

· 论著 ·

# 贝前列素钠片治疗脑小血管病患者临床研究

曾伟\* 夏峰

河南省周口市商水县人民医院 神经内科 (河南 周口 460010)

**【摘要】目的** 研究贝前列素钠片治疗脑小血管病患者的影响。**方法** 选取河南省周口市商水县人民医院神经内科自2019年11月至2020年11月收治的92例脑小血管病患者进行前瞻性研究。采用抛硬币法将其等分为两组：对照组(n=46)和观察组(n=46)均接受常规治疗，观察组另外加用贝前列素钠片治疗。对比两组患者认知功能，血清指标，血流速度及并发症发生率。**结果** 治疗后观察组MMSE、ADL、MOCA评分分别为(26.12±4.45)分、(73.01±6.21)分(23.01±3.51)分，高于对照组，差异有统计学意义(t=2.427、2.934、2.446, P<0.05)。治疗后观察组Hcy、NSE水平分别为(9.24±2.01)μmol/L、(17.23±2.36)mg/L，低于对照组；NGB水平为(6.25±1.03)μg/L，高于对照组，差异有统计学意义(t=3.008、3.258、2.128, P<0.05)。治疗后观察组基底动脉以及右、左侧椎动脉血流速度分别为(48.25±5.07)cm/s、(45.94±4.50)cm/s、(46.15±3.28)cm/s，快于对照组，差异有统计学意义(t=2.924、3.023、2.713, P<0.05)；两组不良反应比较无明显区别( $\chi^2=1.392$ , P=0.238)。**结论** 贝前列素钠片有助促进患者血液循环恢复，提高神经认知功能，治疗脑小血管病安全有效。

**【关键词】** 贝前列素钠；脑小血管病；认知功能；血浆水平

**【中图分类号】** R541.9

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2023.10.007

## Clinical Study on Beraprost Sodium Tablets in Treating Patients with Cerebral Small Vessel Diseases

ZENG Wei\*, XIA Feng.

Shangshui County People's Hospital, Zhoukou 460010, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To study the effect of beprost sodium tablets on patients with cerebrovascular disease. **Methods** A prospective study was conducted on 92 patients with cerebrovascular diseases treated in the Department of Neurology of Shangshui County People's Hospital, Zhoukou City, Henan Province from November 2019 to November 2020. They were equally divided into two groups by coin tossing method: the control group (n = 46) and the observation group (n = 46) received routine treatment, and the observation group was treated with beprost sodium tablets. The cognitive function, serum indexes, blood flow velocity and the incidence of complications were compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores of MMSE, ADL and MOCA in the observation group were (26.12 ± 4.45) and (73.01 ± 6.21) respectively (23.01 ± 3.51), which were higher than those in the control group (t=2.427, 2.934, 2.446, P<0.05). After treatment, the levels of Hcy and NSE in the observation group were (9.24 ± 2.01) μ mol/l and (17.23 ± 2.36) mg/l respectively, lower than those in the control group; Ngb level was (6.25 ± 1.03) μ g/l, which was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant (t=3.008, 3.258, 2.128, P<0.05). After treatment, the blood flow velocity of basilar artery and right and left vertebral artery in the observation group were (48.25 ± 5.07) cm/s, (45.94 ± 4.50) cm/s and (46.15 ± 3.28) cm/s respectively, which was faster than that in the control group, and the difference was statistically significant (t=2.924, 3.023, 2.713, P<0.05); There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=1.392$ , P=0.238). **Conclusion** Beraprost sodium tablets can promote the recovery of blood circulation, improve the neurocognitive function, and is safe and effective in the treatment of cerebral small vessel disease.

**Keywords:** Beraprost Sodium; Cerebral Small Vessel Disease; Cognitive Function; Plasma Level

脑小血管病发病率之高约为卒中患者的6倍左右。据统计25%的卒中及45%的痴呆由脑小血管病引起，危害性较大，近年来愈来愈受到重视<sup>[1]</sup>。脑小血管病的发病原因主要是脑血管的动脉粥样硬化，形成多发性急性脑梗死，通过改善患者脑动脉血流可延缓疾病进展<sup>[2]</sup>。贝前列素钠片具有理想的抑制血小板聚集并改善血流循环的效果，临床中常用于治疗动脉性疾病引起的闭塞间歇性跛行，动脉性溃疡、疼痛等<sup>[3]</sup>。大量研究报道，前列素钠片改善脑小血管病患者认知功能的疗效显著，但对于影响患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine induced gene,Hcy)，神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)，脑红蛋白(neuroglobin,NGB)水平的研究较少。基于此，本文对92例脑小血管病患者进行对照、随机、前瞻性研究，以探讨贝前列素钠片对脑小血管病患者血浆Hcy、NSE、NGB水平及认知功能的影响，选取2019年11月至2020年11月期间河南省周口市商水县人民医院收治的92例脑小血管病患者进行了临床研究并报道。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取2019年11月至2020年11月期间河南省周口市

