

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.012  
文章编号: 1005-8982 (2021) 09-0060-07

脑血管疾病专题·论著

## 丁苯酞注射液联合双重抗血小板对急性进展性脑梗死的疗效及其机制探讨\*

叶佳媚, 林青, 彭飞飞

(台州市第一人民医院 神经内科, 浙江 台州 318020)

**摘要: 目的** 探讨丁苯酞联合双重抗血小板治疗急性进展性脑梗死 (APCI) 的疗效及对外周血6-酮-前列腺素F1 $\alpha$  (6-keto-PGF1 $\alpha$ )、正血小板 $\alpha$ -颗粒膜糖蛋白 (CD62P)、血栓素B2 (TXB2)、同型半胱氨酸 (Hcy)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、血管内皮细胞钙黏蛋白 (VE-cadherin) 表达的影响。**方法** 选取2018年1月—2019年10月台州市第一人民医院收治的APCI患者204例, 随机分为对照组和观察组, 每组102例。对照组采用规范化治疗和双重抗血小板治疗, 观察组在对照组基础上加用丁苯酞氯化钠注射液治疗。治疗前、治疗后2周及治疗后30 d, 进行美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、简易精神状态检查量表 (MMSE)、蒙特利尔认知功能评估量表 (MoCA)、Barthel指数 (BI) 评分, 采用改良Rankin量表 (mRS) 评价临床预后。治疗前后, 检测外周血6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2、Hcy、MCP-1、VE-cadherin水平并比较其变化。**结果** 治疗后, 观察组的NIHSS评分均较治疗前及对照组逐步降低, BI、MMSE、MoCA评分均较治疗前及对照组逐步升高 ( $P < 0.05$ )。两组治疗前后6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2、Hcy、MCP-1、VE-cadherin差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访90 d, 观察组的预后良好率高于对照组 (78.57% VS 63.54%,  $P < 0.05$ )。**结论** 丁苯酞联合双重抗血小板治疗APCI能够下调患者外周血6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2、Hcy、MCP-1、VE-cadherin水平, 改善患者的神经功能并保护认知功能, 提高生活活动能力及临床预后。

**关键词:** 急性进展性脑梗死; 丁苯酞注射液; 双重抗血小板治疗; 6-酮-前列腺素F1 $\alpha$ ; 正血小板 $\alpha$ -颗粒膜糖蛋白; 血栓素B2; 同型半胱氨酸; 单核细胞趋化蛋白-1; 血管内皮细胞钙黏蛋白

中图分类号: R743

文献标识码: A

## Influence of Butylphthalide combined with dual antiplatelet therapy on patients with acute cerebral infarction\*

Jia-mei Ye, Qin Ling, Fei-fei Peng

(Department of Neurology, The First People's Hospital of Taizhou, Taizhou, Zhejiang 318020, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of Butylphthalide combined with dual antiplatelet therapy for acute progressive cerebral infarction (APCI) and its influence on peripheral blood 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$  (6k-PGF1 $\alpha$ ), positive platelet  $\alpha$ -granular membrane glycoprotein (CD62P), Thromboxane B2 (TXB2), homocysteine (Hcy), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), and vascular endothelial cell cadherin (VE-cadherin). **Methods** From January 2018 to October 2019, 204 cases of APCI patients admitted to our hospital were randomly divided into two groups: the control group ( $n = 102$ ) received standardized treatment and dual antiplatelet therapy, and the observation group ( $n = 102$ ) received Butylphthalide treatment on the basis of control group. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Mini Mental State Examination Scale (MMSE) score, Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score, Barthel Index (BI) were evaluated before treatment, 2 weeks and 30 days after

收稿日期: 2020-11-12

\* 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (No: 2020KY1043)

treatment. The levels of 6k-PGF1 $\alpha$ , CD62P, TXB2, Hcy, MCP-1, and VE-cadherin in peripheral blood were measured before and after treatment. **Results** After treatment, the NIHSS scores of patients in the observation group were downtrend compared with before treatment and control group, and the BI, MMSE, MoCA scores showed climbed trend (all  $P < 0.05$ ). Compared with control group, the differences after and before treatment of 6k-PGF1 $\alpha$ , CD62P, TXB2, Hcy, MCP-1, VE-cadherin in observation group were higher (all  $P < 0.05$ ). During the 90-day follow-up, the prognosis good rate (78.57% VS 63.54%) in the observation group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Butylphthalide combined with dual antiplatelet therapy can down-regulate the peripheral blood 6k-PGF1 $\alpha$ , CD62P, TXB2, Hcy, MCP-1, VE-cadherin of patients with APCI, improve the nerve function and protect cognitive function, and improve life activities and clinical prognosis.

