

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research丁苯酞联合双抗治疗非致残性缺血性
脑血管事件的临床研究Clinical trail of butylphthalide combined with dual antibiotics in the treatment of
non – disabling ischemic cerebrovascular events王晓莉, 孟伟建, 王心颖,
丁文婷, 王 智(衡水市人民医院/哈励逊国际和平医院 神经内
二科, 河北 衡水 053000)WANG Xiao – li, MENG Wei – jian,
WANG Xin – ying, DING Wen – ting,
WANG Zhi(The Second Department of Neurology,
Hengshui People's Hospital/Halison
International Peace Hospital, Hengshui
053000, Hebei Province, China)基金项目:河北省医学科学研究课题计划基金
资助项目(20220453);衡水市科学技
术基金资助项目(2023014023Z)作者简介:王晓莉(1978 –)女,副主任医师,主
要从事脑血管病、感染、认知等方面
的临床工作和研究通信作者:王晓莉,副主任医师
MP:18633680078

E – mail: hshywxl@126.com

摘要:目的 观察丁苯酞软胶囊联合双联抗血小板(双抗)治疗非致残性缺血性脑血管事件(NICE)的临床疗效和安全性。方法 以本院收治的 NICE 患者纳入为研究对象。按照随机数表法分为试验组和对照组。对照组用双抗(阿司匹林肠溶片 $100\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 硫酸氢氯吡格雷片 $75\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗,试验组在对照组基础上加用丁苯酞软胶囊 $0.6\text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,均连续治疗 1 个月。比较 2 组患者的临床疗效、随访 6 个月内再发脑梗死发生率、NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLRP3)炎症小体水平、高半胱氨酸(Hcy)水平、白介素(IL) – 6 水平、血浆粘度、全血高切粘度、全血低切粘度和红细胞比容,并进行安全性评价。结果 本研究共筛选 130 例,排除不符合纳入标准的 10 例后,最终纳入 120 例,按随机数表法分为试验组和对照组,研究过程中无患者脱落。治疗后,试验组和对照组患者的总有效率分别为 93.33% (56 例/60 例)和 80.00% (48 例/60 例),试验组显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分别为 (1.10 ± 0.12) 和 (1.85 ± 0.21) 分;改良 Rankin 评分量表(mRS)评分分别为 (1.10 ± 0.12) 和 (1.82 ± 0.19) 分;日常生活活动能力量表(ADL)评分分别为 (68.97 ± 6.96) 和 (60.11 ± 6.12) 分;NLRP3 炎症小体水平分别为 (1.40 ± 0.16) 和 $(1.96 \pm 0.21)\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;IL – 6 水平分别为 (24.15 ± 2.57) 和 $(31.27 \pm 3.35)\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$;Hcy 水平分别为 (20.18 ± 2.13) 和 $(27.78 \pm 3.14)\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;血浆粘度水平分别为 (1.59 ± 0.16) 和 $(1.81 \pm 0.19)\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$;全血高切粘度水平分别为 (4.01 ± 0.41) 和 $(4.78 \pm 0.50)\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$;全血低切粘度水平分别为 (10.42 ± 1.15) 和 $(11.87 \pm 1.20)\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$;红细胞比容分别为 (0.25 ± 0.03) 和 $(0.33 \pm 0.04)\text{L} \cdot \text{L}^{-1}$,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。随访 6 个月后,试验组再发脑梗死发生率为 8.33% (5 例/60 例),显著低于对照组的 23.33% (14 例/60 例)($P < 0.05$);试验组主要的药物不良反应为皮下瘀斑 1 例(1.67%)、恶心 1 例(1.67%)和胃肠道不适 3 例(5.00%),对照组为皮下瘀斑 2 例(3.33%)、恶心 2 例(3.33%)、呕吐 1 例(1.67%)、胃肠道不适 2 例(3.33%)。试验组和对照组的药物不良反应总发生率分别为 8.33% 和 11.67%,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 丁苯酞软胶囊联合双抗治疗 NICE 患者获得较好疗效,降低 NLRP3 炎症小体水平,改善血液循环,降低再发脑梗死发生概率,且不会增加药物不良反应。