商水县人民医院神经内科收治的92例脑小血管病患者为研究对象，采用抛硬币法将其等分为两组，每组46例患者。本研究获得医院伦理委员会批准。对照组(n=46)男29例，女17例；年龄49~75(59.5±7.9)岁；病程1.0~7.2(4.2±1.3)年；梗死部位：19例多发性脑梗死，8例放射冠区脑梗死，12例单纯基底节区梗死，7例脑干梗死。观察组(n=46)男30例，女16例；年龄49~74(58.7±8.1)岁；病程1.1~6.9(4.3±1.2)年；梗死部位：20例多发性脑梗死，8例放射冠区脑梗死，13例单纯基底节区梗死，5例脑干梗死。两组年龄、病程以及梗死部位存在差异不显著(P>0.05)，存在比较意义。

### 1.2 纳入与排除标准

**入组标准：**影像学检查结果均符合《中国脑小血管病诊治共识》<sup>[4]</sup>中对脑小血管病的诊断标准；年龄49~75岁；临床病例资料完整；患者知晓研究内容且自愿参与。**排除标准：**对贝前列素钠片过敏者；近期有手术史患者；脑血栓、短暂性脑出血等疾病；患有短暂性脑出血、脑血栓等疾病。

**1.3 基本方法** 两组均连续治疗4周。对照组进行常规治疗，治疗周期为4周，根据患者实际情况降压、降糖、调解血脂，并给

**【第一作者】** 曾伟，男，主治医师，主要研究方向：脑血管病，神经退行性疾病，认知障碍等。E-mail: 150504827@qq.com。

**【通讯作者】** 曾伟

予阿哌沙班生产厂家:(华腾制药有限公司;批准文号:国药准字J20171044),2次/d,2.5mg/次;阿司匹林(生产厂家:拜耳医药保健有限公司;批准文号:国药准字J20171021)2次/d,100mg/次;双嘧达莫(生产厂家:亚宝药业集团股份有限公司;批准文号国药准字H14020968)3次/d,50mg/次。观察组在此基础上联合贝前列素钠片(生产厂家:Toray Industries, Inc. Mishima Plant(日本)(深圳万乐药业有限公司分装;批准文号:国药准字H20181057)饭后口服,3次/d,40μg/次。

**1.4 观察指标** (1)在两组治疗前及治疗4周后,采空腹静脉血5mL,取血清,采用循环酶法检测同型半胱氨酸(homocysteine induced gene,Hcy),采用化学发光免疫分析法检测神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE),采用酶联免疫吸附法检测脑红蛋白(neuroglobin,NGB)。Hcy正常值参考范围:0~15μmol/L。NSE正常值参考值范围:0~17.5μg/L。NGB正常值参考值范围:2μg/L~48μg/L。(2)比较治疗前和治疗4周后,两组患者简易精神状态评价量表(mini-mental state examination,MMSE)<sup>[5]</sup>评分。量表满分30分,总分>20分为轻度痴呆;总分10~20分为中度痴呆;总分<10分为重度痴呆。(3)比较治疗前和治疗4周后,两组患者日常生活活动(activities of daily living,ADL)<sup>[6]</sup>评分。满分100分,评分为满分表明患者生活自理。总分<20分:生活完全依赖;20分≤总分≤40分:生活需要很大协助;40分<总分≤60分:生活需要协助;总分>60分:基本自理。(4)比较治疗前和治疗4周后,两组患者蒙特利尔认知

评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale,MOCA)<sup>[7]</sup>评分。量表满分30分,<26分为认知障碍。(5)于治疗前和治疗4周后,采用超声经颅多普勒血流分析仪(KJ-2V5U)测定两组患者基底动脉及双侧椎动脉的血流速度。(6)比较两组治疗后不良反应情况,如面色潮红、头痛和恶心等。

**1.5 统计学分析** 本研究所有数据均符合正态分布规律,数据分析使用SPSS 21.0软件。认知功能评分、血清指标和血流速度等计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 提示比较差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 对比两组MMSE、ADL、MOCA量表评分** 治疗后,两组MMSE、ADL、MOCA量表评分明显高于治疗前( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 对比两组Hcy、NSE、NGB水平** 治疗后,两组Hcy、NSE水平明显低于治疗前( $P < 0.05$ ),观察组低于对照组( $P < 0.05$ );治疗前,两组NGB水平明显高于治疗前( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 对比两组血流速度** 治疗后,两组基底动脉以及左、右侧椎动脉血流速度明显快于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组快于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

