

· 临床研究 ·

丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的初步探讨

唐 鹏, 刘 玥, 刘 鹏, 种 莉, 李晓青, 陈 丽, 郭民侠, 李 锐*

(陕西省人民医院神经内三科, 西安 710068)

【摘要】目的 评价丁苯酞(NBP)注射液对急性脑梗死的疗效及药物不良反应。**方法** 选择2012年9月至2013年11月陕西省人民医院70例急性脑梗死住院患者, 随机分为治疗组($n=35$)和对照组($n=35$), 对照组仅予常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上给予NBP注射液治疗。于治疗前及治疗后14d进行神经功能缺损程度评定美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和日常生活自理能力评定[Barthel指数(BI)和改良Rankin量表(mRS)]并记录不良反应。90d随访时再次评定BI和mRS。**结果** 与治疗前相比, 治疗后14d两组NIHSS均下降, 治疗组优于对照组[治疗组(13.60 ± 4.26) vs (9.31 ± 3.79), 对照组(13.57 ± 4.20) vs (11.23 ± 4.06), $P=0.045$]。与治疗前相比, 治疗后14d两组BI差异无统计学意义($P>0.05$); 随访90d时两组BI均明显升高, 且治疗组优于对照组[治疗组(54.57 ± 24.17) vs (77.86 ± 21.46), 对照组(54.14 ± 23.81) vs (67.0 ± 23.30), $P=0.047$]。与治疗前相比, 治疗后14d两组mRS变化不明显($P>0.05$); 治疗后90d, 治疗组mRS较治疗前明显减低, 且治疗组优于对照组[治疗组(3.40 ± 0.81) vs (2.80 ± 0.96), 对照组(3.49 ± 0.82) vs (3.29 ± 0.93), $P=0.035$]。两组不良反应发生率相似。**结论** NBP注射液可改善急性脑梗死所致的神经功能缺损, 改善90d远期预后, 安全性良好。

【关键词】 丁苯酞; 脑梗塞; 治疗效果

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000135

Primary efficacy of DL-3-n-butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction

TANG Peng, LIU Yue, LIU Peng, CHONG Li, LI Xiao-Qing, CHEN Li, GUO Min-Xia, LI Rui*

(The Third Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

【Abstract】Objective To evaluate the therapeutic effects of DL-3-n-butylphthalide (NBP) injection on acute cerebral infarction and its adverse reactions. **Methods** Seventy patients with acute cerebral infarction admitted in our hospital from September 2012 to November 2013 were randomly divided into standard treatment plus NBP ($n=35$) and standard treatment (control, $n=35$) groups. Before and in 14d after the treatment, the degree of neurological deficit was evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), daily living skills assessment were assessed by Barthel Index (BI) and modified Rankin Score (mRS), and adverse reactions were recorded. BI and mRS were also followed up in 90d after the treatment. **Results** In 14d after treatment, NIHSS were decreased in both NBP and control groups compared with pretreatment. The decrease in NIHSS was more significant in NBP group than in control group [NBP group: (13.60 ± 4.26) vs (9.31 ± 3.79); control group: (13.57 ± 4.20) vs (11.23 ± 4.06); $P=0.045$]. No obvious change of BI was found in both 2 groups in 14 d after treatment. The BI at the follow-up of 90 d was significantly higher in NBP group than in control group [(NBP group: (54.57 ± 24.17) vs (77.86 ± 21.46); control group: (54.14 ± 23.81) vs (67.0 ± 23.30); $P=0.047$]. There was no significant change in mRS in both 2 groups after treatment for 14d. In 90d after the treatment, the decrease in mRS was more significant in NBP group than in control group [NBP group: (3.40 ± 0.81) vs (2.80 ± 0.96); control group: (3.49 ± 0.82) vs (3.29 ± 0.93); $P=0.035$]. The incidence of adverse reactions was identical between the 2 groups. **Conclusion** NBP injection obviously improves neurological deficit resulting from acute cerebral infarction, and also improves 90-day outcome with sound safety.

【Key words】 DL-3-n-butylphthalide; brain infarction; treatment efficiency

This work was supported by the Shaanxi Innovative Research Team of Key Science and Technology (2012KCT-17).

