

丁苯酞对急性脑梗死患者认知功能和血清学指标的影响及二者相关性分析

宋轶群^{1*}, 刘梅², 于广¹(1. 天津中医药大学第一附属医院北院老年病科, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院北院急诊科, 天津 300193)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0243-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.28

摘要 目的:探讨丁苯酞对急性脑梗死(ACI)患者认知功能和血清学指标的影响,并分析二者的相关性。方法:将我院2014年7月—2015年5月的88例ACI患者按照随机数字表法分为对照组($n=38$)和观察组($n=50$)。对照组患者给予阿司匹林肠溶片100 mg(首次剂量300 mg),po,qd,以及吸氧、补液等常规治疗;观察组患者在此基础上给予丁苯酞胶囊0.2 g,po,tid。两组患者均治疗1个月。观察两组患者简易精神状态检查量表(MMSE)评分和血清学指标[血清同型半胱氨酸(Hcy)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、6-酮-前列腺素-F1a(6-k-PGF1a)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)],分析观察组患者治疗后MMP-9、6-k-PGF1a、NSE与MMSE总评分的相关性,并记录不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者的MMSE总评分和6-k-PGF1a水平明显高于对照组,MMP-9、NSE水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的MMP-9、NSE与MMSE总评分呈显著负相关,6-k-PGF1a与MMSE总评分呈显著正相关。观察组患者不良反应发生率(16.0%)与对照组(18.4%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:丁苯酞可明显改善ACI患者的认知功能,安全性较好;血清中MMP-9、NSE、6-k-PGF1a的表达可能与患者的认知功能损伤相关。

关键词 丁苯酞;急性脑梗死;认知功能;血清学指标;相关性

Effects of Butylphthalide on Cognitive Function and Serology Indexes of Patients with Acute Cerebral Infarction and Analysis of Their Relationship

SONG Yiqun¹, LIU Mei², YU Guang¹(1. Dept. of Geriatrics, North District, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China; 2. Dept. of Emergency, North District, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of butylphthalide on cognitive function and serology indexes of patients with acute cerebral infarction (ACI), and to analyze their relationship. METHODS: 88 ACI patients from our hospital during Jul. 2014 to May 2015 were divided into control group ($n=38$) and observation group ($n=50$) according to random number table. Control group was given Aspirin enteric-coated tablets 100 mg (initial dose of 300 mg), po, qd, and routine treatment as oxygen inhalation, fluid replacement. Observation group was additionally given Butylphthalide capsules 0.2 g, po, tid. Both groups received treatment for 1 month. MMSE score and serology indexes (Hcy, MMP-9, 6-k-PGF1a, NSE) of 2 groups were observed, and the relationship of MMP-9, 6-k-PGF1a, NSE with MMSE score in observation group were analyzed after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: After treatment, MMSE score and 6-k-PGF1a level of observation group were significantly higher than those of control group; MMP-9 and NSE levels of observation group were significantly lower than those of control group; with statistical significance ($P<0.05$). MMP-9 and NSE showed significantly negative correlation with MMSE score in observation group, and 6-k-PGF1a showed significantly positive correlation with MMSE score. There was no statistical significance in the incidence of ADR between observation group (16.0%) and control group (18.4%) ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Butylphthalide can significantly improve cognitive function in ACI patients with good safety. The expression of MMP-9, NSE and 6-k-PGF1a in serum may be associated with the cognitive function injury.

KEYWORDS Butylphthalide; Acute cerebral infarction; Cognitive function; Serology indexes; Relationship

急性脑梗死(ACI)是常见的中老年人神经系统性疾病^[1],有较高的发生率、病死率和致残率^[2]。梗死的发生与脑动脉狭窄、血流动力学改变、血液成分异常、微栓子脱落、血管内皮损伤和自由基损伤等密切相关^[3]。ACI患者的脑部供血出现缺血、缺氧会导致患者神经元细胞发生神经功能缺失和认知功能障碍^[4]。对认知功能障碍

