

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.08.027

❖ 临床研究 ❖

丁苯酞治疗内囊预警综合征的临床疗效及其对影像学特征和预后的影响

邹宁¹, 田广平¹, 马颖²

(秦皇岛市第二医院, 1. 神经内科; 2. 护理部, 河北 秦皇岛 066699)

【摘要】目的: 探究丁苯酞治疗内囊预警综合征的临床疗效及其对影像学特征和预后的影响。**方法:** 按照治疗方案不同将 104 例内囊预警综合征患者分为对照组及观察组, 每组各 52 例。对照组采用双联抗血小板进行治疗, 观察组在对照组的基础上加用丁苯酞治疗。观察两组患者治疗前后临床症状、神经功能及预后情况, 并采用 Spearman 法进行相关性分析; 同时采用二元 Logistics 回归分析影响预后的主要影响因素。**结果:** 两组患者治疗 3 个月内出现颅内出血及系统性出血情况的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但观察组不可逆神经损伤发生率低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 24 h、7 d、3 个月, 两组患者 NIHSS 评分均随时间而下降, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组治疗 3 个月后, 患者预后情况较对照组好 ($P < 0.05$); 两组患者 MRS 与 NIHSS 评分均呈正相关 ($P < 0.05$); 两组患者年龄、高脂血症、症状类型、责任血管颈内动脉狭窄程度及 NIHSS 评分所占比例相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 经多因素分析显示, 年龄、高脂血症、症状类型、责任血管颈内动脉狭窄程度及 NIHSS 评分均为预后是否良好的主要影响因素。**结论:** 丁苯酞治疗内囊预警综合征的临床疗效较好, 且对于高龄及患高脂血症等患者, 应采取针对性措施进行干预, 以改善患者预后。

【关键词】 内囊预警综合征; 丁苯酞; 临床疗效; 影像学特征; 影响因素; 预后

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy of butylphthalide in the treatment of internal capsule warning syndrome and its influence on imaging features and prognosis

ZOU Ning¹, TIAN Guang-ping¹, MA Ying²

(1. Department of Neurology; 2. Department of Nursing, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066699, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical efficacy of butylphthalide in the treatment of internal capsule warning syndrome and its influence on imaging characteristics and prognosis. **Methods:** A total of 104 patients with internal capsule warning syndrome were selected and divided into a control group and an observation group according to different treatment schemes, with 52 cases in each group. The control group was treated with dual antiplatelet therapy, and the observation group was additionally treated with butylphthalide on the basis of the control group. The clinical symptoms, neurological function and prognosis of the two groups before and after treatment were observed, and Spearman's method was used for correlation analysis, and binary Logistic regression was used to analyze the main influencing factors of prognosis. **Results:** There was no significant difference in intracranial hemorrhage and systemic hemorrhage between the two groups within 3 m of treatment ($P > 0.05$), but the incidence of irreversible nerve damage in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After 24 h, 7 d and 3 m of treatment, the NIHSS scores of the two groups of patients decreased with time at different times, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). After 3 m of treatment, the prognosis was better than that of the control group ($P < 0.05$). MRS and NIHSS scores were positively correlated in both groups ($P < 0.05$). There were differences in age, hyperlipidemia, symptom type, degree of internal carotid artery stenosis of the responsible vessel and the proportion of NIHSS score between the two groups ($P < 0.05$). The multivariate analysis showed that age, hyperlipidemia, symptom type, the degree of internal carotid artery stenosis of the responsible vessel and NIHSS score were the main influencing factors for good prognosis. **Conclusion:** Butylphthalide has a good clinical effect in the treatment of internal capsule early warning syndrome, and targeted measures should be taken for elderly patients and patients with hyperlipidemia in order to improve the prognosis of patients.

