·临床研究·

丁苯酞对超时间窗脉络膜前动脉梗死患者高敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子-α的影响

王佳君,高　聚,周　刚,肖展翅
(湖北省黄冈市中心医院神经内科,黄冈 438000)

[摘要] **目的:**观察丁苯酞注射液治疗脉络膜前动脉梗死患者的临床疗效、安全性以及血液高敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的水平变化。**方法:**选取本院住院诊断为脉络膜前动脉梗死患者67例,用随机数字法分为丁苯酞组(34例)与对照组(33例),两组患者均给予抗血小板聚集、降脂等常规治疗,丁苯酞组在上述治疗的基础上加用丁苯酞注射液静滴25 mg,*bid*,连续治疗14 d,随访3个月,比较两组患者的疗效、安全性及随访康复情况。**结果:**丁苯酞组患者进展性卒中的发生率明显低于对照组,丁苯酞组患者治疗后14 d的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分均明显低于对照组,3个月后的预后良好,改良Rankin量表(mRS)评分≤1分、Barthel指数评分≥90分比例明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者d 14血液hs-CRP和TNF-α水平均降低,丁苯酞组较对照组降低更加显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**在抗血小板聚集、降脂等常规基础治疗基础上加用丁苯酞注射液治疗脉络膜前动脉梗死患者,不仅能降低进展发生率,而且远期临床疗效更好,患者生活质量更高,其机制可能与降低血液hs-CRP和TNF-α水平、抑制炎症反应有关。

[关键词] 脉络膜前动脉梗死;超时间窗;丁苯酞;临床疗效;C反应蛋白;肿瘤坏死因子-α
[中图分类号] R971　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)24-2283-05

Effect of butylphthalide on hsCRP and TNF-α in patients with anterior choroidal artery infarction with broadened therapeutic time window

WANG Jia-jun, GAO Ju, ZHOU Gang, XIAO Zhan-chi
(*Neurology Department*, *Hubei Huanggang Central Hospital*, *Huanggang* 438000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To observe the clinical efficacy and safety of butylphthalide injection in the treatment of patients with anterior choroidal artery infarction, as well as the changes of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor-α (TNF-α). **Methods**: Sixty-seven patients with anterior choroidal artery diagnosed in our hospital were selected and randomly divided into butylphthalide group (34 cases) and control group (33 cases). Both groups received antiplatelet aggregation and lipid-lowering therapy, and the butylphthalide group was treated with butylphthalide injection 25 mg (*bid*) in addition for 14 d. The patients were followed up for 3 month. **Results**: The incidence of progressive stroke in the butylphthalide group was significantly lower than that in the control group. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores of patients in the butylphthalide group 14 d after treatment were significantly lower than those in the control group. Three months later, the proportion of patients with good prognosis (mRS score≤1, Barthel index score≥90) was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The levels of hs-CRP and TNF-α in the two groups were decreased on the 14th day,

[作者简介] 王佳君,男,主治医师,主要从事脑血管病新药研究及临床研究。联系电话:(0713)8395027,E-mail:hgdoctor@126.com。
[通讯作者] 肖展翅,男,主任医师,主要从事脑血管病、眩晕、心理疾病的诊断和治疗研究。E-mail:xzc-8981131@163.com。

and the decrease in the butylphthalide group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**: Butylphthalide injection can not only reduce the incidence of progression in patients with anterior choroidal artery infarction, but also has better long-term clinical efficacy and can bring higher quality of life to the patients. The mechanism may be related to reducing the levels of hs-CRP and TNF-α and inhibiting inflammatory reaction.