**Keywords:** ischemic stroke, acute; Butylphthalide; dual antiplatelet therapy; 6-ketoprostaglandin f1 alpha; positive platelet  $\alpha$ -granular membrane glycoprotein; thromboxane b2; homocysteine; monocyte chemotactic protein 1; vascular endothelial cadherin

缺血性脑血管疾病是危害人类健康的常见疾病之一,约2/3的脑血管疾病患者会遗留不同程度的功能障碍,严重影响患者的生活质量及身心健康<sup>[1]</sup>。急性进展性脑梗死(acute progressive cerebral infarction, APCI)是临床常见缺血性脑血管疾病之一,约占脑梗死总患者的30%,具有发病急骤、病情严重、进展迅速等特点,发病6 h左右即可呈现进行性加重,致残率及致死率均较高<sup>[2]</sup>。早期静脉溶栓是治疗 APCI最有效的方法,但大部分患者在就诊时已错过最佳溶栓治疗时间窗,已出现严重脑组织坏死及神经元损伤,而单纯抗凝、抗血小板治疗虽然可在一定程度上控制梗死灶面积的扩大,但存在较大的个体疗效差异<sup>[3]</sup>。因此,如何延缓 APCI 病情进展、抑制脑细胞凋亡、改善临床预后成为当前临床研究的热点。丁苯酞氯化钠注射液是人工合成消旋正丁基苯酞制成的抗脑组织缺血的药物,具有较强的抗脑缺血、减轻脑水肿、抑制神经细胞凋亡、抗血小板聚集及抗脑血栓形成等作用,近年来主要用于急性缺血性脑卒中的治疗<sup>[4-5]</sup>。但对于病情具有进行性加重特性的 APCI 患者,使用丁苯酞氯化钠注射液是否具有明显获益,尤其是对认知功能、神经功能的保护作用并不明确。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)均属于炎症细胞趋化因子,已被证实与动脉粥样硬化及缺血性脑血管疾病的发生、发展有关;血管内皮细胞钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)是维持血管内皮细胞极性及完整性的关键黏附蛋白,在维持血管内皮细胞功能中具有重要意义<sup>[6]</sup>。6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$ (6-keto-prostaglandin

F1 $\alpha$ , 6-keto-PGF1 $\alpha$ )过表达可诱导炎症因子聚集,激活氧化应激性因子,加重脑组织炎症损伤;晚期血小板活化因子正血小板  $\alpha$ -颗粒膜糖蛋白(CD62P)则可增加血小板的聚集、黏附能力,加速血小板性血栓形成;血栓素 B2 (Thromboxane B2, TXB2)过表达则可增加血栓形成能力,诱导脑血管痉挛及狭窄,被证实与脑缺血性损伤有关<sup>[7]</sup>。目前关于丁苯酞对上述因子影响的研究甚少,其是否能够通过调节上述因子的表达而治疗 APCI 尚不明确。本研究对 APCI 患者应用丁苯酞氯化钠注射液联合双重抗血小板治疗,从血小板形成、炎症及血管内皮细胞相关因子变化方面评估其治疗价值并探讨其可能机制,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月—2019年10月台州市第一人民医院收治的 APCI 患者204例为研究对象。将患者按随机数字表法分为对照组与观察组,每组102例。纳入标准:符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018<sup>[8]</sup>中急性脑梗死相关诊断标准,经CT和/或MRI检查确诊;入院72 h内任意1次美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分增加 $\geq 2$ 分视为 APCI,且经CT、MRI除外脑出血、梗死后出血、短暂性脑缺血发作、严重感染、心功能不全等所致病情进展<sup>[9]</sup>;发病至就诊时间24~72 h;年龄40~75岁;无意识障碍;患者或其亲属知情同意并签署知情同意书。排除标准:病情快速进展并出现意识障碍者;病程7 d后急性脑梗死复发、短暂性脑缺血发作、心源性脑栓塞患者;症状性出血转化者;入院时血

