

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.02.022

❖ 临床医学研究 ❖

胞磷胆碱联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效与机制研究

王君,郝丽梅,杜建丽,李静雅,李梦初,宋欢,刘慧欣,任歆

(北京应急管理部应急总医院神经内科,北京 100028)

【摘要】目的:探讨胞磷胆碱联合丁苯酞治疗急性脑梗死(ACI)患者的疗效及可能的作用机制。**方法:**选取 150 例 ACI 患者为研究对象,按照治疗方案不同分为对照组和观察组,每组各 75 例。对照组患者予以丁苯酞治疗;观察组患者予以胞磷胆碱联合丁苯酞治疗,疗程均为 14 d。比较两组临床疗效、临床症状[美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel 指数(BI)评分、改良 Rankin(mRS)评分]、脑血流速度[大脑前动脉(ACA)、中动脉(MCA)血流速度]、神经功能相关因子[血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)]水平、炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6(IL-6)]水平及不良反应发生情况。**结果:**观察组患者治疗总有效率高于对照组(93.33% vs. 78.67%, $P < 0.05$)。治疗 14 d 后,观察组患者 NIHSS 评分和 mRS 评分低于对照组($P < 0.05$),BI 评分及 ACA、MCA 血流速度高于对照组($P < 0.05$),血清 NSE、TNF- α 、IL-6 水平低于对照组($P < 0.05$),BDNF 水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**胞磷胆碱联合丁苯酞治疗 ACI 患者可获得较好的疗效,机制可能与调节血清 NSE、BDNF 水平和减轻炎症有关。

【关键词】急性脑梗死;胞磷胆碱;丁苯酞;脑源性神经营养因子;炎症因子

【中图分类号】R743.3

【文献标志码】A

Efficacy and mechanism of citicoline combined with butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction

WANG Jun, HAO Li-mei, DU Jian-li, LI Jing-ya, LI Meng-chu, SONG Huan, LIU Hui-xin, REN Xin

(Department of Neurology, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of citicoline combined with butylphthalide in patients with acute cerebral infarction (ACI), and to explore the possible mechanism. **Methods:** A total of 150 patients with ACI were divided into control group and observation group according to the different treatment options received, with 75 cases in each group. The patients in the control group was treated with butylphthalide, and patients in the observation group was treated with citicoline combined with butylphthalide. Both groups were treated for 14 days. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel index (BI) and modified Rankin score (mRS) were used to evaluate the patients. The cerebral blood flow velocity [blood flow velocity of anterior cerebral artery (ACA) and middle cerebral artery (MCA)] was measured, and the serum neuron-specific enolase (NSE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were measured. The indexes and curative effects of the two groups were compared. **Results:** The total effective rate of clinical efficacy in the observation group was higher than that in the control group (93.33% vs. 78.67%, $P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score and mRS score of patients in the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), and the BI score and blood flow velocity of ACA and MCA were higher than those of the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of serum NSE, TNF- α and IL-6 of patients in the observation group were lower ($P < 0.05$), and the level of BDNF was higher ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of ACI patients with citicoline combined with butylphthalide can achieve better curative effect, and the related mechanism may be related to the regulation of serum NSE and BDNF levels and the reduction of inflammation.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Citicoline; Butylphthalide; Brain-derived neurotrophic factor; Inflammatory factors

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是由脑血液循环障碍引起脑组织缺血性坏死而致的神经功能缺损,是神经内科常见病,致残率和致死率较高^[1]。目前临床主要采取溶栓、抗凝等治疗,通过

改善脑血液循环,恢复血管再通,进而减轻神经损伤。但血管再通可能引起脑组织再灌注,造成脑功能二次损害^[2],故需加强脑保护。丁苯酞是常用的脑保护剂,能促进血管新生,加快缺血局部血循环,

基金项目:国家应急管理部应急总医院医学发展科研项目(K201816)

作者简介:王君(1984-),女,硕士,主治医师。E-mail: ariel_811@163.com

通讯作者:任歆。E-mail: renxin82@163.com

有助于恢复神经功能,但部分患者仍疗效差,神经功能恢复不理想。研究^[3-4]表明,胞磷胆碱能够降低血管阻力,改善脑血流灌注,且有清除氧自由基、抗炎等作用,对 ACI 后神经损伤有多方面调节作用,可减轻缺血缺氧所致的脑损伤。目前关于胞磷胆碱联合丁苯酞治疗对 ACI 的影响研究较少。探讨胞磷胆碱联合丁苯酞治疗 ACI 的疗效及可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月北京应急管理部应急总医院收治的 150 例 ACI 患者为研究对象,按照治疗方案不同分为对照组和观察组,每组各 75

