

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.022

❖ 临床研究 ❖

丁苯酞联合丹参多酚治疗缺血性脑卒中的疗效及对患者认知功能的影响

罗昊辉¹, 王小蓉², 袁勇¹, 刘炳东¹

(雅安市人民医院, 1. 药剂科; 2. 老年科, 四川 雅安 625000)

【摘要】目的: 研究丁苯酞联合丹参多酚治疗缺血性脑卒中(IS)的疗效及对患者认知功能的影响。**方法:** 回顾性分析 110 例 IS 患者的临床资料, 根据治疗方法不同分为丹参多酚组 ($n = 55$, 丁苯酞联合丹参多酚治疗) 和丁苯酞组 ($n = 55$, 丁苯酞治疗)。比较两组治疗 4 周后的治疗效果、中医症候积分、认知功能 (MoCA 评分)、血清炎症因子 [白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)] 水平。**结果:** 治疗后, 两组患者有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组中医症候积分与血清 TNF- α 、NSE 水平均降低 ($P < 0.05$), MoCA 评分、血清 IL-10 水平均升高 ($P < 0.05$), 且两组间上述指标比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 丁苯酞联合丹参多酚治疗 IS 效果较显著, 能够有效改善临床症状及认知功能, 降低机体炎症水平。

【关键词】 缺血性脑卒中; 丹参多酚; 丁苯酞; 临床疗效; 认知功能

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Efficacy of butylphthalide combined with salvianolic acid on ischemic stroke and its effects on cognitive function of patients

LUO Hao-hui¹, WANG Xiao-rong², YUAN Yong¹, LIU Bing-dong¹

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Geriatrics, Ya'an People's Hospital, Ya'an 625000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To study the efficacy of butylphthalide combined with salvianolic acid on ischemic stroke (IS) and its effects on cognitive function of patients. **Methods:** The clinical data of 110 patients with IS were retrospectively analyzed. According to different treatment methods, the patients were divided into salvianolic acid group ($n = 55$, butylphthalide combined with salvianolic acid treatment) and butylphthalide group ($n = 55$, butylphthalide treatment). The treatment effects, TCM symptoms scores, cognitive function (MoCA score) and inflammatory factors [interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), neuron specific enolase (NSE)] were compared between the two groups after 4 weeks of treatment. **Results:** After 4 weeks of treatment, there was no statistically significant difference in the effective rate between the two groups ($P > 0.05$). The TCM symptoms scores and levels of TNF- α and NSE were decreased in both groups ($P < 0.05$), while the MoCA score and level of IL-10 were increased ($P < 0.05$), and the above indexes showed significant differences between the groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Butylphthalide combined with salvianolic acid has good effects in the treatment of IS, and can effectively improve clinical symptoms and cognitive function, and reduce the body inflammation level.

【Key words】 Ischemic stroke; Salvianolic acid; Butylphthalide; Clinical efficacy; Cognitive function

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 在脑卒中最高可占 80%, 是因脑部形成血栓诱发供血区脑组织出现缺氧缺血情况, 进而引起脑组织坏死, 多以昏迷、偏瘫为主要临床表现, 对患者生活造成严重影响^[1-2]。具有活血化瘀功效的中药对 IS 患者的血液流变学有积极影响, 有助于增加脑血流量, 发挥抗血栓作用, 保护脑组织^[3]。且祖国医学认为 IS 病机为脑脉痹阻, 影响气血运行, 致脑失所养, 清窍不通, 则出现中风, 因此治疗核心为通脉舒络、益气化

瘀^[4]。丹参多酚是临床常用的中药制剂, 广泛应用于心脑血管疾病的治疗中^[5]。本研究拟探究丁苯酞联合丹参多酚治疗 IS 的临床疗效及对患者认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 1 月至 2021 年 11 月雅安市人民医院收治的 110 例 IS 患者的临床资料, 其中

男性 59 例,女性 51 例,年龄(65.53 ± 6.25)岁,根据治疗方法不同分为丹参多酚组($n = 55$)和丁苯酞组($n = 55$)。诊断标准:(1)参照 IS 西医诊断标准^[6];(2)参照 IS 中医诊断标准^[7]:主症有半身不遂、口舌歪斜、言语塞涩或不语,次症为气短乏力、头晕目眩、面色苍白、口角流涎、手足肿胀舌苔白腻或有齿痕、舌质暗淡、脉细沉。纳入标准:(1)符合 IS 中西医诊断标准者;(2)首次发病者;(3)存在认知功能

