

· 论著 · 头颈 ·

丁苯酞序贯联合奥拉西坦用于高龄脑梗死后血管性认知障碍中的效果

赵 瑞^{1,*} 芦冰洁²

开封市中心医院内科(河南 开封 475002)

新疆医科大学公共卫生学院(新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的 本研究旨在深入剖析在高龄脑梗死患者并发血管性认知障碍的治疗过程中，采用丁苯酞序贯疗法与奥拉西坦联合应用的临床价值。方法 于2022年3月至2024年3月，选取入我院治疗的100例脑梗死后发生血管性认知障碍的高龄患者进行随机分组(数字表法)，分为对照组和观察组各50例，分别予以奥拉西坦治疗和丁苯酞序贯与奥拉西坦的联合方案治疗，对比分析两组治疗情况。结果 组间疗效上比较，观察组更高($P<0.05$)；组间不良反应相近($P>0.05$)。观察组治疗后的MMSE、MoCA评分及血清NO水平较对照组高，NIHSS评分及ET-1、MMP-9水平低于对照组($P<0.05$)。结论 在高龄脑梗死所致血管性认知障碍患者的临床治疗中，采用丁苯酞序贯疗法与奥拉西坦联合用药方案，可显著提升整体治疗效果，有效促进患者认知功能与神经功能的恢复进程，同时对血管内皮功能产生积极改善作用，且具有较高的安全性。

【关键词】丁苯酞；奥拉西坦；脑梗死；血管性认知障碍；血管内皮功能

【中图分类号】R749.1+3；R743.33

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.4.016

Effect of Butylphthalide Sequentially Combined with Oxiracetam on Vascular Cognitive Impairment in Elderly Patients with Cerebral Infarction

ZHAO Rui^{1,*}, LU Bing-jie².

1.Department of Internal Medicine, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475002, Henan Province, China

2.School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Abstract: Objective This study aims to deeply analyze the clinical value of the combined application of butylphthalide sequential therapy and oxiracetam in the treatment process of vascular cognitive impairment in elderly patients with cerebral infarction. **Methods** From March 2022 to March 2024, 100 elderly patients with vascular cognitive impairment after cerebral infarction treated in our hospital were randomly divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. The control group was treated with oxiracetam, and the observation group was treated with butylphthalide sequential and oxiracetam. The treatment of the two groups was compared and analyzed. **Results** The efficacy of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the MMSE and MoCA scores and serum NO level in the observation group were higher than those in the control group, and the NIHSS score, ET-1 and MMP-9 levels were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** In the clinical treatment of elderly patients with vascular cognitive impairment caused by cerebral infarction, the use of butylphthalide sequential therapy combined with oxiracetam can significantly improve the overall therapeutic effect, effectively promote the recovery process of cognitive function and neurological function, and have a positive improvement effect on vascular endothelial function, with high safety.

Keywords: Butylphthalide; Olacetam; Cerebral Infarction; Vascular Cognitive Impairment; Vascular Endothelial Function

脑梗死是一种常见脑血管疾病，其成因在于脑部血液供应匮乏，进而引发脑组织缺血性坏死，发生后会对患者的脑神经及脑组织造成程度不一的损伤，促使相关支配功能受损，可出现记忆力减退、计算能力下降、定向障碍等情况，继发血管性认知障碍^[1]。脑梗死后血管性认知障碍发生后会增加治疗难度，尤其是高龄患者身体状态大多较差，会降低其预后效果，因此针对该病的治疗一直受到广泛关注^[2]。奥拉西坦是治疗脑梗死后血管性认知障碍的常用药物，其具有脑细胞保护作用，但研究发现单独使用奥拉西坦疗效有限^[3]。近年来的研究显示抗血小板聚集药物丁苯酞在脑梗死后血管性认知障碍治疗中也有一定价值，经序贯给药安全性高^[4]。为探索更理想的治疗方法，本研究在高龄脑梗死后血管性认知障碍患者治疗中应用丁苯酞序贯联

