

丁苯酞对急性脑梗死患者血流动力学 与氧化应激指标的影响

郑瑞斌

(汕头潮南民生医院神经内科, 广东 汕头 515154)

摘要: **目的** 探讨丁苯酞应用于急性脑梗死的临床疗效, 对患者血流动力学、血清谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD)、一氧化氮 (NO) 水平及斑块稳定性的影响。 **方法** 以随机数字表法将 2018 年 1 月至 2021 年 1 月期间于汕头潮南民生医院接受治疗的 200 例急性脑梗死患者分为对照组 (100 例) 和观察组 (100 例)。给予两组患者标准常规化治疗, 包括控制血压、抗感染、对症治疗、营养支持等, 在上述治疗的基础上给予对照组患者阿托伐他汀治疗, 观察组患者在对照组的基础上联合丁苯酞软胶囊进行治疗, 两组患者均连续治疗 15 d。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后血流动力学指标, 血清 GSH-Px、SOD、NO 水平及斑块稳定性。 **结果** 观察组患者临床总有效率高于对照组; 治疗后, 两组患者血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积、血清 NO 水平、颈动脉内-中膜厚度 (IMT) 均较治疗前降低, 且观察组均低于对照组; 两组患者红细胞变形指数, 血清 GSH-Px、SOD 水平均较治疗前升高, 且观察组均高于对照组; 两组患者斑块面积均较治疗前缩小, 且观察组小于对照组; 两组患者斑块数均较治疗前减少, 且观察组少于对照组 (均 $P < 0.05$)。 **结论** 丁苯酞联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死临床疗效可观, 能有效改善患者血流动力学指标, 缓解氧化应激水平, 增加斑块稳定性。

关键词: 急性脑梗死; 丁苯酞; 血流动力学; 超氧化物歧化酶; 谷胱甘肽过氧化物酶; 一氧化氮

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.04.0071.03

急性脑梗死是临床常见的一种神经内科疾病, 发病率较高, 常见临床表现为肢体偏瘫、言语含糊、双眼对侧偏盲、步态不稳等, 具有致残率高、社会经济负担重等特征。现阶段临床治疗急性脑梗死主要采用标准化综合治疗与抗血小板、溶栓类药物, 然而对改善患者神经功能方面效果欠佳^[1-2]。阿托伐他汀属他汀类药物, 多应用于调脂, 可降低脂蛋白、血浆胆固醇水平, 常被用于治疗高胆固醇血症、冠心病等^[3]。丁苯酞是一种人工合成的消旋体, 通过阻断脑梗死的多种病理环节缩小脑组织缺血面积, 减轻脑部水肿, 改善血管内皮功能, 促进脑组织供血恢复, 降低血管通透性, 抑制氧自由基释放, 对促进局部血流微循环有一定作用^[4]。本研究旨在探讨丁苯酞对急性脑梗死患者血流动力学指标、血清谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD)、一氧化氮 (NO) 水平及斑块稳定性的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将 2018 年 1 月至 2021 年 1 月期间于汕头潮南民生医院接受治疗的 200 例急性脑梗死患者分为对照组 (100 例) 和观察组 (100 例)。对照组患者中男、女性分别为 58、42 例; 年龄 61~73 岁, 平均 (68.47 ± 4.25) 岁; 发病至入院时间为 2~25 h, 平均 (12.45 ± 4.72) h。观察组患者中男、女性分别为 55、

45 例; 年龄 60~73 岁, 平均 (68.75 ± 3.54) 岁; 发病至入院时间为 2~24 h, 平均 (12.37 ± 4.56) h。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5] 中有关急性脑梗死的诊断标准, 且经 MRI 或 CT 检查确诊者; 无急性脑梗死病史者; 近期无出血性疾病者等。排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; 短暂性脑缺血发作者; 肝、肾等脏器功能损伤者; 严重营养不良者; 无法口服药物者等。本研究经院内医学伦理委员会审核批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 入院后给予两组患者标准常规化治疗, 包括控制血压、抗感染、对症治疗、营养支持等。在上述治疗的基础上, 给予对照组患者阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20051408, 规格: 20 mg/片) 口服治疗, 20 mg/次, 1 次/d。观察组患者在对照组的基础上联合丁苯酞软胶囊 (石药集团恩必普药业有限公司, 国药准字 H20050299, 规格: 0.1 g/粒) 口服治疗, 0.2 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 15 d。

1.3 观察指标 ①临床疗效。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[6] 评估两组患者治疗后的临床疗效, 其可分为治愈: 治疗后患者肢体偏瘫、口眼歪斜等临床症状基本消失, NIHSS 评分降低 $> 90\%$, 且病残程度分级

