

· 论著 ·

亚低温联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者斑块稳定性及神经功能的影响观察

张 芳*

漯河市第二人民医院神经内科 (河南 漯河 462000)

【摘要】目的 探索亚低温联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者斑块稳定性及神经功能的影响。方法 选择111例急性缺血性脑卒中患者为试验对象, 根据分层区组随机法分2组, 观察组56例采用亚低温联合丁苯酞治疗, 对照组55例采用亚低温治疗, 比较两组治疗后2周的斑块稳定性指标、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、脑血流状态、斑块面积、内-中膜厚度(IMT)。结果 观察组各时间段的DVm、Vm、DVp、Vp、Lox-1、MMP-2、Cat K、Bcl-2改善情况优于对照组, 斑块面积、IMT小于对照组, NIHSS评分低于对照组($P<0.05$)。结论 对急性缺血性脑卒中患者实施亚低温联合丁苯酞治疗, 可稳定斑块, 改善神经功能和脑血流状态。

【关键词】亚低温; 丁苯酞; 急性缺血性脑卒中; 斑块; 神经功能

【中图分类号】R741; R651.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.032

Effect of Mild Hypothermia Combined with Butylphthalide on Plaque Stability and Neurological Function in Patients with Acute Ischemic Stroke

ZHANG Fang*

Department of Neurology, Luohe Second People's Hospital, Luohe 462000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To explore the effect of mild hypothermia combined with butylphthalide on plaque stability and neurological function in patients with acute ischemic stroke. *Methods* 111 patients with acute ischemic stroke were selected as the experimental subjects, and were divided into two groups according to the stratified blocked randomization method. 56 cases in the observation group were treated with mild hypothermia combined with butylphthalide, and 55 cases in the control group were given mild hypothermia. The plaque stability indicators, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, cerebral blood flow status, plaque area and intima-media thickness (IMT) of the two groups were compared at 2 weeks after treatment. *Results* The improvement status of DVm, Vm, DVp, Vp, Lox-1, MMP-2, Cat K, and Bcl-2 in the observation group at each time period were better than those in the control group, and the plaque area and IMT were smaller than those in the control group, and the NIHSS score was lower than that in the control group ($P<0.05$). *Conclusion* Mild hypothermia combined with butylphthalide in patients with acute ischemic stroke can stabilize plaques and improve neurological function and cerebral blood flow status.

Keywords: Mild Hypothermia; Butylphthalide; Acute Ischemic Stroke; Plaque; Neurological Function

急性缺血性脑卒中多发于中老年群体, 主要是因脑血管阻塞、狭窄引起的脑血流异常, 突发的脑供应障碍, 可造成脑组织缺血、缺氧, 加重神经功能受损症状, 且呈现为加重趋势, 具有较高病死率、病残率, 需尽早治疗^[1]。该病治疗关键在于改善神经功能, 抑制血小板聚集、溶栓^[2]。亚低温能够在特定环境下, 促进神经功能改善, 降低缺血缺氧引起的脑组织损伤, 虽具有一定作用, 但单方面运用, 整体疗效欠佳^[3]。丁苯酞是一种新型抗脑缺血的药物, 可阻断脑损伤进程中多个病理环节, 提高脑部血液供应, 有效防止脑细胞凋亡, 缩小梗死面积, 具有较强神经保护作用^[4]。但目前临床上关于亚低温联合丁苯酞疗法研究报道罕见, 仍处于探索阶段。而本文进一步分析了亚低温联合丁苯酞疗法, 并以神经功能、斑块稳定性、脑血流状态作为预后评估指标, 以便了解联合疗法作用性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将111例急性缺血性脑卒中患者为试验对象,

根据分层区组随机法分两组(观察组和对照组), 此次试验均在2019年4月至2021年2月期间完成。观察组男性30例, 女性26例, 发病至入院时间(3.68 ± 0.42)h, 平均年龄(64.39 ± 4.79)岁, 平均体重(63.14 ± 5.44)kg。对照组男性31例, 女性24例, 发病至入院时间(3.73 ± 0.51)h, 平均年龄(64.45 ± 4.33)岁, 平均体重(63.56 ± 5.29)kg。两组资料不具有统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 符合《2018年版中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]中关于急性缺血性脑卒中临床诊断标准, 出现感觉障碍、肢体麻木、眩晕、一过性局限性神经功能障碍等症状。