【Key words】 Internal capsule warning syndrome; Butylphthalide; Clinical efficacy; Imaging features; Influencing factors; Prognosis

脑卒中是全世界人类死亡的第二大病因,仅次于缺血性心脏病,其中急性缺血性脑卒中以突发性为特点,具备较高致残及致死率,严重危害人们生命安全^[1]。内囊预警综合征(capsular warning syndrome, CWS)是一种在临床上较为罕见的短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA),仅占TIA中1.5%~1.8%,临床表现为24 h内反复出现刻板性发作3次及以上,可累及患者面部及上下肢,虽其发病较为少见,但可永久性增加梗塞风险,对患者身体健康带来威胁^[2-3]。目前,对于CWS发病机制尚未完全明朗,现有的治疗方式包含抗血小板聚凝、血液稀释及升压等,但各个治疗方式有效性未能达成一致^[4]。而丁苯酞具备抗血小板凝聚及促进新生血管形成等优点,对CWS治疗可能有所帮助。故本研究拟探讨丁苯酞治疗CWS的临床疗效及其对影像学特征和预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2021年6月秦皇岛市第二医院收治的104例内囊预警综合征患者作为研究对象。按照治疗方案不同分为对照组及观察组,每组各52例。对照组中,男性37例,女性15例;年龄(60.19±8.50)岁;高血压33例,糖尿病28例,高脂血症25例,冠心病史12例,吸烟20例,酗酒10例;根据症状分类:纯感觉障碍12例,纯运动障碍26例,感觉及运动均障碍14例;根据影像学评估:责任血管颈内动脉无明显狭窄8例,轻度狭窄19例,中度狭窄13例,重度狭窄12例。观察组中,男性35例,女性17例;年龄(61.00±8.90)岁;高血压30例,糖尿病31例,高脂血症27例,冠心病史14例,吸烟19例,酗酒13例;根据症状分类:纯感觉障碍10例,纯运动障碍24例,感觉及运动均障碍18例;根据影像学评估:责任血管内动脉无明显狭窄10例,轻度狭窄20例,中度狭窄14例,重度狭窄8例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均在入院时进行颅脑CT检测且均未发现颅内出血及脑梗死病灶。研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)患者或其家属知情同意;(2)年龄>18岁;(3)符合内囊预警综合征诊断标准《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[5],症状呈反复性发作,且在24 h内发作次数≥3次,临床表现为反复发作性感觉或运动障碍,并可同时累及面部及上下肢体,无忽视及失语等皮层受累症状及体征;(4)刻板样发作,且单次发作持续时间≤90 min。排除

标准:(1)伴有其他免疫系统疾病者;(2)伴有颅内感染及颅内出血等症状者;(3)对本研究所用药物过敏者;(4)伴有其他感染性疾病者;(5)临床资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 行双联抗血小板治疗,患者口服阿司匹林(广东九明制药有限公司)及氯吡格雷(赛诺菲制药有限公司),其中阿司匹林100 mg/片,3片/d,氯吡格雷75 mg/片,1片/d;双联抗血小板连续治疗21 d后,改用单抗治疗。

1.2.2 观察组 在对照组的基础上联用丁苯酞,给予患者静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,2次/d,每次100 mL,持续治疗14 d,随后给予患者口服丁苯酞软胶囊进行治疗,100 mg/粒,3次/d,2个/次,持续治疗21 d,注射药物及胶囊均购自石药集团恩必普药业有限公司。两组患者均随访3个月。

1.3 观察指标

(1)记录并比较两组患者治疗3个月内出现颅内出血、系统性出血及不可逆神经功能损伤情况。(2)采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价患者神经功能,分别记录入院时、治疗后24 h、7 d及3个月的NIHSS评分。该量表包含意识、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济运动、感觉、语言、构音障碍、忽视等11项内容,总分42分,得分越高,患者神经功能障碍越严重^[6]。(3)采用改良Rankin量表(MRS)对评估预后情况,分别记录治疗前及治疗后3个月的MRS评分;该量表评分为0~4分,0~2分为预后良好,3~4分为预后不良;0分:患者临床无明显临床症状;1分:患者可自主进行日常活动,且未见残疾症状;2分:患者轻度残疾,无法完成全部日常活动,但可自主进行穿衣起床等个人事务;3分:患者中度残疾,除行走外其它日常活动均需他人照料;4分:患者重度残疾,需他人照料下方可进行各项日常活动^[7]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量数据资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较使用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较使用 χ^2 检验;等级资料以频数表示,组间比较使用 U 检验;采用Spearman法进行相关性分析;采用二元Logistics回归分析检测影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗3个月内颅内出血、系统性出血及不可逆神经损伤情况