为0级；显效：治疗后患者肢体偏瘫、口眼歪斜等临床症状明显缓解，NIHSS评分降低46%~90%，且病残程度分级为1~3级；有效：治疗后患者肢体偏瘫、口眼歪斜等临床症状有所好转，且NIHSS评分降低18%~45%；无效：治疗后患者肢体偏瘫、口眼歪斜等临床症状无明显变化或临床症状加重，且NIHSS评分降低<18%。总有效率=治愈率+显效率+有效率。②血流动力学。分别于治疗前后采集两组患者约4 mL的空腹外周静脉血，其中2 mL采用锥板式测量方法检测其血流动力学指标并进行比较，包括血浆黏度、全血高切黏度等。③氧化应激反应。剩余2 mL以3 000 r/min的转速离心15 min取血清，经酶联免疫吸附实验法检测血清GSH-Px、SOD、NO水平并进行比较。④斑块稳定性。采用多普勒超声诊断仪记录并比较两组患者治疗前后的颈动脉内-中膜厚度（IMT）、斑块面积及斑块数。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件分析数据，计数、计量资料分别以[例(%)]、 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较分别采用 t 、 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床总有效率高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	100	24(24.00)	30(30.00)	32(32.00)	14(14.00)	86(86.00)
观察组	100	39(39.00)	32(32.00)	24(24.00)	5(5.00)	95(95.00)
χ^2 值						4.711
P 值						<0.05

2.2 血流动力学 与治疗前比，治疗后两组患者血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积指数均降低，且观察组均低于对照组；两组患者红细胞变形指数均升高，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 氧化应激反应 与治疗前比，治疗后两组患者GSH-Px、SOD水平均升高，且观察组均高于对照组；血清NO水平均降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 斑块稳定性 与治疗前比，治疗后两组患者IMT均降低，斑块面积均缩小，且观察组均低于/小于对照组；斑块数均减少，且观察组少于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表4。

3 讨论

急性脑梗死是由于动脉粥样硬化，使管腔狭窄或者闭

表2 两组患者血流动力学指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	血浆黏度(mPa·s)		全血高切黏度(mPa·s)		全血低切黏度(mPa·s)		红细胞压积		红细胞变形指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	1.96±0.34	1.62±0.33*	5.82±1.16	5.25±1.05*	14.77±2.18	12.65±1.53*	0.64±0.04	0.42±0.04*	0.59±0.05	0.75±0.05*
观察组	100	1.98±0.33	1.48±0.32*	5.85±1.14	4.42±1.07*	14.86±2.16	8.36±1.67*	0.64±0.03	0.34±0.03*	0.58±0.04	0.84±0.06*
t 值		0.422	3.046	0.184	5.537	0.293	18.941	0.000	16.000	1.562	11.523
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。

表3 两组患者氧化应激反应水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	GSH-Px(U/mL)		SOD(U/mL)		NO(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	93.72±15.23	118.41±15.20*	90.17±9.18	105.35±10.23*	72.52±10.12	46.12±2.21*
观察组	100	95.25±15.25	129.61±15.01*	90.16±9.16	127.46±11.07*	72.51±10.58	31.26±2.12*
t 值		0.710	5.243	0.008	14.669	0.007	48.523
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。GSH-Px：谷胱甘肽过氧化物酶；SOD：超氧化物歧化酶；NO：一氧化氮。

表4 两组患者斑块稳定性比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	IMT(mm)		斑块面积(mm ²)		斑块数(个)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	100	1.82±0.03	1.32±0.02*	1.02±0.08	0.75±0.03*	3.03±0.05	2.52±0.06*
观察组	100	1.83±0.05	1.25±0.08*	1.03±0.08	0.51±0.02*	3.04±0.04	2.35±0.08*
t 值		1.715	8.489	0.884	66.564	1.562	17.000
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。IMT：颈动脉内-中膜厚度。

塞,导致脑组织局部供血障碍的一种缺血缺氧性脑组织坏死疾病,多发于40岁以上的人群,该病发病机制较为复杂,起病急骤,肥胖、高血压、冠心病等疾病均为致其发生的危险因素^[7]。阿托伐他汀钙是一种他汀类的降脂药物,可将羟甲基戊二酸单酰辅酶A转化为固醇前体,具有降低血脂、稳定斑块的作用,可有效促进低密度脂蛋白受体的合成,进而降低低密度脂蛋白胆固醇水平,减轻动脉粥样硬化发展^[8]。但单一用药效果有限,因患者年龄、发病至入院时间、发病严重程度等因素的影响,随时有出血的风险,严重危害患者生命安全。

