

# 不同剂量普罗布考治疗急性脑梗死的临床研究<sup>Δ</sup>

王进平\*, 贺曦#, 张敏, 余宏, 杨柳, 孟涛(重庆市急救医疗中心, 重庆 400016)

中图分类号 R972\*.6; R969.4; R743.33

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2014)10-0908-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.16

**摘要** 目的:观察不同剂量普罗布考对于急性脑梗死的临床疗效。方法:120例急性脑梗死患者随机分为大剂量组、小剂量组及对照组,各40例。对照组只给予阿司匹林(0.1 g,每晚1次)和阿托伐他汀(20 mg,每晚1次)治疗,大剂量组和小剂量组在对照组用药基础上加服普罗布考0.5 g、每日2次和0.25 g、每日2次,治疗14 d。比较治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)和欧洲卒中量表评分(ESS)变化情况。结果:治疗14 d后3组NIHSS评分无明显差异( $P>0.05$ ),大剂量组ESS评分较小剂量组和对照组明显升高( $P<0.05$ )。结论:普罗布考能促进急性脑梗死后神经功能恢复,大剂量普罗布考治疗更有效。

**关键词** 普罗布考;脑梗死;功能恢复

## Clinical Study on Probucol with Different Doses in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

WANG Jin-ping, HE Xi, ZHANG Min, YU Hong, YANG Liu, MENG Tao (Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy of different doses of probucol in the treatment of acute cerebral infarction. METHODS: 120 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into high dose group, low dose group and control group with 40 patients in each group. Control group was given aspirin (0.1 g, every night) and atorvastatin (20 mg, every night); other 2 groups were additionally given probucol 0.5 g, twice a day and probucol 0.25 g twice a day for 14 days on the basis of control group. The change of NIHSS and ESS were compared before and after treatment. RESULTS: After 14 days of treatment, NIHSS of 3 groups had no significant difference ( $P>0.05$ ), and ESS of high dose group was increased significantly, compared with low dose group and control group ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Probucol can improve the neurological function recovery of patients with acute cerebral infarction, and high dose probucol can be more effective.

**KEYWORDS** Probucol; Cerebral infarction; Functional recovery

急性缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型,占全部脑卒中的80%左右,处理时应强调早期诊断、早期治疗、早期康复和早期预防再发<sup>[1]</sup>。2008年,美国心脏学会和美国卒中学会就《缺血性卒中及短暂性脑缺血发作的二级预防指南》中的建议进行了更新,推荐使用抗血小板药和他汀类药物进行二级预防<sup>[2]</sup>。普罗布考具有抗氧化、调血脂、稳定斑块的作用,虽然国内外缺血性脑卒中指南尚未推荐使用,但是最近的复合维生素+普罗布考临床试验(MVP)研究提示经皮冠状动脉血管成形术后复合维生素组的血管再狭窄发生率为40.3%,普罗布考组发生率为20.7%<sup>[3]</sup>。福冈动脉粥样硬化临床试验(FAST)研究提示普罗布考组和普伐他汀组颈动脉内中膜厚度均显著减少,普罗布考组还能显著减少心血管事件的发生率,并未观察到延长QT间期的副作用<sup>[4]</sup>。最新的荟萃分析也提示普罗布考有预防再狭窄和减少血管事件的作用<sup>[5]</sup>。但是在临床工作中普罗布考在脑梗死的治疗中具体使用剂量仍然没有共识。本研究采用不同剂量普罗布考配合抗血小板药及他汀类药物组成PAS三联疗法治疗急性脑梗死,对比不同剂量普罗布考治疗后患

者的神经功能恢复情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

入选病例为2010年8月—2013年8月在我院门诊或住院治疗的120例确诊为急性脑梗死患者,均符合中华医学会全国第4次脑血管病学术会议制定的诊断标准<sup>[6]</sup>,并行头颅CT或MRI证实。发病时间在48 h内,发病年龄<80岁,在1个月内未服用调脂药。采用随机数字表法将患者分为大剂量组、小剂量组及对照组,各40例。排除标准:昏迷患者;合并严重肝肾功能障碍者;严重精神疾病或痴呆;过敏体质者;心电图提示窦性心动过缓和QT间期延长者。3组患者的一般情况、病情程度等差异无统计学意义(表1、表2)。