两组患者治疗3个月内出现颅内出血及系统性

出血情况相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组不可逆神经损伤发生率低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗 3 个月内颅内出血、系统性出血及不可逆神经损伤情况[n(%)]

组别	颅内出血	系统性出血	不可逆神经损伤
对照组(n=52)	0	3 (5.77)	22 (42.31)
观察组(n=52)	0	0	9 (17.31)
χ^2 值	-	-	7.767
P 值	-	0.243	0.005

2.2 两组患者不同治疗时间 NIHSS 评分比较

治疗前,两组患者 NIHSS 评分相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);重复测量方差分析显示两组患者 SBP 及 BDP 对称检验分析满足球形检验,说明重复测量数据间不存在相关性,故采用单因素方差分析。治疗后 24 h、7 d、3 个月,两组患者 NIHSS 评分均随时间而下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者不同治疗时间 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NIHSS 评分			
	入院时	治疗 24 h	治疗 7 d	治疗 3 个月
对照组(n=52)	20.29 ± 3.14	17.06 ± 2.55 *	14.90 ± 2.18 *	11.46 ± 1.49 *
观察组(n=52)	21.08 ± 3.89	14.94 ± 2.27 *	9.24 ± 1.31 *	6.52 ± 0.92 *
t 值	1.140	4.478	16.048	20.343
P 值	0.257	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与同组入院时比较。

2.3 两组患者预后情况比较

治疗 3 个月后,观察组患者 MRS 评分低于对照组($P < 0.05$),预后较良好。见表 3。

表 3 两组患者 MRS 评分比较[n(%)]

组别	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	预后良好
对照组(n=52)	15	11	11	12	3	37(71.15)
观察组(n=52)	21	17	8	5	1	46(88.46)
χ^2 值	4.833					
P 值	0.028					

2.4 相关性分析

根据患者预后是否良好进行赋值,预后良好为 0,预后不良为 1,与 NIHSS 评分进行相关性分析。结果显示,两组患者 MRS 与 NIHSS 评分均呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 相关性分析

NIHSS 评分	MRS	
	r 值	P 值
对照组(n=52)	0.565	<0.001
观察组(n=52)	0.532	<0.001

2.5 单因素分析

根据患者预后是否良好进行分组,预后良好 83 例,预后不良 21 例,进行单因素分析。结果显示,两组患者年龄、高脂血症、症状类型、责任血管颈内动脉狭窄程度及 NIHSS 评分所占比例相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 单因素分析($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

因素	预后良好(n=83)	预后不良(n=21)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.663	0.416
男	59 (71.08)	13 (61.90)		
女	24 (28.92)	8 (38.10)		
年龄(岁)			5.286	0.021
≥60	40 (48.19)	16 (76.19)		
<60	43 (51.81)	5 (23.81)		
高血压			3.460	0.063
是	54 (65.06)	9 (42.86)		
否	29 (34.94)	12 (57.14)		
糖尿病			0.203	0.652
是	48 (57.83)	11 (52.38)		
否	35 (42.17)	10 (47.62)		
高脂血症			4.833	0.028
是	37 (44.58)	15 (71.43)		
否	46 (55.42)	6 (28.57)		
冠心病史			2.407	0.121
是	18 (21.69)	8 (38.10)		
否	65 (78.31)	13 (61.90)		
吸烟			0.195	0.659
是	32 (38.55)	7 (33.33)		
否	51 (61.45)	14 (66.67)		
酗酒			0.094	0.759
是	17 (20.48)	5 (23.81)		
否	65 (79.52)	16 (76.19)		
症状类型			8.821	0.012
纯感觉障碍	20 (24.10)	2 (9.52)		
纯运动障碍	43 (51.81)	7 (33.33)		
感觉及运动障碍	20 (24.10)	12 (57.14)		
责任血管颈内动脉狭窄程度			13.937	0.003
无明显狭窄	17 (20.48)	1 (4.76)		
轻度狭窄	36 (43.37)	3 (14.29)		
中度狭窄	18 (21.69)	9 (42.86)		
重度狭窄	12 (14.46)	8 (38.10)		
NIHSS 评分	11.48 ± 2.60	8.36 ± 2.45	5.150	<0.001