合奥拉西坦治疗，并分析其治疗情况，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 于2022年3月至2024年3月期间，选取我院收治的100例高龄脑梗死后血管性认知障碍患者，随机分2组，各50例。对照组：男27例，女23例，年龄80~89岁，平均 (84.38 ± 3.49) 岁；体质量指数 $19 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(22.41 \pm 1.73) \text{ kg/m}^2$ ；脑梗死类型：前循环42例，后循环8例。观察组：男28例，女22例，年龄80~88岁，平均 (84.97 ± 2.86) 岁；体质量指数 $18 \sim 27 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(22.59 \pm 1.64) \text{ kg/m}^2$ ；脑梗死类型：前循环43例，后循环7例。两组一般资料相近($P>0.05$)，存在可比性。

【第一作者】赵 瑞，女，主治医师，主要研究方向：神经内科，脑出血，脑梗死方面的治疗。E-mail: zjyy960314@163.com

【通讯作者】赵 瑞

纳入标准：符合相关指南^[5]中的标准；脑梗死后发生；年龄≥80岁；首次发病；入组前未接受相关治疗；家属签署知情同意书。排除标准：伴其他脑病；药物过敏；重要器官存在障碍；合并恶性肿瘤；既往认知、记忆等功能障碍史；神经功能严重受损；合并精神疾病；合并血液、免疫系统疾病。

1.2 方法 对照组：取奥拉西坦胶囊口服，0.8g/次，3次/天，持续用药3个月。

观察组：(1)取丁苯酞氯化钠注射液100mL静脉滴注，2次/天，每次滴注时间>50min，间隔时间>6h，持续治疗7d后改用丁苯酞软胶囊口服治疗，0.2g/次，3次/天，持续用药3个月。(2)奥拉西坦用法用量与对照组相同。

1.3 观察指标 (1)评估两组疗效。疗效判定标准^[6]：治疗后患者认知功能障碍症状显著改善，简易精神状态量表(MMSE)评分提升幅度≥20%，评价为显效；认知功能障碍症状缓解，MMSE评分提升幅度12%~19%，则视为有效；未达以上标准判定为无效。(2)在治疗前后，采用MMSE、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及卒中量表(NIHSS)评价患者神经与认知功能。MMSE涉及定向力、注意力、记忆力等方面，总分30分，评分<25分为认知功能异常。MoCA涉及注意力、执行功能、计算力等方面，总分30分，评分<26分为认知功能障碍。NIHSS涉及凝视、面瘫、感觉、语言等方面，评分范围0~42分，评分与神经功能损害程度呈正相关。(3)在治疗前后，采集患者血样本4ml离心分离血清测定一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)及

基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平，通过酶联免疫吸附法完成测定，试剂盒购自上海酶联生物科技。(4)观察统计两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0分析，计量、计数资料呈现形式分别为($\bar{x} \pm s$)、[n(%)]，实行t、 χ^2 检验，通过 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 观察组较对照组疗效更高($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组认知及神经功能对比 两组治疗前的评分对比均无明显差异($P > 0.05$)，治疗后与对照组相比，观察组MMSE、MoCA评分更高，NIHSS评分更低($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组血管内皮功能对比 两组治疗前的指标对比均无明显差异($P > 0.05$)，而治疗后，观察组较对照组血清NO水平高，较对照组ET-1、MMP-9水平低($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组不良反应对比 组间不良反应相比无明显差异($P > 0.05$)，见表4。

表1 两组疗效对比[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	50	30(60.00)	16(32.00)	4(8.00)	46(92.00)
对照组	50	21(42.00)	17(34.00)	12(24.00)	38(76.00)
χ^2	-				
P	-				

表2 两组认知及神经功能评分对比(分)

组别	n	MMSE评分		MoCA评分		NIHSS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	19.34±1.69	24.62±1.21 [*]	20.49±1.86	25.47±1.38 [*]	13.69±2.71	3.84±0.65 [*]
对照组	50	19.78±1.73	23.79±1.38 [*]	21.05±1.94	24.53±1.46 [*]	13.37±3.06	4.47±0.93 [*]
t	-	1.286	3.198	1.473	3.309	0.554	3.926
P	-	0.201	0.002	0.145	0.001	0.581	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*} $P < 0.05$ 。