障碍者^[8];(4)年龄 40 ~ 80 岁;(5)临床资料完整者。排除标准:(1)造血系统、分泌系统及重要脏器等有严重疾病者;(2)头颅 CT 有硬膜外血肿、颅内血肿、出血性脑梗死等颅内出血性疾病者;(3)短暂性脑缺血发作者;(4)精神障碍及认知障碍者;(5)过敏体质、对多种药物过敏者。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 丹参多酚组与丁苯酞组基本情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(d)	神经功能缺损程度		
	男	女			轻型	中型	重型
丹参多酚组($n = 55$)	31 (56.36)	24 (43.64)	65.24 ± 6.46	14.35 ± 4.47	23 (41.82)	25 (45.45)	7 (12.73)
丁苯酞组($n = 55$)	28 (50.91)	27 (49.09)	65.96 ± 6.04	13.79 ± 4.25	27 (49.09)	22 (40.00)	6 (10.91)
Z/t/ χ^2 值	0.329		0.604	0.673	0.733		
P 值	0.566		0.547	0.502	0.463		

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组均给予常规治疗和康复训练,常规治疗如并发症的预防及治疗、给予脱水剂、抗血小板治疗、血压及血糖的调整等;常规康复训练内容包括:被动按摩及关节活动,患侧主动训练,翻身练习,坐位平衡训练,站立平衡训练,日常生活活动训练。同时给予认知功能训练,主要包括:定向力训练(对当天日期、时间、方位等进行提问,区分自身左右侧肢体及一些物品摆放位置),注意力训练(复述数字,然后使其自主删除所复述数字中的一部分数字),语言训练(听、读、复述故事,与其进行沟通及讨论),记忆力训练(与家属回忆生命中发生过的有意义的事情,回忆并说出刚发生的事情、见过的人或者物品等)。在此基础上丁苯酞组给予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业)口服,2粒/次,3次/d。丹参多酚组同时给予丹参多酚注射液(天津天士力之骄药业)静脉注射,具体为 100 mg 加入至 250 mL 0.9% 氯化钠注射液,1次/d。以上治疗方案均持续 4 周。

1.2.2 指标检测方法

炎症因子检测:分别于治疗前及治疗 4 周后采集患者静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min,取血清检测,白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,其中 IL-10 和 NSE 采用酶联免疫吸附法检测, TNF- α 送检于第三方检测机构。

1.3 评估标准

1.3.1 疗效评估标准^[6]

基本痊愈:病残程度 0 级,临床症状及体征基本恢复(中医症候积分减少

≥90%);显著进步:病残程度 1 ~ 3 级,临床症状及体征减轻(中医症候积分减少 46% ~ 89%);进步:临床症状及体征有所减轻(中医症候积分减少 18% ~ 45%);无变化或恶化:临床症状及体征无显著变化甚至恶化(中医症候积分减少 < 18%)。有效率 = (总例数 - 无变化或恶化) / 总例数 × 100%。

1.3.2 中医症候积分^[7]评价

6 项主症:口舌歪斜、上肢和(或)下肢不遂、言语塞涩或不语、偏身麻木、综合功能;10 项次症:面色、心悸、自汗、手足肿胀、气短乏力、头晕目眩、流涎、口吐黏痰、舌象、脉象。根据正常、轻、中、重度分别评分为 0、1、2、3 分。

1.3.3 认知功能^[9]

使用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估,该量表共有 7 个维度,总分 30 分,分数与认知能力呈正比。

1.4 观察指标

比较丹参多酚组与丁苯酞组治疗 4 周后的治疗效果、中医症候积分、认知功能(MoCA)、血清炎症因子(IL-10、TNF- α 、NSE)水平。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间对比进行 χ^2 检验;等级资料以频数表示,组间比较使用 U 检验;计量资料使用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间对比采用独立样本 t 检验,同组不同时间对比采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

治疗 4 周后,丹参多酚组与丁苯酞有效率比较,

差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	治疗效果				有效合计
	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	
丹参多酚组(n=55)	4(7.27)	27(49.09)	22(40.00)	2(3.64)	53(96.36)
丁苯酞组(n=55)	1(1.82)	20(36.36)	29(52.73)	5(9.09)	50(90.91)
Z/χ ² 值		2.156			0.610
P值		0.031			0.435

