

丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗老年急性脑梗死的临床疗效及其对血浆巯基丙酮酸硫基转移酶、 β 淀粉样蛋白 42 水平的影响研究

郑颖炜

【摘要】 目的 观察丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗老年急性脑梗死 (ACI) 的临床疗效, 并探讨其对血浆巯基丙酮酸硫基转移酶 (3-MST)、 β 淀粉样蛋白 42 ($A\beta_{42}$) 水平的影响。方法 选取 2014 年 9 月—2016 年 1 月马鞍山市人民医院神经内科收治的老年 ACI 患者 116 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 58 例。在常规治疗基础上, 对照组患者给予双联抗血小板 (阿司匹林肠溶片 + 硫酸氢氯吡格雷片) 治疗, 观察组患者在对照组基础上给予丁苯酞序贯疗法; 两组患者均连续治疗 4 周。比较两组患者临床疗效, 治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、血小板表面活化因子 [包括血小板 P 选择素 (CD62P) 和血小板激活复合物 1 (PAC-1)] 阳性率及血浆 3-MST、 $A\beta_{42}$ 水平, 并记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 CD62P、PAC-1 阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 CD62P、PAC-1 阳性率低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血浆 3-MST 和 $A\beta_{42}$ 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血浆 3-MST 水平高于对照组, 血浆 $A\beta_{42}$ 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未发生严重不良反应。**结论** 丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗老年 ACI 的临床疗效确切, 可有效抑制血小板聚集及血栓形成, 提高血浆 3-MST 水平, 降低血浆 $A\beta_{42}$ 水平, 有利于改善患者神经功能, 且安全性较高。

【关键词】 脑梗死; 老年人; 丁苯酞; 阿司匹林肠溶片; 硫酸氢氯吡格雷; 序贯疗法; 治疗结果; 巯基丙酮酸硫基转移酶; β 淀粉样蛋白 42

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.008

郑颖炜. 丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗老年急性脑梗死的临床疗效及其对血浆巯基丙酮酸硫基转移酶、 β 淀粉样蛋白 42 水平的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (9): 33-36, 46. [www.syxnf.net]

ZHENG Y W. Clinical effect of butyphthalide sequential therapy combined with dual anti-platelet therapy in treating elderly patients with acute cerebral infarction and the impact on plasma levels of 3-MST and $A\beta_{42}$ [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (9): 33-36, 46.

Clinical Effect of Butyphthalide Sequential Therapy Combined with Dual Anti-platelet Therapy in Treating Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction and the Impact on Plasma Levels of 3-MST and $A\beta_{42}$ ZHENG Ying-wei

Department of Neurology, the People's Hospital of Maanshan, Maanshan 243000, China

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of butyphthalide sequential therapy combined with dual anti-platelet therapy in treating elderly patients with acute cerebral infarction, to investigate the impact on plasma levels of 3-MST and $A\beta_{42}$. **Methods** From September 2014 to January 2016, a total of 116 elderly patients with acute cerebral infarction were selected in the Department of Neurology, the People's Hospital of Maanshan, and they were divided into control group and observation group, each of 58 cases. Based on conventional treatment, patients of control group received dual anti-platelet therapy (aspirin enteric-coated tablets combined with clopidogrel hydrogen sulfate), while patients of observation group received butyphthalide sequential therapy combined with dual anti-platelet therapy; both groups continuously treated for 4 weeks. Clinical effect, NIHSS score, positive rate of platelet surface activation factors (including CD62P and PAC-1), plasma levels of 3-MST and $A\beta_{42}$ before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was recorded during the treatment. **Results** Clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of NIHSS score was found between the two groups before

treatment ($P > 0.05$), while NIHSS score of observation group was statistically significantly lower than that of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of positive rate of CD62P or PAC-1 was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while positive rates of CD62P and PAC-1 of observation group were statistically significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of plasma level of 3-MST or $A\beta_{42}$ was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, plasma 3-MST level of observation group was statistically significantly higher than that of control group, while plasma $A\beta_{42}$ level of observation group was statistically significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). No one the two groups occurred any severe adverse reactions during the treatment.

Conclusion Butyphthalide sequential therapy combined with dual anti-platelet therapy has certain clinical effect in treating elderly patients with acute cerebral infarction, can effectively inhibit the platelet aggregation and thrombosis, improve the plasma 3-MST level and reduce the plasma $A\beta_{42}$ level, is helpful to improve the neurological function, with relatively high safety.