表1 3组患者一般情况

Tab 1 General information of patients in 3 groups

组别	例数	男性, 例	女性, 例	年龄( $\bar{x}\pm s$ ), 岁	高血压, 例	高血脂, 例	糖尿病, 例
对照组	40	26	14	62.3±9.7	22	11	9
小剂量组	40	24	16	61.3±9.0	24	10	12
大剂量组	40	23	17	64.7±9.8	21	12	13

Δ 基金项目:重庆市医学科研计划项目(No.2012-2-252)

\* 住院医师, 硕士。研究方向:脑血管病。电话:023-63692355。

E-mail:wangjinpings@gmail.com

# 通信作者:副教授, 硕士。研究方向:脑血管病。电话:023-63692355。E-mail:hexiwang@126.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院  
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

表2 3组患者治疗前后NIHSS评分和ESS评分比较[中位数(范围)]

Tab 2 Comparison of NIHSS scores and ESS scores between 3 groups before and after treatment [M(QR)]

组别	NIHSS评分		ESS评分	
	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
对照组	12.8(8~19)	10(6~13)	56(42~65)	62(53~67)
小剂量组	13.5(8~21)	10(3~16)	57(42~64)	60(46~80)
大剂量组	14(7~20)	8.5(4~15)	52(44~66)	65(48~73)* <sup>▲</sup>

与对照组治疗14 d后比较: \* $P < 0.05$ ; 与小剂量组治疗14 d后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

vs. control group 14 days after treatment: \* $P < 0.05$ ; vs. low dose group 14 days after treatment: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

### 1.2 治疗方法

3组患者同时使用舒血宁20 ml加生理盐水250 ml静脉滴注,有高血压或糖尿病患者予以相应药物控制血压和血糖。大剂量组给予口服普罗布考0.5 g,每日2次;阿司匹林0.1 g,每晚1次;阿托伐他汀20 mg,每晚1次。小剂量组给予口服普罗布考0.25 g,每日2次,加阿司匹林和阿托伐他汀治疗。对照组只给予阿司匹林和阿托伐他汀治疗。小剂量组与对照组的阿司匹林和阿托伐他汀用法用量与大剂量组一致。3组患者均不使用其他抗血小板聚集药、调脂药和抗氧化药。

### 1.3 疗效评定标准

患者在治疗前和治疗14 d后使用美国国立卫生研究院卒中量表评分(The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[7]</sup>和欧洲卒中量表评分(The European Stroke Scale, ESS)<sup>[8]</sup>观察患者功能恢复情况。

### 1.4 不良反应

观察有无肝功能损害,恶心、呕吐等胃肠道反应,皮疹等过敏反应。

### 1.5 统计学处理

所有资料采用SPSS 18.0软件包进行处理。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组以上计量数据比较采用单因素方差分析;非正态分布数据用中位数(范围)表示,评分两两比较采用Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后NIHSS评分和ESS评分变化

治疗14 d后大剂量组ESS评分较小剂量组和对照组明显升高( $P < 0.05$ );治疗前后3组之间NIHSS评分无明显差异( $P > 0.05$ ),见表2。

### 2.2 不良反应

大剂量组有2例轻微恶心,其余患者均无明显不良反应发生。各项实验室检查3组均未见明显异常。

## 3 讨论

脑梗死是一类严重危害人类健康的疾病,脑缺血后的自由基过度形成和自由基瀑布式连锁反应、神经内细胞钙超载、兴奋性氨基酸细胞毒性作用和酸中毒等一系列变化导致神经细胞损伤。目前急性期药物治疗的目的在于抢救半暗带区的神经细胞,最大程度地改善临床症状与体征。急性期脑梗死患者在服用了抗血小板聚集药阿司匹林和降脂药阿托伐他汀以后仍可能出现偏瘫症状加重和脑梗死再次发作等不良事件。1970年由化学家Barnhart JW首次发现普罗布考的降脂作用<sup>[9]</sup>,但由于其降低高密度脂蛋白作用较强而长期未被重用。近年