关键词:丁苯酞软胶囊;双抗血小板;NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 炎症小体;缺血性脑卒中;再发脑梗死

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.004

中图分类号:R743 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)20-2869-06

Abstract: Objective To explore the the clincial efficacy and safety of

butylphthalide soft capsules combined with dual anti-platelet therapy (DAPT) in the treatment of non-disabling ischemic cerebrovascular events (NICE). **Methods** The patients with NICE admitted to the hospital were enrolled as the research objects. According to random number table method, they were divided into treatment group and control group. Control group was treated with DAPT (aspirin enteric-coated tablets $100\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + clopidogrel bisulfate tablets $75\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), while treatment group was treated with butylphthalide soft capsules $0.6\text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ on basis of control group for 1 month. The clinical curative effect, incidence of recurrent cerebral infarction within 6 months of follow-up, levels of NLR family Pyrin domain containing protein 3 (NLRP3) inflammasome, homocysteine (Hcy) and interleukin (IL)-6, plasma viscosity, whole blood high-shear viscosity, low-shear viscosity and hematocrit were compared between the two groups, and the safety was evaluated. **Results** Among the 130 patients in this study, there were 120 cases included finally after excluding 10 cases not meeting the inclusion criteria. According to random number table method, they were divided into treatment group and control group, and there was no case lost to follow-up in the study process. After treatment, total response rate in treatment group was 93.33% (56 cases/60 cases) which was statistically significantly higher than that in control group [80.00% (48 cases/60 cases), $P < 0.05$]. After treatment, scores of National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) in treatment group and control group were (1.10 ± 0.12) and (1.85 ± 0.21) points, scores of modified Rankin scale (mRS) were (1.10 ± 0.12) and (1.82 ± 0.19) points, scores of activity of daily living (ADL) were (68.97 ± 6.96) and (60.11 ± 6.12) points, levels of NLRP3 inflammasome were (1.40 ± 0.16) and $(1.96 \pm 0.21)\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, IL-6 levels were (24.15 ± 2.57) and $(31.27 \pm 3.35)\text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, Hcy levels were (20.18 ± 2.13) and $(27.78 \pm 3.14)\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, plasma viscosity were (1.59 ± 0.16) and $(1.81 \pm 0.19)\text{ mPa} \cdot \text{s}^{-1}$, whole blood high-shear viscosity were (4.01 ± 0.41) and $(4.78 \pm 0.50)\text{ mPa} \cdot \text{s}^{-1}$, whole blood low-shear viscosity were (10.42 ± 1.15) and $(11.87 \pm 1.20)\text{ mPa} \cdot \text{s}^{-1}$, and hematocrit were (0.25 ± 0.03) and $(0.33 \pm 0.04)\text{ L} \cdot \text{L}^{-1}$, there were statistically significant differences in the above indexes between the two groups (all $P < 0.05$). After 6 months of follow-up, incidence of recurrent cerebral infarction in treatment group was 8.33% (5 cases/60 cases) which was statistically significantly lower than that in control group [23.33% (14 cases/60 cases), $P < 0.05$]. The main adverse drug reactions in treatment group were subcutaneous ecchymosis 1 case (1.67%), nausea 1 case (1.67%) and gastrointestinal discomfort 3 cases (5.00%), while which in control group were subcutaneous ecchymosis 2 cases (3.33%), nausea 2 cases (3.33%), vomiting 1 case (1.67%) and gastrointestinal discomfort 2 cases (3.33%). There was no significant difference in total incidence of adverse drug reactions between treatment group and control group (8.33% vs 11.67%, $P > 0.05$). **Conclusion** Curative effect of butylphthalide soft capsule combined with DAPT is good in NICE patients, which can reduce level of NLRP3 inflammasome, improve blood circulation, reduce incidence of recurrent cerebral infarction and will not increase adverse drug reactions.

