

· 论著 ·

阿托伐他汀钙片联合丁苯酞软胶囊治疗脑梗塞的效果和安全性

李华丽*

平顶山市第一人民医院神经重症科(河南 平顶山 467000)

【摘要】目的 探究在脑梗死常规治疗方案基础上增加阿托伐他汀钙片和丁苯酞软胶囊对患者预后的影响。**方法** 将2020年12月~2021年12月平顶山第一人民医院收治的82例脑梗死患者进行前瞻性研究,根据信封双盲拆分的方法将病例分成试验组及对照组,每组41例。对照组实施常规治疗,试验组加用阿托伐他汀钙片、丁苯酞软胶囊,比较两组的预后情况。**结果** 两组患者均持续治疗三个月,试验组治疗总有效率90.24%,高于对照组的70.73%(P<0.05)。试验组治疗后3个月的NIHSS评分低于对照组(P<0.05)。试验组治疗后3月MCA侧支循环血流速度和大脑缺血区脑血流量高于对照组(P<0.05)。试验组治疗后1月、3月生活能力评分高于对照组(P<0.05)。两组不良反应率差异不明显(P>0.05)。**结论** 阿托伐他汀钙片联合丁苯酞软胶囊治疗脑梗塞可发挥药物协同作用,整体效果及安全性良好。(P<0.05)

【关键词】脑梗塞；阿托伐他汀钙片；丁苯酞软胶囊；神经功能缺损

【中图分类号】R651.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.009

The Efficacy and Safety of Atorvastatin Calcium Tablets Combined with Butylphthalide Soft Capsules in the Treatment of Cerebral Infarction

LI Hua-li*.

Neurological Intensive Care Department of the First People's Hospital of Pingdingshan City, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the effect of adding atorvastatin calcium tablets and butylphthalide soft capsules on the prognosis of patients with cerebral infarction on the basis of routine treatment scheme. **Methods** From December 2020 to December 2021, 82 patients with cerebral infarction admitted to Pingdingshan First People's Hospital were prospectively studied. According to the method of double-blind envelope splitting, the cases were divided into experimental group and control group, with 41 cases in each group. The control group was given routine treatment, while the experimental group was combined with atorvastatin calcium tablets and butylphthalide soft capsules. The prognosis of the two groups was compared. **Results** Patients in both groups continued to be treated for three months. The total effective rate in the experimental group was 90.24%, which was higher than that in the control group (70.73%) (P<0.05). The NIHSS score of the experimental group was lower than that of the control group 3 months after treatment (P<0.05). Three months after treatment, the collateral circulation blood flow velocity and cerebral blood flow in cerebral ischemia area in experimental group were higher than those in control group (P<0.05). The scores of living ability in the experimental group were higher than those in the control group one month and three months after treatment (P<0.05). There was no significant difference in adverse reaction rate between the two groups (P>0.05). **Conclusion** Atorvastatin calcium tablets combined with butylphthalide soft capsules can play a synergistic role in the treatment of cerebral infarction, and the overall effect and safety are good.

Keywords: Cerebral Infarction;Atorvastatin Calcium Tablets;Butylphthalide Soft Capsules;Neurological Impairment

脑梗塞是临幊上较常见的一种以老年人为主要患病群体的神经系统疾病,潜在致残和致死风险高。由于脑梗塞缺乏特异性治疗方针,长期以来治疗均以改善微循环、抗凝等方法为主,但效果却存在比较大的个体性差异,这也是脑梗塞患者预后不佳的原因之一。阿托伐他汀钙片具有改善血脂谱、稳定动脉粥样硬化斑块及减少炎症反应和血小板聚集的效果,在脑梗塞治疗中对于预防脑梗塞再发有显著的效果。丁苯酞软胶囊通过抑制钙离子内流和自由基生成,减轻脑细胞的损伤和凋亡^[1-2];其次,药物的抗炎机制可有效减轻脑组织的炎症反应。此外,它还可以改善脑血流,增加脑组织的氧供,促进神经细胞的存活和功能恢复,从而有助于减少脑梗塞后的神经功能损害。研究将对平顶山第一人民医院收治的82例患者进行前瞻性研究,探究两种药物联用的可行性和效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2020年12月~2021年12月平顶山第一人民医院收治的82例脑梗死患者进行前瞻性研究,根据信封双盲拆分的方法将病例分成试验组及对照组,每组41例。试验组:男性25

