

# 丁苯酞氯化钠注射液联合尿激酶治疗急性缺血性卒中疗效观察

牛慧艳 张占强 王海 王新

**【摘要】** 共 60 例急性缺血性卒中患者,分别接受丁苯酞氯化钠注射液联合尿激酶治疗(30 例)或单纯尿激酶溶栓治疗(30 例),于治疗第 1、5、15、30 和 90 天时采用美国国立卫生研究院卒中量表和 Barthel 指数评价神经功能改善程度和疗效,同时观察药物不良反应。结果显示,治疗后两组患者各观察时间点神经功能均不同程度提高( $P = 0.020$ )。联合治疗组患者治疗显效率为 36.67% (11/30)、总有效率为 93.33% (28/30),对照组显效率为 10% (3/30)、总有效率为 56.67% (17/30),组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.195, P = 0.004$ );两组患者药物不良反应发生率差异无统计学意义( $P = 0.572$ )。提示丁苯酞氯化钠注射液联合尿激酶治疗急性缺血性卒中疗效更佳。

**【关键词】** 卒中; 苯丙酮类; 尿纤溶酶原激活物

## An observation study on the curative effect of butylphthalide sodium chloride combined with urokinase in the treatment of acute ischemic stroke

NIU Hui-yan, ZHANG Zhan-qiang, WANG Hai, WANG Xin

Department of Neurology, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei, China

Corresponding author: ZHANG Zhan-qiang (Email: 20530151@qq.com)

**【Abstract】** This paper aims to observe the therapeutic effect of butylphthalide sodium chloride injection combined with urokinase in the treatment of acute ischemic stroke. A total of 60 patients with acute ischemic stroke were randomly divided into 2 groups: combined treatment group (butylphthalide sodium chloride injection + urokinase,  $N = 30$ ) and control group (urokinase only,  $N = 30$ ). National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and Barthel Index (BI) were used to evaluate the improvement of neurological function and curative effect. Adverse reactions were also observed. As results, the markedly effective rate was 36.67% (11/30) and the total efficiency rate was 93.33% (28/30) in combined treatment group, while they were 10% (3/30) and 56.67% (17/30) in control group. There was significant difference between 2 groups ( $\chi^2 = 13.195, P = 0.004$ ). Besides, the neurological function of patients in 2 groups elevated to different degrees at each time point after treatment ( $P = 0.020$ ). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between 2 groups ( $P = 0.572$ ). The results indicated that the curative effect of butylphthalide sodium chloride injection combined with urokinase in the treatment of acute ischemic stroke is better than that of urokinase.

**【Key words】** Stroke; Propiophenones; Urinary plasminogen activator

This study was supported by National Science and Technology Foundation during the "12th Five-Year Plan Period" (No. 2011BAI08B03).

缺血性卒中病死率和病残率高、病因复杂,各种治疗方法效果均不甚理想。在本研究中,我们采用丁苯酞氯化钠注射液联合尿激酶治疗急性缺血

性卒中,并与单纯尿激酶治疗进行疗效对比,以为缺血性脑血管病的治疗提供一些参考。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 病例选择 (1)符合 1995 年第四届全国脑血管病学术会议制定的缺血性卒中诊断标准。(2)年龄 40 ~ 75 岁。(3)发病至入院时间为 0.50 ~ 4.50 h。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.013

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(项目编号:2011BAI08B03)

作者单位:072750 河北省涿州市医院神经内科

通讯作者:张占强 (Email: 20530151@qq.com)

(4) 经影像学检查排除出血性脑血管病。(5) 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 > 4 分。(6) 入院后实验室检查血小板计数和凝血功能试验于正常值范围。(7) 既往神经功能缺损不影响神经功能评分。(8) 排除近期手术史, 以及消化性溃疡并出血、血液系统疾病、严重感染、肿瘤、高热、心肝肺肾功能障碍和出血倾向。

2. 一般资料 选择 2009 年 10 月–2013 年 10 月在河北省涿州市医院神经内科住院治疗的急性缺血性卒中患者共 60 例, 随机两人为一小组, 共分为 30 个小组, 选择单数小组第 1 例和双数小组第 2 例为一组, 其余为另一组, 即丁苯酞氯化钠注射液联合尿激酶治疗组(联合治疗组)和单纯尿激酶治疗组(对照组)。(1) 联合治疗组: 30 例患者, 男性 18 例, 女性 12 例; 年龄 40~75 岁, 平均(62.60 ± 8.59) 岁; NIHSS 评分 4~21 分, 平均(12.33 ± 3.87) 分。前循环梗死 25 例、后循环梗死 5 例, 既往腔隙性梗死 5 例、糖尿病 6 例、高血压 24 例。(2) 对照组: 30 例患者, 男性 16 例, 女性 14 例; 年龄 41~73 岁, 平均(61.91 ± 9.46) 岁; NIHSS 评分为 4~21 分, 平均为(11.67 ± 4.37) 分。前循环梗死 26 例、后循环梗死 4 例, 既往腔隙性梗死 6 例、糖尿病 4 例、高血压 25 例。两组患者性别、年龄、基础疾病、卒中类型和 NIHSS 评分比较, 组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 1), 具有可比性。