Correspondence author: LI Rui, E-mail: stroke@126.com

收稿日期: 2014-06-03; 修回日期: 2014-06-26

基金项目: 陕西省重点科技创新团队(2012KCT-17)

通信作者: 李 锐, E-mail: stroke@126.com

急性脑梗死是最常见的脑血管疾病之一,其发病率、致残率及病死率均较高。丁苯酞(DL-3-n-butylphthalide, NBP)是我国脑血管领域拥有自主知识产权的一类化学新药,已广泛用于临床治疗急性脑梗死。药理研究表明,该药可增加缺血区的血流量,有效调节脑能量代谢,改善脑梗死的神经功能缺损症状。本研究对NBP注射液治疗急性脑梗死的临床疗效进行分析,为其临床应用提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2012年9月至2013年11月,在陕西省人民医院住院治疗的非连续的急性脑梗死患者70例。按照随机数字表法将患者随机分成治疗组和对照组,其中治疗组35例,其中男25例,女10例,年龄48~79(70.4±6.4)岁;对照组35例,其中男27例,女8例,年龄45~80(69.7±7.8)岁。

1.2 病例入选标准

该临床研究方案经陕西省人民医院临床研究伦理委员会批准后实施。病例符合以下标准:

(1)符合第四次全国脑血管病学术会议修订的诊断标准^[1],并经颅脑电子计算机X射线断层扫描技术扫描或磁共振成像确诊的急性脑梗死;(2)年龄18~80岁;(3)起病时间7d以内;(4)首次卒中;(5)美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分5~24分;(6)同意参加该研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)既往有卒中或脑肿瘤病史;(2)脑外伤、脑出血患者;(3)近期有出血性疾病或有出血倾向者;(4)慢性肝病、肾功能异常患者;(5)过敏体质。

1.4 治疗方法

所有入选患者根据病情给予抗血小板聚集,他汀类药物调脂,调节血压、血糖等治疗。两组均常规给予活血化瘀中药如复方丹参注射液等,所有患者未使用静脉抗血小板药物如奥扎格雷钠。在综合治疗方法的基础上,治疗组加用NBP注射液(恩必普注射液,石药集团恩必普药业有限公司)100ml,静脉滴注,2次/d;对照组仅给予基础治疗,静脉注射液体均不含NBP制剂。两组疗程均为14d。急性期两组患者常规给予康复指导,由家属配合患者

进行康复治疗。两组患者急性期过后未口服NBP胶囊治疗。

1.5 疗效评价

治疗前与治疗14d,采用NIHSS评定两组患者神经功能缺损程度,采用Barthel指数(Barthel Index, BI)和改良Rankin量表(modified Rankin Score, mRS)评分评定两组患者的日常生活能力,发病90d时电话预约门诊随访,评定BI和mRS。NIHSS, BI和mRS由经过规范培训的神经内科医师专人进行盲法评定。

1.6 安全性评价

分别于治疗前和治疗14d检测血常规、凝血4项、肝肾功能,并记录所有患者治疗期间的不良反应。

1.7 统计学处理

数据分析采用SPSS13.0软件进行,其中计量资料如年龄、发病、治疗时间、NIHSS、BI和mRS等用($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本t检验;计数资料如性别比、肥胖、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、血脂代谢紊乱、心血管疾病等采用两个构成比较的 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组基线资料如性别、年龄、吸烟、饮酒、合并高血压、糖尿病、血脂代谢紊乱、心血管疾病等,差异均无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

表1 两组基线资料比较
Table 1 Baseline characteristics between two groups
(n = 35)

Item	NBP group	Control group
Gender (Male/Female, n/n)	27/8	25/10
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	69.7 ± 7.8	70.4 ± 6.4
Hypertension[n(%)]	32 (91.4)	30 (85.7)
Diabetes mellitus[n(%)]	8 (22.9)	10 (28.6)
Hypercholesterolemia[n(%)]	28 (80.0)	23 (65.7)
Smoking[n(%)]	10 (28.6)	14 (40.0)
Drinking[n(%)]	2 (5.7)	5 (14.3)
Ischemic heart disease[n(%)]	4 (11.4)	7 (20.0)
Duration between onset and treatment (d, $\bar{x} \pm s$)	2.69 ± 0.83	2.99 ± 0.95

NBP: DL-3-n-butylphthalide

2.2 神经功能评分比较

治疗前两组患者NIHSS差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14d后,两组NIHSS均较同组治疗前显著降低(治疗组 $P < 0.001$;对照组 $P = 0.02$),

治疗组下降较对照组更为明显 ($P = 0.045$), NIHSS 两组间差异有统计学意义 (表2)。

2.3 生活自理能力比较

治疗前两组患者BI差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后14d两组BI变化不明显 ($P > 0.05$)；治疗后90d, 两组患者BI均较治疗前增加 (治疗组 $P < 0.001$; 对照组 $P = 0.026$)，治疗组增加较对照组更为明显 ($P = 0.047$; 表2)。

2.4 改良Rankin量表比较

治疗前两组患者mRS差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后14d两组mRS变化不明显 ($P > 0.05$)；治疗后90d, 治疗组mRS较治疗前明显减低 ($P = 0.006$)，对照组mRS较治疗前降低不明显 ($P > 0.05$)，且治疗组较对照组mRS降低具有统计学意义 ($P = 0.035$; 表2)。