例、女性16例;患者年龄51~75岁,平均年龄(64.4±4.9)岁;发病时间2~10h,平均发病时间(4.9±2.0)h。对照组:男性26例、女性15例;患者年龄49~77岁,平均年龄(65.7±5.8)岁;发病时间2~12h,平均发病时间(5.4±2.2)h。研究经医学伦理委员会批准。

纳入标准:82例对象均符合《各类脑血管病诊断要点》中关于脑梗塞的诊断标准^[3];患者发病至入院治疗时间≤24h;临床资料齐整;患者对研究知情并自愿参与。排除标准:合并恶性肿瘤及其他神经系统疾病;重度感染及脏器功能不全;精神疾病或依从性较差者;药物禁忌者;由于不可抗因素须终止研究者。

1.2 方法 两组患者入院后若有溶栓指征则立即给予溶栓治疗,并指导患者做好休息及吸氧等对症干预。对照组使用拜阿司匹林(拜耳医药,国药准字J20130078)300mg/次,1次/d,辛伐他汀(杭州默沙东制药,国药准字J20180007)20mg/次,1次/d;另选取消血栓通450mg溶于0.9%氯化钠250mL行静脉滴注,1次/d,持续治疗两周后拜阿司匹林调整至100mg/次,1次/d。试验组加用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药,国药准字H20051409)20mg/次,1次/d;丁苯酞软胶囊(恩必普药业,国药准字H20050139)早中晚饭前

【第一作者】李华丽,女,主治医师,主要研究方向:神经重症科。E-mail:15993583898@163.com

【通讯作者】李华丽

口服, 200mg/d, 持续3个月。

1.3 评价指标 (1)疗效评价。①显效, 症状体征显著缓解, NIHSS评分降低90%以上; ②有效, 症状改善, NIHSS评分降低40%-90%; ③无效, 未达到上述两项标准之一。(2)神经功能缺损, 以NIHSS(美国国家卫生研究院卒中量表), 评分4分提示障碍发生, 评分与障碍程度呈正比。(3)超声检测MCA侧支循环血流速度和缺血区域脑血流量。(4)以Barthel比较生活能力, 评分与生活能力呈正比。(5)比较两组药物副反应发生率。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0软件作数据处理; 均数“($\bar{x} \pm s$)”标准差和例数(n, %)表示计量资料和计数资料; 对应样本结果作t检验或卡方检验。P<0.05提示差异显著。

2 结果

2.1 两组治疗效果对比 试验组治疗总有效率高于对照组(P<0.05), 见表1。

2.2 两组NIHSS评分对比 试验组患者治疗后3个月NIHSS分低于对照组(P<0.05), 见表2。

2.3 两组MCA侧支循环血流速度和大脑缺血区脑血流量对比

试验组治疗后3月MCA侧支循环血流速度和大脑缺血区脑血流量高于对照组(P<0.05), 见表3。

2.4 两组Barthel指数对比 试验组治疗后Barthel高于对照组(P<0.05), 见表4。

表3 两组MCA侧支循环血流速度和大脑缺血区脑血流量比较

组别	MCA侧支循环血流速度(cm/s)			缺血区脑血流量(mL/100g·min)		
	治疗前	1月	3月	治疗前	1月	3月
试验组(n=41)	10.17±2.44	22.53±3.05	32.78±1.66	21.04±3.51	30.19±2.29	38.19±3.42
对照组(n=41)	10.35±2.52	21.40±3.41	31.59±1.93	21.27±3.70	29.97±2.46	36.06±4.37
t	0.329	1.582	2.993	0.289	0.419	2.458
P	0.743	0.118	0.004	0.774	0.676	0.016

表4 两组Barthel评分比较(分)

组别	治疗前	1月	3月
试验组(n=41)	33.26±4.11	63.14±3.77	74.09±2.11
对照组(n=41)	33.19±4.05	61.98±3.46	72.69±2.34
t	0.078	1.452	2.845
P	0.938	0.151	0.006