**2.4 对比两组不良反应发生率** 两组不良反应发生率相当( $P > 0.05$ ),见表4。

**表1 对比两组MMSE、ADL、MOCA量表评分(分)**

组别	例数	MMSE		ADL		MOCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	15.23±3.24	26.12±4.45 <sup>a</sup>	57.52±5.14	73.01±6.21 <sup>a</sup>	13.02±2.14	23.01±3.51 <sup>a</sup>
对照组	46	15.07±3.53	23.84±4.56 <sup>a</sup>	57.26±5.20	69.13±6.47 <sup>a</sup>	13.26±2.45	21.23±3.47 <sup>a</sup>
t值		0.226	2.427	0.241	2.934	0.500	2.446
P值		0.821	0.017	0.810	0.004	0.618	0.016

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**表2 对比两组Hcy、NSE、NGB水平**

组别	例数	Hcy(μmol/L)		NSE(mg/L)		NGB(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	22.14±2.13	9.24±2.01 <sup>a</sup>	26.21±2.14	17.23±2.36 <sup>a</sup>	3.10±0.42	6.25±1.03 <sup>a</sup>
对照组	46	21.83±3.24	10.82±2.94 <sup>a</sup>	26.26±2.20	18.82±2.32 <sup>a</sup>	3.13±0.57	5.58±1.87 <sup>a</sup>
t值		0.542	3.008	0.110	3.258	0.287	2.128
P值		0.589	0.003	0.912	0.002	0.774	0.036

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**表3 对比两组血流速度(cm/s)**

组别	例数	基底动脉		右侧椎动脉		左侧椎动脉	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	32.38±3.46	48.25±5.07 <sup>a</sup>	30.24±4.12	45.94±4.50 <sup>a</sup>	28.27±3.41	46.15±3.28 <sup>a</sup>
对照组	46	32.41±3.01	45.37±4.35 <sup>a</sup>	31.20±4.15	43.28±3.92 <sup>a</sup>	28.05±3.52	44.24±3.47 <sup>a</sup>
t值		0.044	2.924	1.113	3.023	0.304	2.713
P值		0.964	0.004	0.268	0.003	0.761	0.008

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**表4 对比两组不良反应发生率[例(%)]**

组别	例数	面色潮红	头痛	恶心	腹泻	不良反应发生率
对照组	46	2	1	1	1	5(10.87)
观察组	46	0	2	0	0	2(4.35)
$\chi^2$	-	-	-	-	-	0.618
P	-	-	-	-	-	0.432

**3 讨论**

将脑部小动、微动、静脉和毛细血管出现缺血性或出血性病理改变的疾病称之为脑小血管病。当脑小血管出现纤维素样坏死和玻璃样等病理改变后,可导致脑组织出现少量出血、腔隙性脑梗死、脑血管周围间隙增宽、缺血性卒中等改变,部分患者可出现脑萎缩,严重危害患者生存质量<sup>[8]</sup>。脑小血管病虽无法完全治愈,但通过对症治疗后可延缓患者疾病发展进程,改善其临床症状。

临床对于脑小血管病有药物治疗和溶栓治疗,既往常采用降压降脂、抗血小板等药物治疗,均具有较佳疗效,但在治疗过程中存在一定局限性。贝前列素作为前列环素的衍生物,可显著降低血浆内钙离子水平,舒张动脉血管,常用于抗血栓治疗<sup>[9]</sup>。有研究提出,贝前列素钠片对改善脑小血管病具有肯定的效果<sup>[10]</sup>。因此,本研究将贝前列素钠片应用于脑小血管病患者临床治疗中,结果显示,治疗后观察组MMSE、ADL、MOCA评分均高于同期对照组,提示经贝前列素钠片治疗后患者认知功能和日常活动能力均得到改善。这可能是因为贝前列素钠片有效抑制了因内环境变化而导致的钙离子超载情况,使机体局部血流灌注得到了有效的改善,进而促进患者神经功能修复,最终改善患者认知能力和日常活动能力<sup>[11]</sup>。Hcy产生于人类正常代谢蛋白质的过程中,可诱发心血管疾病。NSE属于酸性蛋白酶,其水平变化可对神经元损伤程度、脑小血管疾病病情程度及预后等提供有效评估。NGB具有储存氧气和运输氧气的作用<sup>[12]</sup>。有研究显示,当患者Hcy、NSE表达异常上升, NGB水平异常降低时,提示患者脑小血管功能发生障碍。在本研究中,治疗后两组Hcy、NSE水平较治疗前明显下降, NGB水平明显上升(P<0.05),且观察组变化幅度更大(P<0.05),提示前列素钠片可促进脑小血管病患者的血液流通,有助于患者血流循环恢复。分析其原因,通过对腺苷酸环化酶的激活作用,贝前列素可升高细胞内cAMP浓度,对血栓素A2生成的生成发挥抑制作用,降低Ca<sup>2+</sup>流入量,从而发挥抗血小板作用<sup>[13]</sup>;同时通过对细胞内腺苷酸环化酶产生兴奋作用,可有效扩张血管,提高动脉血流,最终促进血液循环恢复<sup>[14]</sup>。