Key words: butylphthalide soft capsule; dual anti-platelet therapy; NLR family Pyrin domain containing protein 3 inflammasome; ischemic stroke; recurrent cerebral infarction

脑血管疾病因颅内血液循环障碍致脑部血管及脑组织受损^[1],其中非致残性缺血性脑血管事件(non-disabling ischemic cerebrovascular events, NICE)具有高复发性,严重威胁患者生命健康^[2]。研究显示,7% NICE患者会在7 d内复发,4%~6%的患者可在3个月内复发或进展为致残性卒中,超过6%患者会在1年内复发,复发后神经功能缺损更重^[3]。目前,双联抗血小板(阿司匹林联合氯吡格雷)治疗是NICE的一线方案,但仍有20%~30%患者疗效不佳,长期应用还可能加重炎症反应,成为脑梗死再

发潜在诱因。丁苯酞是我国自主研发的新型缺血性脑血管病治疗药物,主要通过改善脑循环和保护神经细胞发挥作用^[4]。炎症反应在脑血管病发展中起关键作用,其中NLR家族Pyrin域蛋白3(NLR family pyrin domain containing protein 3, NLRP3)炎症小体可以促进白介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-18释放,加剧脑组织损伤和血管内皮功能障碍,影响复发^[5-6]。然而,丁苯酞联合双抗对NICE患者NLRP3炎症小体及再发风险的影响仍需进一步研究。本研究旨在通过对比丁苯酞联合双抗与单纯双抗治疗NICE的效果,探讨

其对神经功能、NLRP3 炎症小体及再发脑梗死的影响,以期为临床诊治此类患者提供参考依据。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、开放、单中心、随机、临床研究方法设计。

2 病例选择

2022 年 10 月至 2023 年 10 月以本院收治的 NICE 患者纳入为研究对象。本研究经衡水市人民医院伦理委员会批准(伦理批号:AF/SC-08/02,临床试验备案号:MR-13-24-017290)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南》^[7]中关于 NICE 的诊断标准,并经颅脑影像学检查确诊;发病时间 ≤ 24 h;年龄 18~80 岁;首次发病者;急性期卒中,发病后 1 周内入院;临床资料及影像资料齐全者。

排除标准 合并颅内出血、蛛网膜下腔出血者,存在严重心、肝、肾等脏器功能障碍者,对本研究药物过敏者,近期 3 个月内有重大手术史或创伤史者,既往存在血管性认知障碍以外的认知障碍相关病史者,存在恶性肿瘤病史者,合并自身免疫性疾病史者,无法完成认知评估者,妊娠或哺乳期女性。

3 药品、试剂与仪器

阿司匹林肠溶片,规格:每片 100 mg,批号:BJ68566,注册证号:国药准字 HJ20160685,拜耳医药保健有限公司生产;硫酸氢氯吡格雷片,规格:每片 75 mg,批号:R10230309,注册证号:国药准字 H20193160,河北石药集团欧意药业有限公司生产;丁苯酞软胶囊,规格:每粒 0.1 g,批号:2022082208,注册证号:国药准字 H20050299,河北石药集团恩必普药业有限公司生产。

NU-437-400S 生化仪,上海天美生化仪器设备工程有限公司产品;1835 平型毛细管粘度计,台州市椒江环光玻璃仪器有限公司产品。

4 分组与治疗方法

用随机数表法将患者分为试验组和对照组,对照组用双抗治疗:阿司匹林肠溶片 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,硫酸氢氯吡格雷片 $75\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,均口服。试验组在对照组基础上加用丁苯酞软胶囊,每次 0.2 g,每天 3 次,口服。

5 观察指标与疗效判定

神经功能与日常生活能力 在治疗前、后,用美

国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale,NIHSS)^[8]评估神经功能,总分 42 分,评分高低与神经功能缺损程度呈正相关。用改良 Rankin 评分量表(modified Rankin scale,mRS)^[9]评估神经功能恢复情况,总分 6 分,评分高低与神经功能恢复好坏呈负相关。用日常生活活动能力量表(activities of daily living,ADL)^[10]评估生活能力,总分 100 分,评分高低与生活质量好坏呈正比。

炎症指标 在治疗前、后,采集患者空腹静脉血 5 mL,离心取上清,用酶联免疫吸附法检测血清 NLRP3 炎症小体、高半胱氨酸(homocysteine,Hcy)和 IL-6 水平。