纳入标准: 发病至入院时间 <48 h; 近三个月内未接受过溶栓、抗凝、营养脑神经等药物治疗; 近六个月内未进行大手术。排除标准: 合并恶性心律失常、原发性免疫缺陷疾病者; 合并脑血管畸形、脑部肿瘤者; 合并血液性疾病者。

1.3 治疗方法 两组均进行改善微循环、营养支持、控制血压等常规治疗, 配合阿托伐他汀钙(每天一次, 每次口服20mg)。对照组采用亚低温治疗, 使用珠海和佳医疗公司提

【第一作者】张 芳, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 神经内科。E-mail: C13206676943464@163.com

【通讯作者】张 芳

供HGT-200型号亚低温治疗仪治疗,水温维持6~12℃,头部给予降温帽包裹,使得脑部温度维持33~34℃,待颅内压降至正常,并维持24h正常,便可每隔6h复温1℃,观察组在对照组基础上,联合丁苯酞治疗,每天2次,每次静脉滴注25mL。两组均连续治疗2周。

1.4 观察指标 (1)比较两组脑血流状态时,使用徐州市瑞华电子公司提供RH3200型号多普勒超声血流分析仪检测平均流速对称性差值(DVm)、峰流速对称性差值(DVp)、平均血流速度(Vm)、血流速度(Vp);(2)比较两组颈动脉超声检查结果时,使用ALOKA株式会社提供的彩超诊断仪检测斑块面积、颈动脉内-中膜厚度(IMT);(3)比较两组斑块稳定性指标时,抽取受检者3mL肘静脉血,血清分离,1500r/min离心10min,使用日立公司AU7200型号全自动生化分析仪检测组织蛋白酶K(Cat K)、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(Lox-1)、基质金

属蛋白酶-2(MMP-2)、细胞淋巴瘤-2蛋白(Bcl-2);(4)比较两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,判定标准^[6]:最高分42分,评估意识、面瘫、视野、运动功能、语言表达等内容,若神经功能缺损越严重,分数越高。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件处理,脑血流状态、斑块面积、IMT、斑块稳定性指标、NIHSS评分用($\bar{x} \pm s$)表示,F交互、F时点、F组间运用重复测量方差分析,两两比较选用LSD-t检验, $P<0.05$ 表示数据有统计学意义。

2 结果

2.1 比较脑血流状态 两组治疗前比较DVm、DVp、Vm、Vp均不存在统计学差异性($P>0.05$),接受相应治疗后,两组脑血流状态均有所改善,观察组DVm、DVp、Vm、Vp改善情况优于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 对比两组脑血流状态

组别	时间	DVm(cm/s)	DVp(cm/s)	Vm(cm/s)	Vp(cm/s)
观察组(n=56)	治疗前	19.46±2.45	26.65±2.24	30.41±2.69	56.89±3.62
	治疗后2周	7.18±1.13 [*]	17.98±1.34 [*]	36.86±2.75 [*]	73.15±4.69 [*]
t值		34.060	24.856	12.547	20.538
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组(n=55)	治疗前	19.53±2.32	26.73±2.39	30.55±2.74	56.74±3.59
	治疗后2周	12.31±1.48	22.24±2.33	33.93±2.59	64.15±3.33
t值		19.458	9.976	6.648	11.223
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: *表示与治疗后2周对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。下同。

2.2 比较颈动脉超声结果 两组治疗前比较斑块面积、IMT均不存在统计学差异性($P>0.05$),接受相应治疗后,两组斑块面积、IMT均有所改善,观察组斑块面积、IMT小于对照组($P<0.05$),如表2所示。

2.3 比较斑块稳定性 两组治疗前比较Cat K、Lox-1、MMP-2、Bcl-2均不存在统计学差异性($P>0.05$),接受相应治疗后,两组斑块稳定性指标均有所改善,观察组Cat K、Lox-1、MMP-2、Bcl-2改善情况优于对照组($P<0.05$),如表3所示。

表2 对比颈动脉超声检查结果

组别	斑块面积(mm ²)		IMT(mm)	
	治疗前	治疗后2周	治疗前	治疗后2周
观察组(n=56)	3.69±1.12	0.51±0.08 [*]	1.98±0.76	1.13±0.10 [*]
对照组(n=55)	3.58±1.34	1.79±0.52 [*]	1.89±0.66	1.54±0.16 [*]
t值	0.470	18.204	0.666	16.220
P值	0.640	<0.001	0.507	<0.001