【Key words】 Brain infarction; Aged; Butylphthalide; Aspirin enteric-coated tablets; Clopidogrel hydrogen sulfate; Sequential therapy; Treatment outcome; 3-mercaptopyrivate sulfurtransferase; β -amyloid protein 42

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是指脑动脉管腔狭窄或闭塞导致脑部血液供应障碍而造成的脑组织缺血缺氧性坏死及神经功能损伤, 老年人高发, 具有致死率、致残率均较高等特点。目前, 溶栓和抗血小板聚集是临床治疗 ACI 患者的常用方法, 而促进患者神经功能恢复是治疗 ACI 的重点之一。阿司匹林联合氯吡格雷是 ACI 患者标准双联抗血小板治疗方案, 丁苯酞是《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[1] 推荐的 ACI 治疗药物。

既往研究表明, 血小板 P 选择素 (CD62P) 和血小板激活复合物 1 (PAC-1) 均是重要的血小板活化因子, 在血小板凝集及血栓形成过程中发挥着重要作用^[2]。近年研究表明, 硫化氢能在脑组织缺血缺氧时发挥改善神经元等作用, 有利于减轻脑组织缺血再灌注损伤, 而巯基丙酮酸硫基转移酶 (3-MST) 是神经系统产生硫化氢的主要酶, 其血浆水平与脑组织损伤程度相关^[3]; β 淀粉样蛋白 42 ($A\beta_{42}$) 是老年斑的主要成分, 大脑缺血缺氧会影响 $A\beta_{42}$, 其血浆水平与神经损伤程度密切相关^[4]。本研究旨在观察丁苯酞注射液联合双联抗血小板治疗老年 ACI 的临床疗效, 并探讨其对血浆 3-MST、 $A\beta_{42}$ 水平的影响, 以期为临床有效治疗 ACI 提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 > 60 岁; (2) 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分为 5 ~ 25 分; (3) 发病至入院时间为 6 ~ 72 h。排除标准: (1) 合并严重心脏疾病、肝肾功能不全者; (2) 合并恶性肿瘤、血液系统疾病者; (3) 存在精神异常、意识障碍者; (4) 对本研究所用药物过敏者。

1.2 一般资料 选取 2014 年 9 月—2016 年 1 月马鞍山市人民医院神经内科收治的老年 ACI 患者 116 例, 均符合《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[5] 中的 ACI 诊断标准, 并经影像学检查确诊。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组, 每

组 58 例。对照组中男 37 例, 女 21 例; 年龄 61 ~ 78 岁, 平均年龄 (67.2 ± 1.3) 岁; 发病至入院时间 6 ~ 72 h, 平均发病至入院时间 (24.5 ± 4.1) h。观察组中男 35 例, 女 23 例; 年龄 62 ~ 80 岁, 平均年龄 (67.6 ± 1.2) 岁; 发病至入院时间 6 ~ 72 h, 平均发病至入院时间 (25.7 ± 4.8) h。两组患者性别 ($\chi^2 = 0.150$)、年龄 ($t = 1.722$)、发病至入院时间 ($t = 1.448$) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经马鞍山市人民医院医学伦理委员会审核批准, 患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 两组患者入院后均给予常规治疗, 包括口服阿托伐他汀 20 mg/d 等。对照组患者在常规治疗基础上给予双联抗血小板治疗: 阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司生产, 国药准字 J20130078) 200 mg/次, 1 次/d, 口服; 硫酸氢氯吡格雷片 [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司生产, 国药准字 J20130083] 75 mg/次, 1 次/d, 口服。观察组患者在对照组基础上给予丁苯酞注射液 (石药集团恩必普药业有限公司生产, 国药准字 H20100041) 100 ml/次, 2 次/d, 静脉滴注; 2 周后改为丁苯酞胶囊 (石药集团恩必普药业有限公司生产, 国药准字 H20050299) 0.2 g/次, 3 次/d, 口服。两组患者均连续治疗 4 周。

1.4 观察指标 (1) 临床疗效。临床疗效判定标准: 治愈: $90\% \leq \text{NIHSS 评分下降} \leq 100\%$; 显效: $46\% \leq \text{NIHSS 评分下降} < 90\%$; 有效: $18\% \leq \text{NIHSS 评分下降} < 46\%$; 无效: $\text{NIHSS 评分下降} < 18\%$ ^[6]。(2) 采用 NIHSS 评分评估两组患者治疗前后神经功能缺损程度, 评分越高表明神经功能缺损程度越重^[7]。(3) 分别于治疗前后采用抗凝管抽取两组患者清晨空腹外周静脉血 5 ml, 分别加入 PAC-1-FITC、CD62P-PE、CD61-PerCP 共 3 种血小板表面特异性标记抗体, 室温孵育 20 min, 加入 1 ml 固定液, 2 ~ 6 °C 遮光静置 30 min, 采用贝克曼库尔特 EPICS® ALTRA™ 流式细胞仪检测 CD62P 和 PAC-1