的早期治疗,可避免ACI患者病情向血管性痴呆进展,有助于改善患者的疗效和预后。丁苯酞是近年来临床常用治疗ACI的新型药物,可明显提高ACI患者脑部血管的微循环功能,改善脑细胞能量代谢,对患者认知功能具有保护作用^[5]。鉴于此,本研究观察了丁苯酞对ACI患者认知功能和血清学指标的影响,并对其进行了相关性分析,以期对ACI患者的治疗提供参考。

1 资料与方法

* 主治医师,硕士。研究方向:心脑血管疾病的诊治。电话:022-27432100。E-mail:syqsqcy@163.com

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》中ACI诊断标准^[6]者;(2)首次发病至入院时间≤72 h。

排除标准:(1)存在颅内出血史的患者;(2)伴有明确认知功能障碍和免疫、血管、心肾功能障碍的患者;(3)对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

选取我院2014年7月—2015年5月收治的88例ACI患者,按照随机数字表法分为对照组($n=38$)和观察组($n=50$)。两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、简易精神状态检查量表(MMSE)总评分、吸烟史和饮酒史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of patients' general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别 (男/女),例	年龄, 岁	BMI, kg/m ²	MMSE 总评分,分	吸烟史 (有/无),例	饮酒史 (有/无),例
观察组	50	35/15	66.54±8.33	22.49±3.08	21.43±3.21	32/18	41/9
对照组	38	28/10	67.12±9.41	22.96±2.87	21.56±2.21	29/9	30/8
χ^2		0.144	0.306	0.730	0.760	1.540	0.129
P		0.704	0.760	0.467	0.450	0.215	0.719

1.3 治疗方法

对照组患者给予阿司匹林肠溶片(江苏平光制药有限公司,批准文号:国药准字H32025901,规格:50 mg)100 mg(首次剂量300 mg),po,qd,以及吸氧、补液等常规治疗;若患者出现脑水肿症状则给予甘露醇注射液(昆明市宇斯药业有限公司,批准文号:国药准字H53021156,规格:250 mL:50 g)ivgtt,降颅压。观察组

表2 两组患者治疗后MMSE评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of MMSE score between 2 groups after treatment($\bar{x} \pm s$,score)

组别	n	视空间和执行力	命名能力	语言能力	抽象能力	延迟回忆能力	定向能力	注意力和计算能力	MMSE总评分
观察组	50	4.89±0.61	2.97±0.71	2.61±0.64	1.69±0.61	4.37±0.64	5.35±0.84	5.11±0.69	28.43±0.89
对照组	38	3.12±1.01	2.26±0.34	2.43±0.83	1.28±0.49	3.64±0.59	5.26±0.79	4.34±0.75	25.10±2.56
t		10.19	5.68	1.15	3.39	5.48	0.51	4.99	8.56
P		<0.001	<0.001	0.254	0.001	<0.001	0.611	<0.001	<0.001

2.2 两组患者治疗后血清学指标比较

治疗后,观察组患者MMP-9、NSE水平明显低于对照组,6-k-PGF1a水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者Hcy水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后血清学指标比较见表3。

2.3 观察组患者治疗后MMP-9、6-k-PGF1a、NSE与MMSE总评分的相关性分析

治疗后,观察组患者的MMP-9($r=-0.382, P=0.006$)、NSE($r=-0.297, P=0.036$)与MMSE总评分呈显著负相关;6-k-PGF1a与MMSE总评分呈显著正相关

患者在对照组治疗基础上给予丁苯酞胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字H20050299,规格:0.1 g)0.2 g,po(空腹),tid。两组患者均治疗1个月。

1.4 观察指标

(1)采用MMSE(视空间和执行力、命名能力、语言能力、抽象能力、延迟回忆能力、定向能力、注意力和计算能力)评分评价两组患者认知功能,满分为30分,27~30分为认知正常,21~26分为认知轻度受损,10~20分为认知中度受损,0~9分为认知重度受损;(2)采集两组患者治疗后的空腹静脉血5 mL,以离心半径3 cm、转速3 000 r/min离心15 min,取上层血清置于-20 ℃环境下贮存,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测量血清学指标:血清同型半胱氨酸(Hcy)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、6-酮-前列腺素-F1a(6-k-PGF1a)和神经元特异性烯醇化酶(NSE);(3)分析观察组患者治疗后MMP-9、6-k-PGF1a、NSE与MMSE总评分的相关性;(4)记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析法考察血清学指标水平与MMSE总评分的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后MMSE评分比较