压>180 mmHg/110 mmHg, 随机血糖>11.1 mmol/L, 颅内动脉超声检查显示斑块狭窄率>60%者; 发热或肺部感染者; 使用脑血管扩张剂或24 h入量<1 500 ml者; 合并急性冠状动脉综合征、自身免疫性疾病、结缔组织疾病、恶性肿瘤及其他脏器系统功能异常者; 近期使用抗炎药物、免疫抑制剂者; 脑出血或有出血倾向者、凝血功能异常者; 既往有精

神神经系统病史者; 行急诊溶栓治疗或介入治疗者; 对本研究用药过敏或过敏性体质者。剔除标准: 研究期间出现严重不良事件或并发症者; 治疗期间出现症状性出血转化者; 主动退出或放弃治疗者。两组患者的性别、年龄、病程、基础疾病等比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表1。本研究获得医院伦理委员会审核批准。

表1 两组患者一般资料比较 (n=102)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	中学及以上/例	病程/(h, $\bar{x} \pm s$ )	高血压/例	糖尿病/例	高脂血症/例
观察组	56/46	56.97 ± 6.62	33	12.53 ± 3.74	32	28	24
对照组	60/42	55.43 ± 6.17	37	12.21 ± 3.55	30	25	21
$\chi^2/t$ 值	0.320	1.719	0.348	0.627	0.093	0.229	0.257
P值	0.572	0.087	0.555	0.531	0.761	0.632	0.612

  

组别	冠心病/例	吸烟/例	饮酒/例	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Fib/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )
观察组	15	25	21	153.02 ± 22.49	90.42 ± 6.69	6.92 ± 2.01	5.01 ± 1.44
对照组	16	22	23	152.17 ± 21.14	88.76 ± 6.47	6.84 ± 1.96	4.82 ± 1.35
$\chi^2/t$ 值	0.038	0.249	0.116	0.627	1.801	0.288	0.972
P值	0.845	0.618	0.734	0.531	0.761	0.774	0.332

## 1.2 治疗方法

两组患者入院后均参照中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018<sup>[8]</sup>予以规范化基础治疗, 包括调节血糖、血脂、血压, 维持水电解质平衡及酸碱平衡, 缓解脑水肿、营养神经、抗氧自由基等。对照组采用双重抗血小板治疗: 阿司匹林口服, 100 mg/次, 1次/d; 氯吡格雷口服, 首剂量300 g, 次日起改为75 mg/次, 1次/d; 阿托伐他汀钙口服, 40 mg/次, 1次/d。观察组在对照组基础上, 应用丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司, 国药准字H20100041, 规格: 丁苯酞25 mg+氯化钠0.9 g/100 ml)静脉滴注50 min以上, 100 ml/次, 2次/d, 2次用药时间间隔不低于6 h。两组疗程均为2周。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 功能状态评估** 分别于治疗前及治疗后2周、治疗后30 d进行神经功能、日常生活活动能力及认知功能状态评价。①采用NIHSS量表<sup>[10]</sup>评价神经功能状态, 包括15个项目, 总分0~42分, 得分越高则神经功能缺损程度越重。②采用Barthel指数(BI)<sup>[11]</sup>评价日常生活活动能力, 包括10个项目, 总分0~100分, 得分越高则日常生活活动能力越好, 依赖性越低。

③采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)<sup>[12]</sup>和蒙特利尔认知功能评估量表(MoCA)<sup>[13]</sup>评价认知功能状态。MMSE量表包括30个项目, 得分越高则表示认知功能状态越好, MMSE截断值判定是否存在认知功能障碍, 初中及以上≤24分, 小学≤20分, 文盲≤17分。MoCA量表包括8个维度共11个条目, 总分30分, 得分>26分表示正常, 得分越高则认知功能状态越好。

