

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.023

❖ 临床研究 ❖

# 丁苯酞联合支架置入对症状性颅内动脉狭窄的疗效及其对患者血清 Hcy/hs-CRP、短期预后的影响

尹贵荣,付桂侠,顾启亮

(北京京煤集团总医院神经内科,北京 102300)

**【摘要】目的:** 探究丁苯酞联合支架置入对症状性颅内动脉狭窄的疗效及其对患者短期预后、外周血指标同型半胱氨酸(Hcy)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响。**方法:** 选取 87 例症状性颅内动脉狭窄患者为研究对象,根据治疗方法不同分为观察组(丁苯酞联合支架置入治疗, $n=42$ )和对照组(仅支架置入治疗, $n=45$ )。对比两组患者治疗疗效、经颅彩色多普勒超声检查(TCCD)指标[颈内动脉颅内段、大脑中动脉、基底动脉、双侧椎动脉颅内段的收缩峰流速]以及血清同型半胱氨酸(Hcy)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)浓度,同时采用神经功能缺损评分(NIHSS)、改良 MRS 评分(mRS)对患者进行评估。并对所有患者进行为期至少 12 个月的跟踪随访,记录其复发情况。**结果:** 观察组、对照组的总有效率分别为 95.24%、86.67%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 3 个月,观察组双侧椎动脉、基底动脉的收缩峰流速均高于对照组( $P<0.05$ );观察组血清 Hcy、hs-CRP 均低于对照组( $P<0.05$ )。术后 12 个月,观察组 NIHSS、mRS 评分均低于对照组( $P<0.05$ )。随访期间,两组短暂性脑缺血(TIA)发生率无统计学差异( $P>0.05$ ),观察组新发脑梗死率低于对照组( $P<0.05$ )。**结论:** 丁苯酞联合支架置入治疗症状性颅内动脉狭窄具有一定的临床应用价值,可降低血清 Hcy/hs-CRP 浓度,提高疗效、改善短期预后。

**【关键词】** 丁苯酞;支架置入;颅内动脉狭窄;短期预后;外周血指标

**【中图分类号】** R743 **【文献标志码】** A

## Effect of butylphthalein combined with stent implantation on symptomatic intracranial artery stenosis and its influence on serum Hcy/hs-CRP and short-term prognosis

YIN Gui-rong, FU Gui-xia, GU Qi-liang

(Department of Neurology, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the efficacy of butylphthalein combined with stent implantation in the treatment of symptomatic intracranial artery stenosis and the effects on the short-term prognosis and peripheral blood indexes, including homocysteine (Hcy) and High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP). **Methods:** A total of 87 patients with symptomatic intracranial artery stenosis were included as study objects, and were divided into observation group (42 cases combined with stenting) and control group (45 cases only stenting) according to different treatment methods. The therapeutic effect, transcranial color Doppler ultrasound (TCCD) indicators [systolic peak flow velocity of intracranial segments of internal carotid artery, middle cerebral artery, basilar artery, and bilateral vertebral artery intracranial segments], and serum Hcy and hs-CRP concentration were compared between the two groups. And Neurological impairment score (NIHSS) and modified MRS Score (mRS) were used to evaluate the patients. All patients were followed up for at least 12 months to record their recurrence. **Results:** The total effective rate of observation group and control group was 95.24% and 86.67%, respectively, with no statistical significance ( $P>0.05$ ). On the 3 months, the contraction suture flow rates of both vertebral and basilar arteries after surgery in the observation group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). 3 months after surgery, serum Hcy and hs-CRP in the observation group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). At 12 months after operation, NIHSS and mRS Scores in observation group were lower than those in control group ( $P<0.05$ ). During the follow-up period, there was no significant difference in the incidence of transient cerebral ischemia (TIA) between the two groups ( $P>0.05$ ), and the rate of new cerebral infarction in the observation group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Butylphthalein combined with stent implantation in the treatment of symptomatic intracranial artery stenosis has certain clinical application value, which can reduce serum Hcy and hs-CRP concentration, improve curative effect and improve short-term prognosis.