表3 对比斑块稳定性指标

组别	时间	Cat K(ng/L)	Lox-1(μmol/L)	MMP-2(ng/L)	Bcl-2(pg/mL)
观察组(n=56)	治疗前	26.65±2.39	236.65±15.62	112.36±8.95	3.35±0.28
	治疗后2周	18.36±1.22 [*]	159.86±13.35 [*]	69.74±5.32 [*]	8.59±1.32 [*]
t值		23.119	27.966	30.633	29.060
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组(n=55)	治疗前	26.72±2.42	236.72±15.87	112.54±8.56	3.46±0.31
	治疗后2周	21.55±1.59	189.96±13.39	84.32±5.41	6.99±1.52
t值		13.241	16.701	20.668	16.876
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 比较NIHSS评分 经重复测量分析, 两组NIHSS评分的主体内效应、主体间效应比较均有显著差异($P<0.05$)。两两效应LSD-t成对比较, 治疗前NIHSS评分无统计学差异性($P>0.05$), 但两组接受治疗后NIHSS评分较同组治疗前有所降低($P<0.05$), 而观察组治疗后各时间段NIHSS评分改善情况更优($P<0.05$)。具体如表4所示。

表4 对比NIHSS评分(分)

组别	治疗前	治疗后1周	治疗后2周
观察组(n=56)	30.15±2.34	19.37±1.46 [*]	10.28±1.36 ^{*#}
对照组(n=55)	30.29±2.56	23.37±2.57 [*]	15.76±1.57 ^{*#}
F值	F _{交互} =568.465; F _{组间} =10.365; F _{时点} =54.465		
P值	F _{交互} <0.001; F _{组间} <0.001; F _{时点} <0.001		

注: *表示与同组治疗前比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$); #表示与同组治疗后1周比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

急性缺血性脑卒中多是因动脉血栓或粥样硬化, 导致血管阻塞, 使得血管狭窄, 引起一系列脑部血液供应不足症状, 表现出恶心、耳鸣、头痛、头晕等症状, 若治疗不及时, 可因脑部供血障碍, 加重神经功能损害, 是威胁人类健康的重症急症^[7]。目前治疗原则以修复神经功能、改善血液循环、溶栓为主。亚低温具有良好脑保护作用, 亚低温状态可抑制一氧化碳及氧自由基产生, 防止神经介质释放、合成、传递, 避免缺血脑组织的乳酸蓄积, 减少耗氧量, 从而对神经元起保护作用^[8]。丁苯酞属于人工合成药, 结构类似于左旋芹菜甲素, 主要成分为丁基苯酞, 能够抑制花生四烯酸代谢过程和血栓形成, 干扰血栓素合成过程, 有效减轻脑血管痉挛、自由基增多迹象, 从而改善侧支循环, 增强脑缺血区灌注, 恢复损伤神经^[9]。

缺血性脑卒中多是因血流大幅减少, 引起的脑组织坏死、软化, 故在治疗时需注重改善血管通畅、逆转硬化斑块^[10]。而本研究结果显示, 观察组NIHSS评分更低于对照组, 说明亚低温联合丁苯酞治疗能够减轻脑损伤程度, 改善生活质量。分析原因是丁苯酞能够通过改善血管壁周围炎性状态、抑制氧化应激反应、调节脂质代谢、维护内皮平衡等多种机制保护动脉内膜, 延缓病情进程, 配合亚低温治疗, 可在一定程度上抑制动脉粥样硬化和血栓形成, 阻止氧自由基释放, 改善脑组织内环境, 保护血脑屏障^[11]。杨虹等^[12]通过兔实验发现亚低温联合丁苯酞治疗能够在一定程度上保护脑组织, 进一步佐证了本次试验, 两者可发挥增敏、协同作用, 有效增强神经保护作用, 达到明显治疗效果。此外, 有学者发现, 脑缺血性卒中最常见的现象为脑血流状态异常, 当血管阻塞、血流不顺时, 血流速度可明显减慢, 故需通过脑血流状态了解预后情况^[13]。而本研究中, 观察组DVM、DVP、Vm、Vp改善情况优于对照组, 说明亚低温联合丁苯酞治疗能够纠正脑部双侧血流不平衡状态, 改善血流速度, 促进脑功能恢复。推测是因两种治疗方案联合后, 可相互辅助、弥补, 利于纠正自由基动态紊乱, 抑制脂质过氧化反应, 快速渗透于血脑屏障, 纠正脑组织酸中毒, 消除脑组织水肿, 有效阻碍血栓再