**1.3.2 血液指标检测** 于治疗前及治疗后2周, 分别采集外周静脉血2管各2 ml。一管采用EDTA-Na(9:1)抗凝, 1 500 r/min离心10 min分离血浆, 保存于-20℃冰箱中统一测定; 采用放射免疫分析法检测血浆6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2。另一管采用肝素钠抗凝, 3 000 r/min离心10 min, 分离血清保存于-20℃冰箱中统一测定; 采用颗粒免疫透射比浊法测定血清Hcy的水平, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清MCP-1、VE-cadherin的质量浓度。

**1.3.3 安全性评价** 观察并记录用药期间不良反应发生情况, 如出血、恶心、呕吐、头晕、皮疹等。治疗前及治疗后各进行1次常规体格检查, 主要检

查血生化、大便常规及心电图等,重点观察有无肝、肾功能异常情况。

#### 1.4 随访及预后评估

治疗后随访90 d,采用改良Rankin量表(mRS)评价预后,量表分为0~5分6个等级,得分 $\leq 2$ 分为预后良好, $>2$ 分为预后不良。

#### 1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计学软件,计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 $t$ 检验或重复测量设计的方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后NIHSS、BI、MMSE、MoCA评分比较

治疗前,两组的NIHSS、BI、MMSE、MoCA评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗前、治疗后2周、治疗后30 d,两组的NIHSS、BI、MMSE、MoCA评分比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的NIHSS、BI、MMSE、MoCA评分有差异( $F = 13.364、22.301、19.254$ 和 $18.721$ ,均 $P = 0.000$ );②两组的NIHSS、BI、MMSE、MoCA评分有差异( $F = 23.014、36.192、30.144$ 和 $28.926$ ,均 $P = 0.000$ ),治疗后观察组的NIHSS评分低于对照组,而BI、MMSE、MoCA评分高于对照组;③两组的NIHSS、BI、MMSE、MoCA评分变化趋势有差异( $F = 16.413、28.794、22.195$ 和 $21.034$ ,均 $P = 0.000$ )。见表2。

### 2.2 两组治疗前后血浆6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2差值的比较

两组患者治疗前后血浆6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2差值比较,经独立样本 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后两组血浆6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2水平均下降,观察组下降的程度大于对照组。见表3。

### 2.3 两组治疗前后血清Hcy、MCP-1、VE-cadherin差值的比较

两组患者治疗前后血清Hcy、MCP-1、VE-cadherin差值比较,经独立样本 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后两组血清Hcy、MCP-1、

表2 两组治疗前后NIHSS、BI、MMSE、MoCA评分比较  
( $n = 102, \bar{x} \pm s$ )

因素	组别	治疗前	治疗后2周	治疗后30 d
NIHSS	观察组	17.52 $\pm$ 3.55	9.05 $\pm$ 2.21 <sup>①</sup>	5.63 $\pm$ 1.02 <sup>①</sup>
	对照组	17.29 $\pm$ 3.41	12.11 $\pm$ 2.78 <sup>①②</sup>	7.59 $\pm$ 1.75 <sup>①②</sup>
BI	观察组	47.02 $\pm$ 5.21	65.02 $\pm$ 6.21 <sup>①</sup>	75.23 $\pm$ 8.12 <sup>①</sup>
	对照组	47.54 $\pm$ 5.43	58.11 $\pm$ 6.17 <sup>①②</sup>	70.61 $\pm$ 7.03 <sup>①②</sup>
MMSE	观察组	16.85 $\pm$ 2.42	23.43 $\pm$ 4.36 <sup>①</sup>	27.44 $\pm$ 5.19 <sup>①</sup>
	对照组	17.02 $\pm$ 2.53	19.96 $\pm$ 4.12 <sup>①②</sup>	25.01 $\pm$ 4.85 <sup>①②</sup>
MoCA	观察组	16.24 $\pm$ 2.16	21.25 $\pm$ 4.06 <sup>①</sup>	26.84 $\pm$ 5.03 <sup>①</sup>
	对照组	16.51 $\pm$ 2.23	19.01 $\pm$ 3.85 <sup>①②</sup>	24.42 $\pm$ 4.39 <sup>①②</sup>

注:①与治疗前比较, $P < 0.05$ ;②与观察组比较, $P < 0.05$ 。

表3 两组治疗前后血浆6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2差值的比较 ( $n = 102, \bar{x} \pm s$ )