治疗后,观察组患者的MMSE总评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,观察组患者的视空间和执行力、命名能力、抽象能力、延迟回忆能力、注意力和计算能力均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后MMSE评分比较见表2。

($r=0.449, P=0.001$),详见图1。

表3 两组患者治疗后血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

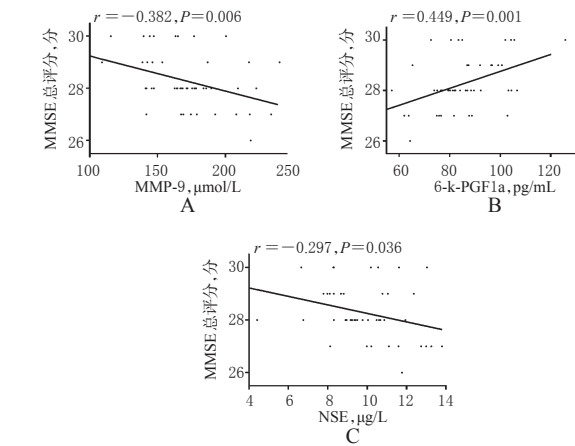
Tab 3 Comparison of serology indexes between 2 groups after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy, μ mol/L	MMP-9, μ mol/L	6-k-PGF1a, pg/ml	NSE, μ g/L
观察组	50	19.38±6.80	165.94±29.76	85.39±14.90	10.11±1.71
对照组	38	22.01±7.26	234.11±36.75	72.21±15.66	16.34±2.73
t		1.75	9.61	4.02	13.11
P		0.085	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见严重的不良反应发生,其不良反应症状较轻,临床给予对症治疗后症状消失。观

察组患者不良反应发生率(16.0%)与对照组(18.4%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。



A. 观察组患者治疗后MMP-9与MMSE总评分相关性分析;B. 观察组患者治疗后6-k-PGF1a与MMSE总评分相关性分析;C. 观察组患者治疗后NSE与MMSE总评分相关性分析
A. relationship of MMP-9 with MMSE score in observation group after treatment; B. relationship of 6-k-PGF1a with MMSE score in observation group after treatment; C. relationship of NSE with MMSE score in observation group after treatment

图1 相关性分析图
Fig 1 Relationship analysis

表4 两组患者治疗期间不良反应的比较[例(%)]
Tab 4 Comparison of ADR between 2 groups during treatment[case(%)]

组别	n	头晕、头痛	恶心、呕吐	腹痛、腹泻	总不良反应
观察组	50	3(6.0)	2(4.0)	3(6.0)	8(16.0)
对照组	38	4(10.5)	2(5.3)	1(2.6)	7(18.4)
χ^2					0.09
P					0.765

3 讨论

随着居民生活水平的提高,人口老龄化加剧,ACI患者也呈现逐年增加的趋势。认知功能障碍是ACI患者最常见的后遗症,由于脑组织中与认知功能有关的海马区结构和功能受损,造成胆碱能神经系统释放乙酰胆碱能力下降,释放大量的兴奋性氨基酸谷氨酸,抑制性氨基酸与兴奋性氨基酸比例失调,谷氨酸浓度在突触间隙升高,导致认知功能衰退^[7-8]。ACI后认知功能障碍的发病机制复杂,目前尚未完全清楚,还需进一步的研究探讨^[9]。

临床常使用胆碱酯酶抑制剂、促进脑细胞代谢药物和钙离子阻滞药等治疗ACI后认知功能障碍,但效果不佳。丁苯酞是一种多靶点和多基因抗脑缺血的新型药物,有提升线粒体功能、释放大量谷氨酸、降低兴奋性氨基酸对胆碱能神经系统损伤、改善脑血液循环、缩小脑梗死面积、缓解脑部记忆障碍和改善患者认知能力的作用^[10]。本研究结果显示,观察组患者MMSE总评分明显高于对照组,可见给予丁苯酞治疗的患者的认知功能较常规治疗患者恢复得更好,患者的视空间和执行力、命名能力、抽象能力、延迟回忆能力、注意力和计算能力均