**【Key words】** Butylphthalein; Stent placement; Intracranial artery stenosis; Short-term prognosis; Peripheral blood index

基金项目: 北京京煤集团总医院院级科研自主项目(2020-14)

作者简介: 尹贵荣(1990-),男,主治医师。E-mail: guirong816@126.com

颅内动脉狭窄为常见的脑血管疾病,严重影响了患者的生活和健康<sup>[1]</sup>。目前,国内外治疗症状性颅内动脉狭窄的方法较多,可在一定程度上缓解症状、预防脑卒中等并发症<sup>[2]</sup>。“支架置入”可通过扩张颅内动脉,增加血液灌注,促进颅内动脉狭窄病变处修复。研究<sup>[3]</sup>表明,支架置入联合药物治疗可进一步提高治疗效果。丁苯酞具有扩张血管、抗氧化、形成侧枝代偿、减少血小板聚集等作用,已被广泛应用于症状性颅内动脉狭窄的治疗中<sup>[4-5]</sup>。血清同型半胱氨酸(Hcy)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)作为重要的炎症标志物,与颅内动脉狭窄的发生和发展有关。通过观察丁苯酞联合支架置入对患者血清Hcy、hs-CRP的影响,可以揭示其对炎症反应的调节作用。此外,短期预后是评估手术疗效的一个重要指标,通过观察丁苯酞联合支架置入对症状性颅内动脉狭窄短期预后的影响,可以评估其在临床应用中的优势和效果。国内外关于丁苯酞联合支架置入治疗症状性颅内动脉狭窄的相关研究对患者炎症指标、预后影响尚无确切定论。基于此,本研究欲分析丁苯酞联合支架置入对颅内动脉狭窄的疗效及对患

者血清Hcy、hs-CRP、短期预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2020年6月至2022年1月北京京煤集团总医院收治的87例症状性颅内动脉狭窄患者为研究对象,按照不同治疗方法将患者分为观察组( $n=42$ )和对照组( $n=45$ )。纳入标准:(1)症状性颅内动脉狭窄患者,经影像学检查确诊<sup>[6]</sup>;(2)年龄在18~80岁;(3)对丁苯酞无过敏反应,且无支架植入禁忌;(4)患者血脂水平和血糖水平正常;(5)自愿配合完成治疗方案和随访计划者,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他脑部疾病(如脑出血、肿瘤等)者;(2)患有重要器官(如心脏、肝、肾、肺等)功能不全者;(3)合并结缔组织病、代谢性疾病或免疫性疾病等疾病者;(4)合并肺结核、乙型肝炎或艾滋病等感染性疾病患者;(5)癌症、癌前病变患者。两组患者的一般资料均无统计学差异( $P>0.05$ )。本研究经本院医学伦理委员会审批。见表1。

表1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)	狭窄程度(%)	狭窄部位			
	男	女				颈内动脉颅内段	椎动脉颅内段	基底动脉	大脑中动脉水平段
观察组( $n=42$ )	20(47.62)	22(52.38)	64.04 ± 13.54	2.66 ± 0.54	59.67 ± 10.72	10(23.81)	13(30.95)	4(9.52)	15(35.71)
对照组( $n=45$ )	29(64.44)	16(35.56)	59.64 ± 6.97	2.39 ± 0.73	62.01 ± 7.54	7(15.56)	11(24.44)	9(20.00)	18(40.00)
$t/\chi^2$ 值	2.500		1.924	1.950	1.184	2.794			
$P$ 值	0.114		0.058	0.054	0.240	0.425			

续表1

组别	合并症			舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)	手术时间(min)	置入支架数量(个)	术后残余狭窄(%)	支架长度(mm)
	糖尿病	高血脂	高血压						
观察组( $n=42$ )	10(23.81)	6(14.29)	20(47.62)	89.60 ± 10.47	139.05 ± 15.68	83.05 ± 10.54	1.56 ± 0.29	18.01 ± 2.84	22.01 ± 5.97
对照组( $n=45$ )	8(17.78)	11(24.44)	13(28.89)	85.67 ± 8.10	140.34 ± 10.11	88.01 ± 15.44	1.70 ± 0.38	17.50 ± 5.12	20.23 ± 2.80
$t/\chi^2$ 值	0.482	1.426	3.237	1.966	0.459	1.738	1.922	0.569	1.800
$P$ 值	0.488	0.232	0.072	0.053	0.647	0.086	0.058	0.571	0.075

### 1.2 治疗方法

对所有患者进行降压和水、电解质平衡维持等基本治疗。同时指导患者规范饮食、运动,以低盐、低脂、低糖食物摄入为主,同时戒烟并限制饮酒,指导患者进行适当的运动锻炼以改善其代谢水平和心血管系统功能。