组别	6-keto-PGF1 $\alpha$ (ng/L)	CD62P(%)	TXB2(ng/L)
观察组	-44.39 $\pm$ 11.91	-3.16 $\pm$ 0.63	-90.47 $\pm$ 21.59
对照组	-37.31 $\pm$ 6.95	-2.22 $\pm$ 0.43	-76.95 $\pm$ 10.74
$t$ 值	5.185	12.446	5.662
$P$ 值	0.000	0.000	0.000

VE-cadherin均下降,观察组下降的程度大于对照组。见表4。

表4 两组治疗前后血清Hcy、MCP-1、VE-cadherin差值的比较 ( $n = 102, \bar{x} \pm s$ )

组别	Hcy( $\mu$ mol/L)	MCP-1(ng/L)	VE-cadherin(mg/L)
观察组	-10.89 $\pm$ 3.01	-98.98 $\pm$ 23.65	-2.55 $\pm$ 0.61
对照组	-6.93 $\pm$ 1.45	-58.22 $\pm$ 16.74	-1.69 $\pm$ 0.45
$t$ 值	11.970	14.207	11.458
$P$ 值	0.000	0.000	0.000

### 2.4 两组不良反应比较

用药期间,两组患者均未发生严重不良反应,无肝肾功能损伤。观察组1例轻度牙龈出血,2例恶心,1例头晕,不良反应率为3.92%;对照组1例轻度牙龈出血,1例头晕,不良反应率为1.96%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.161, P = 0.688$ )。

### 2.5 两组临床预后比较

观察组98例、对照组96例完成90 d随访,共失访10例,失访率为4.90%。观察组预后良好

(mRS  $\leq$  2分)77例(78.57%),预后不良(mRS  $>$ 2分)21例(21.43%);对照组预后良好(mRS  $\leq$  2分)61例(63.54%),预后不良(mRS  $>$ 2分)35例(36.46%)。两组预后良好率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=4.785$ ,  $P=0.029$ ),观察组高于对照组。

### 3 讨论

APCI是最复杂也是最具破坏性的神经系统疾病之一,动脉粥样硬化斑块不稳定、脑缺血后多细胞因子激活、炎症介质大量释放、氧自由基损伤等在APCI的发生、发展中具有促进作用<sup>[14]</sup>。目前,关于APCI的治疗首选时间窗内溶栓治疗,但国内治疗率较低,且溶栓治疗也存在较高的出血性转化风险<sup>[15]</sup>。双重抗血小板治疗主要是联用阿司匹林和氯吡格雷进行抗血小板治疗,能够较好地抑制血小板聚集,恢复脑组织血流灌注,有利于神经功能的修复。但在脑组织血流灌注恢复过程中,容易出现缺血再灌注损伤,甚至导致神经细胞损伤加重<sup>[16]</sup>。该过程涉及机制复杂,包括自由基损伤、炎症反应、兴奋性氨基酸毒性、细胞内钙超载、能量代谢障碍、细胞凋亡等<sup>[17]</sup>。因此,在注重缺血再灌注恢复的同时,如何抑制脑细胞凋亡,挽救缺血半暗带濒死神经元是改善APCI预后的关键。丁苯酞是由我国自主研发的一种脑保护制剂,化学结构与左旋芹菜甲素相同,主要活性成分为dl-3-正丁基苯酚。已有研究证实<sup>[18-19]</sup>,丁苯酞具有神经保护作用,对缺氧、缺血所致神经细胞损伤具有保护效应,可抑制神经细胞凋亡,并可改善脑缺血后神经功能障碍及认知功能障碍。但其具体作用机制尚不完全明确,目前主要认为与其抑制血小板聚集和血栓形成作用有关。丁苯酞可直接或间接保护低氧、缺血低灌注区脑细胞的线粒体结构及功能,从而改善脑组织能量代谢<sup>[20]</sup>。此外,丁苯酞还具有抑制细胞内钙超载、抑制兴奋性氨基酸释放、抗氧化及保护血脑屏障等作用,有利于减轻脑水肿,缓解或改善神经功能损伤<sup>[17]</sup>。

