

· 论著 ·

丁苯酞软胶囊、拜阿司匹林肠溶片在短暂性脑缺血发作中的应用及其血液流变学指标、凝血指标比较

周 翔*

佳木斯市中心医院神经内三科 (黑龙江 佳木斯 154002)

【摘要】目的 比较丁苯酞软胶囊、拜阿司匹林肠溶片在短暂性脑缺血发作(TIA)中的应用及其血液流变学指标、凝血指标变化。**方法** 选取本院2020年4月至2021年7月收治的TIA患者50例,按照抽签法分为观察组和对照组,各25例。对照组给予对症治疗及拜阿司匹林肠溶片,观察组在此基础上加用丁苯酞软胶囊。均经过14d治疗,对比治疗前后两组脑血管动力学[收缩期血流速度峰值(VP)、平均血流速度(VM)、搏动指数(PI)]、血液流变学(全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度)及凝血指标[纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]。**结果** 观察组治疗有效率为92.00%(23/25),对照组治疗有效率为64.00%(16/23),组间比较差异显著($P<0.05$)。与对照组相比,治疗后观察组脑血管动力学、血液流变学指标及凝血指标改善效果更显著($P<0.05$)。两组均未发生明显不良反应。**结论** 两种药物合用疗效确切,可有效改善TIA患者脑血管动力学、血液流变学及凝血指标,且安全。

【关键词】 丁苯酞软胶囊; 拜阿司匹林肠溶片; 短暂性脑缺血; 血液流变学指标; 凝血指标变化

【中图分类号】 R74

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.12.010

Application of Butylphthalide Soft Capsules and Aspirin Enteric-coated Tablets in Transient Ischemic Attack and Comparison of Hemorheology and Coagulation Indexes

ZHOU Xiang*

The Third Department of Neurology, Jiamusi Central Hospital, Heilongjiang, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China

Abstract: Objective To compare the application of butylphthalide soft capsules and aspirin enteric-coated tablets in transient ischemic attack (TIA) and the changes of hemorheology and coagulation indexes. **Methods** A total of 50 TIA patients admitted to our hospital from April 2020 to July 2021 were selected and divided into an observation group and a control group according to the lottery method, with 25 cases in each. The control group was given symptomatic treatment and aspirin enteric-coated tablets, and the observation group was additionally given butylphthalide soft capsules. After 14 days of treatment, the cerebral vascular dynamics [peak systolic blood velocity (VP), mean blood velocity (VM), pulsatility index (PI)], hemorheology (whole blood low shear viscosity), and blood rheology (whole blood low shear viscosity) were compared between the two groups before and after treatment. , whole blood high shear viscosity, plasma viscosity) and coagulation indexes [fibrinogen (FIB), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT)]. **Results** The effective rate was 92.00% (23/25) in the observation group and 64.00% (16/23) in the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the improvement effect of cerebrovascular dynamics, hemorheology and coagulation indexes in the observation group was more significant after treatment ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions in both groups. **Conclusion** The combination of the two drugs has definite curative effect, can effectively improve cerebrovascular dynamics, hemorheology and coagulation indexes in patients with TIA, and is safe.

Keywords: Butylphthalide Soft Capsules; Aspirin Enteric-coated Tablets; Transient Cerebral Ischemia; Hemorheology Indexes; Changes of Coagulation Indexes

短暂性脑缺血发作(TIA)是一种慢性临床综合征,具有反复发作的特点,以中老年男性群体多见,患病率逐年上升。该病起病急,发作时表现为限制性脑功能障碍,若不及时采取治疗措施,可发展为脑血管病,严重威胁患者身心健康^[1]。当前临床多采用阿司匹林进行抗血小板治疗,可在一定程度上降低TIA复发率,但单独使用的效果仍有提升空间^[2]。丁苯酞软胶囊是治疗缺血性脑卒的常用药,是一种新型抗缺血药。近期研究显示,丁苯酞与阿司匹林联用可有效改善TIA患者神经功能及凝血指标,还能减小斑块面积、降低颈动脉内膜中层厚度,但其联用对改善患者脑血管动力学的效果尚不明确^[3]。鉴于此,本研究选取50例TIA患者设计对照试验,进一步探讨丁苯酞软胶囊、拜阿司匹林肠溶片对TIA的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会批准,选取本院2020年4月至2021年7月收治的TIA患者50例,按照抽签法分为观察组和对照组,各25例。观察组:男16例,女9例;年龄48~75岁,平均年龄(61.84±10.72)岁;病程3~10d,平均病程(6.93±1.13)d;发病类型:颈内动脉TIA15例,椎-基底动脉TIA发作10例。对照