椎动脉与基底动脉是为头部供给血液的重要通道,当椎动脉血流量减少时,可造成脑部供血不足,从而引发头晕、耳鸣、嗜睡等一系列临床症状。有研究显示,脑小血管疾病发生情况与动脉血流速度存在一定关联,当患者发生脑小血管疾病时,双侧椎动脉及基底动脉血流速度明显减慢<sup>[15]</sup>。王蓉、高杰等人<sup>[16]</sup>的研究显示,贝前列素钠用于腔隙性脑梗死患者,治疗后其左侧椎动脉、右侧椎动脉和基底动脉血流速度分别为46.25±3.47、46.85±3.52、48.97±4.25。本研究中,观察组治疗后左侧椎动脉、右侧椎动脉和基底动脉血流速度分别为46.15±3.28、45.94±4.50、48.25±5.07,均明显高于对照组44.24±3.47、43.28±3.92、45.37±4.35(P<0.05),进一步证实了贝前列素对于改善血流速度有积极影响,这与上述研究结论相符。分析其原因,脑小血管病多发生于大脑基底动脉及双侧椎动脉,观察组采用贝前列素钠片治疗后,使得椎动脉、基底动脉血流速度得到明

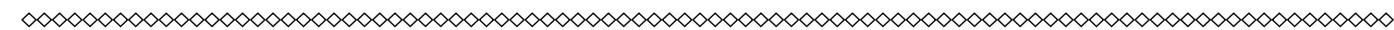
显加快,可归功于该药对细胞内腺苷酸环化酶的兴奋作用,有效抑制了血小板凝聚,促进血管舒张,提高了动脉血流速度。在比较不良反应发生率时发现,两组患者不良反应无明显差异,说明联合贝前列素钠片并不会增加不良反应。

因此,贝前列素钠片有助促进患者血流循环恢复,提高神经认知功能,治疗脑小血管病安全有效。

参考文献

[1] 黄海峰,秦波.阿托伐他汀对脑小血管病并认知功能损伤患者的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(02):97-100.  
 [2] 邢秀颖,袁俊亮.脑小血管病患者认知功能障碍的临床特征[J].中华行为医学与脑科学杂志,2018,27(1):35-39.  
 [3] 黄丽丽,杨丹,徐运.前列腺素及其类似物治疗和预防脑小血管病的可能性[J].国际脑血管病杂志,2019,027(001):37-43.  
 [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.中国脑小血管病诊治共识[J].中华神经科杂志2015,48(10):838-844.  
 [5] 陈阳,于德华,杨蓉,等.国内外认知功能障碍常用筛查量表及其社区应用[J].中国全科医学,2018,21(12):1392-1396,1401.  
 [6] Brekke MF, la Cour K, Brandt A, et al. The Association between ADL Ability and Quality of Life among People with Advanced Cancer[J]. Occup Ther Int. 2019(9):2629673.  
 [7] 贾阳娟,韩凝,王芙蓉,等. MoCA与MMSE在急性缺血性卒中后认知障碍评估中的应用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(001):46-50.  
 [8] 王之琪,张骏,魏强, et al. 脑小血管病患者的认知控制容量研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2020,029(003):221-226.  
 [9] 袁俊亮,李譔婷,王双坤,等.脑小血管病与认知功能障碍[J].中华行为医学与脑科学杂志,2018,027(003):285-288.  
 [10] 赵梦娇,赵玉华.脑小血管病的流行病学概况[J].西藏医药,2018,39(06):143-145.  
 [11] 侯阳.丁苯酞对脑小血管病患者认知功能及血流灌注的影响研究[J].中国现代药物应用,2020,14(24):151-153.  
 [12] 付慧,熊虹,康文清,等. S100B蛋白、NSE与HIE患儿病情严重程度及神经行为功能相关性分析[J].检验医学,2020,035(004):300-303.  
 [13] 张泽宇,张磊,李可爽.贝前列素钠联合前列地尔治疗老年慢性肾衰竭的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(007):1324-1327.  
 [14] 张蒂,孙贵祥,高跃强.脑小血管病患者Hcy水平与认知功能障碍病程进展的相关性分析[J].河北医学,2020,26(12):1956-1961.  
 [15] 袁源,郑武洪, Chuang SY, 等. 社区人群血压和颈动脉血流速度与脑容量和脑小血管病的关系[J].中华高血压杂志,2021,29(9):833-833.  
 [16] 王蓉,高杰,魏允.贝前列素钠联合大株红景天治疗腔隙性脑梗死的疗效及对神经功能的影响[J].河北医药,2020,42(14):2145-2148.