表3 两组血管内皮功能指标对比

组别	n	NO(μmol/L)		ET-1(μg/L)		MMP-9(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	50.62±8.71	62.37±10.58 [*]	78.49±8.16	56.98±9.43 [*]	8.28±1.44	4.97±0.86 [*]
对照组	50	51.19±9.22	56.75±13.65 [*]	76.87±7.34	63.46±7.57 [*]	8.01±1.26	5.52±0.99 [*]
t	-	0.318	2.301	1.044	3.789	0.998	2.966
P	-	0.751	0.024	0.299	0.000	0.321	0.004

注：与本组治疗前相比，^{*} $P < 0.05$ 。

表4 两组不良反应对比[n(%)]

组别	n	胃肠道不适	头晕	失眠	皮疹	总计
观察组	50	2(4.00)	1(0.00)	1(2.00)	1(2.00)	5(10.00)
对照组	50	1(2.00)	2(2.00)	1(0.00)	0(0.00)	4(8.00)
χ^2	-					0.122
P	-					0.727

3 讨论

血管性认知功能障碍作为脑梗死发生后普遍存在的后遗症类型,同时也是显著影响脑梗死患者康复进程与预后质量的关键因素,发生后精神行为异常、记忆力减退等症状会影响患者生活质量,严重时还可发展为痴呆,需及时治疗^[7-8]。当前临床实践中,针对脑梗死后所引发的血管性认知障碍,仍缺乏特效治疗手段,以药物及康复训练为主,而高龄脑梗死后血管性认知障碍患者由于身体状态、药物毒副作用耐受性更差,对治疗有更高的要求。在药物治疗中奥拉西坦作为一种新型中枢神经系统药物,在临床应用已取得一定进展,其可通过作用于脑皮层、海马、纹状体等,改善脑内代谢,促进受损神经细胞恢复^[9]。不过奥拉西坦单独使用的疗效有限,目前认为联合用药对提高疗效有积极意义^[10]。

丁苯酞是具备抗血小板聚集作用的新型药物,其活性成分消旋-3-正丁基苯酞可作用于脑梗死多个病理环节,对改善神经功能、认知功能有确切效果,近年来逐渐被广泛应用于脑梗死后血管性认知障碍的治疗^[11-12]。丁苯酞序贯给药能发挥其效果的同时提高用药的安全性,不过目前关于其联合奥拉西坦的研究报道较少^[13]。本研究在高龄脑梗死后血管性认知障碍治疗中采用丁苯酞序贯联合奥拉西坦治疗,结果显示治疗后观察组较对照组疗效更高,MMSE、MoCA评分更高,NIHSS评分更低($P<0.05$),说明丁苯酞序贯联合奥拉西坦可提高疗效,促进患者认知及神经功能改善。奥拉西坦作为 γ -氨基丁酸衍生物,可透过血脑屏障,能通过作用于中枢网状结构、刺激特异性中枢神经通路、激动乙酰胆碱等机制促进脑组织能量代谢,改善神经及认知功能,并有抗血小板凝聚作用。而联合丁苯酞序贯治疗时能通过对花生四烯酸代谢进行抑制,促进生理性致聚剂形成减少,发挥抗血小板聚集、抗血栓形成的作用;能通过保护脑组织细胞线粒体功能,改善能量代谢,修复缺血区神经组织细胞;还能减轻脑细胞炎症,保护脑细胞,减少其凋亡,提高认知功能。

研究显示,血管性认知障碍患者均存在不同程度血管内皮功能损伤,NO、ET-1、MMP-9作为常见血管内皮功能指标,在脑梗死后血管性认知障碍患者血清中呈现出明显地异常表达现象^[14-15]。NO是能舒张血管、抗血小板聚集、抗自由基的血清因子,由血管内皮细胞分泌,血管内皮功能损伤会导致其水平明显降低;ET-1是内源性血管收缩肽,有持久收缩血管作用,MMP-9在炎症激活、脑循环抑制、脑损伤、认知功能降低等过程中发挥了重要作用,随着内皮功能损伤ET-1、MMP-9水平会逐步升高。本研究结果显示,观察组较对照组治疗后的NO水平高,较对照组ET-1、MMP-9水平低($P<0.05$),说明丁苯酞序贯联合奥拉西坦治疗可调节NO、ET-1、MMP-9水平。奥拉西坦能透过血脑屏障,作用于脑皮质、海马等部位,选择性保护和修复受损神经元细胞,减轻对血管内皮细胞的刺激作用,调节血管内皮细胞因子,而丁苯酞可调节线粒体功能,刺激血管内皮一氧化氮合成酶等因子表