组:男15例,女10例;年龄47~73岁,平均年龄(61.25±10.81)岁;病程4~12d,平均病程(7.15±1.36)d;发病类型:颈内动脉TIA17例,椎-基底动脉TIA发作8例。两组患者资料对比($P>0.05$)。

纳入标准:符合《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》^[4-5]中TIA发作的诊断标准;发作时间在24h以内;均对本研究知情同意。**排除标准:**过敏及出血体质者;近期有抗纤溶、抗凝药物史;合并肝、心、肾功能损害;妊娠及哺乳期;精神疾病患者。

1.2 方法 对照组给予包括抗凝、调血脂、抗感染、扩张血管等常规治疗,并予拜阿司匹林肠溶片抗血小板聚集(生产厂家:沈阳奥吉娜药业有限公司,批准文号:国药准字H20065051)100mg,口服,0.1g/次,1次/d。观察组在对照组的基础上另给予丁苯酞软胶囊(生产厂家:石药集团,批准文号:国药准字H20050299),口服,2g/次,3次/d,两组均连续治疗14d。

1.3 观察指标 (1)比较两组临床疗效。病情速控即治疗后3d内症状消失,且未重复发作,或发作频率<1次/d为基本治愈;治疗后3~10d内症状有所好转,偶有发作但发作持续时间及发作频率低于入院前为有效;治疗10d后症状仍未见改善,且反复发作为无效;患者用药后转化为脑梗死为恶化。总有效率=基本治愈率

【第一作者】周 翔,女,主治医师,主要研究方向:脑血管病。Email: zzz20038@163.com

【通讯作者】周 翔

+有效率。(2)比较脑血管动力学参数。治疗前后采用经颅多普勒超声仪检查两侧大脑中收缩期血流速度峰值(VP)、平均血流速度(VM)、搏动指数(PI),记录数据结果。仪器购自武汉科尔达,型号为TCD-2000F。(3)比较两组血液流变学指标。抽取患者治疗前后静脉血5mL,采用血液流变检测仪检测患者全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度。仪器购自济南童鑫,型号为HL-5000。(4)比较两组凝血指标。抽取患者治疗前后静脉血5mL,采用全自动凝血分析仪检测患者凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)。仪器购自武汉迅捷安,型号为XL1000E。(5)记录两组不良反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0分析本研究数据。计量资料($\bar{x} \pm s$)以t检验,计数资料(n%)以 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗有效率为92.00%(23/25),对照组治疗有效率为64.00%(16/23),组间比较差异显著($P<0.05$),见表1。

表1 临床疗效[n(%)]

组别	基本治愈	有效	无效	恶化	总有效率
对照组(n=25)	7(28.00)	9(36.00)	4(9.30)	2(8.00)	16(64.00)
观察组(n=25)	11(44.00)	12(48.00)	2(8.00)	0(0.00)	23(92.00)
χ^2 值					5.711
P值					0.017

2.2 脑血管动力学 与对照组相比,治疗后观察组VP、VM更高,PI更低($P<0.001$),见表2。

表2 治疗前后两组脑血管动力学

组别	VP(cm/s)		VM(cm/s)		P	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=25)	47.65±8.24	50.18±8.69 ^a	27.29±4.34	32.39±4.28 ^a	0.85±0.21	0.67±0.14 ^a
观察组(n=25)	46.82±7.65	54.39±8.44 ^a	26.68±4.01	36.83±4.67 ^a	0.86±0.17	0.59±0.12 ^a
t值	0.739	3.487	1.032	7.089	0.378	4.408
P值	0.231	<0.001	0.152	<0.001	0.353	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

2.3 血液流变学指标 相较于对照组,治疗后观察组血液流变学指标改善程度更高($P<0.05$),见表3。

2.4 凝血指标 相较于对照组,治疗后观察组凝血指标改善程度更高($P<0.001$),见表4。

表3 治疗前后两组血液流变学指标(mPa·s)