[**Key words**] anterior choroidal artery infarction; broadened therapeutic time window; butylphthalide; clinical effect; C-reactive protein; tumor necrosis factor-α

脉络膜前动脉(anterior choroidal artery, AchA)梗死是急性缺血性脑卒中(AIS)的一种特殊类型,国外文献报道 AchA 梗死占缺血性脑卒中的 3% ~ 11%[1],随着颅脑影像诊断技术的快速发展,该病的诊断率逐年提升,AchA 梗死患者会出现典型的"三偏"症状,其中以偏瘫最为常见,且急性期多出现神经功能恶化加重,致残率较高[2]。现阶段,对于超早期 AIS 最有效的治疗手段为静脉溶栓和机械取栓,但因其治疗时间窗短,能够应用静脉溶栓治疗的患者不到 24.2%[3]。对于超时间窗脉络膜前动脉梗死患者,目前治疗仅限于抗血小板聚集、调脂等,且临床疗效欠佳。丁苯酞注射液是我国自主研发并批准广泛应用于治疗 AIS 的一种临床新药,并具有较好的临床疗效,大量基础研究及临床研究证明其通过改善微循环、减轻炎症反应、抗氧化应激、抗凋亡、改善线粒体功能等途径干预 AIS 发生的不同病理环节[4-6]。基于以上研究基础,本研究对超时间窗(发病时间 6 h ~ 2 d)的脉络膜前动脉脑梗死患者尝试使用丁苯酞注射液治疗,同时与传统治疗方式进行比较,旨在探讨采用丁苯酞注射液治疗脉络膜前动脉梗死的临床疗效及其可能的机制,以期为临床治疗提供参考。

资料与方法

1 一般资料

选取本院 2018 年 1 月至 2020 年 6 月住院患者中发病 6 h ~ 2 d 的脉络膜前动脉梗死患者 67 例,患者家属知情同意并签署知情同意书,且经黄冈市中心医院医学伦理委员会批准后,根据入院顺序编号,用随机数字法随机分为两组,丁苯酞组 34 例,对照组 33 例,两组患者年龄、性别、基础疾病、脑血管疾病的高危因素、发病时间、入院时神经功能障碍程度(NIHSS 评分)差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1 和表 2。

表 1 两组患者临床资料比较

项目	丁苯酞组(n = 34)	对照组(n = 33)
性别/男/女,n(%)	13(38.2)/21(61.7)[a]	13(39.4)/20(60.6)
年龄/岁	54.5 ± 5.7[a]	58.9 ± 4.8
高血压病/n(%)	22(64.7)[a]	24(72.7)
糖尿病/n(%)	15(44.1)[a]	17(51.5)
高脂血症/n(%)	24(70.6)[a]	25(75.8)
心脏病病史/n(%)	12(35.3)[a]	11(33.3)
发病时间/h	14.80 ± 3.62[a]	14.83 ± 3.86
长期吸烟/n(%)	8(23.5)[a]	9(27.3)
长期饮酒/n(%)	9(26.5)[a]	7(21.2)

与对照组相比较,a:$P > 0.05$

2 入选标准

入选患者诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中脑梗死的诊断标准[7],并且满足如下标准:① 经头部 CT,MRI 及弥散加权成像检查证实为 AchA 区域梗死。② 首次发病且就诊时间在发病后 6 h ~ 2 d 的患者(患者已错过溶栓治疗时间窗)。排除标准:① 经头颅 CT 检查排除颅内出血,头颅 MRI 检查排除存在脉络膜前动脉供血区以外的新发梗死灶者及颅内肿瘤、脱髓鞘性疾病等。② 排除有意识及智能障碍,不能配合检查的患者。③ 排除合并有心、肺、肝、肾功能障碍或其他系统疾病的患者。④ 临床资料不完整者。所有患者签署知情同意书。

3 治疗方法

两组患者均给予强化抗血小板聚集、强化降脂、清除氧自由基、脑保护等常规治疗,病情稳定后即指导患者进行功能锻炼及神经康复治疗,1 次·d^{-1};戒烟酒、控制基础疾病、防治并发症等对症支持治疗。丁苯酞组在上述治疗基础上加用丁苯酞注射液静脉滴注 25 mg(石药集团恩必普药业有限公司,规格:100 mL∶25 mg∶0.9 g),*bid*,连续治疗 14 d,并随访 3 个月。