2.2 两组患者中医症候积分比较

治疗4周后,丹参多酚组与丁苯酞组中医症候积分均降低($P < 0.05$),且丹参多酚组低于丁苯酞组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者中医症候积分比较[$\bar{x} \pm s$,分]

时间	中医症候积分
治疗前	
丹参多酚组(n=55)	26.32 ± 5.26
丁苯酞组(n=55)	26.84 ± 5.51
治疗4周后	
丹参多酚组(n=55)	14.54 ± 5.08*
丁苯酞组(n=55)	17.62 ± 4.63*
t值	3.323
P值	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.3 两组患者认知功能比较

治疗4周后,丹参多酚组与丁苯酞组MoCA评分均上升($P < 0.05$),且丹参多酚组高于丁苯酞组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者MoCA评分比较[$\bar{x} \pm s$,分]

时间	视空间功能	定向力	命名	选项	注意力	抽象能力	语言
治疗前							
丹参多酚组(n=55)	2.87 ± 1.21	1.92 ± 0.34	1.28 ± 0.57	2.24 ± 0.39	2.47 ± 0.29	0.41 ± 0.15	1.05 ± 0.25
丁苯酞组(n=55)	2.94 ± 1.25	2.01 ± 0.31	1.34 ± 0.55	2.19 ± 0.30	2.38 ± 0.36	0.39 ± 0.14	1.10 ± 0.26
治疗4周后							
丹参多酚组(n=55)	4.85 ± 1.08*	5.17 ± 0.55*	2.88 ± 0.33*	4.57 ± 0.29*	5.23 ± 0.39*	1.86 ± 0.36*	2.68 ± 0.40*
治疗丁苯酞组(n=55)	3.60 ± 0.83*	4.31 ± 0.60*	2.26 ± 0.46*	3.79 ± 0.40*	4.62 ± 0.33*	1.37 ± 0.45*	2.09 ± 0.38*
t值	6.806	7.836	8.122	11.708	8.855	6.306	7.931
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.4 丹参多酚组与丁苯酞组血清炎性因子水平比较

治疗4周后,丹参多酚组与丁苯酞组IL-10水平平均上升($P < 0.05$),TNF-α、NSE水平平均下降($P < 0.05$),且两组间各炎性因子水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者IL-10、TNF-α、NSE水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	IL-10(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)	NSE(ng/mL)
治疗前			
丹参多酚组(n=55)	17.68 ± 3.51	52.69 ± 6.91	21.06 ± 4.53
丁苯酞组(n=55)	17.97 ± 3.85	52.06 ± 6.84	20.24 ± 4.67
治疗4周后			
丹参多酚组(n=55)	30.95 ± 4.18*	17.62 ± 3.87*	8.15 ± 2.28*
丁苯酞组(n=55)	26.04 ± 3.43*	23.25 ± 4.26*	12.63 ± 3.37*
t值	6.734	7.255	8.166
P值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

3 讨论

IS属于中医学的“中风”范畴,主要病机为气血

逆乱,脑脉阻滞或血溢脑脉之外,与脏腑失调亦相关,加之过度劳累、饮食不节、情志失调等原因诱发本病。中医认为“气滞则血瘀”^[10]。故其治疗核心为活血化瘀、通脉舒络为主,应运用活血通络法进行治疗。

本研究中,两组患者治疗有效率比较差异无统计学意义,提示丁苯酞单独使用或联合丹参多酚治疗IS均具有良好疗效。究其原因可能为:人工合成的丁苯酞软胶囊与从芹菜中提取的天然左旋芹菜甲素结构相同,能够上调血浆基质细胞衍生因子-1α,进而改善缺血部位的血液循环,同时还能抑制血小板聚集起到抗脑血栓形成的作用,治疗IS效果良好^[11]。治疗4周后,丹参多酚组中医症状积分明显低于丁苯酞组。丹参多酚注射液是一种中药制剂,其主要成分为从丹参中提取的丹参乙酸镁,具有活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈等作用,适合中风偏瘫、脑血管疾病后遗症的患者^[12]。现代医学认为丹参多酚能够扩张血管、降低血小板黏附聚集,改善缺血组织的微循环,丹参多酚与丁苯酞合用具有更好的改善临床症状的效果^[13]。脑卒中是痴呆的前兆,从脑卒中到痴呆的进展会历经轻度、中度认知功能

