

• 脑血管疾病专题

丁苯酞对急性脑梗死患者疗效、生化指标及外周血单核细胞 Toll 样受体 4 mRNA 表达的影响

牛 津，杨振博*

(南京市浦口区中医院脑病科，江苏 南京 211800)

【摘要】目的 探讨丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者疗效、血浆载脂蛋白 E (ApoE)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 (CTRP) 3、CTRP9、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 及外周血单核细胞 Toll 样受体 4 (TLR4) mRNA 表达的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月在南京市浦口区中医院进行治疗的急性脑梗死患者 196 例，按随机数字表法将患者分为两组进行研究比较，每组 98 例。对照组患者采用常规治疗 + 依达拉奉治疗，观察组在对照组基础上结合丁苯酞治疗。两组疗程均为 2 周。比较两组治疗后疗效、日常生活活动能力 Barthel 指数、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分，以及血浆 ApoE、CTRP3、CTRP9、LP-PLA2 水平和外周血单核细胞 TLR4 mRNA 相对表达量。**结果** 治疗后观察组患者总有效率高于对照组；两组患者治疗后 Barthel 指数及血浆 CTRP3、CTRP9 水平均高于治疗前，观察组高于对照组，而 NIHSS 评分及血浆 ApoE、LP-PLA2 水平、外周血单核细胞 TLR4 mRNA 相对表达量低于治疗前，观察组低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死患者的疗效良好，可调控生化指标，降低外周血单核细胞 TLR4 mRNA 表达，抑制动脉粥样硬化斑块形成，减轻机体炎症反应，改善神经功能，促进患者日常活动能力恢复。

【关键词】 急性脑梗死；丁苯酞；依达拉奉；载脂蛋白 E；C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3；C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9；Toll 样受体 4

【中图分类号】R743.3

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.07.0033.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.07.011

急性脑梗死是常见脑血管疾病，其病理生理机制较为复杂，具有较高的发病率、致残率及死亡率，对患者的生命健康和生活质量造成严重影响。目前，临床上治疗急性脑梗死的关键在于疏通脑血管、重新建立缺血区域的血流循环及增加缺血脑组织的血供^[1]。依达拉奉可以降低中枢神经系统中的炎症因子和氧化应激指标水平，但是单独应用患者的神经功能恢复有限，丁苯酞能促进建立侧支血液循环，改善微循环，减少梗死面积；且可抑制细胞内钙超载、自由基生成、缺血后炎症因子表达，促进血液中一氧化氮合成，减轻神经元损伤；同时其可以抑制血栓和血小板的形成，保护线粒体，改善脑组织的代谢，延缓梗死灶的形成，拯救缺血半暗带^[2-3]。基于此，本研究旨在探讨丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者疗效、血浆载脂蛋白 E (ApoE)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 (CTRP) 3、CTRP9、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 及外周血单核细胞 Toll 样受体 4 (TLR4) mRNA 表达的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月在南京市浦口区中医院进行治疗的急性脑梗死患者 196 例，按随机数字表法将患者分为两组进行研究比较，每组 98 例。对照组患者中女性 44 例，男性 54 例；年龄 40~76 岁，平均 (59.32 ± 6.23) 岁；发病至入院时间 3~41 h，平均 (21.03 ± 2.62) h。观察组患者中女性 41 例，男性 57 例；年龄 41~75 岁，平均 (58.76 ± 6.45) 岁；发病至入院时间 3~40 h，平均 (20.35 ± 2.37) h。两组一般资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，有可比性。纳入标准：符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[4] 中的诊断标准；均为首次发病，急性起病，发病至入院时间在 48 h 内者；40~85 岁者等。排除标准：严重意识障碍和精神疾病者；合并心肺、肝肾功能严重异常者；过敏体质者；凝血功能障碍或有出血性疾病者；恶性肿瘤者等。本研究经院内医学伦理委员会批准，患者家属均签署知情同意书。

作者简介：牛津，大学本科，主治医师，研究方向：脑血管病。

通信作者：杨振博，硕士研究生，住院医师，研究方向：脑血管病。E-mail: 1176040257@qq.com

1.2 治疗方法 入院后, 两组患者完善影像学 and 临床各项检测, 并接受抗血小板聚集、调脂稳定斑块、调控血压、血糖、清除自由基、补液、保护脑组织等常规治疗措施。给予对照组患者依达拉奉注射液(江苏联环药业股份有限公司, 国药准字 H20110007, 规格: 20 mL : 30 mg), 将 30 mg 药物加入 100 mL 的 0.9% 氯化钠注射液中静脉滴注, 2 次/d; 在对照组基础上, 观察组患者静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司, 国药准字 H20100041, 规格: 100 mL : 丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g), 100 mL/次, 2 次/d。两组疗程均为 2 周。