得到明显改善。

MMP-9是基质金属蛋白酶家族的重要成员,主要参与细胞外基质降解和血管新生,也参与血液粥样斑块形成和斑块纤维帽外基质降解^[11]。NSE可参与体内糖酵解途径,在脑细胞中生物活性较高,在非小细胞癌、神经母细胞瘤等患者血清中的表达会异常升高,故其在临床诊断中有一定意义^[12]。6-k-PGF1a是一种不饱和脂肪酸,在心脑血管疾病中具有较高的检测价值,当体内血栓素(TXA₂)/前列环素(PGI₂)比值上调时,可引起患者血小板积聚及血栓形成,加速患者病情进展^[13]。本研究结果显示,观察组患者MMP-9和NSE水平明显低于对照组,6-k-PGF1a水平明显高于对照组,且观察组患者治疗后MMSE总评分与MMP-9、NSE呈显著负相关,与6-k-PGF1a呈显著正相关。可见,给予丁苯酞可促进ACI患者血清中MMP-9、NSE水平降低,并上调6-k-PGF1a表达,可改善患者认知功能障碍。分析其可能的作用机制:MMP-9的表达下调抑制血液粥样斑块形成、脱落和微栓子生成,有利于斑块稳定性的维持^[14];NSE水平降低可保持细胞膜的兴奋性,降低脑梗死造成的神经元细胞损伤,对患者病情进展起到保护作用^[15];6-k-PGF1a分泌增多,可防止血栓的进一步生成,舒张血管壁,增加血液的灌注量,改善患者脑组织供血,有利于症状缓解^[16]。两组患者治疗期间的不良反应发生率比较,差异无统计学意义,可见丁苯酞与常规治疗方案安全性相当。

综上所述,丁苯酞可明显改善ACI患者的认知功能,安全性较好,血清中MMP-9、NSE、6-k-PGF1a的表达可能与患者的认知功能损伤相关。但本研究样本较小、观察时间较短,可进一步扩大样本量后予以长期的深入研究。

参考文献

[1] 劳嘉良,张凝远.疏血通联合丁苯酞治疗老年急性大面积脑梗死的临床观察[J]. 中国药房,2015,26(32):4577-4579.

[2] Ye S, Li L, Dong Q, et al. Cerebral infarction caused by a heart-breaking needle: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016,10(1):29-32.

[3] 孙元元,李慧,郎文娟,等. 丁苯酞对急性脑梗死的治疗作用[J]. 临床荟萃,2016,31(2):182-186.

[4] 赵海燕. 丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者恢复期认知功能障碍的影响[J]. 国外医药:抗生素分册,2015,36(3):51-53.

[5] Wang CY, Wang ZY, Xie JW, et al. D1-3-n-butylphthalide-induced upregulation of antioxidant defense is involved in the enhancement of cross talk between CREB and Nrf2 in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Neurobiol Aging, 2016,doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.024.

[6] 中华医学会神经病学分会. 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.

[7] 刘春红,梁华峰,冯丽娜,等. 脑梗死后认知功能障碍的相关性分析[J]. 中国老年学,2012,32(3):456-457.

乙型肝炎继发肝癌患者TACE术围术期使用恩替卡韦的临床观察

胡兴龙*,王胜智,康志龙,吴敏良,李志伟*(解放军第302医院普通外科,北京 100039)

中图分类号 R511 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0246-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.29