障碍。脑卒中后认知功能障碍会增加疾病致残率,并严重影响患者生活质量。本研究显示,治疗 4 周后两组患者认知功能均有显著提升,且丹参多酚组认知功能较丁苯酞组高,提示丹参多酚联合丁苯酞具有更好的改善脑卒中后认知功能的效果,其原因可能为:丹参多酚对内皮细胞的迁移具有促进作用,可诱导血管新生,并且抑制黏附分子的表达和细胞凋亡,减轻血管内皮损伤,因此能够保护脑组织,认知功能改善效果较好。

IS 患者在出现组织缺血后,机体会激活并释放多种炎症因子,导致白细胞聚集在微血管内,造成组织水肿^[14]。同时受损脑细胞中聚集大量中性粒细胞,破坏脑组织蛋白水解性,抑制细胞膜结构及功能,使脑组织损伤加重,出现认知障碍。IL-10 是重要的抗炎因子,能够抑制产生 TNF- α 。TNF- α 是重要的炎症递质,能够促进炎症反应,加重组织损伤。NSE 是反应大脑损伤范围及神经元损伤程度的特异性糖原酞解酶同工酶。本研究中,治疗后两组患者 IL-10 水平显著上升, TNF- α 、NSE 水平显著下降,是因为丁苯酞有良好的减轻炎症反应功效,而丹参多酚组炎症水平明显低于丁苯酞组,可能是因为丹参多酚能够抑制黏附分子的表达,从而发挥抗炎作用,并且可清除自由基,具有强抗氧化效果。丹参多酚与传统的中药丹参相比,不仅具有良好治疗效果,并且质量易控、有效成分明确,因此疗效更为稳定,毒副反应小,更适合临床应用。

综上,丁苯酞联合丹参多酚对 IS 患者具有疗效较显著,可有效改善患者认知功能,降低炎症水平。

参考文献

[1] Pierot L, Gawlitza M, Soize S. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke[J]. *Revue Neurologique*, 2017, 173(9): 594 - 599.

[2] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, back-

ground, and therapeutic approaches[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(18): 6454.

[3] 龚立, 费智敏, 王明哲, 等. 活血化痰类中药对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(5): 17 - 21.

[4] 党翠娇, 俞晓飞, 蔡定芳, 等. 脑心通胶囊对瘀血型缺血性脑卒中的二级预防效果[J]. *中医杂志*, 2018, 59(13): 1121 - 1125.

[5] 邢涛, 张振亚, 刘新军. 丹参多酚酸盐联合拉莫三嗪治疗老年人脑卒中继发性癫痫的疗效与安全性分析[J]. *中国基层医药*, 2022, 29(1): 116 - 119.

[6] 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 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246 - 257.

[7] 国家中医药管理局. 中医证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 83 - 84.

[8] 许涛, 尤春景, 黄晓琳, 等. 神经行为认知状态检查表信度与效度的初步测定[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24(8): 451 - 453.

[9] Tay MRJ, Soh YM, Plunkett TK, et al. The validity of the montreal cognitive assessment for moderate to severe traumatic brain injury patients: A pilot study[J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2019, 98(11): 971 - 975.

[10] 万海同. 论缺血性脑卒中气阴两虚致血瘀的基本病机与养阴益气活血治法的应用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26(1): 1 - 4.

[11] Wang J, Xu J, Gong X, et al. Biosynthesis, chemistry, and pharmacology of polyphenols from Chinese Salvia species: A Review[J]. *Molecules*, 2019, 24(1): 155.

[12] Cheng JQ, Shi QP, Ding F, et al. Liver function monitoring: A prospective nested case-control study of Salvia miltiorrhiza polyphenol injection[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 3538.

[13] Li C, Li D, Li J, et al. Characterization of the polyphenol oxidase gene family reveals a novel microRNA involved in posttranscriptional regulation of PPOs in Salvia miltiorrhiza[J]. *Scientific Reports*, 2017, 17(7): 44622.

[14] Shekhar S, Cunningham MW, Pabbidi M, et al. Targeting vascular inflammation in ischemic stroke: Recent developments on novel immunomodulatory approaches[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2018, 8(33): 531 - 544.

(收稿日期: 2022 - 09 - 24

修回日期: 2022 - 10 - 27)