阳性率。(4) 分别于治疗前后抽取两组患者清晨空腹外周静脉血 5 ml, 加入肝素钠抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min, 收集血浆并置于 -80 °C 环境下保存待测; 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA)、普朗 DNM-9602G 酶标仪检测血浆 3-MST、Aβ₄₂ 水平; 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。(5) 记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以相对数表示, 采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u = 2.769, P < 0.05$, 见表 1)。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	治愈	显效	有效	无效
对照组	58	4 (6.9)	19 (32.8)	21 (36.2)	14 (24.1)
观察组	58	9 (15.5)	27 (46.6)	17 (29.3)	5 (8.6)

2.2 NIHSS 评分 治疗前两组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 NIHSS 评分均低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of NIHSS score between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	58	12.3 ± 1.6	6.0 ± 2.4	16.634	<0.001
观察组	58	11.8 ± 1.4	4.1 ± 1.7	26.628	<0.001
<i>t</i> 值		1.791	4.920		
<i>P</i> 值		0.076	<0.001		

2.3 血小板活化因子阳性率 治疗前两组患者 CD62P、PAC-1 阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 CD62P、PAC-1 阳性率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 CD62P、PAC-1 阳性率均低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 血浆 3-MST 和 Aβ₄₂ 水平 治疗前两组患者血浆 3-MST 和 Aβ₄₂ 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血浆 3-MST 水平高于对照组, 血浆 Aβ₄₂ 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后血浆 3-MST 水平均高于治疗前, 血浆 Aβ₄₂ 水平均低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.5 不良反应 两组患者治疗期间均未发生严重不良反应。

Table 3 Comparison of CD62P and PAC-1 positive rate between the two groups before and after treatment

组别	例数	CD62P 阳性率				PAC-1 阳性率			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	58	37.15 ± 6.24	27.26 ± 4.17	10.036	<0.001	19.62 ± 3.84	12.05 ± 2.91	11.966	<0.001
观察组	58	36.90 ± 5.35	18.04 ± 3.66	22.158	<0.001	20.14 ± 3.76	7.26 ± 2.38	22.043	<0.001
<i>t</i> 值		0.232	12.655			0.737	8.198		
<i>P</i> 值		0.817	<0.001			0.463	<0.001		

注: CD62P = 血小板 P 选择素, PAC-1 = 血小板激活复合物 1

表 4 两组患者治疗前后血浆 3-MST 和 Aβ₄₂ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of plasma levels of 3-MST and Aβ₄₂ between the two groups before and after treatment

组别	例数	3-MST (μg/L)				Aβ ₄₂ (ng/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	58	1.65 ± 0.21	3.05 ± 0.36	25.582	<0.001	59.72 ± 5.14	42.51 ± 4.83	18.583	<0.001
观察组	58	1.70 ± 0.23	4.46 ± 0.18	71.970	<0.001	60.40 ± 5.26	30.65 ± 3.64	35.420	<0.001
<i>t</i> 值		1.223	26.679			0.704	14.934		
<i>P</i> 值		0.224	<0.001			0.483	<0.001		

注: 3-MST = 巯基丙酮酸硫基转移酶, Aβ₄₂ = β 淀粉样蛋白 42

3 讨论

ACI 患者由于脑缺血再灌注损伤而导致中枢神经系统神经元严重损伤, 尽早恢复大脑血液供应及神经功能是治疗 ACI 的关键, 以抗凝、溶栓和保护神经功能为主, 但 ACI 患者最佳溶栓时间窗为发病 24 h 内, 多数患者就诊时已错过最佳溶栓时间窗, 需采用抗血小板聚集治疗^[8]。

阿司匹林和氯吡格雷均是临床常用的抗血小板聚集药物, 但两者作用机制有所不同: 阿司匹林能有效抑制血小板环氧合酶活性并降低血栓素浓度, 但对大面积脑梗死患者血小板聚集抑制效果不佳; 氯吡格雷不仅可调控血小板聚集, 还可抑制凝血酶原活性, 阻断二磷酸腺苷诱导的血栓形成过程。研究表明, 双联抗血小板治疗具有协同作用, 可有效提高抗凝效果^[9], 阿司匹林肠溶片 + 硫酸氢氯吡格雷片治疗早期 ACI 的临床疗效优于单一用药^[10]。