1.3 观察指标 ①临床疗效。基本痊愈: 临床症状消失, 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[5]减少 $\geq 90\%$; 显著进步: 临床症状明显改善, $45\% \leq \text{NIHSS}$ 评分减少 $<90\%$; 进步: 临床症状有所改善, $18\% \leq \text{NIHSS}$ 评分减少 $<45\%$; 无效: 临床症状无改善, NIHSS 评分减少 $<18\%$, 总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)例数/总例数 $\times 100\%$ ^[4]。②生活能力和神经功能恢复情况。治疗前后评估患者日常生活活动能力 Barthel 指数^[6](包括 10 项内容, 最高 100 分, 分值越高代表日常生活能力越佳)、NIHSS 评分(满分 42 分, 分数越高神经功能损伤越严重)变化。③血浆生化指标和外周血单核细胞 TLR4 mRNA 表达水平。抽取治疗前后患者空腹静脉血 5 mL, 其中 3 mL 抗凝处理, 离心(3 000 r/min, 10 min), 取血浆, 采用酶联免疫吸附法测定血浆 ApoE、CTRP3、CTRP9、LP-PLA2 水平; 另外 2 mL 抗凝后加入等体积生理盐水, 制备外周血单核细胞悬液, 通过逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测外周血单核细胞 TLR4 mRNA 表达, 依据试剂盒说明书严格执行各项操作。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据, 计数资料以[例(%)]表示, 行 χ^2 检验; 本研究计量资料均符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示, 行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 观察组患者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 两组患者疗效比较[例(%)]

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
对照组	98	21(21.43)	32(32.65)	27(27.55)	18(18.37)	80(81.63)
观察组	98	32(32.65)	37(37.76)	23(23.47)	6(6.12)	92(93.88)
χ^2 值						6.837
P 值						<0.05

2.2 两组患者 Barthel 指数、NIHSS 评分比较 两组患者治疗后 Barthel 指数均高于治疗前, 而 NIHSS 评分均

低于治疗前, 且观察组治疗后 Barthel 指数较对照组高, 而 NIHSS 评分较对照组低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者 Barthel 指数、NIHSS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Barthel 指数		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	98	35.12 \pm 9.75	56.27 \pm 6.43*	28.13 \pm 2.56	16.38 \pm 2.10*
观察组	98	34.52 \pm 8.97	69.83 \pm 12.14*	27.84 \pm 3.24	10.23 \pm 1.67*
t 值		0.448	9.771	0.695	22.691
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表。

2.3 两组患者血浆生化指标和外周血单核细胞 TLR4 基因表达水平比较 两组患者治疗后血浆 ApoE、LP-PLA2 水平、外周血单核细胞 TLR4 mRNA 相对表达量较治疗前降低, 血浆 CTRP3 和 CTRP9 水平较治疗前升高; 观察组患者治疗后血浆 ApoE、LP-PLA2 水平、外周血单核细胞 TLR4 mRNA 相对表达量低于对照组, 血浆 CTRP3 和 CTRP9 水平高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

急性脑梗死通常会在发病后数小时内出现神经系统损伤, 如果不能及时采取有效措施控制疾病的发展, 促进神经系统的恢复, 可能导致预后不良, 出现多种后遗症, 严重降低患者的生活质量。作为一种抗氧化剂和自由基清除剂, 依达拉奉主要用于治疗脑梗死引起的神经系统疾病, 在脑梗死急性期给药时, 可增加梗死部位周围脑血流, 且可有效清除脑组织中的自由基, 抑制炎症反应。丁苯酞是一种急性脑梗死治疗药物, 其有效成分为消旋体 1-3 正丁基苯酚, 能够透过血脑屏障发挥药理作用; 丁苯酞可增加脑组织缺血缺氧区域的线粒体 $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ 酶及过氧化物歧化酶, 避免出现脂质过氧化; 还可抑制超氧阴离子自由基形成, 保护神经元, 抑制谷氨酸释放, 防止血小板聚集。本文研究结果显示, 治疗后观察组患者总有效率高于对照组, 治疗后 Barthel 指数高于对照组, 而 NIHSS 评分低于对照组。由此可见联合丁苯酞治疗急性脑梗死能够取得更好的疗效, 且可使患者日常生活活动能力和神经功能得以改善。

ApoE 主要通过调节脂质代谢来影响脑梗死的发病机制, 而临床研究表明, 急性脑梗死患者的载脂蛋白水平明显高于健康人群^[7]。CTRP 是脂肪因子超家族的成员, 通过促进脂质吸收、增加糖原合成、增强胰岛素敏感性和加速脂肪酸氧化来调节糖脂代谢, 进而对心血管系统