血液流变学指标 在治疗前、后,采集患者空腹静脉血 5 mL,抗凝处理,用毛细管黏度计测量血浆粘度,用旋转式流变仪检测全血高切粘度和全血低切粘度,用离心法测量红细胞比容。

再发脑梗死发生率 所有患者均进行 6 个月随访,记录 2 组再发脑梗死的发生率,根据治疗后 6 个月内神经功能缺损症状改善后再次加重或临床症状消失后再次出现者为再梗死。

临床疗效评价^[11] 治疗后,根据 NIHSS 评价临床疗效。参照 IST-3^[12]和 CHANCE^[13]方案将主要终点明确为 NIHSS 改善 ≥ 4 分。痊愈:临床症状显著改善,NIHSS 评分减少 91%~100%;显效:临床症状基本改善,NIHSS 评分减少 46%~90%;有效:临床症状部分改善,NIHSS 评分减少 18%~45%;无效:临床症状无任何改善,NIHSS 评分减少或增加 $<18\%$ 。总有效率为痊愈率、显效率和有效率总和。

安全性评价 参照 CTCAE 5.0 分级标准^[14]记录治疗期间恶心、呕吐、皮下瘀斑、胃肠道不适等药物不良反应。

6 统计学处理

用 SPSS 29.0 软件进行统计分析。连续资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较用两样本独立 t 检验;分类资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。多次比较用 Bonferroni 校正。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 130 例,排除不符合纳入标准的 10 例后,最终纳入 120 例,按随机数字表法分为试验组和对照组,研究过程中无患者脱落。2 组患者的性别、年龄、体重、身体质量指数(body mass index,BMI)、心率(heart rate,HR)、收缩压(systolic blood

pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、基础药物使用、疾病类型等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者神经功能与日常生活能力的比较

治疗后,试验组患者的NIHSS评分和mRS评分均显著降低,且试验组显著低于对照组(均 $P < 0.05$);ADL评分显著升高,且试验组显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表2。

3 2组患者血清炎性指标的比较

治疗后,试验组患者的NLRP3炎症小体、Hcy和IL-6水平均显著降低,且试验组显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表3。

4 2组患者血液流变学指标的比较

治疗后,试验组和对照组患者的血浆粘度、全血高切粘度、全血低切粘度和红细胞比容均显著降低,且试验组显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表4。

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data in two groups

Item	Control ($n=60$)	Treatment ($n=60$)
Sex (male/female)	33/27	31/29
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	62.41 $\pm$ 8.38	61.93 $\pm$ 7.92
Weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	68.57 $\pm$ 9.26	67.95 $\pm$ 8.71
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	24.18 $\pm$ 3.22	23.90 $\pm$ 2.95
HR (beat $\cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	72.40 $\pm$ 8.311	71.93 $\pm$ 7.65
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	135.68 $\pm$ 12.41	134.92 $\pm$ 11.95
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	135.68 $\pm$ 12.41	82.02 $\pm$ 7.31
Statin use ($n, \%$)	49 (81.67)	47 (78.33)
Antihypertensive use ($n, \%$)	39 (65.00)	37 (61.67)
Antidiabetic use ($n, \%$)	26 (43.33)	24 (40.00)
NICE subtype (TIA/light ischemic stroke)	22/38	20/40

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; NICE: Non-disabling ischemic cerebrovascular events; TIA: Transient ischemic attack; Control group: Treated with dual anti-platelet therapy (aspirin enteric-coated tablets + clopidogrel bisulfate tablets) combined with placebo capsules; Treatment group: Treated with butylphthalide soft capsules on the basis of dual anti-platelet therapy.

表2 2组患者神经功能与日常生活能力指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of nerve function and activities of daily living in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	NIHSS score (points)		mRS score (points)		ADL score (points)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control ($n=60$)	2.91 $\pm$ 0.30	1.85 $\pm$ 0.21 [*]	4.27 $\pm$ 0.43	1.82 $\pm$ 0.19 [*]	50.78 $\pm$ 5.16	60.11 $\pm$ 6.12 [*]
Treatment ($n=60$)	2.86 $\pm$ 0.29	1.10 $\pm$ 0.12 ^{*#}	4.33 $\pm$ 0.46	1.10 $\pm$ 0.12 ^{*#}	50.36 $\pm$ 5.11	68.97 $\pm$ 6.96 ^{*#}