丁苯酞的主要有效成分为 dl-3-正丁基苯酚, 其结构与左旋芹菜甲素相同, 具有抑制血小板活性等作用, 并可通过抑制胞质型磷脂酶介导的血栓素合成而抑制血栓形成, 还可通过清除自由基、抑制炎症反应而保护线粒体功能, 有利于重建脑缺血区微循环、改善脑灌注、减轻脑水肿及神经功能损伤^[11]。序贯疗法是指根据患者情况选择合适时机采用不同的治疗方法, 包括采用不同药物或不同给药方式。早期 ACI 患者病情较为危急, 丁苯酞静脉给药能迅速缓解患者病情, 治疗 2 周后患者病情稳定后改为丁苯酞口服即能满足患者需求, 方便患者出院后在家继续治疗^[12-13]。

CD62P 主要存在于血小板胞质颗粒内, 主要由血小板颗粒膜与质膜融合产生, 是血小板活化过程的重要标志物; PAC-1 是糖蛋白 II b/III a 复合物的纤维蛋白原受体, 在血小板聚集过程中发挥着重要作用^[14]。近年研究证实, 硫化氢对大脑缺血再灌注损伤所致神经元损伤具有一定的保护作用, 其能通过抗氧化、清除自由基、抗炎、松弛血管平滑肌等多种途径而改善神经元缺血、缺氧状态^[15]; 3-MST 是神经系统产生硫化氢的主要酶, 其水平与硫化氢含量呈正相关^[16]。Aβ₄₂ 是淀粉前体蛋白在缺血、缺氧情况下通过 β 途径代谢产生的代谢物, 如未被及时清除则其会在脑血管内沉积, 进而诱发细胞凋亡、氧化应激反应, 导致线粒体损伤、能量代谢障碍及神经毒性作用等^[17]。既往研究表明, ACI 患者血浆 Aβ₄₂ 水平高于健康人群, 且存在长期慢性缺血低灌注状态患者血液 Aβ₄₂ 水平明显升高^[18-19]。

本研究结果显示, 观察组患者临床疗效优于对照组, 治疗后观察组患者 NIHSS 评分及 CD62P、PAC-1 阳

性率低于对照组, 表明丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗老年 ACI 的临床疗效确切, 可有效抑制血小板聚集及血栓形成, 减轻神经功能缺损程度。本研究结果还显示, 治疗后观察组患者血浆 3-MST 水平高于对照组, 血浆 Aβ₄₂ 水平低于对照组, 提示丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗可有效提高老年 ACI 患者体内硫化氢含量, 降低患者体内 Aβ₄₂ 含量, 进而发挥神经保护作用并减轻神经毒性作用, 与既往研究结果一致^[20], 分析其作用机制可能是: 丁苯酞通过清除氧自由基、抑制炎症反应及神经元凋亡而上调 3-MST 的表达, 下调 Aβ₄₂ 的表达, 但具体作用机制尚需进一步研究证实。此外, 两组患者治疗期间均未发生严重不良反应, 提示丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗老年 ACI 的安全性较高。

综上所述, 丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗老年 ACI 的临床疗效确切, 可有效抑制血小板聚集及血栓形成, 提高血浆 3-MST 水平, 降低血浆 Aβ₄₂ 水平, 有利于改善患者神经功能, 且安全性较高, 值得临床推广应用。但本研究样本量较小、观察时间较短, 结果结论及丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗对老年 ACI 患者的远期疗效等仍需进一步研究证实。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006 - 7876. 2015. 04. 002.
- [2] 王玲. 急性脑梗死患者不同病情程度与血清中 PAC-1 和 CD62p 的不同表达分析 [J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38 (6): 638 - 640.
- [3] 柯莉, 高丹, 陈秋霞, 等. 急性脑梗死患者血浆巯基丙酮酸转氨酶及 β-淀粉样蛋白 42 的水平及其临床意义 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38 (7): 743 - 746. DOI: 10. 16016/j. 1000 - 5404. 201508151.
- [4] 杨轶楠, 苏玉萍, 刘洪雁, 等. 急性脑梗死患者血浆 β 淀粉样蛋白的水平及意义 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21 (5): 350 - 352. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006 - 351X. 2013. 05. 009.
- [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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (4): 258 - 273. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006 - 7876. 2015. 04. 003.
- [6] 俞小梅, 王喜丰, 张静, 等. 丁苯酞注射液及丁苯酞胶囊治疗急性脑梗死患者的临床疗效对比 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32 (17): 2921 - 2924. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006 - 5725. 2016. 17. 041.
- [7] 刘颖丽, 杨立彬, 张舒石, 等. 丁苯酞注射液治疗老年急性脑梗死患者的疗效及其对脑血流动力和脑血管储备能力的影响 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2017, 43 (2): 344 - 348.