本研究中,观察组在对照组基础上应用丁苯酞进行治疗,结果显示,观察组治疗后2周、治疗后30d时NIHSS评分均低于对照组,BI评分均高于对照组。90d随访显示,观察组的预后良好率达78.57%,高于对照组的63.54%,提示丁苯酞能够

提高治疗效果,更好地改善APCI患者的神经功能缺损,促进日常生活活动能力的康复并改善临床预后。认知功能损伤是缺血性脑血管疾病尤其是APCI后的常见问题,突出表现为记忆力、语言功能下降。文献报道脑卒中后6个月内患者的认知功能损害率高达44%~74%,是远期认知功能损害或痴呆的高危因素<sup>[21]</sup>。本研究采用MMSE和MoCA评分评价患者的认知功能状态,结果显示,两组治疗前MMSE、MoCA评分均低于临界值,治疗后2周、治疗后30d时逐步回升,积极治疗有利于促进认知功能的恢复。治疗后观察组的MMSE、MoCA评分高于对照组,提示丁苯酞可能改善APCI患者认知功能状态,在一定程度上逆转APCI后认知功能损害。但随着随访时间的延长,两组患者的MMSE评分差异是否会继续扩大或缩小仍需进一步深入研究。安全性方面,两组均未见过敏反应、心肝肾功能损害,仅小部分患者出现轻微牙龈出血、恶心、头晕反应,均可耐受且未影响疗程,观察组与对照组的不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示加用丁苯酞不会导致副反应明显升高,用药安全性较好。

丁苯酞治疗APCI对神经功能、认知功能的保护机制极为复杂,既往多认为与减轻脑水肿及血-脑脊液屏障受损、改善脑灌注、抗细胞凋亡、减少氧化应激反应及抑制炎症反应有关<sup>[22]</sup>。临床研究显示<sup>[23]</sup>,炎症介质或相关因子刺激在APCI的发生及其后续病理生理改变过程中具有关键性作用,抑制炎症损伤可能是APCI治疗的重要措施。6-keto-PGF1 $\alpha$ 是一种前列腺素酶家族相关因子,具有诱导炎症因子聚集、加重氧化应激性损伤等作用,其高表达可加重神经元鞘膜损伤,介导神经纤维电生理异常,影响脑神经功能的恢复<sup>[24]</sup>。CD62P可增加血小板的富集能力及黏附能力,其高表达促进血小板性微血栓的形成<sup>[25]</sup>。TXB2是一种血栓烷素相关因子,其过表达可激活纤维蛋白原并促进其交联,进而加速血栓的形成,进一步加重脑血管粥样硬化性病变,加速脑血管狭窄、痉挛<sup>[26]</sup>。临床研究显示<sup>[27]</sup>,在脑组织低氧、缺血状态下,6-keto-PGF1 $\alpha$ 和TXB2高表达是诱导血小板聚集及血栓形成的始动因素之一。杨旭等<sup>[28]</sup>研究证实,ACI患者血浆中6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P及TXB2高表达,且与梗死

灶大小、病情严重程度、临床预后密切相关,抑制上述因子表达可能有助于疾病的控制。本研究中,两组治疗后血浆6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P及TXB2均降低,证实6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P及TXB2过表达参与了APCI的发生发展,随着病情控制可逐步下降。而观察组治疗后血浆6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P及TXB2下降的程度均大于对照组,提示丁苯酞的应用能更好地抑制或阻断血小板聚集及血栓形成,缓解脑血管粥样硬化性病变进程。