NIHSS: National institutes of health stroke scale; mRS: Modified rankin scale; ADL: Activities of daily living; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表3 2组患者血清炎性指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory indexes in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	NLRP3 inflammatory bodies ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		IL-6 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		Hcy ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control ($n=60$)	2.93 $\pm$ 0.32	1.96 $\pm$ 0.21 [*]	42.67 $\pm$ 4.37	31.27 $\pm$ 3.35 [*]	40.89 $\pm$ 4.20	27.78 $\pm$ 3.14 [*]
Treatment ($n=60$)	2.86 $\pm$ 0.31	1.40 $\pm$ 0.16 ^{*#}	43.12 $\pm$ 4.45	24.15 $\pm$ 2.57 ^{*#}	40.12 $\pm$ 4.16	20.18 $\pm$ 2.13 ^{*#}

NLRP3: NLR family Pyrin domain containing protein 3; IL-6: Interleukin-6; Hcy: Homocysteine; Compared with before treatment in the same group,

^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表4 2组患者血液流变学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of hemorheology indexes in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Time	Control ($n=60$)	Treatment ($n=60$)
Plasma viscosity ($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)	Before treatment	2.10 $\pm$ 0.22	2.09 $\pm$ 0.21
	After treatment	1.81 $\pm$ 0.19 [*]	1.59 $\pm$ 0.16 ^{*#}
Whole blood high shear viscosity ($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)	Before treatment	5.80 $\pm$ 0.60	5.78 $\pm$ 0.59
	After treatment	4.78 $\pm$ 0.50 [*]	4.01 $\pm$ 0.41 ^{*#}
Whole blood low-shear Viscosity ($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)	Before treatment	12.52 $\pm$ 1.34	12.47 $\pm$ 1.33
	After treatment	11.87 $\pm$ 1.20 [*]	10.42 $\pm$ 1.15 ^{*#}
Hematocrit ($\text{L} \cdot \text{L}^{-1}$)	Before treatment	0.54 $\pm$ 0.07	0.55 $\pm$ 0.06
	After treatment	0.33 $\pm$ 0.04 [*]	0.25 $\pm$ 0.03 ^{*#}

Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

5 2 组患者的临床疗效评价

治疗后, 试验组患者的总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 2 组患者的临床疗效评价($n, \%$)
Table 5 Comparison on the evaluation of clinical curative effect in two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 60$)	Treatment ($n = 60$)
Recovered	20(33.33)	17(28.33)
Markedly effective	29(48.33)	21(35.00)
Effective	7(11.67)	10(16.67)
Invalid	4(6.67)	12(20.00)
Total effective rate	56(93.33) [#]	48(80.00)

Compared with control group, [#] $P < 0.05$.

6 安全性评价

随访 6 个月后, 试验组再发脑梗死发生率为 8.33% (5 例/60 例), 显著低于对照组的 23.33% (14 例/60 例) ($P < 0.05$); 试验组总药物不良反应发生率为 8.33% (5 例/60 例), 其中皮下瘀斑 1 例 (1.67%)、恶心 1 例 (1.67%)、胃肠道不适 3 例 (5.00%); 对照组的总药物不良反应发生率为 11.67% (7 例/60 例), 其中皮下瘀斑 2 例 (3.33%)、恶心 2 例 (3.33%)、呕吐 1 例 (1.67%)、胃肠道不适 2 例 (3.33%), 2 组总药物不良反应发生率比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

在 NICE 患者亚型分析中, 试验组 20 例短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 患者中, 再发脑梗死 1 例 (5.00%), 对照组 22 例 TIA 患者中, 再发脑梗死 4 例 (18.18%); 试验组 40 例轻型缺血性脑卒中患者中, 再发脑梗死 4 例 (10.00%), 对照组 38 例轻型缺血性脑卒中患者中, 再发脑梗死 10 例 (26.32%), 2 种亚型患者在联合治疗后, 再发脑梗死发生率均低于常规治疗, 但在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