3 讨论

脑梗塞的患者集中在中老年人群; 近年来发病率随老年人口比重的增长显著提升^[4-5]。该疾病不仅危害性大且治疗难度较大。脑现阶段脑梗塞的治疗主要有保守方法和血肿清除术两类, 多数脑梗塞发生时, 患者的脑组织都已出现不同程度的缺血和坏死, 目前临幊上尚无有效手段扭转该损伤, 这也是脑梗塞患者预后不佳的主要原因^[6]; 缺血半暗带是指在脑梗塞发生后, 脑组织虽然处于缺血状态, 但尚未完全不可逆损伤的区域; 这个区域的脑细胞依然有可能恢复功能, 因此缺血半暗带的修复是影响脑梗塞预后的关键。核心区的脑组织因严重缺血已不可逆损伤, 而周围的缺血半暗带则因部分血流仍存在而具备恢复的潜力。如果在发病后尽早采取有效治疗, 可以恢复缺血半暗带的血流, 避免这些脑细胞进一步坏死, 从而最大限度地保留脑功能^[7-8]; 修复缺血半暗带的关键在于时间窗内尽早恢复血流、减轻脑组织的损伤、控制炎症反应以及提供神经保护。

阿托伐他汀钙片广泛用于治疗心血管疾病, 其主要机制是通过抑制HMG-CoA还原酶, 降低肝脏中胆固醇的合成, 从而减少低密度脂蛋白(LDL)胆固醇的水平。这种降低胆固醇的作用有助于减少动脉粥样硬化的发生和进展, 降低心血管事件的风险^[9-10]。此

2.5 两组不良反应率对比 试验组治疗期间出现皮疹1例、头晕头痛2例、胃肠道反应2例, 不良反应率12.20%; 对照组出现皮炎1例、胃肠道反应1例、轻度肝功能损伤1例, 不良反应率7.32%, 两组不良反应率无统计学意义($\chi^2=0.139$, $P=0.710$)。

表1 两组治疗总有效率比较(n%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
试验组(n=41)	24(58.54)	13(31.71)	4(9.76)	37(90.24)
对照组(n=41)	14(34.15)	15(36.59%)	12(29.27)	29(70.73)
χ^2				4.970
P				0.026

表2 两组NIHSS评分比较(分)

组别	治疗前	1月	3月
试验组(n=41)	24.06±3.78	14.05±2.24	8.34±0.86
对照组(n=41)	24.26±3.91	14.61±2.57	8.87±1.04
t	0.235	1.052	2.515
P	0.814	0.296	0.014

外, 阿托伐他汀还具有提升动脉粥样斑块稳定性的机制。它通过多种途径发挥作用, 包括减少斑块中的脂质核心、减少炎症细胞的浸润以及抑制金属蛋白酶的活性, 这些酶在斑块的破裂中起重要作用。同时, 阿托伐他汀能促进纤维帽的增厚, 增强斑块的机械稳定性, 减少斑块破裂和血栓形成的风险。这些作用共同提高了斑块的稳定性, 进而降低急性心血管事件如心肌梗死和脑卒中的发生率^[11-12]。但由于脑梗塞的治疗难度大且周期长, 单一用药方案的药物剂量难以把控, 不仅药物效果不理想, 患者也很容易出现新的健康问题, 因此目前多提倡联合用药的方法进行治疗。丁苯酞软胶囊可有效改善血管内皮生长因子的表达^[13-14]。况丹^[15]等在研究中发现, 丁苯酞软胶囊在脑梗塞的治疗中可有效改善神经功能损伤的作用。张翠宏^[16]在同类型的研究中, 发现阿托伐他汀钙片和丁苯酞软胶囊联用能够起到清除自由基和抑制血小板聚集的作用。

本研究中, 两组患者经三个月的治疗, 试验组临床总有效率、NIHSS评分、Barthel指数及MCA侧支循环血流速度和大脑缺血区脑血流量的改善情况均优于对照组。表示阿托伐他汀钙片和丁苯酞软胶囊能够发挥药物协同效果, 在脑梗塞的保守治疗中相对于常规治疗方案能够取得更好的治疗效果。另一方面, 由于脑梗塞的康复周期较长加上患者的年龄普遍较大, 用药安全同样是评价其临床价值的核心指标。从药理研究来看, 丁苯酞本身存在一定的药理毒性, 但从数据来看, 在合理控制药物剂量的情况下, 丁苯酞软胶囊的不良反应以轻中度的胃肠道反应居多^[17-18], 药物整体安全性良好。本研究中, 试验组不良反应率12.20%, 高于对照组的7.32%, 但无统计学意义($P>0.05$)表示联合用药方案的安全性能够达到临床标准。

(下转第24页)