炎症刺激可损伤血管内皮细胞,导致脂质沉积及单核细胞趋化、聚集,通过吞噬脂质而形成泡沫细胞,加速动脉粥样硬化进程<sup>[29]</sup>。血管内皮损伤是动脉粥样硬化最早期改变,而MCP-1可刺激单核巨噬细胞聚集于受损血管内皮局部,并促进其渗透和转化成为巨噬细胞,后者可吞噬脂质而形成泡沫细胞,加速脑组织损伤<sup>[30]</sup>。同时,MCP-1过表达可刺激T淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞的趋化聚集,参与粥样硬化斑块的形成并影响斑块的稳定性<sup>[31]</sup>。Hcy也被证实在动脉粥样硬化性病变的发生、发展中具有重要作用,其高表达可促进氧化应激反应及血管平滑肌细胞增殖,还可刺激泡沫细胞的生成,与APCI及其继发性病理生理变化有关<sup>[32]</sup>。VE-cadherin是维持血管内皮细胞结构及功能完整性的重要因子,其过表达可能导致内皮屏障功能受损,血管通透性增加,则更容易遭受炎症细胞侵袭<sup>[33]</sup>。周晓艳等<sup>[34]</sup>研究显示,急性脑梗死患者血清中Hcy、MCP-1和VE-cadherin高表达,且在APCI患者血清中表达更高。刘秀兰等<sup>[35]</sup>研究提示,丁苯酞可抑制炎症因子表达及炎症损伤,促进APCI患者神经功能的恢复并保护其认知功能。本研究中,两组患者治疗后血清Hcy、MCP-1和VE-cadherin均明显下降,而观察组的下降程度大于对照组,提示APCI患者具有Hcy、MCP-1和VE-cadherin过表达,使用丁苯酞联合双重抗血小板治疗可能通过下调Hcy、MCP-1和VE-cadherin表达而发挥其保护效应。

综上所述,6-keto-PGF1 $\alpha$ 、CD62P、TXB2、Hcy、MCP-1和VE-cadherin在APCI中高表达,并参与动脉粥样硬化斑块形成及血管内皮损伤进程,使用丁苯酞联合双重抗血小板治疗可能通过抑制上述因子表达而发挥作用,有利于改善APCI患者的神经功

能,逆转或延缓认知功能损伤,改善近期预后。但本研究样本有限,且缺乏体外模型研究论证,丁苯酞对APCI患者神经功能及认知功能的保护机制还有待进一步深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 石文磊,董艳娟.缺血性脑血管病患者脑白质病变的危险因素探讨:417例回顾性分析[J].解放军医学杂志,2016,41(5):401-406.
- [2] 严澎,魏立平,李文波,等.丁苯酞注射液联合巴曲酶治疗急性进展性脑梗死的疗效[J].临床神经病学杂志,2014,27(2):145-147.
- [3] 李伟英,王俊.丁苯酞对急性进展性脑梗死合并认知功能障碍患者智力水平及氧化应激指标的影响[J].中国慢性病预防与控制,2018,26(4):295-297.
- [4] 张伟平,屈洪党,许力.丁苯酞注射液对脑梗死患者血清细胞凋亡因子水平的影响[J].中华全科医学,2019,17(7):1087-1089.
- [5] 侯娇玉,阚波,高成恩,等.丁苯酞氯化钠注射液治疗急性期脑梗死的疗效[J].中国老年学杂志,2019,39(13):3115-3117.
- [6] HE X, LI D R, CUI C, et al. Clinical significance of serum MCP-1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(4): 804-808.
- [7] 胡少杰,陈麒声,李福雄.血浆中TXB2、6-Keto-PGF1 $\alpha$ 动态变化与高血压脑出血术预后的相关性[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(1):6-8.
- [8] 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.
- [9] SUMER M, OZDEMIR I, ERTURK O. Progression in acute ischemic stroke: frequency, risk factors and prognosis[J]. J Clin Neurosci, 2003, 10(2): 177-180.
- [10] 蔡必扬,郭洪权,李华.关于美国国立卫生研究院卒中量表翻译的警示[J].中华神经科杂志,2017,50(9):712
- [11] KIM S. Activities of daily living (ADL)[J]. Gerontologist, 2014, 1(1): 20-301.
- [12] 周小炫,谢敏,陶静,等.简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J].中国康复医学杂志,2016,31(6):694-696.
- [13] 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,2007,21(11):2906-2907.
- [14] SUMER M M, ÖVÜNÇ Ö A. Progression in acute ischemic stroke: is widespread atherosclerotic background a risk factor?[J]. Turk J Phys Med Rejab, 2018, 64(1): 46-51.
- [15] 孙凡,刘恒,徐倩倩,等.依达拉奉对急性脑梗死的疗效及其对出血性转化的影响[J].中国现代医学杂志,2019,29(3):84-88.
- [16] 秦锡祥.双联抗血小板治疗轻型脑梗死的疗效观察[J].血栓与止血学,2018,24(3):465-466.
- [17] 林瑞声,吴承龙.丁苯酞软胶囊联合氯吡格雷片治疗进展性脑梗死的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(20):1831-1833.