NICE 作为脑卒中防治的关键人群, 其高复发风险一直是临床难题, 而现有双抗治疗虽能降低血栓风险, 但对炎症反应、微循环障碍等病理环节的干预不足^[15]。本研究中, 试验组总有效率显著高于对照组, 且治疗后 NIHSS 和 mRS 评分更低, ADL 评分更高, 提示丁苯酞联合双抗可增强疗效, 促进神经功能恢复。双抗治疗的核心是通过阿司匹林抑制环氧化酶-1 减少血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) 生成, 同时氯吡

格雷拮抗血小板 ADP 受体 P2Y₁₂, 双重阻断血小板聚集, 从而降低血栓形成风险^[16]。丁苯酞不仅可以促进脑内血管新生、改善侧支循环, 增加缺血区域血流灌注; 还可以抑制氧自由基生成、减轻兴奋性氨基酸毒性, 保护神经细胞结构与功能^[17]。2 者协同作用从而更有效促进神经功能恢复, 这与既往丁苯酞联合抗血小板药物改善缺血性卒中预后的研究结论一致^[18]。

NLRP3 炎症小体作为固有免疫的关键分子, 在缺血性脑损伤中通过激活 caspase-1, 促进 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子释放, 加剧血管内皮损伤、血脑屏障破坏及神经细胞凋亡, 是卒中进展及复发的重要机制^[19]。本研究发现, 试验组治疗后, NLRP3 炎症小体、IL-6 和 Hcy 水平均显著低于对照组, 提示丁苯酞可以协同双抗抑制炎症反应。丁苯酞发挥作用的机制可能与下调 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路有关: TLR4 作为模式识别受体, 可被脑缺血后释放的损伤相关分子模式激活, 进而促进 NF- κ B 核转移并诱导 NLRP3 炎症小体组装; 推测丁苯酞可通过抑制 TLR4 表达, 阻断这一上游信号, 从而减少炎症因子释放^[20]。Hcy 作为血管损伤的独立危险因素, 通过促进氧化应激、损伤内皮功能参与血栓形成, 丁苯酞可能通过改善内皮功能或间接影响炎症反应而降低 Hcy 水平, 进一步减少血管损伤风险^[21]。

血液流变学异常是 NICE 患者脑灌注不足的重要原因, 高血浆粘度、高红细胞比容可增加脑血流阻力, 导致微循环灌注障碍, 加剧脑组织缺血缺氧^[22]。本研究中, 试验组治疗后, 血浆粘度、全血高/低切粘度及红细胞比容均显著低于对照组, 提示丁苯酞可改善血液流变性, 降低再发梗死风险。既往研究显示, 丹红注射液联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死可改善血液循环, 减少血栓形成风险, 与本研究结果类似^[23]。分析其原因可能是丁苯酞发挥扩张微血管、降低血管阻力作用, 同时其抑制血小板过度激活的效应进而减少血小板聚集对血粘度的影响。血液流变学的改善可降低脑血流阻力, 增加脑灌注, 减少缺血事件复发, 与神经功能恢复形成良性循环, 进而降低再发梗死风险。随访 6 个月, 试验组再发脑梗死发生率显著低于对照组, 证实联合治疗可降低短期复发风险。2 组药物不良反应发生率在统计学上差异均无统计学意义, 且均以轻微出血 (皮下瘀斑、牙龈出血) 和胃肠道不适为主, 未出现严重出血事件, 表明联合治疗安全性良好。丁苯酞虽可能增加胃肠道负担,

但本研究中试验组胃肠道不适发生率与对照组相近,可能与短期用药及剂量规范有关。

本研究提示:丁苯酞联合双抗治疗 NICE 显著提高临床疗效,降低 NLRP3 炎症小体水平,改善血液循环,降低再发脑梗死发生概率,且安全性良好。但本研究纳入观察对象较少且随访时间较短,可能存在一定数据分析偏倚,此外,本研究多次假设检验虽进行校正,仍可能存在潜在的假阳性风险;未监测丁苯酞血药浓度,无法排除个体差异对疗效的影响。未来可进一步开展多中心、长期随访研究,深入验证其作用机制,为 NICE 的精准防治提供更充分的证据。

参考文献:

- [1] 邓卫宁,李景源,孙强,等. 胱抑素 C/前白蛋白比值与颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑血管痉挛的关系[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2025, 19(2):50—54.
- [2] LI B, GU Z, WANG W, *et al.* The associations between peripheral inflammatory and lipid parameters, white matter hyperintensity, and cognitive function in patients with non - disabling ischemic cerebrovascular events[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1):86—86.
- [3] VIGEN T, THOMMESSEN B, RØNNING O M. Stroke risk is low after urgently treated transient ischemic attack [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (2):291—295.
- [4] 石金铃,张坤,张玲玲. 丁苯酞联合替罗非班对急性进展性脑梗死的疗效及预后影响[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(3):484—487.
- [5] 曾安兴,黄新灵,周忠志. 解毒生肌膏调控 NLRP3 炎症小体减轻蕴毒腐溃证糖尿病足溃疡炎症反应的临床研究[J]. 感染、炎症、修复, 2025, 26(1):1—7.
- [6] 杨才弟,汪正於,曾鼎华,等. NLRP3 炎症小体参与脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(13):1657—1660.
- [7] 王伊龙,赵性泉,刘新峰,等. 高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南[J]. 中国卒中杂志, 2016, 6(6):481—491.
- [8] 张磊,刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(1):79—79.
- [9] NIMBVIKAR A A, PANCHAWAGH S, CHAVAN A P, *et al.* Modified rankin scale is a reliable tool for the rapid assessment of stroke severity and predicting disability outcomes[J]. *J Family Med Prim Care*, 2024, 13(3):1085—1090.
- [10] 刘群,张颖杰,罗少红. 延续性护理干预对缺血性脑卒中患者认知功能及日常生活能力的影响[J]. 中国医药科学, 2021, 11(12):89—92, 126.
- [11] 吴庆建,王东森,杨雪,等. 丁苯酞联合双抗血小板治疗可改善急性脑梗死患者凝血功能和神经功能[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(10):1401—1404.
- [12] LINDLEY R I, KANE I, COHEN G, *et al.* Factors influencing the use of different methods of consent in a randomized acute stroke trial: The Third International Stroke Trial (IST - 3) [J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(5):553—558.
- [13] LINDLEY R I, WARDLAW J M, WHITELEY W N, *et al.* Alteplase for acute ischemic stroke: Outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial [J]. *Stroke*, 2015, 46(3):746—756.
- [14] FREITES - MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS - SANTIAGO S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Denmosiflogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1):90—92.
- [15] CHEN P, WU Q, XIE X, *et al.* Systolic blood pressure and recurrent stroke in patients with different lesion patterns on diffusion weighted imaging [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2022, 24(10):1350—1357.
- [16] CHEN H S, CUI Y, WANG X H, *et al.* Clopidogrel plus aspirin vs aspirin alone in patients with acute mild to moderate stroke: The atamis randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(5):450—460.
- [17] 吕柳柳,冯凯,吴凤英. 醒脑益智胶囊联合丁苯酞对脑卒中后认知障碍患者的影响[J]. 山西医药杂志, 2024, 53(22):1709—1712.
- [18] 庞荣. 抗血小板聚集联合丁苯酞注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(3):418—420.
- [19] LI Y, QIANG R, CAO Z, *et al.* NLRP3 inflammasomes: Dual function in infectious diseases [J]. *J Immunol*, 2024, 213(4):407—417.
- [20] 杨琪,李芳芳. 丁苯酞通过调控 TLR4/NF - κ B 信号通路保护帕金森病模型大鼠脑内黑质多巴胺能神经元[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(6):896—901.
- [21] ZHENG H, CHEN H, CAI Y, *et al.* Hydrogen sulfide - mediated persulfidation regulates homocysteine metabolism and enhances ferroptosis in non - small cell lung cancer[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(20):4016—4030.
- [22] 杨丽芝,林哲聪,何文贞. 脑小血管病总负荷与红细胞分布宽度的相关性分析[J]. 中国医药指南, 2024, 22(2):24—26.
- [23] 张慧,李泉,焦恒,等. 丹红注射液联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析[J]. 罕少疾病杂志, 2025, 32(2):29—31.

(收稿日期 2025 - 08 - 11)