丁苯酞具有较高的脂溶性,其通过降低患者的血脂水平、减小血管阻力,从而抑制机体内血小板聚集,调节血液黏稠度,促进受损的血管内皮修复并改善动脉弹性与脑循环,保护缺血脑细胞,阻止神经细胞凋亡或坏死,减轻脑水肿的同时增加脑组织供血,使急性脑梗死患者的神经功能缺损程度减小^[9-10]。此外,丁苯酞可有效降低细胞内钙离子超载现象,改善患者高凝低纤溶的状态,抑制血小板聚集,减少脑血栓形成,从而减轻急性脑梗死患者临床症状^[11-12]。上述结果显示,观察组患者的临床疗效、血液流动学指标、IMT均优于对照组,斑块面积小于对照组,斑块数少于对照组,提示相较于单一应用阿托伐他汀,急性脑梗死患者采用丁苯酞联合阿托伐他汀治疗,可有效改善其血流动力学指标,疗效确切,且安全性较高。

血清GSH-Px、SOD、NO均为检测应激反应的常用指标,其中GSH-Px是机体内重要的抗氧化酶,主要发挥清除自由基、抑制脂质过氧化的作用,可防御自由基对脑组织细胞膜结构和功能的损伤;SOD是抗氧化损伤的生物酶,可清除超氧自由基,并阻断其对机体细胞造成的伤害;NO是一种自由基,具有神经毒性,可与超氧化自由基结合,使脂质过氧化损伤加重。急性脑梗死会刺激诱导型一氧化氮合酶,提高NO合成与释放水平,产生细胞毒性作用,导致神经元死亡和脑组织损伤^[13-14]。丁苯酞可减少机体中花生四烯酸的含量,抑制谷氨酸的合成与释放,提高神经细胞线粒体、脑皮质总SOD和线粒体GSH-Px的活性,进而增强自由基清除能力,并抑制超氧阴离子自由基的形成,提高患者抗氧化水平,缓解脑组织损伤,保护神经血管^[15]。上述研究结果显示,治疗后观察组患者血清GSH-Px、SOD、NO水平均优于对照组,说明丁苯酞与阿托伐他汀联合使用具有协同作用,可有效缓解患者氧化应激反应,并改善神经功能,利于患者预后。

综上,急性脑梗死患者采用丁苯酞联合阿托伐他汀治疗可改善其血流动力学指标与氧化应激反应,促进其脑部血液循环,增加斑块稳定性,且临床疗效显著提高,值得临床推广与应用。

参考文献

- [1] 苏观利,黎法文.急性脑梗死合并脑微出血的流行病学调查及危险因素分析[J].广东医学院学报,2018,36(4):372-374.
- [2] 闫丙川.阿替普酶静脉溶栓前应用抗血小板药物对急性脑梗死患者疗效的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(8):859-865.
- [3] 南毛球,曹雄彬,宫丽,等.不同剂量阿托伐他汀对老年急性脑梗死患者血清脂联素和趋化素水平的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(2):175-178.
- [4] 俞小梅,王喜丰,张静,等.丁苯酞注射液及丁苯酞胶囊治疗急性脑梗死患者的临床疗效对比[J].实用医学杂志,2016,32(17):2921-2924.
- [5] 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2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [6] 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.
- [7] 陈群,罗勇,范军伟,等.阿托伐他汀联合丁苯酞氯化钠注射液治疗的ACI患者血脂、氧化应激指标、脂联素水平观察[J].山东医药,2018,58(11):56-58.
- [8] 李立,王骐,张娜,等.不同剂量阿托伐他汀钙治疗急性脑梗死的疗效及其相关因素的影响[J].西部医学,2018,30(6):839-842,846.
- [9] 李园园.丁苯酞与阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床疗效及对血液流变学的影响[J].神经损伤与功能重建,2017,12(1):22-24.
- [10] 陈娜,李虹,陆连生,等.阿替普酶静脉溶栓同时联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J].河北医药,2017,39(1):69-71.
- [11] 李爽,胡岩芳,刘科.丁苯酞联合阿司匹林及阿托伐他汀对急性脑梗死患者脑血流状态及斑块稳定性的影响[J].川北医学院学报,2018,33(4):492-495.
- [12] 吕虎,范从华,王晓伟.丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能和日常生活能力的影响[J].贵州医科大学学报,2020,45(12):1484-1488.
- [13] 姜永宁.丁苯酞联合阿托伐他汀治疗对急性脑梗死患者血清SOD、GSH-Px、NO水平的影响[J].内科急危重症杂志,2018,24(3):206-209.
- [14] 姚涛,胡丹,湛彦强,等.依达拉奉联合丁苯酞软胶囊对早期急性脑梗死血清神经元特异性烯醇化酶、一氧化氮和超氧化物歧化酶水平的影响[J].神经损伤与功能重建,2017,12(2):111-113.
- [15] 张东风.丁苯酞联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者血流动力学及血清SOD、GSH-Px、NO水平的影响[J].临床药物治疗杂志,2018,16(3):37-41.