- [18] 薛朝军, 靳会欣, 张旭东, 等. 丁苯酞及其衍生物对脑卒中作用机制的研究进展[J]. 药学服务与研究, 2017, 17(6): 401-404.
- [19] 颜颖颖, 马甲. 丁苯酞对急性进展性脑梗死患者血同型半胱氨酸、C反应蛋白及神经功能的影响[J]. 中国药师, 2015, 18(11): 1911-1913.
- [20] 李丽. 低分子肝素钙联合丁苯酞对急性进展性脑梗死患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(24): 63-65.
- [21] CHAUDHARI T S, VERMA R, GARG R K, et al. Clinico-radiological predictors of vascular cognitive impairment(VCI) in patients with stroke: a prospective observational study[J]. J Neurol Sci, 2014, 340(1/2): 150-158.
- [22] WANG S, MA F, HUANG L, et al. Dl -3-n-butylphthalide(NBP): a promising therapeutic agent for ischemic stroke[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2018, 17(5): 338-347
- [23] 王昱超, 白玉海, 董学爽, 等. 进展性脑梗死危险因素的临床研究[J]. 老年医学与保健, 2015, 21(4): 221-223.
- [24] 郝洪军, 金海强, 刘冉, 等. 急性缺血性脑血管病患者 TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ 、oxLDL 和 Lp(a)水平分析[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(1): 29-32.
- [25] 付卫国, 唐静, 宗文仓, 等. 外周血血小板膜连蛋白V及血小板 $\alpha$ 颗粒膜糖蛋白水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(8): 563-564.
- [26] 周玉峰, 张凡喜, 黄晓龙, 等. 急性低压缺氧时 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>的变化及其与脑血流量变化的关系[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(9): 1212-1214.
- [27] 王晓东, 周文秀, 周凡, 等. 丹参川芎嗪注射液联合西医治疗急性脑梗死疗效及对血液流变学、TXB<sub>2</sub>、6-Keto-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(29): 58-61.
- [28] 杨旭, 刘平, 李宗平, 等. 急性脑梗死患者血浆 6k-PGF<sub>1</sub> $\alpha$ 、CD62P、TXB<sub>2</sub>水平变化特点及临床意义分析[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(8): 1205-1208.
- [29] LIU H K, CHU J F, ZHANG L, et al. Early carotid artery stenting for cerebral watershed infarction is safe and effective: a petrospective study[J]. Eur Neural, 2016, 76(5/6): 256-260.
- [30] THOMPSON D, MORRICE N, GRANT L, et al. Pharmacological inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) protects against atherosclerotic plaque formation in the LDLR(-/-) mouse model of atherosclerosis[J]. Clin Sci, 2017, 131(20): 2489-2501.
- [31] 葛冰磊, 俞善春, 金纪伟. 急性缺血性脑卒中患者血清 Hcy、GAL3、MCP-1 表达及其临床意义[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 893-897.
- [32] 孟丽华. 同型半胱氨酸与进展性脑梗死的关系探讨[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(3): 327-328.
- [33] 李世英, 胡琨, 李峥, 等. 急性前循环脑梗死患者血清 MCP-1、VE-cadherin 水平及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(44): 53-55.
- [34] 周晓艳, 徐艳丽, 牛安林, 等. 急性前循环梗死患者血清中单核细胞趋化蛋白 1 和血管内皮细胞钙黏蛋白水平变化及其临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(11): 1026-1029.
- [35] 刘秀兰, 陈莉云, 赵晓茹, 等. 丁苯酞治疗急性进展性脑梗死的临床效果及对炎症因子的影响[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(6): 69-72.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 叶佳媚, 林青, 彭飞飞. 丁苯酞注射液联合双重抗血小板对急性进展性脑梗死的疗效及其机制探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(9): 60-66.

**Cite this article as:** YE J M, LING Q, PENG F F. Influence of Butylphthalide combined with dual antiplatelet therapy on patients with acute cerebral infarction[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(9): 60-66.