐杰，谢雪梅. 急性缺血性脑卒中合并脑微出血患者血清Hcy、UA、炎症指标和认知功能的变化及临床意义[J]. 海南医学, 2020, 31(20): 2602-2604.

[21] 刘伟，黄文琪，马培英，等. 缺血性脑卒中伴脑血管动脉粥样硬化狭窄的影响因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(9): 1184-1186.

（编辑：虞　瑛）