对照组:支架置入治疗。具体步骤如下,术前检查,在手术前进行磁共振血管成像或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA),以确认颅

内动脉狭窄的位置、程度和形态。全麻,采用微导丝、微导管插入并经血管向狭窄的部位前进,直至病变处,根据狭窄程度来释放支架,使其紧贴动脉壁,并另一端延伸至狭窄处以保持血流畅通。在支架置入后,通过DSA检查支架位置和血管血流情况。手术结束后,拔除导管并确保止血,患者转移到恢复区并进行观察一段时间。术中要遵守操作规范,避免支架脱落、血管破裂等并发症的发生。同时,术前3d开始,予以氯吡格雷片(赛诺菲)(1次/d,75 mg/

次)、阿司匹林肠溶片(拜耳)(1次/d,100 mg/次)口服,持续用药半年。

观察组:采用丁苯酞联合支架置入治疗。在对照的基础上,同时给予丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司)静脉滴注治疗,2次/d,100 mL/次。持续治疗1周后改口服丁苯酞3个月,3次/d,0.2 g/次。

### 1.3 观察指标

(1)疗效。显效:患者的神经症状、肢体功能均基本恢复,生活可完全自理;好转:患者临床症状、神经状态有所改善,肌力恢复至3~5级,生活自理能力有明显改善;无效:患者的临床症状、生活自理能力及肌力均无显著改善现象或出现恶化,同时计算总有效率=(显效+好转)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)脑血流检测。术后3个月,采用经颅彩色多普勒超声检测仪检测患者的脑血流情况,记录患者大脑双侧椎动脉和基底动脉的收缩峰流速。(3)外周血指标。术前、术后3个月,采集患者外周静脉血5.0 mL,后经离心15 min处理(3 000 r/min)后得到血清,再采用生化分析仪检测血清中Hcy、hs-CRP表达水平。(4)量表评估。于术前、术后12个月采用改良Rankin评分(modified rankin scale, mRS)<sup>[7]</sup>、神经功能缺损评分(national institute of health stroke scale, NIHSS)<sup>[8]</sup>评估患者神经功能以及预后情况。NIHSS共包含11项,分值0~42分,最终分数越高表示受测者的神经受损越严重。mRS可衡量脑卒中患者恢复情况,总分为0~6分,最终得分与受测者的预后情况负相关。0~2分为预后良好;3~5分则表示患者预后不良;6分表示死亡。(5)治疗结束后,对所有患者仍实施12~20个月的跟踪随访调查,记录期间发生短暂性脑缺血(transient ischemia

attack, TIA)、新发脑梗死的患者例数。TIA诊断标准:患者短时间内出现的局限性神经功能障碍(如偏瘫、言语或语言障碍等),排除如癫痫、糖尿病、低血糖等疾病,其症状可能会自行消失或在经过治疗后消失。新发脑梗死诊断标准<sup>[9]</sup>:患者存在语言障碍、肢体麻木力弱,急性起病、症状持续时间 $>24$  h,同时通过影像学检查排除出血性脑卒中。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据处理与分析。计量资料经检验符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用成组 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

观察组总有效率为95.24%,对照组为86.67%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者疗效的比较 $[n(\%)]$

组别	显效	好转	无效	总有效
观察组( $n=42$ )	18(42.86)	22(52.38)	2(4.76)	40(95.24)
对照组( $n=45$ )	11(24.44)	18(40.00)	6(13.33)	39(86.67)
$\chi^2$ 值				1.023
$P$ 值				0.312

### 2.2 两组患者脑血流情况比较

术前,两组颈内动脉颅内段、大脑中动脉、椎基底动脉收缩峰流速差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后3个月,两组颈内动脉颅内段、大脑中动脉、椎基底动脉收缩峰流速均升高,且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组患者大脑动脉收缩峰流速对比 $(\bar{x} \pm s, \text{cm/s})$

组别	颈内椎动脉颅内段		大脑中动脉		椎基底动脉	
	术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月
观察组( $n=42$ )	34.60 $\pm$ 5.77	45.28 $\pm$ 10.24*	36.05 $\pm$ 7.81	44.60 $\pm$ 3.72*	36.69 $\pm$ 4.04	49.07 $\pm$ 4.05*
对照组( $n=45$ )	33.48 $\pm$ 8.40	39.68 $\pm$ 5.79*	33.22 $\pm$ 5.47	38.64 $\pm$ 2.98*	38.27 $\pm$ 10.56	43.50 $\pm$ 5.11*
$t$ 值	0.720	3.167	1.968	8.274	0.909	5.608
$P$ 值	0.474	0.002	0.052	0.001	0.366	0.001