组别	全血低切黏度		全血高切黏度		血浆黏度	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=25)	9.35±2.24	8.18±1.69 ^a	6.85±1.36	6.29±1.08 ^a	2.76±0.55	1.89±0.32 ^a
观察组(n=25)	9.28±2.65	6.93±1.46 ^a	6.91±1.29	5.87±1.64 ^a	2.81±0.63	1.74±0.28 ^a
t值	0.205	5.573	0.321	2.211	0.607	0.515
P值	0.419	<0.001	0.374	0.014	0.272	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表4 治疗前后两组凝血指标

组别	PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=25)	9.15±1.74	10.48±2.89 ^a	27.02±5.36	32.39±7.28 ^a	3.06±0.55	2.35±0.42 ^a
观察组(n=25)	9.02±1.65	13.39±2.44 ^a	26.84±5.09	36.83±6.67 ^a	3.11±0.56	1.94±0.31 ^a
t值	0.543	7.694	0.244	4.495	0.641	7.744
P值	0.294	<0.001	0.404	<0.001	0.261	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

2.5 不良反应 治疗期间两组均未发生明显不良反应。

3 讨论

TIA的病因及发病机制尚无明确阐释,目前认为其与血流动力学改变、微栓子等有关。血流动力学改变学说认为颅内动脉狭窄或阻塞是TIA的主要发病机制,可能由动脉粥样硬化导致管腔狭窄,在多种因素作用下引发脑缺血;微栓子学说认为源自心脏或动脉的栓子进入脑动脉引起脑血管阻塞,导致TIA^[6-8]。当前临床采用阿司匹林进行抗血小板治疗,对于抑制血小板聚集有一定效果,但有一定的局限性。丁苯酞不仅能抑制血栓形成和血小板聚集,还能通过改变血流动力学增加脑血流量,是治疗TIA的潜在药物。为进一步提高TIA临床疗效,本研究采用两种药物结合治疗TIA。

本研究中,观察组治疗有效率为92.00%(23/25),对照组治疗有效率为64.00%(16/23),组间比较差异显著($P<0.05$)。提示两种药物合用可提高治疗效果。分析其原因:丁苯酞可通过介导多个环节抑制脑缺血引发的病理改变,有效改善脑缺血区域血流灌注,促进脑能量代谢及血脑屏障恢复。而阿司匹林则通过抑制血

栓形成改善脑微循环,减轻脑损伤。两种药物作用机制不同,联合应用可发挥协同作用,使药效叠加,因而观察组有效率更高。

VP、VM、PI均为脑血管血流动力学参数,VP、VM是反映脑血管功能的敏感指标;PI用以评估脑血管外周阻力。TIA患者颅内动脉狭窄会导致血流速度降低、脑血管外周阻力增大。本研究中,与对照组相比,治疗后观察组VP、VM更高,PI更低($P<0.001$),表明两种药物的药效成分有助于减小血管外周阻力、增大血流速度。分析其原因为丁苯酞通过增加血管新生及扩张椎动脉来提高血流量和血流速度,同时减小血管外周阻力,因而治疗后VP、VM升高,PI降低,此外,2种药物均可改善局部微循环,合用后效果更佳。张艳峰等^[9]研究表明,丁苯酞对于改善脑血管血流动力学指标有明显效果,本研究结果与之一致。

血液黏度越高,则血流阻力越大,供血速度降低,导致血流停滞,最终导致TIA。本研究中,治疗后两组凝血指标均降低,且观察组更低($P<0.05$),

(下转第 30 页)