2.6 多因素分析

以预后是否良好为因变量,以年龄、高脂血症、症状类型、责任血管颈内动脉狭窄程度及 NIHSS 评分为协变量,进行赋值:预后良好为 0,预后不良为 1,年龄 < 60 岁为 0,年龄 ≥ 60 岁为 1,无高脂血症为 0,有高脂血症为 1,纯感觉障碍为 1,纯运动障碍为 2,感觉及运动障碍为 3,无明显狭窄为 1,轻度狭窄为 2,中度狭窄为 3,重度狭窄为 4,进行 Logistics 回归分析。年龄、高脂血症、症状类型、责任血管颈内动脉狭窄程度及 NIHSS 评分均为预后是否良好的主要影响因素。见表 6。

表6 多因素分析

影响因素	β 值	SE值	Wald值	P值	OR值	95% CI
年龄	2.996	1.004	8.907	0.003	20.001	2.796 ~ 143.050
高血脂症	2.776	1.026	7.323	0.007	16.055	2.150 ~ 119.886
症状类型	1.277	0.602	4.503	0.034	3.586	1.103 ~ 11.665
责任血管颈内动脉狭窄程度	1.770	0.514	11.874	<0.001	5.870	2.145 ~ 16.064
NIHSS评分	0.652	0.181	12.977	<0.001	1.919	1.346 ~ 2.737

3 讨论

CWS概念于1993被提出,用以形容反复出现刻板性运动或感觉障碍且无皮层症状患者,同时CWS患者有50%存有内囊梗塞,并且发生脑梗死风险较高,其发病机制尚未明朗。但有相关研究对其有一定假设,如患者动脉近端部位动脉粥样硬化严重,导致动脉与动脉或心脏间产生微栓塞、周围动脉狭窄及血管痉挛等^[8]。对于CWS治疗方案尚未完全统一,且各方案疗效各不相同,故寻找CWS有效治疗方案有重要意义。

目前常用治疗方案包括抗血小板聚凝、血液稀释及升压等,且该类药物均已用于CWS临床治疗,可缓解患者临床症状,但未能确定其中任一治疗方案能否改变CWS进展,同时亦没有强有力证据表明该类药物治疗CWS确切疗效^[9]。此外,亦有研究^[10]表明,虽采用多重抗血小板对CWS进行治疗可发挥静脉溶栓等重要作用,但仍需注意会发生出血等风险。丁苯酞又名芹菜甲素,可从芹菜种子中提取,具备抗血小板凝集、促进新生血管形成、改善血管凋亡及减轻炎症反应等优点,可作用于脑缺血患者病理级联反应中的多个环节,并发挥保护神经线粒体等作用,从而改善脑梗死患者血流动力学状态^[11]。本研究显示,观察组不可逆神经损伤发生率低于对照组,说明采用丁苯酞治疗可对患者神经起到一定保护作用,从而避免患者神经进一步受到损伤。丁苯酞治疗CWS的作用机制可能为:增加患者毛细血管数量,促进机体侧支微循环修复,改善缺血区血液流量,并提升血流量,减轻患者脑部组织氧化应激反应,进而发挥神经保护作用^[12]。此外,邓奇^[13]研究表明,丁苯酞可适用于轻中度急性缺血性脑梗死,而CWS归属于其中一种,故其对CWS治疗有一定疗效,并且采用丁苯酞治疗对于抑制血栓形成及改善血流灌注等方面具备较好应用效果。付群颖等^[14]研究表明,抗血小板等药物治疗可缓解CWS症状,降低NIHSS评分,与本研究结果相似。本研究还发现丁苯酞治疗NIHSS评分下降幅度大于单用抗血小板等药物治疗,表明该治疗方案更有利于患者病情恢复。观察组患者治疗3个月后的预后情况较对照组好,且两组患者MRS与NIHSS评分均