表 3 两组患者血浆生化指标和外周血单核细胞 TLR4 基因表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ApoE(mg/L)		CTRP3(ng/mL)		CTRP9(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	98	58.32±8.95	49.35±5.16*	228.97±21.13	279.45±19.45*	250.93±17.12	274.63±18.90*
观察组	98	57.68±6.57	39.09±3.25*	231.52±25.46	342.17±17.84*	253.68±15.65	309.18±12.32*
t 值		0.571	16.656	0.763	23.525	1.174	15.160
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	LP-PLA2(μg/L)		TLR4 mRNA 相对表达量	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	98	322.32±5.21	256.32±9.15*	0.71±0.17	0.47±0.09*
观察组	98	323.61±6.03	196.25±10.31*	0.68±0.12	0.23±0.05*
t 值		1.603	43.139	1.427	23.077
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。ApoE：载脂蛋白 E；CTRP3：C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3；CTRP9：C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9；LP-PLA2：脂蛋白相关磷脂酶 A2；TLR4：Toll 样受体 4。

产生影响；CTRP3、CTRP9 是 CTRP 家族的成员，具有促进血管内皮细胞新生，调节糖脂质代谢并抑制炎症反应的作用，其水平升高是发生急性脑梗死的危险因素^[8]。LP-PLA2 是一种非钙离子依赖性的磷酸酯酶，主要由巨噬细胞合成，在炎症级联反应中，其作为一种炎症介质，也可促进不稳定斑块的形成，致使动脉血管阻塞，参与血栓形成与动脉粥样硬化过程，在临床上被认为是脑梗死发生与预后的预测因素^[9]。TLR4 是跨膜信号受体家族中的重要一员，可介导多种因素引发的机体炎症反应；中枢神经系统中主要是小胶质细胞表达 TLR4；在脑梗死中，由缺血和缺氧促成的血管内皮的通透性改变、脑组织坏死物质的释放、淋巴细胞及单核细胞 / 巨噬细胞的摄取，汇聚成加剧炎症损害的效应细胞，这些细胞都大量表达 TLR4，其在炎症条件下被激活后会发挥强大的炎症作用^[10]。本研究中，观察组患者治疗后血浆 ApoE、LP-PLA2 水平、单核细胞 TLR4 mRNA 相对表达量低于对照组，血浆 CTRP3 和 CTRP9 水平高于对照组，由此可见丁苯酞联合依达拉奉可通过调控脂蛋白代谢，抑制动脉粥样硬化斑块形成，减轻机体炎症反应，进而发挥治疗作用。依达拉奉可抑制脂质过氧化，减少神经元损伤和提高神经元存活率；而丁苯酞同时能够抑制线粒体释放细胞色素 C，降低花生四烯酸含量，抑制机体炎症因子的释放，进而保护急性脑梗死引起的神经系统损害，改善脑微循环和能量代谢，抑制神经元凋亡，改善缺血性脑组织的神经系统损伤。

综上，丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者疗效良好，可调控生化指标，降低外周血单核细胞 TLR4 mRNA 表达，抑制动脉粥样硬化斑块形成，减轻机体炎症反应，改善神经功能，促进患者日常活动能力恢复，具有一定的临床应用和推广价值。

参考文献

[1] 程焱, 胥方元, 唐海燕. 脑心通胶囊联合依达拉奉治疗心源性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1356-1359.

[2] 陈冲, 林秋, 邱桂森. 丁苯酞治疗脑梗死伴认知功能障碍的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(10): 1879-1882.

[3] 魏爱爱. 丁苯酞联合依达拉奉对老年急性脑梗死患者神经功能及抗氧化能力的影响 [J]. 反射疗法与康复医学, 2022, 3(12): 134-136.

[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] 张本银, 路吾长, 杨靖. 美国国立卫生研究院卒中量表评分、血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死的关系及危险因素分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(22): 102-105.

[6] 章伟峰, 沈小洪, 时美芳. 作业疗法结合家庭环境改造对脑卒中患者日常生活活动能力及负性情绪的影响 [J]. 护理与康复, 2016, 15(1): 6-9.

[7] 赵顺锋, 王建红, 许红霞, 等. 急性脑梗死患者中 ApoE 基因多态性与 Lp-PLA2 的关系研究 [J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2018, 6(3): 140-144.

[8] 高喜斌, 高亚军, 刘强. 血清 CTRP3、CTRP9 在急性脑梗死患者中的表达及诊断价值研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 90-93.

[9] 王辉. 血清 NSE、IMA 及 LPA 对急性脑梗死患者预后的评估价值 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(2): 91-95.

[10] 郑莹莹, 刘占军, 马利军, 等. 急性脑梗死患者 PBMC 中 TRAM、TLR4、IRF-3 mRNA 水平与 NIHSS 评分关系及预测预后的价值 [J]. 医学分子生物学杂志, 2022, 19(2): 145-150.