(收稿日期: 2022-12-25)  
(校对编辑: 孙晓晴)



(上接第14页)

参考文献

[1] 王光绿,邓峰,潘明远,等.术中实时超声引导下小骨窗经侧裂显微手术治疗高血压基底节区脑出血的效果[J].河北医学,2020,26(3):493-497.  
 [2] 蔡珂,张鹏,宋建荣,等.神经内镜下经额入路与经颞入路治疗基底节区脑出血的对比研究[J].立体定向和功能性神经外科杂志,2019,32(6):352-356,365.  
 [3] 刘海兵,洪景芳,赵琳,等.锁孔入路显微镜下经外侧裂-岛叶与颞叶沟裂透镜治疗基底节区血肿的临床分析[J].中国微侵袭神经外科杂志,2019,24(11):490-493.  
 [4] Reith FC, Van den Brande R, Synnot A, et al. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(1): 3-15.  
 [5] Ohura T, Hase K, Nakajima Y, et al. Validity and reliability of a performance evaluation tool based on the modified Barthel Index for stroke patients[J]. BMC Med Res Methodol, 2017, 17(1): 131.  
 [6] 石立科,向定朝,何建青,等.老年基底节区脑出血患者微创治疗策略选择对不同时期神经功能与预后影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(2):167-170.  
 [7] 梅赞,张海军,乔建勇.开颅手术与钻孔引流术治疗高血压基底节区脑出血的疗效比较[J].神经损伤与功能重建,2019,14(11):562-564.  
 [8] 王琨,王伟宁,宋波,等.微创颅内血肿抽吸术对高血压脑出血患者BNP、CRP、Hcy水平和生活质量的影响[J].河北医药,2018,40(4):526-530.  
 [9] 黄朝觉,黄玮,周全,等.神经内镜与侧裂显微手术治疗基底节区脑出血的疗效对比[J].广西医学,2020,42(2):121-124.  
 [10] 李鹏,张义,杨晓,等.神经内镜辅助下经额入路与显微镜下经岛叶入路治疗基底节区脑出血的效果分析[J].河北医学,2020,26(10):1634-1637.

[11] 史梦乐,马强,杨长志,等.神经内镜额部锁孔手术与显微手术治疗基底节区出血的临床疗效[J].局解手术学杂志,2020,29(4):300-303.  
 [12] 李鹏,张义,杨晓,等.锁孔入路内镜辅助血肿清除与微创血肿穿刺引流治疗丘脑出血的对比研究[J].脑与神经疾病杂志,2021,29(2):93-97.  
 [13] 廖云,盛敏峰,王中勇,等.神经内镜下经额锁孔入路与显微镜下经颞锁孔入路手术治疗基底节区脑出血的疗效比较[J].中华神经医学杂志,2021,20(11):1124-1129.  
 [14] 邹文辉,黄垂宇,王同钰,等.神经内镜下经额与经颞入路微创治疗基底节脑出血的疗效观察[J].广西医科大学学报,2019,36(8):1353-1356.  
 [15] Liby P, Torres VL, Taborsky J, et al. Electromagnetic navigation-guided neuroendoscopic transaqueductal fenestration of expansive posterior fossa arachnoid cyst with simultaneous endoscopic third ventriculostomy in an infant[J]. Childs Nerv Syst, 2018, 34(11):2309-2312.  
 [16] 黄保胜,李立新,陈功,等.经额中回入路透明套管下神经内镜治疗高血压脑出血的临床效果分析[J].南京医科大学学报,2020,40(10):1548-1551.  
 [17] 陈兴河,冯三平,韩志光,等.经额入路神经内镜清除高血压基底节出血疗效分析[J].河北医药,2018,40(21):3292-3295.

(收稿日期: 2022-10-25)  
(校对编辑: 孙晓晴)