呈正相关,说明丁苯酞治疗的预后较理想,与孙旭等^[15]研究结果相似,分析原因可能为丁苯酞可增加患者毛细血管数量,促进缺血区血液流动,发挥保护神经作用。此外,经多因素分析显示,年龄、高血脂症、症状类型、责任血管颈内动脉狭窄程度及NIHSS评分均为预后是否良好的主要影响因素,说明针对高龄、高血脂症、运动型障碍、责任血管颈内动脉狭窄程度高及NIHSS评分高的患者应予以高度重视,对其实际情况做出针对性干预措施,以避免病情进一步恶化,从而起到预防作用。

综上所述,丁苯酞治疗内囊预警综合征的临床疗效较好,且对于高龄及患高血脂症等患者,应采取针对性措施进行干预,以期改善患者预后。

参考文献

- [1] 张哲宇,徐良颖,江秉泽,等.基于CT灌注成像评估侧支循环在急性缺血性卒中中取栓前后脑梗死进展及预后评估中的应用[J].中华神经医学杂志,2021,20(1):8-15.
- [2] 于一娇,刘丽,杜娟,等.内囊预警综合征的临床特征和预后[J].中国卒中杂志,2020,15(12):1317-1321.
- [3] He L, Xu R, Wang J, et al. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment [J]. BMC Neurology, 2019, 19(1):285.
- [4] 王笑雨,白小欣,蔡军.静脉溶栓联合负荷量阿司匹林治疗内囊预警综合征一例[J].中国脑血管病杂志,2020,17(9):550-552.
- [5] 彭斌,吴波.中国急性缺血性卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [6] 彭静玉.静脉溶栓治疗卒中预警综合征16例分析[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20(5):434-440.
- [7] 王梦迪,滕瑞祥,马荣荣,等.糖化血红蛋白预测脑梗死rt-PA静脉溶栓患者预后的研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(4):424-427.
- [8] Fuseya Y, Kawamura M, Matsuda E, et al. rt-PA with antithrombotic therapies in a case with capsular warning syndrome [J]. Internal Medicine, 2017, 56(4):441-444.
- [9] Makita N, Yamamoto Y, Nagakane Y, et al. Very prolonged capsular warning syndrome [J]. Journal of the Neurological Science, 2015, 352(1-2):115-116.
- [10] Kamo H, Miyamoto N, Otani H, et al. The importance of combined antithrombotic treatment for capsular warning syndrome [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2018, 27(11):3095-3099.
- [11] 钱剑宁.丁苯酞注射液结合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的效果及对患者血流动力学和氧化应激反应指标的影响[J].中国实用医药,2020,15(4):88-90.
- [12] 王佳君,高聚,周刚,等.丁苯酞对超时间窗脉络膜前动脉梗死患者高敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 的影响[J].中国新药杂志,2021,30(24):2283-2287.
- [13] 邓奇.丁苯酞治疗后循环脑梗死的疗效及对神经功能缺损的影响[J].川北医学院学报,2018,33(6):933-935.
- [14] 付群颖,王博,徐莹,等.15例卒中预警综合征的临床分析[J].中国现代医生,2021,59(09):52-55,59.
- [15] 孙旭,刘振宇,范存秀,等.内囊预警综合征临床、影像学特征及预后分析[J].中国卒中杂志,2019,14(1):29-32.

(收稿日期:2022-03-03)

修回日期:2022-04-04)