4 观察指标

两组患者于入院后即刻、病情最重时、治疗后 d 14 进行 NIHSS 评分(以入院 1 周内 NHISS 评分增加≥2 分定义为进展性卒中,评分减少或增加 1 分为非进展性卒中),3 个月后通过门诊、电话随访等方式行改良的 Rankin 量表(mRS)评分及 Barthel 指数评分(mRS 评分≤1 分、Barthel 指数评分≥90 分定义为预后良好,mRS 评分≥2 分、Barthel 指数评分≤85 分定义为预后不良),从而判断其预后情况[8],入院时及治疗后 d 14 分别检测患者血高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。采用胶乳增强的免疫比浊法测定血 hs-CRP 水平,采用 ELISA 法测定血 TNF-α 水平。入院后常规检测血常规、大小便常规、生化、糖化血红蛋白、凝血等,并观察患者的不良反应,如头痛、头晕、心悸、恶心、胸闷、皮疹、呼吸困难、喉头水肿、抽搐等。量表由 2 名经过专项培训的神经内科医师对患者进行盲法评定。

5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件,计数资料用例数表示,组间比较用 χ^2 检验,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间数据比较采用 t 检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1 两组患者疗效比较

丁苯酞组进展性卒中发生率 29.4%(10/34),对照组发生率 54.5%(18/33),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。比较两组患者治疗前的 NIHSS 评分无明显差异($P > 0.05$),两组患者治疗后 d 14 的 NIHSS 评分均较治疗前降低,丁苯酞组患者较对照组降低更加显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。丁苯酞组患者 3 个月后预后良好[改良 Rankin 量表(mRS)评分≤1 分、Barthel 指数评分≥90 分]比例高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者疗效比较

组别	NIHSS 评分/分		进展性卒中比例	3 个月后 mRS 评分	3 个月后 Barthel 指数评分
	治疗前	治疗后 14 d	/n(%)	≤1 分比例/n(%)	≥90 分比例/n(%)
对照组(n=33)	7.57 ± 6.87	5.65 ± 1.32[a]	18(54.5)	9(27.3)	9(27.3)
丁苯酞组(n=34)	7.74 ± 5.48	2.48 ± 1.48[ab]	10(29.4)[b]	18(52.9)[b]	21(61.8)[b]

与同组治疗前比较:a:$P < 0.05$;与对照组比较,b:$P < 0.05$

2 两组患者 hs-CRP 和 TNF-α 水平比较

比较治疗前两组患者的血 hs-CRP 水平无明显差异($P > 0.05$),治疗后 d 14,两组患者的血 hs-CRP 水平均降低,丁苯酞组降低较对照组更明显($P < 0.05$)。治疗前两组患者的血 TNF-α 水平比较无明显差异($P > 0.05$),治疗后 d 14,两组患者的血 TNF-α 水平均降低,丁苯酞组降低较对照组更明显($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血 hs-CRP 及 TNF-α 水平比较　　$\bar{x} \pm s$

组别	例数	血 hs-CRP/mg·L^{-1}		血 TNF-α/ng·L^{-1}	
		治疗前	治疗后 14 d	治疗前	治疗后 14 d
丁苯酞组	34	13.97 ± 5.49	5.79 ± 2.38[ab]	3.81 ± 0.69	1.29 ± 0.62[ab]
对照组	33	13.87 ± 3.77	8.94 ± 3.68[a]	4.09 ± 0.71	2.11 ± 0.54[a]

与同组治疗前比较,a:$P < 0.05$;与对照组比较,b:$P < 0.05$

3 不良反应

治疗过程中两组患者均未发生明显不良反应,血常规、大小便常规、生化、凝血指标均无明显变化,基础疾病、合并症、并发症均控制良好,治疗期间均无颅内出血发生。

讨　论

AchA 是维持大脑生理活动和神经功能的重要动脉[9]。AchA 为一细小动脉,约 92% 的 AchA 在后交通动脉起始处外侧 1.5 ~ 4.5 mm 处直接由颈内动脉发出,少数 AchA 发自后交通动脉、大脑中动脉或大脑前、中动脉交接处[10]。当 AchA 阻塞时,AchA 供应内囊后肢的前穿支动脉无侧枝供应,内囊的部分梗死会导致“AchA 综合征”,主要临床表现为偏瘫、偏身感觉障碍和偏盲,其中偏瘫最为常见[11]。常见的影像学特点是病灶位于内囊后肢,病