综上所述，高血压性脑出血患者进行无创颅内压监测，可降低甘露醇用量和并发症发生率，同时还可以有效改善患者预后，应用价值显著高于常规监测，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李丹, 王子瑀. 高血压性脑出血患者血管性认知功能障碍发生的影响因素[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(2): 227-228+230.
- [2] Yang Y, Pan Y, Chen C, et al. Clinical significance of multiparameter intracranial pressure monitoring in the prognosis prediction of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 671.
- [3] 秦梦阳, 张文泰, 凌宇辉, 等. 重型颅脑损伤和重症高血压脑出血患者有创颅内压监测术后早期颅内感染及其危险因素[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(9): 786-790.
- [4] 武蒙蒙, 胡建, 梅其勇. 无创颅内压监测技术研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(8): 897-902.
- [5] Wilson L, Boase K, Nelson L D, et al. A manual for the Glasgow outcome scale-extended interview[J]. J Neurotrauma, 2021, 38(17): 2435-2446.
- [6] 曹广辉, 邱胜利, 刘涛, 等. 颅内压监测在高血压脑出血患者治疗中的指导价值及术后再出血的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1516-1520.
- [7] 常涛, 高立, 杨彦龙, 等. 经颅多普勒超声无创性评价颅脑创伤患者颅内压的临床研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20(7): 591-596.
- [8] Omidbeigi M, Mousavi M S, Meknatkhah S, et al. Telemetric intracranial pressure monitoring: A systematic review[J]. Neurocrit Care, 2021, 34(1): 291-300.
- [9] Korfias S I, Banos S, Alexoudi A, et al. Telemetric intracranial pressure monitoring: Our experience with 22 patients investigated for intracranial hypertension[J]. Br J Neurosurg, 2021, 35(4): 430-437.
- [10] Mangat H S, Wu X, Gerber L M, et al. Hypertonic saline is superior to mannitol for the combined effect on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure burdens in patients with severe traumatic brain injury[J]. Neurosurgery, 2020, 86(2): 221-230.
- [11] Canac N, Jaleddini K, Thorpe S G, et al. Review: Pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring[J]. Fluids Barriers CNS, 2020, 17(1): 40.
- [12] 于芳苹, 张瑜, 赵迎春, 等. FVEP无创颅内压监测在高血压性脑出血并颅内压增高患者中的临床应用[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(1): 64-67+72.
- [13] 嵇明, 朱建, 顾秀侠, 等. 颅脑彩超在去骨瓣减压术后高血压脑出血患者中的应用研究[J]. 中华全科医学, 2020, 18(2): 224-228.
- [13] 李毓, 王丽杰. 视神经鞘直径与神经重症颅内压监测的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(9): 1257-1260.
- [14] 王忠, 张瑞剑, 韩志桐, 等. 持续颅内压监测在重度颅脑损伤及脑出血合并脑疝患者标准大骨瓣减压术及显微血肿清除术后的应用[J]. 中国医药导报, 2020, 17(5): 75-78+82.
- [15] 中华医学会神经病学分会神经重症协作组, 中国医师协会神经内科医师分会神经重症专业委员会. 难治性颅内压增高的监测与治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(45): 3643-3652.

- [16] Hemphill JC 3rd, Greenberg S M, Anderson C S, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2015, 46(7): 2032-2060.
- [17] Che X R, Wang Y J, Zheng H Y. Prognostic value of intracranial pressure monitoring for the management of hypertensive intracerebral hemorrhage following minimally invasive surgery[J]. World J Emerg Med, 2020, 11(3): 169-173.
- [18] Godoy D A, Núñez-Patio R A, Zorrilla-Vaca A, et al. Intracranial hypertension after spontaneous intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of prevalence and mortality rate[J]. Neurocrit Care, 2019, 31(1): 176-187.
- [19] Ren J W, Wu X, Huang J W, et al. Intracranial pressure monitoring-aided management associated with favorable outcomes in patients with hypertension-related spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(6): 1253-1263.
- [20] Hirschi R, Hawryluk G W J, Nielson J L, et al. Analysis of high-frequency Pbt 02 measures in traumatic brain injury: Insights into the treatment threshold[J]. J Neurosurg, 2019, 131(4): 1216-1226.
- [21] Patchana T, Wiginton J 4th, Brazdzionis J, et al. Increased brain tissue oxygen monitoring threshold to improve hospital course in traumatic brain injury patients[J]. Cureus, 2020, 12(2): 7115.
- [22] Zeiler F A, Beqiri E, Cabeleira M, et al. Brain tissue oxygen and cerebrovascular reactivity in traumatic brain injury: A collaborative European Neuro Trauma effectiveness research in traumatic brain injury exploratory analysis of insult burden[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(17): 1854-1863.
- [23] 方有利, 刘万荣, 王辉, 等. 小骨窗开颅血肿清除术联合有创颅内压监测治疗高血压脑出血34例分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(6): 1119-1121.
- [24] 罗克斌. 探讨小骨窗开颅血肿清除术联合有创颅内压监测技术指导高血压脑出血治疗的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2020, 15(34): 32-35.
- [25] 刘伟丽, 吴婉璐, 姚欣, 等. 无创颅内压监测在脑水肿患者中的应用[J]. 军事医学, 2018, 42(1): 79-80.
- [26] 薛元峰, 潘榆春, 叶亮亮, 等. 脑室内颅内压监测在老年高血压脑出血病人中的应用研究[J]. 实用老年医学, 2018, 32(12): 1170-1172.
- [27] 张令, 牟连生. 高血压性脑出血早期颅内压监测的意义[J]. 重庆医学, 2018, 47(33): 4288-4291.
- [28] 刘汶, 刘健. 连续动态颅内压监测对高血压脑出血预后的意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5791-5792.
- [29] 陈圣泉. 持续有创颅内压监测用于高血压脑出血预后改善的指导价值[J]. 当代医学, 2018, 24(36) 52-54.