表2 两组治疗前及治疗后d14和d90 NIHSS、BI和mRS比较
Table 2 Comparison of NIHSS, Barthel Index (BI) and mRS between baseline and d14, d90 after treatment in both groups ($n = 35$, $\bar{x} \pm s$)

Item	NBP group	Control group
NIHSS		
Pretreatment	13.60 $\pm$ 4.26	13.57 $\pm$ 4.20
D14	9.31 $\pm$ 3.79 ^{***}	11.23 $\pm$ 4.06 [*]
BI		
Pretreatment	54.57 $\pm$ 24.17	54.14 $\pm$ 23.81
D14	62.29 $\pm$ 24.48	60.14 $\pm$ 22.99
D90	77.86 $\pm$ 21.46 ^{**△}	67.0 $\pm$ 23.30 [*]
mRS		
Pretreatment	3.40 $\pm$ 0.81	3.49 $\pm$ 0.82
D14	3.14 $\pm$ 0.85	3.31 $\pm$ 0.90
D90	2.80 $\pm$ 0.96 ^{**△}	3.29 $\pm$ 0.93

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; BI: Barthel Index; mRS: modified Rankin Score; D14: in 14d after treatment; D90: in 90d after treatment. Compared with pretreatment, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; compared with control group in D14, [#] $P < 0.05$; compared with control group in day D90, [△] $P < 0.05$

2.5 安全性评价

在治疗组观察到1例患者出现丙氨酸转氨酶轻度升高 (由第1天的33U/L升至第14天的58U/L)，90d复查时恢复正常。治疗组治疗过程未出现其他明显不良反应，治疗前后血常规、凝血4项、肾功能未见明显异常变化。用药期间治疗组及对照组均未出现过过敏反应及其他不良反应。

3 讨论

急性脑梗死是严重危害人类健康的主要疾病之一，是在发达国家引起死亡的第二大原因，在我国

是引起死亡的主要疾病之一^[2]。使用阿替普酶 (alteplase) 溶栓治疗是急性脑梗死发病早期最主要的治疗，可以在短时间内使血栓再通，减少神经功能损害^[3]。但能够从这一治疗中获益的患者非常有限，主要原因包括严格的治疗时间窗 ($< 4.5h$) 和阿替普酶的低使用率^[4,5]。因此，寻求其他能够恢复组织血流灌注、减轻缺血再灌注损伤、保护缺血半暗带的治疗方法，从而使急性脑梗死患者更大地获益，是脑卒中治疗研究的重要方向之一。

NBP是我国在脑血管病治疗领域第一个拥有自主知识产权的国家一类新药，是从南方水芹菜籽中提取出的有效成分经人工合成的消旋体。多项体外研究已证明了NBP对减轻脑缺血损伤具有明显效果。NBP可减轻脑水肿、保护血脑屏障，并减少梗死区域RhoA的表达，从而对小鼠脑缺血有保护作用^[6]。NBP对自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertension rat, SHR) 的缺血性卒中不仅可以减少梗死病灶面积达到治疗作用，同时发现预防性使用NBP亦有保护作用，而对WKY大鼠仅表现出治疗作用^[7]。更进一步，新近的一项共纳入535例患者的随机对照试验显示，急性脑梗死患者给予NBP治疗可改善患者90d的mRS水平，并且证明NBP注射剂和胶囊剂均具有良好的安全性和耐受性^[8]。NBP的具体药理机制较为复杂，首先，该药物具有抗氧化作用，Li等^[9]研究显示NBP可保护大鼠脑缺血后神经细胞死亡，通过JNK途径达到抗凋亡的作用。Sun等^[10]发现NBP可通过激活PI3K-Akt途径来保护骨髓干细胞免遭过氧化氢诱导的细胞凋亡。最近的一项研究显示，NBP可以通过影响线粒体凋亡途径来减少大鼠心肌细胞受缺血再灌注损伤导致的细胞凋亡的程度，减少心肌梗死面积和梗死区域周围凋亡细胞的数量，从而达到保护心肌细胞的作用^[11]。其次，该药可改善智能。研究表明，NBP可改善慢性脑缺血模型WKY大鼠的空间学习和记忆能力^[12,13]。Wang等^[14]发现给4月龄快速老化小鼠SAMP8胃内连续给予NBP2个月，可显著改善其空间学习和记忆能力，并且发现这种保护作用可能与NBP抑制中枢胆碱能神经元退化有关。另外，NBP具有促进血管再生作用，NBP对缺血性疾病具有促进血管再生的作用^[15]。Zhang等^[16]研究证实NBP可改善慢性脑缺血模型SHR和WKY大鼠的空间学习和记忆能力，同时具有促进血管再生的作用。