灶不大。AchA 梗死肢体瘫痪相对较重,而且在临床中常出现病情进展及反复波动,Chausson 等[1]研究发现,AchA 梗死早期易复发,约 50% 的患者在发病后 2 ~ 3 d 出现病情加重,宋兆慧等[12]也有类似的发现,AchA 梗死发病率较低,主要累及内囊后肢,主要临床表现为肢体瘫痪及构音障碍,病情进展率较高,且病情进展患者预后较差。

目前对 AchA 脑梗死发病机制和病情进展的原因仍然没有明确的结论。AchA 梗死病理机制为 AchA 的入口部位的动脉粥样硬化引起的分支动脉的管腔狭窄或闭塞被普遍认可[13-15],可能的发病机制包括 AchA 入口处斑块破裂、进展、血栓扩大、斑块扩大及血栓进展堵塞数个小分支动脉[16]。动脉粥样硬化(AS)是一种慢性炎症性疾病,由相关炎症因子、炎症信号通路等介导的炎症反应在 AS 早期、晚期的发生发展过程中起重要作用[17-19]。研究表明 CRP 是 AS 重要的独立危险因子和预测因子之一,还与病变严重程度和预后直接相关[20]。AS 患者血清中的 CRP 可使单核细胞源性树突细胞活化,并进一步使其介导的 T 细胞活化,这充分表明 CRP 能促进粥样斑块中的炎症反应[21]。TNF-α 的表达能促进 AS 斑块的不稳定性,是 AS 病变形成和发展的重要因素之一[22],在对急性动脉硬化综合征患者的抗炎治疗中发现,抗炎药物均能降低 TNF-α 的水平[23]。

静脉溶栓及动脉取栓是急性脑梗死超早期(<6 h)的有效治疗手段,对于超时间窗但无颅内大血管重度狭窄或闭塞的急性脑梗死患者,开放侧枝循环、改善能量代谢、促进神经重塑是目前治疗的热点。丁苯酞注射液是我国自主研发的治疗 AIS 的新药,通过抗凋亡、抗氧化应激、改善线粒体功能、抗炎等多种机制阻断急性脑梗死的病理环节,从而改善神经细胞的功能[24-25]。目前关于丁苯酞注射液在炎症反应中发挥治疗作用的机制研究尚处于起始阶段,高明等[26]通过实验发现丁苯酞可能通过抑制糖尿病小鼠海马区炎症反应,减少炎症因子核因子 κB 亚基 p65(NF-κB p65),TNF-α 和 IL-1β 的表达,减轻海马神经元细胞损伤,改善糖尿病小鼠的认知功能。赵冬凤等[27]研究首先分析了丁苯酞注射液治疗急性脑梗死患者在治疗 2 周时观察组的 NIHSS 评分、hs-CRP、纤维蛋白原(FIB)水平均降低,神经功能缺损程度明显改善、炎症反应减轻。张录清等[28]发现丁苯肽注射液可以降低急性脑梗死患者血清人软骨糖蛋白(YKL-40)及 hs-CRP 水平,抑制炎症反应,提高临床疗效,改善急性脑梗死患者的预后。董亭方等[29]通过观察丁苯酞对急性脑梗死的治疗,发现其具有保护脑细胞的作用,在常规治疗 AIS 的基础上辅以丁苯酞不仅能够降低 CRP、同型半胱氨酸(Hcy)水平,还能改善脑组织缺血、缺氧症状,减轻神经功能受损程度,提高预后生存质量。

本试验中丁苯酞组和对照组 1 周内进展性卒中的发生率分别为 29.4% 和 54.5%,提示丁苯酞能减少 AchA 梗死患者进展性卒中的发生,丁苯酞组能进一步降低治疗 2 周后的 NIHSS 评分,提高 3 个月的预后良好率及 Barthel 指数评分,表明丁苯酞不但可以预防进展性脑卒中的发生,而且还可以改善神经功能缺损,提高日常生活能力,减少致残率,其机制可能与降低患者血 hs-CRP 及 TNF-α 水平反应,避免神经系统功能缺损的进一步加重有关。本研究局限于本医院,样本量也不大,病例的选择也可能存在偏移,存在一定的缺陷,但也为临床治疗探索指明了一个研究方向。

[参 考 文 献]

[1] CHAUSSON N, JOUX J, SAINT-VIL M, *et al*. Infarction in the anterior choroidal artery territory: clinical progression and prognosis factors[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8): 2012 - 2017.