例。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)参照指南^[5]诊断为 ACI;(2)首次发病,CT 排除脑出血;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)有脑出血病史;(2)因脑外伤、颅脑肿瘤等所致的脑梗死;(3)严重肝肾损害;(4)伴严重感染者;(5)有活动性内出血;(6)妊娠期女性或哺乳期妇女;(7)对本试验用药过敏者。

1.2 方法

在抗血小板聚集、降脂、抗凝等常规治疗基础上,对照组患者予以丁苯酞(厂家:先声药业)治疗,25 mg/次,静脉滴注,2 次/d。观察组患者在对照组基础上予以胞磷胆碱胶囊(厂家:齐鲁制药)治疗,0.5 mg/次,口服,1 次/d。疗程均为 14 d。

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

组别	性别		年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	发病至就诊时间(h)	病变部位		合并症		
	男	女				前循环	后循环病变	高血压	糖尿病	高脂血症
观察组(n=75)	39(52.00)	36(48.00)	67.21 \pm 10.36	22.61 \pm 2.43	20.36 \pm 4.58	64(85.33)	11(14.67)	54(72.00)	23(30.67)	50(66.67)
对照组(n=75)	41(54.67)	34(45.33)	66.87 \pm 11.29	22.49 \pm 2.57	21.41 \pm 5.36	66(88.00)	9(12.00)	57(76.00)	21(28.00)	48(64.00)
t/χ^2 值	0.107		0.192	0.293	1.290	0.231		0.312	0.129	0.118
P 值	0.743		0.848	0.769	0.199	0.631		0.577	0.720	0.731

1.3 观察指标

(1)临床疗效^[6]:治疗 14 d 后根据美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分下降程度评估。NIHSS 评分下降 91%~100% 为基本痊愈;评分下降 46%~90% 为显效;评分下降 18%~45% 为有效;评分下降 $< 18\%$ 为无效。总有效率=(基本痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)临床症状:治疗前及治疗 14 d 后采用 NIHSS 评分评估神经功能,分数越高,神经功能缺损越严重;Barthel 指数(BI)评分评估日常生活能力,分数越高,日常生活能力越好;改良 Rankin(mRS)评分评估残障程度,分数越高,残障程度越严重。(3)脑血流速度:于治疗前及治疗 14 d 后采用彩色多普勒超声(德国 DWL 型号 SN DB-1486)测定大脑前动脉(ACA)和中动脉(MCA)血流速度。(4)神经功能相关因子水平:于治疗前及治疗 14 d 后采集静脉血 3 mL,转速 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,酶联免疫吸附法检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)脑源性神经营养因子(BDNF)水平。(5)炎症因子水平:治疗前及治疗 14 d 后采集静脉血,酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)水平。(6)不良反应发生情况:包括恶心呕吐、头痛、皮疹等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=75)	10(13.33)	44(58.67)	16(21.33)	5(6.67)	70(93.33)
对照组(n=75)	5(6.67)	40(53.33)	14(18.67)	16(21.33)	59(78.67)
χ^2 值					6.700
P 值					0.010

2.2 两组患者临床症状比较

治疗前,两组患者 NIHSS、BI 及 mRS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 7 d 后,两组患者 NIHSS 及 mRS 评分均下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);BI 评分均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组患者临床症状比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	NIHSS 评分		BI 评分		mRS 评分	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组($n=75$)	12.46 ± 3.35	5.32 ± 1.34 ^①	58.36 ± 5.47	75.87 ± 7.12 ^①	4.27 ± 0.87	1.94 ± 0.51 ^①
对照组($n=75$)	12.23 ± 3.17	7.17 ± 1.68 ^①	56.87 ± 5.31	70.32 ± 6.67 ^①	4.18 ± 0.93	2.35 ± 0.62 ^①
t 值	0.432	7.455	1.693	4.927	0.612	5.502
P 值	0.667	<0.001	0.093	<0.001	0.542	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者脑血流速度比较

治疗前,两组患者 PCA 和 MCA 血液流速比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 7 d 后,两组患者 PCA 和 MCA 血流速度升高($P < 0.05$),且观察组患者高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表4 两组患者脑血流速度比较($\bar{x} \pm s$,cm/s)

组别	PCA		MCA	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组($n=75$)	23.45 ± 4.36	35.74 ± 5.31 ^①	36.14 ± 3.23	48.65 ± 3.94 ^①
对照组($n=75$)	23.64 ± 4.72	32.29 ± 4.69 ^①	36.56 ± 3.19	44.21 ± 3.71 ^①
t 值	0.256	4.217	0.801	7.105
P 值	0.798	<0.001	0.424	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者神经功能相关因子比较