\*  $P < 0.05$ ,与同组术前比较。

### 2.3 两组患者血清指标比较

术前,两组Hcy、hs-CRP差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后3个月,两组患者hs-CRP、Hcy均降低,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.4 两组患者神经功能及脑卒中恢复评分比较

术前,两组mRS、NIHSS评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后12个月,两组mRS、NIHSS均减小( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表5。

表4 两组患者外周血指标浓度对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Hcy (umol/L)		hs-CRP (mg/L)	
	术前	术后3个月	术前	术后3个月
观察组 (n=42)	26.00 ± 2.49	16.40 ± 2.99 *	18.90 ± 2.44	6.05 ± 1.95 *
对照组 (n=45)	24.93 ± 3.74	20.76 ± 3.18 *	19.07 ± 5.68	10.24 ± 2.37 *
t 值	1.559	6.577	0.179	8.968
P 值	0.123	<0.001	0.858	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组术前比较。表5 两组患者 mRS、NIHSS 评分对比 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	NIHSS		mRS	
	术前	术后12个月	术前	术后12个月
观察组 (n=42)	49.60 ± 5.20	20.61 ± 0.77 *	3.84 ± 0.95	2.19 ± 0.57 *
对照组 (n=45)	48.04 ± 1.68	31.98 ± 2.74 *	3.66 ± 1.02	2.55 ± 0.69 *
t 值	1.909	25.945	0.850	2.643
P 值	0.060	<0.001	0.398	0.010

\*  $P < 0.05$ , 与同组术前比较。

## 2.5 两组患者随访情况比较

两组患者随访时间、TIA 发作率均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。观察组新发脑梗死率低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表6。

表6 两组患者随访时间及复发情况比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	随访时间(月)	TIA 发作	新发脑梗死
观察组 (n=42)	15.90 ± 4.01	1(2.38)	2(4.76)
对照组 (n=45)	16.00 ± 3.97	5(11.11)	9(20.00)
$\chi^2/t$ 值	0.117	1.398	4.567
P 值	0.907	0.237	0.033

## 3 讨论

颅内动脉狭窄患者颅内动脉的管腔重度狭窄,可诱发大脑缺血病变和神经功能障碍<sup>[10-11]</sup>。根据病情的不同,可分为症状性颅内动脉狭窄和非症状性颅内动脉狭窄。其中症状性颅内动脉狭窄(如TIA、缺血性卒中)患者常因狭窄部位引起临床症状(头晕、面瘫、肢体力弱)和神经功能障碍等症状,严重影响其生活质量<sup>[12]</sup>。颅内动脉狭窄会导致患者血管管腔变窄,影响血液流通。支架植入术即在动脉内部直接植入一个金属支架,将动脉管腔打开,达到增加血流的目的<sup>[13-14]</sup>。本研究显示,两组患者的疗效均高于85%,这与支架置入可改善血管通畅度有关。具体分析其原因可能是:(1)支架置入手术能够减轻血管的狭窄程度,改善脑血液循环缺血等症状,恢复正常的日常生活,从而提高患者的康复信心和治疗依从性,进而对其治疗疗效也有积极影响。(2)相较于传统的开颅手术,支架置入手术对身体的创伤较小。需要注意的是,支架植入治疗症状性颅内动脉狭窄虽然具有较高的成功率,但也存在一

些局限性,如支架术后梗塞、支架术后再狭窄和高灌注出血等并发症的发生率稍高。此外,支架植入的效果也可能随着时间的推移而降低,需要联合药物治疗以进一步提高疗效。

症状性颅内动脉狭窄患者局部血灌注不足,谷氨酸等物质堆积会刺激天冬氨酸受体,从而增加氧自由基释放,而造成神经细胞损伤。丁苯酞作为脑血管扩张剂,可影响血管平滑肌,引起血管扩张,增加血管的通透性和灌注量,从而改善脑部血流。其次,丁苯酞可减少血小板聚集从而减少血栓的形成和再狭窄的发生。丁苯酞的抗氧化作用,还可抑制氧自由基的产生,保护脑血管免受氧自由基伤害,促进血管损伤的修复,提高血管弹性和稳定性。周跃等<sup>[15]</sup>研究指出,丁苯酞作为脂溶性人工合成消旋体具有很好的抗缺血功能,同时可通过增强血管中NO合成酶和前列环素活性以抑制谷氨酸的过度分泌,刺激大脑内皮层超氧化物歧化酶等线粒体活性以释放血钙,最终达到促进症状性颅内动脉狭窄患者神经功能修复。本研究显示,观察组患者的治疗总有效率高于对照组,术后颈内动脉颅内段、大脑中动脉、椎基底动脉收缩峰流均升高,术后12个月,NIHSS、mRS均降低,这与丁苯酞的血管扩张性、抗氧化性有关。