(收稿日期: 2022-04-19)
(校对编辑: 阮 靖)

(上接第 22 页)

说明同时应用丁苯酞和阿司匹林有利于降低TIA患者血液黏度，这与两种药物抗血小板聚集、改善微循环的作用有关，此外，丁苯酞还可抑制血栓形成，故而本研究中研究组血液流变学改善更明显。王明玉等^[10-11]研究结果显示，在常规治疗基础上加用丁苯酞对血液流变学指标有明显改善作用，本研究结果与文献报道一致。

APTT和PT值降低、FIB值升高均可反映出血液处于高凝状态。本研究中，与对照组相比，治疗后观察组APTT、PT值更高，FIB更低($P<0.001$)，表明两种药物联用改善凝血的有效性更高。分析其原因：一方面阿司匹林可通过促使花生四烯酸转化为血栓烷A2改善凝血功能，另一方面，丁苯酞可抑制血栓素A2的合成，达到改善凝血功能的效果，两种药物作用途径不同，共同使用能进一步提升治疗效果。代昌飞等^[12-13]研究结果证实，两种药共用对于TIA患者的凝血指标有改善作用，本研究结果与上述研究一致。此外本研究中两组均为发现明显不良反应，提示联合用药安全性好。

综上所述，两种药物联用治疗方案具有更高的有效性，还能使患者的脑血管动力学、血液流变学及凝血指标的显著改善，且安全，建议推广应用。

参考文献

- [1] 李宏建. 短暂性脑缺血发作和卒中相关性痴呆的发病率和患病率: 基于人群的牛津血管研究分析[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(6): 437-437.

- [2] 孙万飞, 于淑倩, 王双艳, 等. 阿司匹林、氯吡格雷不同联合阿托伐他汀钙治疗对短暂缺血性脑缺血发作患者住院期间复发进展率的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(18): 1974-1978.
- [3] 郭强, 张恒, 翟洁敏, 等. 丁苯酞胶囊与拜阿司匹林肠溶片治疗短暂性脑缺血发作效果比较[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(4): 68-71.
- [4] 王拥军, 刘鸣, 蒲传强. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015(4): 258-273.
- [5] 岑礼燕, 罗中兴. 短暂性脑缺血发作后30天内卒中的危险因素分析[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(1): 40-42.
- [6] 张莹, 康黎, 刘运安, 等. 短暂性脑缺血发作患者血流动力学及血压变异性与颈动脉狭窄严重程度的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(5): 53-59.
- [7] 贾松峰, 李建玲, 龚卉. 颈部血管超声、CT血管造影诊断颈动脉狭窄病效能比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(7): 36-38, 143.
- [8] 李晓慧, 皇甫卫忠, 郭海东, 等. TCD联合CTA及CT灌注成像在评估颈动脉狭窄或闭塞患者脑血流动力学变化中的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(12): 16-18, 22.
- [9] 张艳锋, 李文英, 史婧, 等. 丁苯酞联合巴曲酶治疗短暂性脑缺血发作对患者脑血管动力学影响分析[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(4): 501-504.
- [10] 王明玉, 杨茹, 何明利, 等. 丁苯酞序贯疗法联合奥扎格雷钠治疗短暂性脑缺血发作患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2531-2534.
- [11] 林美容, 麦汝娟, 李世博. 拜阿司匹林联合吡咯雷双抗对短暂性脑缺血发作的疗效[J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(2): 18-19, 94.
- [12] 代昌飞, 韩刚. 丁苯酞胶囊与拜阿司匹林肠溶片治疗短暂性脑缺血发作[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6): 969-970.
- [13] 魏梦婷, 宦怡, 赵海涛, 等. 急性脑缺血及再灌注的DWI与PWI实验研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2003, 1(1): 23-26.

(收稿日期: 2022-04-21)
(校对编辑: 阮 靖)