效学相互作用，均可对脑内抑制性递质产生作用，最终达到治疗癫痫持续状态的效果。

癫痫持续状态的发生会引起脑组织结构异常，导致认知功能障碍出现^[15]。本研究对比两组患者治疗前后认知功能变化情况发现，拉莫三嗪与左乙拉西坦联合应用可更为明显的改善癫痫持续状态患者认知功能。分析其原因，线粒体是神经干细胞的中心调节者，对神经发育至关重要。左乙拉西坦能够调节并维持神经干细胞正常功能，改善线粒体功能，从而促进神经发育，改善患者认知功能^[16]。此外，左乙拉西坦还可直接作用于神经元轴突，对于神经元起到积极的调节作用，进而改善患者认知功能。而拉莫三嗪可阻断钙离子电流活动，发挥较强的改善神经元细胞功能的作用，从而保护脑细胞；并且拉莫三嗪可对脑神经元癫痫样发电产生较强抑制作用，帮助中枢功能恢复，进而改善认知功能^[17]。在二者协同作用下，癫痫持续状态患者认知功能可得到明显改善。

大脑异常放电为癫痫持续状态患者临床常见症状。本研究对比两组大脑异常放电数目发现，左乙拉西坦与拉莫三嗪联合治疗可有效减少大脑异常放电情况。分析其原因，左乙拉西坦可抑制延迟整流钾电流，从而减少动作电位的反复发生，并能够适当延长动作电位持续时间，增长神经元的不应期，进而减少异常放电^[18]。而拉莫三嗪能够对钠离子通道起到抑制作用、稳定细胞膜，从而有效阻滞神经细胞持续放电，进而抑制动作电位爆发，减少大脑异常放电^[19]。此外，本研究结果还显示，左乙拉西坦与拉莫三嗪联合应用不会增加不良反应发生风险，安全性良好。

综上所述，拉莫三嗪联合左乙拉西坦治疗癫痫持续状态可显著提高临床治疗效果，改善患者认知功能，并减少大脑异常放电数目，且具有良好的安全性。

参考文献

- [1] Cereda GS, Di Giacomo R, Doniselli FM, et al. Perampanel efficacy on focal status epilepticus in Turner's syndrome with combined generalized and focal epilepsy [J]. Clin Neurophysiol, 2022, 137: 59-62.

[2] 陈石娇, 陈运旺, 陈妮, 等. 持续性静脉泵入咪达唑仑对癫痫持续状态小儿血NPY、GAL和BDNF的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19 (14): 1552-1556.

[3] 杨黎, 董宪喆, 张兰. 左乙拉西坦和苯妥英纳治疗儿童惊厥性癫痫持续状态疗效与安全性meta分析[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(10): 782-787.

[4] 李立佳, 邹琴, 阎青青, 等. 左乙拉西坦与丙戊酸钠治疗儿童枕叶癫痫睡眠中癫痫性电持续状态的疗效及对认知功能的影响比较[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(6): 1-4.

[5] 王俊, 李思婵, 高柳柳, 等. 丙戊酸对拉莫三嗪在癫痫患儿体内药动学及给药剂量的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(10): 605-611.

[6] 贾建平, 陈生弟. 神经病学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 368-370.

[7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 394-396.

[8] 张立秀, 刘雪琴. 蒙特利尔认知评估量表中文版的信效度研究[J]. 护理研究: 上旬版, 2007, 21(11): 2906-2907.

[9] 赵瑞, 袁方, 尹毅丹, 等. 脑炎后癫痫持续状态进展为难治性癫痫持续状态及超级难治性癫痫持续状态的早期预测因素[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(1): 1-4.

[10] 吴昊昊, 君素, 黄保岗, 等. 左乙拉西坦注射液治疗惊厥性癫痫持续状态的疗效及预后[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(10): 151-156.

[11] 冯启蒙, 邓星强. 甲泼尼龙冲击联合丙戊酸钠治疗儿童睡眠期癫痫性电持续状态的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12): 1903-1905.

[12] 王翀, 朱晓蕾, 王晓云. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦或拉莫三嗪治疗癫痫对脑电图的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(3): 516-521.

[13] 李娟媚, 邱炜凤, 张静雯, 等. 左乙拉西坦的国产仿制药替换治疗儿童癫痫的疗效及安全性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(3): 285-289.

[14] Layer N, Brandes J, Lührs PJ, et al. The effect of lamotrigine and other antiepileptic drugs on respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex[J]. Epilepsia, 2021, 62(11): 2790-2803.

[15] 钟川, 周丹, 田永攀, 等. 托吡酯与卡马西平治疗对脑梗死后继发癫痫患者神经功能缺损、日常活动能力及认知功能的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(2): 115-118.