形成, 改善脑血流量^[14]。

Cat K是蛋白酶分子, 可造成颈动脉内膜中层增厚, 降低斑块稳定性; Lox-1是近年来发现的血小板激活剂, 可结合粥样斑块局部泡沫细胞, 加速斑块形成; MMP-2可特异性降解斑块中纤维骨架胶原, 与动脉狭窄程度呈正比; Bcl-2为典型凋亡分子, 可反映靶细胞存活和毒素抵抗性情况。本研究结果显示, 观察组Cat K、Lox-1、MMP-2、Bcl-2改善情况优于对照组, 说明亚低温联合丁苯酞治疗能够增强神经细胞的抗毒素能力, 抑制神经细胞凋亡。考虑原因是丁苯酞能够通过抑制谷氨酸活性, 抑制细胞凋亡, 提高抗氧化酶活性, 配合亚低温能够改善细胞能量代谢, 恢复细胞间信号传导, 促进神经元泛素合成, 有效抑制神经元凋亡与坏死, 两者联合通过不同作用机制抑制神经细胞凋亡能力^[15]。此外, 斑块形成也是脑卒中最明显特征, 有效反映斑块程度, 本研究结果显示, 观察组斑块面积、IMT小于对照组, 进一步说明联合治疗能够提高易损斑块稳定性, 对受损脑组织修复有促进作用, 促进病情康复^[16]。

综上所述, 亚低温联合丁苯酞治疗能够稳定动脉硬化斑块, 抑制神经细胞凋亡, 增加斑块稳定性, 运用于急性缺血性脑卒中患者中, 有利于改善脑血流状态, 促进病情康复。

参考文献

- [1] 谢宁芳. 血同型半胱氨酸与动脉硬化型缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(3): 33-34, 37.
- [2] 冯治国, 张金, 侯玉立. 丁苯酞治疗卒中后认知功能障碍的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1341-1346.
- [3] 李兰兰, 张永红. 亚低温联合丁苯酞对重度急性一氧化碳中毒病人C反应蛋白, 24h血乳酸清除率的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(8): 1326-1328.
- [4] 舒志刚, 徐峻峰. 丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的系统评价[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(1): 1-7.
- [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2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] 卢荣, 胡蕾. 复方丹参注射液联合丁苯酞治疗对缺血性脑卒中神经功能缺损和血小板活化状态的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6): 187-190.
- [7] 原相丽, 史冬梅, 周正宏, 等. 针灸联合高压氧对脑卒中后失语症患者功能恢复及生活质量的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(5): 3-5.
- [8] 刘强, 韩如泉. 亚低温治疗在神经系统疾病和心脏骤停复苏中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 7(33): 95-97.
- [9] 张立芳, 李博. 丁苯酞联合替罗非班治疗进展性脑卒中的临床疗效及对血小板的影响[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(3): 399-403.
- [10] 赵洁, 朴翔宇, 吴悦. 丁苯酞联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床效果及对患者血清炎症因子及神经递质水平的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(4): 553-557.
- [11] 赵文瑾. 丁苯酞联合针刺对急性缺血性脑卒中患者神经功能的影响[J]. 西南国防医药, 2019, 29(2): 55-57.
- [12] 杨虹, 成静, 陈芳, 等. 丁苯酞联合亚低温治疗对兔心搏骤停后脑损伤的保护作用[J]. 重庆医学, 2020, 49(3): 370-374.
- [13] Yan H, Yan Z, Niu X, et al. D1-3-n-butylphthalide can improve the cognitive function of patients with acute ischemic stroke: A prospective intervention study[J]. Neurol Res, 2017, 39(4): 337-343.
- [14] 徐敏, 许春立. 丁苯酞软胶囊联合头部亚低温治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(12): 99-101.
- [15] Qian Y, Lyu Y, Jiang M, et al. Human urinary kallidinogenase or edaravone combined with butylphthalide in the treatment of acute ischemic stroke[J]. Brain Behav, 2019, 9(12): 01438.
- [16] 侯园园, 梁志刚, 孙旭文. 丁苯酞对缺血性脑卒中的保护机制及治疗研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(19): 3841-3846.

(收稿日期: 2021-07-07)