来,大量临床资料报道普罗布考具有显著抗动脉粥样硬化及预防支架术后再狭窄作用而重新引起了人们广泛关注<sup>[5]</sup>。1997—2009年间,MVP研究、FAST研究和普罗布考对心血管事件治疗效果临床试验(POSITIVE)研究等陆续发表,证实普罗布考能阻止动脉粥样硬化斑块的发生发展、稳定易损斑块、减少心脑血管事件发生<sup>[10]</sup>。

普罗布考减轻急性脑梗死神经功能损害的机制主要有三个方面:首先,普罗布考具有两个酚环结构,具有断链抗氧化剂和氧离子捕捉剂的功能,与氧离子结合后形成稳定的联苯醌,减少自由基产生。而且它脂溶性强,能有效穿越组织,发挥抗氧化效果,防止脂质过氧化造成的细胞损伤<sup>[10]</sup>。其次,普罗布考可降低急性缺血性卒中患者血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平。由于MMP-9可破坏血-脑屏障,脑梗死急性期加用普罗布考可减轻血-脑屏障破坏所致的脑出血和脑水肿,防止缺血性卒中的出血转化<sup>[11-12]</sup>。最后,有研究发现颈动脉粥样硬化的程度、颈动脉狭窄程度、软斑及溃疡斑是进展性缺血性脑卒中的危险因素<sup>[13]</sup>。普罗布考可以通过抗动脉粥样硬化和稳定斑块的作用降低患者发生进展性卒中的风险<sup>[14]</sup>。目前临床上还没有对急性脑梗死普罗布考用量达成共识,本研究治疗14 d后3组患者NIHSS评分无明显差异( $P > 0.05$ ),大剂量组治疗14 d后ESS评分较小剂量组和对照组明显升高( $P < 0.05$ )。ESS评分主要是为了大脑中动脉卒中患者进行临床试验研究设计的,主要侧重运动功能评估,具有测定患者上下肢近端和手足肌力的内容,因此NIHSS评分对肢体运动功能的评测没有ESS评分敏感<sup>[8,15]</sup>。

有研究发现大剂量普罗布考能显著降低血清超敏C反应蛋白及总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯水平,减轻氧化应激反应,有强大的抗动脉粥样硬化功能<sup>[16-17]</sup>。本研究急性脑梗死患者经大剂量普罗布考治疗后其临床症状与体征明显好转,ESS评分明显提高,较小剂量组及对照组疗效显著,且治疗期间患者无明显不良反应,值得临床进一步推广使用。

## 参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):1.
- [2] Adams RJ, Albers G, Albers MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2008, 39(5):1 647.
- [3] Sirtori CR, Franceschini G. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(26):1 918.
- [4] Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(4):610.
- [5] 王劲松,余金明.普罗布考抗氧化和预防再狭窄作用的Meta分析[J].中国动脉硬化杂志,2008,16(10):781.
- [6] 中华医学会全国第4次脑血管病学学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [7] Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale[J]. *Arch Neurol*, 1989, 46(6):660.
- [8] Hantson L, De Weerd W, De Keyser J, et al. The Europe-

# 抗焦虑抑郁药联合质子泵抑制剂治疗难治性反流性食管炎的疗效观察

聂颖\*, 古赛#(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

中图分类号 R571;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0910-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.17

**摘要** 目的:观察抗焦虑抑郁药联合质子泵抑制剂治疗伴有焦虑和(或)抑郁的难治性反流性食管炎(RRE)患者的疗效。方法:将123例RRE伴焦虑和(或)抑郁状态的患者随机双盲分为试验组(65例)与对照组(58例)。两组患者均给予质子泵抑制剂(埃索美拉唑镁肠溶片)40 mg, qd;试验组加服抗焦虑抑郁药(氟哌噻吨美利曲辛)1片, bid;对照组加服安慰剂1片, bid, 疗程4周。比较两组治疗前后临床症状、焦虑抑郁状况及胃镜下分级。结果:治疗4周后,试验组与对照组的症状总有效率分别为81.54%、10.34% ( $P < 0.01$ );试验组焦虑( $t = -10.69$ )、抑郁( $t = -12.57$ )情况较对照组改善明显,两组差异有统计学意义( $P < 0.01$ );两组在胃镜下分级差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:抗焦虑抑郁药联合质子泵抑制剂治疗RRE可明显改善患者症状及焦虑和(或)抑郁状态,并明显缓解反流性食管炎的临床症状。