摘要 目的:观察乙型肝炎(以下简称“乙肝”)继发肝癌患者肝动脉化疗栓塞(TACE)术围术期使用恩替卡韦辅助治疗的临床疗效及安全性。方法:选取我院2012年6月—2013年6月拟行TACE术的乙肝继发肝癌患者130例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各65例。对照组患者给予TACE术治疗,化疗药物方案为氟尿嘧啶注射液20 mL+盐酸表柔比星注射液10 mL加入0.9%氯化钠注射液500 mL,ivgtt;观察组患者在TACE术前1周开始给予马来酸恩替卡韦片0.5 mg,po,qd,连续治疗12个月。比较两组患者临床疗效、甲胎蛋白(AFP)水平、乙肝病毒(HBV)DNA定量、丙氨酸转氨酶(ALT)水平、日常生活质量评分和生存率,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者AFP水平、HBV-DNA定量、ALT水平和日常生活质量评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者治疗总有效率显著高于对照组(41.54% vs. 20.00%),AFP水平、HBV-DNA定量和ALT水平明显低于对照组,日常生活质量评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者随访1、2、3年的生存率均明显高于对照组(分别为75.38% vs. 52.31%、53.85% vs. 29.23%、32.31% vs. 15.38%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:乙肝继发肝癌患者TACE术围术期使用恩替卡韦辅助治疗可有效控制患者疾病进展,保护肝功能,提高日常生活质量,并有助于提高总生存率,且安全性好。
关键词 肝动脉化疗栓塞术;恩替卡韦;乙型肝炎;肝癌;肝功能

Clinical Observation of the Application of Entecavir in Hepatitis B Secondary Liver Cancer during Perioperative Period of TACE

HU Xinglong, WANG Shengzhi, KANG Zhilong, WU Minliang, LI Zhiwei (Dept. of General Surgery, No.302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of entecavir in adjunctive treatment of hepatitis B secondary liver cancer during perioperative period of transcatheter arterial chemoembolization (TACE). METHODS: 130 patients from our hospital during Jun. 2012 to Jun. 2013 with hepatitis B secondary liver cancer undergoing TACE were selected and divided into control group and observation group according to random number table, with 65 cases in each group. Control group received TACE. Fluorouracil injection 20 mL+Epirubicin hydrochloride injection 10 mL added into 0.9% Sodium chloride injection 500 mL, ivgtt. Observation group was given Entecavir maleate tablet 0.5 mg, po, qd, since 1 week before TACE, for 12 months. Clinical efficacy, the levels of AFP, ALT and HBV-DNA, daily life quality score and survival rate were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the levels of AFP, HBV-DNA and ALT, daily life quality score between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, total effective rate of observation group was signifi-

[8]

Leśniak M, Bak T, Czepiel W, *et al.* Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(4):356-363.

[9]

Lee JH, Oh E, Oh MS, *et al.* Highly variable blood pressure as a predictor of poor cognitive outcome in patients with acute lacunar infarction[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2014, 27(4):189-198.

[10]

赵新春,邢效如,台立稳. 丁苯酚软胶囊联合奥拉西坦注射液对血管性痴呆病人认知功能的影响及安全性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(14):11-12.

[11]

Wang L, Li Z, Zhang X, *et al.* Protective effect of shikonin in experimental ischemic stroke: attenuated TLR4, p-p38MAPK, NF- κ B, TNF- α and MMP-9 expression, up-regulated claudin-5 expression, ameliorated BBB permeability[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1):97-106.

[12]

Zhang H, Kang T, Li L, *et al.* Electroacupuncture reduces hemiplegia following acute middle cerebral artery infarction with alteration of serum NSE, S-100B and endothelin[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(3):216-221.

[13]

Nakayama T. Genetic polymorphisms of prostacyclin synthase gene and cardiovascular disease[J]. *Int Angiol*, 2010, 29(Suppl 2):33-42.

[14]

王洪海,钟池,胡鸣一,等. 急性脑梗死合并2型糖尿病患者微栓子与血清基质金属蛋白酶-9的关系[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(8):41-45.

[15]

Pigatto PD, Ronchi A, Pontillo M, *et al.* Serum neuron-specific enolase in lead-exposed individuals[J]. *Int J Occup Environ Med*, 2016, 7(1):58-60.

[16]

Zhang Y, Feng W, Yan CZ, *et al.* The changes of vascular active substances in pulmonary embolism rats and a comparative study of anticoagulant drugs[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 31(2):178-181, 185.

* 主治医师。研究方向:肝胆疾病和肛肠疾病的诊治。电话:010-83668052。E-mail:1499508548@qq.com
通信作者:主任医师,硕士。研究方向:肝胆疾病和门静脉高压的诊治。电话:010-83668052。E-mail:lizhiwqei1967@sina.com

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-12-01)
(编辑:陶婷婷)