炎症因子过度表达可促进内膜增厚和斑块形成,从而导致血管腔的狭窄。炎症反应还可导致斑块的不稳定性增加,易于破裂和溶解,从而引发急性血栓形成并进一步加重动脉狭窄。分析症状性颅内动脉狭窄患者炎症因子变化,对评估其疗效和预测预后有重要意义。因此,本研究对所有患者外周血炎症指标(Hcy、hs-CRP)进行了监测。Hcy参与集体脂质过氧化、血管内皮细胞损伤等过程。同时,hs-CRP是一种血液中的炎症标志物,其浓度可以用来评估机体的炎症,而炎症与动脉粥样硬化(一种导致动脉狭窄的病理过程)之间存在密切关联。相较于对照组,观察组术后3个月外周血Hcy、hs-CRP水平较低。这可能与联合治疗方案可抑制颅内动脉狭窄患者炎症进展、促进其机体修复有关。需要注意的是,本研究为单一研究,存在一定的局限性,丁苯酞联合支架置入对症状性颅内动脉狭窄的影响还需要更多研究验证。

综上,苯酞联合支架置入可有效改善症状性颅内动脉狭窄患者的临床症状,控制术后机体氧化应激水平以及内皮损伤,对于患者的短期预后具有改善作用。

## 参考文献

[1] Gómez-Vicente B, Hernández-Pérez M, Martínez-Velasco E, et al.

- Intracranial atherosclerotic plaque enhancement and long-term risk of future strokes; a prospective, longitudinal study [J]. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 2023, 33(2): 289 - 301.
- [2] Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, *et al.* Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment [J]. *The Lancet Neurology*, 2022, 21(4): 355 - 368.
- [3] Del Brutto VJ, Prabhakaran S, Liebeskind DS, *et al.* Intracranial dolichoectasia in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease: results from the MYRIAD study [J]. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 2021, 31(5): 931 - 939.
- [4] 段毅. 丁苯酞软胶囊对颅内动脉狭窄病人侧支循环的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(5): 853 - 855, 858.
- [5] 汪洋, 吴磊, 尹博文, 等. 丁苯酞软胶囊对颅内动脉狭窄支架植入术后再发症状性脑梗死的影响 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(5): 77 - 78.
- [6] 孙瑄, 杨明, 余泽权, 等. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识 2022 [J]. *中国卒中杂志*, 2022, 17(8): 863 - 888.
- [7] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 359(13): 1317 - 1329.
- [8] 华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381 - 383.
- [9] 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.
- [10] 刘雪芳, 秦雪颖, 李继来. 短暂性脑缺血发作患者颅内血管狭窄程度和 ABCD2 评分与近期预后的关系研究 [J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(2): 221 - 223.
- [11] Munio M, Darcourt J, Gollion C, *et al.* Large artery intracranial stenosis in young adults with ischaemic stroke [J]. *Revue Neurologique*, 2022, 178(3): 206 - 212.
- [12] Nakahara M, Uozumi Y, Enami H, *et al.* Symptomatic intracranial artery stenosis due to an unknown embolus following cardiac surgery: a case report [J]. *NMC Case Report Journal*, 2021, 8(1): 513 - 518.
- [13] 高鹏, 焦力群. 中国血管成形及支架置入术治疗症状性重度颅内动脉狭窄(CASSISS)试验: 十年心路和历程 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(8): 582 - 584.
- [14] 王韬编译. 中国血管成形及支架置入术治疗症状性重度颅内动脉狭窄(CASSISS): 一项多中心、随机对照临床试验 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 8(37): 2962.
- [15] 周跃, 梁文强, 钟山, 等. 丁苯酞辅助治疗症状性颅内动脉狭窄的临床效果观察 [J]. *中外医学研究*, 2021, 19(25): 37 - 40.
- (收稿日期: 2023 - 09 - 22 修回日期: 2023 - 12 - 01)