达,有效调节NO、ET-1表达,还能通过减轻局部脑细胞炎症反应、抗血小板聚集、保护血管内完整性等作用抑制MMP-9应激性表达,进一步改善血管内皮功能。本研究还发现,组间不良反应相比无明显差异($P>0.05$),说明丁苯酞序贯联合奥拉西坦并不会明显增加不良反应,安全性高。本研究存在的样本量少等局限性也可能导致数据出现偏差,这亦是后续研究仍需进一步深化与完善的重点内容。

综上所述,高龄脑梗死后血管性认知障碍的治疗中采用丁苯酞序贯联合奥拉西坦有助于提高疗效,改善患者认知、神经功能及血管内皮功能,且安全性高。

参考文献

- [1] 刘素君,蒲国明,李源,等.参麻益智方联合西酞普兰治疗脑梗死合并认知功能障碍的疗效及其对炎症因子和氧化应激的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(6):77-81.
- [2] 王军英,段毅,赵平平,等.经颅磁刺激联合普罗布考治疗急性脑梗死后血管性认知功能障碍研究[J].河北医药,2020,42(20):3089-3093.
- [3] 王晓辉,王乐,常莎,等.石杉碱甲片联合奥拉西坦胶囊治疗脑梗死后血管性认知功能障碍的临床研究[J].中国医药,2023,18(11):1642-1646.
- [4] 张赞,郭艳平,张向东.丁苯酞静脉注射序贯口服治疗血管性认知障碍伴高同型半胱氨酸血症疗效观察[J].新乡医学院学报,2022,39(6):552-556.
- [5] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会,《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组.2019年中国血管性认知障碍诊治指南[J].中华医学杂志,2019,99(35):2737-2744.
- [6] 刘亚林,郭杰,孟文娟,等.肌电生物反馈疗法联合奥拉西坦对老年血管性痴呆患者外周血红素氧化酶-1、可溶性凋亡因子水平及认知功能的影响[J].中国医师进修杂志,2022,45(6):559-563.
- [7] 周国锐,岳姣姣,朱涛,等.通络化痰汤联合依达拉奉治疗脑梗死后血管性认知障碍患者的临床疗效及其对认知功能及血清hs-CRP、TNF- α 水平的影响[J].世界中西医结合杂志,2022,17(9):1886-1890,1908.
- [8] 胡俊涛,陈国芹,曹凯,等.前列地尔联合丁苯酞对LI合并轻度VCI的疗效及其对患者脑血流灌注、氧化应激和认知功能的影响[J].实用药物与临床,2020,23(4):313-317.
- [9] 王作凤,杨泽华,于洋.中风醒神剂联合奥拉西坦治疗脑梗死后轻度认知障碍的疗效[J].中南医学科学杂志,2022,50(6):922-925.
- [10] 孙佳瑶,唐鹤飞,王静,等.奥拉西坦联合丁苯酞对非痴呆型血管性认知障碍的疗效[J].西北药学杂志,2024,39(3):194-199.
- [11] 张波,叶丛.丁苯酞序贯治疗急性脑梗死伴非痴呆型认知功能障碍的临床疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(8):1371-1374.
- [12] 高秀梅,颜虹杰,林青.丁苯酞序贯治疗对合并认知功能障碍的急性脑梗死患者的效果[J].国际精神病学杂志,2023,50(5):1081-1084.
- [13] 李志伟,孟强,董佳,等.丁苯酞序贯联合奥拉西坦治疗脑梗死后血管性认知功能障碍临床效果观察[J].临床军医杂志,2022,50(11):1203-1205.
- [14] 童宁,唐玉璋,马力,等.奥拉西坦联合阿托伐他汀对血管性认知障碍患者血清NO、MMP-9、ET-1水平的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(9):1678-1681.
- [15] 王军英,段毅,赵平平,等.丁苯酞氯化钠注射液联合经颅磁刺激对急性脑梗死后血管性认知功能障碍的影响及机制研究[J].河北医药,2020,42(22):3459-3461.

(收稿日期:2024-10-06)

(校对编辑:姚丽娜)

(排版编辑:刘维嘉)