**关键词** 抗焦虑抑郁药;难治性反流性食管炎;质子泵抑制剂;疗效

## Efficacy Observation of Anti-anxiety and Depression Drug Combined with PPI in the Treatment of Refractory Reflux Esophagitis

NIE Ying, GU Sai (The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the anti-anxiety and depression drug combined with PPI in the treatment of refractory reflux esophagitis (RRE) complicating with anxiety and (or) depression. METHODS: 123 cases of RRE complicating with anxiety and (or) depression were randomly divided into trial group (65 cases) and control group (58 cases). Both groups were given Esomeprazole magnesium enteric-coated tablets 40 mg, once a day; trial group was additionally given one piece of anxiety depression drug (flupentixol melitracen), twice a day; control group was additionally given one piece of placebo twice day for 4 weeks. The clinical symptom, the degree of anxiety depression and gastroscopic scaling were compared between 2 groups before and after treatment. RESULTS: After 4 weeks of treatment, the total effective rates of experimental group was 81.54% and that of control group was 10.34%; there was statistical significance ( $P < 0.01$ ). The anxiety ( $t = -10.69$ ) and depression ( $t = -12.57$ ) of trial group were improved significantly, compared with control group; there was statistical significance ( $P < 0.01$ ). There was no statistical significance in gastroscopic scaling between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: PPI combined with anti-anxiety depression drug can improve patients' anxiety and depression status, and release the symptom of RE in the treatment of RRE.

**KEYWORDS** Anti-anxiety and depression drug; Refractory reflux esophagitis; PPI; Therapeutic efficacy

反流性食管炎(Reflux esophagitis, RE)是胃食管反流病(GERD)的一种类型,是较为常见的消化系统疾病之一。据报

道2005—2010年RE在亚洲东部发病率为4.3%~15.7%<sup>[1]</sup>,明显超过2000年的3%~4%<sup>[2]</sup>,国内RE的发病率为5%~10%

an Stroke Scale[J]. *Stroke*, 1994, 25(11): 2 215.

[9] Barnhart JW, Sefranka JA, McIntosh DD. Hypocholesterolemic effect of 4, 4'-(isopropylidenedithio)-bis(2, 6-di-*t*-butylphenol) (probuco)l [J]. *Am J Clin Nutr*, 1970, 23(9): 1 229.

[10] 李小刚. 抗氧化剂的临床应用现状[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 139.

[11] 刘启兵, 张兆辉, 欧阳存, 等. 普罗布考对脑梗死患者急性期血清MMP-9水平的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2008, 15(2): 89.

[12] 皇甫春梅, 吕学海, 袁建新. 普罗布考对急性期缺血性卒

中患者血清MMP-9抑制作用的相关研究[J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(6): 480.

[13] 易兴阳, 陈存木, 池丽芬, 等. 颈动脉粥样硬化与进展性缺血性脑卒中的关系[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 388.

[14] 李晓军, 肖卫军. 普罗布考对颈动脉粥样硬化不稳定斑块影响[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 130.

[15] 段洪连, 刘美云, 张拥波, 等. 缺血性脑卒中常用评估量表及其最新研究进展[J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4 018.

[16] 黄霓, 王辰龙. PAS三联疗法对脑梗死患者抗动脉粥样硬化作用观察[J]. 北京医学, 2009, 31(11): 695.

[17] 李英, 朱榆红. 普罗布考、阿托伐他汀钙与阿司匹林合用对动脉粥样硬化的疗效[J]. 临床医学, 2010, 30(5): 12.

(收稿日期:2013-10-19 修回日期:2014-01-07)

\* 硕士研究生。研究方向:胃肠功能性疾病。E-mail:182288670@qq.com

# 通信作者:副主任医师,博士。研究方向:胃肠功能性疾病。E-mail:1601792466@qq.com