[2] 王光胜, 胡婷, 杨金建, 等. 脉络膜前动脉供血区梗死:梗死大小及其相关因素[J]. 国际脑血管病杂志, 2020, 28(5): 348 - 354.

[3] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2019(中文版)(3)[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(12): 1251 - 1263.

[4] 郑迪, 周骏宇, 王亮. 丁苯酞对实验性脑梗死小鼠神经功能改善、脑保护及促进血管新生的作用[J]. 中国药师, 2019, 22(11): 2003 - 2007.

[5] 朱以诚, 崔丽英, 高山, 等. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(2): 113 - 118.

[6] 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.

[7] 彭斌, 吴波. 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.

[8] 谢娜, 邓建中, 齐进兴, 等. 脉络膜前动脉梗死患者预后影响因素分析[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(1): 79 - 82.

[9] 苏桐, 欧阳祖彬. 脉络膜前动脉解剖与功能的影像学研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(10): 579 - 581.

[10] 芮德源, 陈立杰. 临床神经解剖学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 534 - 536.

[11] YU J, XU N, ZHAO Y, *et al*. Clinical importance of the anterior choroidal artery: a review of the literature[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(4): 368 - 375.

[12] 宋兆慧, 童燕娜, 杨延通, 等. 74 例脉络膜前动脉脑梗死临床特点分析[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(z1): 86 - 87.

[13] GONS RAR, DE LAAT KF, VAN NORDEN AGW, *et al*. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(12): 2801 - 2806.
[14] SOHN H, KANG DW, KWON SU, *et al*. Anterior choroidal artery territory infarction: lesions confined to versus beyond the internal capsule[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(3): 228 - 234.
[15] 杨光, 程越朋, 孙鑫. 脉络膜前动脉梗死的临床特征及预后分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(10): 113 - 116.
[16] 韩西娟, 贾建平, 孙永馨. 腔隙性脑梗死与分支动脉粥样硬化病[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(2): 146 - 148.
[17] 谷楠, 李靓, 孙勇, 等. 动脉粥样硬化与炎症关系研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(6): 714 - 717.
[18] TABAS I,GARCÍA-CARDEÑA G,OWENS GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis[J]. *J Cell Biol*, 2015, 209(1): 13 - 22.
[19] LI Y, ZHONG X, CHENG G, *et al*. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 259: 75 - 82.
[20] 于源东. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP 水平与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(3): 396 - 397.
[21] 张凯. 动脉粥样硬化大血管和微血管病变的干预靶点研究[D]. 济南: 山东大学, 2014: 27 - 29.
[22] 刘清霞, 张宏颖, 徐利霞, 等. 动脉粥样硬化斑块中 TNF-α 的表达与斑块稳定性的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(4): 441 - 444.
[23] 郑昌柱, 任雨笙, 李兰蓀, 等. 血脂、LP(a)及 TNF-α 水平变化及在动脉粥样硬化过程中的作用[J]. 重庆医学, 2015, 44(2): 171 - 173.
[24] 卢柳,谢娟,郭书英. 丁苯酞软胶囊治疗进展性卒中的系统评价[J]. 中国现代应用药学,2020,37(9):1121 - 1128.
[25] 巴雪,刘烨妹. 丁苯酞在急性脑梗死患者中的疗效与安全性研究[J]. 今日药学,2019,29(5):321 - 324.
[26] 高明, 张力辉, 白笑梅, 等. 丁苯酞对糖尿病小鼠学习记忆功能和海马炎症反应的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2868 - 2871.
[27] 赵冬凤, 刘强. 丁苯酞注射液对急性脑梗死不同 OCSP 分型的疗效及对 Hs-CRP、FIB 水平的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(9): 797 - 800.
[28] 张录清, 陈频, 李宁, 等. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清 YKL-40 及 hs-CRP 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(1): 90 - 91, 114.
[29] 董亭方, 张平, 贵永堃, 等. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者 CRP 及神经功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(19): 79 - 80.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 08 - 17