治疗前,两组患者血清 NSE 及 BDNF 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 7 d 后,两组患者血清 NSE 水平均降低下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);BDNF 水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表5 两组患者神经功能相关因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NSE($\mu\text{g/L}$)		BDNF(ng/mL)	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组($n=75$)	51.36 ± 5.31	20.47 ± 4.69 ^①	1.84 ± 0.51	5.23 ± 0.97 ^①
对照组($n=75$)	50.47 ± 5.91	27.51 ± 5.14 ^①	1.89 ± 0.47	4.68 ± 0.85 ^①
t 值	0.970	8.762	0.624	3.693
P 值	0.334	<0.001	0.533	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-6 及 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 7 d 后,两组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表6 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	IL-6		TNF- α	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组($n=75$)	48.68 ± 6.14	30.14 ± 5.23 ^①	87.62 ± 7.41	64.32 ± 6.45 ^①
对照组($n=75$)	47.39 ± 5.97	36.87 ± 4.94 ^①	85.89 ± 8.23	70.29 ± 7.12 ^①
t 值	1.305	8.101	1.353	5.382
P 值	0.194	<0.001	0.178	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.6 两组患者不良反应情况比较

治疗前期间,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表7 两组患者不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	恶心呕吐	头痛	皮疹	合计
观察组($n=75$)	3(4.00)	2(2.67)	2(2.67)	7(9.34)
对照组($n=75$)	2(2.67)	1(1.33)	2(2.67)	5(6.67)
χ^2 值				0.362
P 值				0.547

3 讨论

ACI 后尽早予以脑神经保护治疗能减轻缺血再灌注损伤,促进神经功能恢复^[7]。丁苯酞是用于 ACI 治疗中的常用脑保护剂,能够减轻氧化应激、炎症激活所致的脑损伤,减轻脑水肿;同时其还可促进血管新生,促进侧支循环建立,使缺血区脑血流灌注得以改善,进而保护脑神经元,促进患者康复^[8]。但研究^[9]显示,丁苯酞对 ACI 患者脑保护能力不足,难以彻底改善患者病情,因此如何进一步加强脑保护,提高 ACI 疗效是临床亟需解决的问题。

胞磷胆碱作为卵磷脂合成过程中的一大辅酶,参与脑神经损伤后修复、再生,有神经保护作用。胞磷胆碱能够下调脑血管阻力,加快脑血流速度,还可诱导胆碱能神经兴奋,利于脑神经功能恢复;作为一种核苷酸,胞磷胆碱还可提供外源性原料,促进 ACI 患者磷脂酰胆碱合成,促进神经细胞膜修复,加快神经再生,从而增强神经功能,改善患者日常生活能力^[10-11]。既往研究^[12]显示,对急性脑缺血患者予以胞磷胆碱辅助治疗,能使其神经功能缺损减轻。还有研究^[13]表明,胞磷胆碱能够促进脑血液循环,对脑梗死恢复期患者有效。本研究结果显示,胞磷胆碱联合丁苯酞治疗能提高总有效率,下调 NIHSS 评分、mRS 评分,并上调 BI 评分,促进 ACI 患者神经功能恢复,改善日常生活能力,获得较好疗效。

本研究结果显示,相比对照组,治疗后观察组患者 PCA 和 MCA 血流速度更高($P < 0.05$),表明胞磷胆碱与丁苯酞联合治疗对 ACI 患者脑血流有改善作用。丁苯酞能够促进侧支循环开放,促进脑缺

血区血流恢复;而胞磷胆碱能够下调血管阻力,促进脑循环,故二者联用可协同改善患者脑血流。NSE 是反映中枢神经损伤的常用指标,在神经元损伤后,NSE 大量释放入血,使血清 NSE 水平上升。BDNF 是一种对神经元生长有促进作用的神经营养因子,提升 BDNF 水平,对减轻 ACI 患者神经元损伤有重要意义^[14]。有研究^[15-16]显示,血清 NSE 水平与 ACI 患者病情及预后相关,BDNF 同样具有预后预测价值。本研究结果显示,胞磷胆碱联合丁苯酞能降低患者血清 NSE 水平($P < 0.05$),提升 BDNF 水平($P < 0.05$),证实了该联合方案的脑保护作用。