本研究通过观察NBP注射液治疗患者治疗前后NIHSS、BI和mRS，发现治疗后14d两组NIHSS均下降，治疗组下降较对照组明显，但BI和mRS两组变化均不明显。治疗后90d，两组患者BI均增

加, 治疗组增加较对照组明显; 治疗组mRS较治疗前明显减低, 且治疗组优于对照组。这说明NBP注射液能够改善急性脑梗死患者的神经功能缺损症状, 也可以提高脑梗死患者日常生活自理能力, 改善其远期预后。同时, 本研究中未发现其他明确的药物相关严重不良反应, 显示出NBP注射液在治疗急性脑梗死中具有良好的安全性。

与既往的一项选择奥扎格雷作为对照的研究^[8]不同之处, 在于本研究选择与常规治疗作为对照, 与临床实际更为接近。本研究主要的不足是非连续性病例对照, 同时研究样本例数较少, 随访时间较短, 故进一步进行多中心、随机对照、随访时间长的临床研究很有必要。尽管如此, 但本研究结果仍然提示NBP注射液有益于改善患者的神经功能, 提高日常生活能力, 有进一步研究及临床推广应用的价值。

【参考文献】

- [1] Chinese Academy of Neuroscience, China Academy of Neurosurgery. Diagnosis points of various types of cerebrovascular disease[J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 379-380. [中华神经科学会, 中国神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.]
- [2] Liu M, Wu B, Wang WZ, *et al.* Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(5): 456-464.
- [3] Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, *et al.* Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists[J]. Stroke, 2007, 38(5): 1655-1711.
- [4] Jin H, Zhu S, Wei JW, *et al.* Factors associated with prehospital delays in the presentation of acute stroke in urban China[J]. Stroke, 2012, 43(2): 362-370.
- [5] Hanley D, Hacke W. Critical care and emergency medicine neurology in stroke[J]. Stroke, 2005, 36(2): 205-207.
- [6] Hu J, Wen Q, Wu Y, *et al.* The effect of butylphthalide on the brain edema, blood-brain barrier of rats after focal cerebral infarction and the expression of Rho A[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(2): 363-368.
- [7] Zhang L, Yu WH, Wang YX, *et al.* DL-3-n-Butylphthalide, an anti-oxidant agent, prevents neurological deficits and cerebral injury following stroke per functional analysis, magnetic resonance imaging and histological assessment[J]. Curr Neurovasc Res, 2012, 9(3): 167-175.
- [8] Cui LY, Zhu YC, Gao S, *et al.* Ninety-day administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind trial[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(18): 3405-3410.
- [9] Li J, Li Y, Ogle M, *et al.* DL-3-n-Butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway[J]. Brain Res, 2010, 1359: 216-226.
- [10] Sun B, Feng M, Tian X, *et al.* DL-3-n-Butylphthalide protects rat bone marrow stem cells against hydrogen peroxide-induced cell death through antioxidation and activation of PI3K-Akt pathway[J]. Neurosci Lett, 2012, 516(2): 247-252.
- [11] Wang YG, Li Y, Wang CY, *et al.* L-3-n-Butylphthalide protects rats' cardiomyocytes from ischaemia/reperfusion-induced apoptosis by affecting the mitochondrial apoptosis pathway[J]. Acta Physiol(Oxf), 2014, 210(3): 524-533.
- [12] Xu J, Wang Y, Li N, *et al.* L-3-n-Butylphthalide improves cognitive deficits in rats with chronic cerebral ischemia[J]. Neuropharmacology, 2012, 62(7): 2424-2429.
- [13] Wei W, Zhang W, Huang Y, *et al.* The therapeutic effect of DL-3-n-butylphthalide in rats with chronic cerebral hypoperfusion through downregulation of amyloid precursor protein and matrix metalloproteinase-2[J]. J Int Med Res, 2012, 40(3): 967-975.
- [14] Wang F, Chen H, Sun XJ, *et al.* Improvement of cognitive deficits in SAMP8 mice by 3-n-butylphthalide[J]. Neurol Res, 2014, 36(3): 224-233.
- [15] Lu XL, Luo D, Yao XL, *et al.* DL-3n-Butylphthalide promotes angiogenesis via the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-endothelial nitric oxide synthase signaling pathways[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(4): 352-362.
- [16] Zhang L, Lü L, Chan WM, *et al.* Effects of DL-3-n-butylphthalide on vascular dementia and angiogenesis[J]. Neurochem Res, 2012, 37(5): 911-919.

(编辑: 李菁竹)