[16] 李燕楚, 王曼. 左乙拉西坦联合迷走神经刺激治疗老年癫痫合并抑郁患者的临床疗效及其对认知功能、炎性反应、神经递质的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30(2): 120-123.

[17] 赵婧, 王宁. 四种抗癫痫药物对部分性癫痫患者认知功能及生活质量的影响对照研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(7): 416-419.

[18] 郭倩, 郭新, 王大军, 等. 左乙拉西坦联合醒脑静注射液治疗对癫痫患者神经功能、细胞免疫及脑电图频段功率的影响分析[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(6): 114-117.

[19] 杨春梅, 陶黎. 丙戊酸联合拉莫三嗪治疗老年癫痫患者对认知功能及脑电图改善的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2022, 19(2): 71-74.

(收稿日期: 2023-06-25)
(校对编辑: 韩敏求)

[11] 郭晶, 惠晓艳, 康飞. 阿托伐他汀钙联合替米沙坦在脑梗塞合并高血压患者治疗中的应用 [J]. 贵州医药, 2021, 45 (11): 1706-1707.

[12] 何道胜, 周会, 李良勇, 等. 脉管复康胶囊辅助治疗急性脑梗死的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2022, 19 (14): 60-64.

[13] 夏敏, 寿宇雁, 王伟, 等. 灯银脑通胶囊联合丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者脑血流动力学和炎症因子的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (5): 847-851.

[14] 张悦. 健脑增智饮治疗脑小血管病认知功能障碍的临床研究 [D]. 山东中医药大学, 2022.

[15] 况丹, 黄丹. 丁苯酞软胶囊结合阿托伐他汀钙片对脑梗塞患者NIHSS评分与BI评分的影响 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8 (27): 71, 94.

[16] 张翠宏. 丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗脑梗塞的疗效及对患者侧支循环建立的影响 [J]. 黑龙江医药, 2021, 34 (1): 54-56.

[17] 王树峰, 霍飞飞, 刘国华, 等. 芪参还五胶囊联合丁苯酞对痰瘀互结型早期血管性痴呆患者认知功能障碍及p38丝裂原活化蛋白激酶通路变化的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18 (1): 104-108, 113.

[18] 唐南, 席春华, 张玲玲, 等. 天丹通络胶囊联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的疗效及对炎症因子和脑血流动力学的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23 (1): 142-145, 86.

综上，脑梗塞潜在的致残和致死风险较高，正确选择治疗方式和药物对于改善患者的预后具有重要的作用。多项文献均证实阿托伐他汀钙片联合丁苯酞软胶囊具有理想的效果和安全性，本研究通过病例对比予以了证实，该方法值得借鉴并推广。

参考文献

- [1]要威,王盼,林祥芝.涤痰汤加减联合丁苯酞软胶囊对老年脑梗死恢复期患者神经功能及血液流变学的影响[J].广西中医药,2022,45(5):5-8.
 - [2]吴再辉,李建民,赵雅宁,等.丁苯酞软胶囊治疗急性性脑卒中临床运用[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(20):56.
 - [3]中华医学学会神经科分会,全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管病诊断要点(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):397-380.
 - [4]武玉良,朱玉英,赵孟德,等.脑血管疾病高危因素的颅内动脉瘤患者的单中心流行病学研究[J].医药论坛杂志,2022,43(20):60-62,66.
 - [5]马廉亭.如何降低中国脑中风的死亡率[J].中国临床神经外科杂志,2022,27(5):425-426.
 - [6]刘颖华.全科护理对老年脑梗塞患者的应用效果分析——评《全科护理实践》[J].中国辐射卫生,2022,31(6):3.
 - [7]杨镇圭,张勇,程敬亮,等.急性大脑中动脉栓塞大鼠缺血半暗带动态演变的氧激发MRI研究[J].中华放射学杂志,2020,54(6):592-599.
 - [8]郝璐,李悦,徐敬轩.脑灌注成像对大脑中动脉重度狭窄或闭塞患者局部微循环状态及梗死类型评估[J].分子影像学杂志,2022,45(1):18-22.
 - [9]马丞慧,江珊,于洪伟.依洛尤单抗注射液联合阿托伐他汀钙片治疗超高危急性冠状动脉综合征患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(5):611-615.
 - [10]黄永佳,丁曾芳,等.血小板减少的房颤伴动脉粥样硬化患者的抗栓治疗管理策略及文献分析[J].中国药房,2023,34(2):223-227.

(收稿日期: 2023-04-25)
(校对编辑: 韩敏求)