研究^[17]表明,炎症反应参与了 ACI 的病情进展。ACI 后,脑神经元大量坏死,炎症反应激活,IL-6、TNF- α 等多种炎症因子穿透血脑屏障,导致神经细胞遭受炎症损伤,神经元损伤加重。炎症反应还会促使缺血半暗带进展为核心梗死区,而导致患者病情加重^[18]。还有研究^[19]表明,ACI 患者血清炎症因子水平升高与不良预后相关,因此控制炎症对于 ACI 治疗尤为重要。本研究结果显示,胞磷胆碱联合丁苯酞能降低患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平($P < 0.05$),减轻炎症。胞磷胆碱能够抑制花生四烯酸的释放,抑制氧自由基,并减少神经毒性物质的产生,进而产生减轻炎症的作用^[17],故联合丁苯酞能更有效地降低炎症水平。此外,两种药物联用不会增加不良反应,用药安全性良好。

综上,胞磷胆碱联合丁苯酞 ACI 患者,能改善脑血流,抑制炎症,促进神经功能恢复,疗效高且安全性好。

参考文献

[1] Xu M, He XY, Huang P. The value of combined detection of D-dimer and CD62p in judging the severity of acute cerebral infarction and short-term prognosis [J]. *BioMed Research International*, 2021, 2021: 6620311.

[2] Iso T, Yanagawa Y, Takeuchi I, et al. Concomitance acute cerebral infarction and remote intra-cerebral hemorrhaging on arrival [J]. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 2018, 11 (2): 149 - 150.

[3] 李柳依, 甘容, 刘俊丹. 胞磷胆碱对新生大鼠缺氧缺血脑损伤的保护作用机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37 (14): 1828 - 1831.

[4] 肖欢, 朱莲, 冯晓荣. 胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗高血压脑出血临床效果及对炎性因子、氧化应激、NIHSS 评分的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33 (12): 88 - 91.

[5] 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.

[6] Li C, Xu BF, Zhang M, et al. Severe thrombocytopenia with acute cerebral infarction: a case report and literature review [J]. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2023, 26 (7): 1040 - 1044.

[7] 邵枝定, 许忠强, 许利. 丁苯酞联合阿司匹林、阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (3): 523 - 526.

[8] 林雅明, 吴云虹, 肖林婷, 等. 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞治疗急性脑梗死患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39 (18): 2602 - 2606.

[9] 梁海云, 王良, 张茂. 灯盏花素联合阿替普酶溶栓治疗对溶栓时间窗外急性脑梗死区域组织灌注的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28 (16): 1797 - 1800.

[10] Zhao G, Chen H, Yan J, et al. Efficacy of citicoline delivered via brain extracellular space against experimental acute ischemic stroke in rats [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2024, 21 (7): 1274 - 1279.

[11] 王东青, 孟艳婕, 陈懋, 等. 胞磷胆碱辅助高压氧治疗 CO 中毒致急性脑缺血患者疗效 [J]. *西部医学*, 2023, 35 (4): 558 - 562.

[12] 韩丹, 刘天时, 臧金鹏, 等. 温阳通络汤结合胞磷胆碱对脑梗死恢复期血脂的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40 (1): 225 - 228.

[13] Li Y, Xiang L, Wang C, et al. Protection against acute cerebral ischemia/reperfusion injury by Leonuri Herba Total Alkali via modulation of BDNF-TrkB-PI3K/Akt signaling pathway in rats [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2021, 133: 111021.

[14] Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, et al. Tau, S100B and NSE as blood biomarkers in acute cerebrovascular events [J]. *In Vivo*, 2020, 34 (5): 2577 - 2586.

[15] 李又佳, 韩小妍, 黄燕, 等. 血清 MMP-9 和 BDNF 在急性脑梗死患者中的表达水平变化及预后临床研究 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18 (5): 69 - 72.

[16] Ye Z, Hu T, Wang J, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 933913.

[17] Zhang XH, Gong PY, Zhao Y, et al. Endothelial caveolin-1 regulates cerebral thrombo-inflammation in acute ischemia/reperfusion injury [J]. *EBioMedicine*, 2022, 84: 104275.

[18] 施罗炯, 孙静. 血栓-炎症因子水平与老年急性脑梗死患者静脉溶栓预后的关系探讨 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40 (12): 1101 - 1107.

[19] Zhao N, Zhu X, Xie L, et al. The combination of citicoline and nicotinamide mononucleotide induces neurite outgrowth and mitigates vascular cognitive impairment via SIRT1/CREB pathway [J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2023, 43 (8): 4261 - 4277.

(收稿日期: 2024 - 07 - 18

修回日期: 2024 - 09 - 08)