## 二、治疗方法

1. 给药方式 两组患者入院后均行控制血压、降糖、调脂稳定粥样硬化斑块、改善血液循环和脑代谢等治疗, 24 h 后予以阿司匹林(1000 mg/d)口服抗血小板聚集治疗。联合治疗组患者于发病 4.50 h 内予以尿激酶  $1.50 \times 10^6$  U 和丁苯酞氯化钠注射液 25 mg 加入 250 ml 生理盐水中静脉滴注, 2 次/d(间隔 6 h), 连续治疗 14 d。对照组患者于发病 4.50 h 内予以尿激酶  $1.50 \times 10^6$  U 加入 250 ml 生理盐水中静脉滴注。

2. 观察指标及疗效评价 (1) 观察指标: 分别于治疗前和治疗第 1、5、15、30 和 90 天时观察两组患者凝血功能、血常规、肝肾功能变化, 以及治疗期间药物不良反应。(2) 疗效评价: 于治疗第 1、5、15、30 和 90 天时, 采用 NIHSS 评分和 Barthel 指数(BI)进行疗效评价。显效, 神经功能缺损评分减少 > 90%~100%; 有效, 评分减少 > 18%~90%; 无效, 评分减少或增加 ≤ 18%; 加重, 评分增加 > 18%。计算治疗总

表 1 联合治疗组与对照组患者一般资料的比较\*

Table 1. Comparison of general data of patients in 2 groups\*

Item	Control (N = 30)	Combination (N = 30)	$\chi^2$ or $t$ value	$P$ value
Sex case (%)			0.271	0.602
Male	16 (53.33)	18 (60.00)		
Female	14 (46.67)	12 (40.00)		
Age ( $\bar{x} \pm s$ , year)	61.91 ± 9.46	62.60 ± 8.59	0.286	0.776
Lacunar cerebral infarction case (%)	6 (20.00)	5 (16.67)	0.111	0.739
Diabetes case (%)	4 (13.33)	6 (20.00)	0.480	0.488
Hypertension case (%)	25 (83.33)	24 (80.00)	0.111	0.739
Anterior circulation infarction case (%)	26 (86.67)	25 (83.33)	0.480	0.488
Posterior circulation infarction case (%)	4 (13.33)	5 (16.67)	0.577	0.448
NIHSS ( $\bar{x} \pm s$ , score)	11.67 ± 4.37	12.33 ± 3.87	-0.626	0.534

\* $t$  test for comparison of age and NIHSS,  $\chi^2$  test for comparison of others. NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表

有效率, 总有效率(%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

## 三、统计分析方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据计算与分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用重复测量设计的方差分析, 同一观察时间点的两组间比较行 LSD- $t$  检验; 计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

两组患者治疗前神经功能缺损程度差异无统计学意义( $P = 0.534$ ), 治疗后各观察时间点神经功能均不同程度提高( $P = 0.020$ ); 组间比较以联合治疗组神经功能改善程度优于对照组( $P = 0.001$ ); 不同观察时间点与治疗方法之间存在交互作用( $P = 0.001$ ; 表 2~4)。对两组患者的疗效评价显示, 至治疗第 15 天时病情逐渐稳定, 联合治疗组治疗总有效率为 93.33%(28/30)、对照组 56.67%(17/30), 组间差异具有统计学意义( $P = 0.004$ , 表 5)。治疗第 1 天时, 两组各有 1 例活化部分凝血活酶时间(APTT)和 1 例国际标准化比值(INR)异常; 此外, 联合治疗组尿红细胞阳性 1 例(3.33%), 对照组恶心 1 例(3.33%), 但两组药物不良反应发生率比较, 差异均未达到统计学意义( $P = 0.572$ , 表 6)。

**表 2** 联合治疗组与对照组患者不同观察时间点 NIHSS 评分的比较( $\bar{x} \pm s$ , 评分)

**Table 2.** Comparison of NIHSS score between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Group	N	Before treatment	After treatment				
			1 d	5 d	15 d	30 d	90 d
Control	30	11.67 ± 4.37	8.60 ± 4.10	7.00 ± 4.25	4.23 ± 4.03	4.63 ± 3.59	4.07 ± 2.96
Combination	30	12.33 ± 3.87	6.71 ± 4.28	4.27 ± 3.47	2.77 ± 3.30	2.03 ± 2.95	1.47 ± 2.06

**表 3** 联合治疗组与对照组患者不同观察时间点 NIHSS 评分重复测量设计的方差分析表

**Table 3.** Analysis of variance for repeated measurement design of NIHSS score between 2 groups

Source of variation	SS	df	MS	F value	P value
Group	362.003	1.000	362.003	5.738	0.001
Time	3583.881	2.105	1702.606	197.527	0.020
Group × time	137.614	2.105	65.337	7.585	0.001
Error between groups	3659.488	58.000	63.094		
Error within group	1052.339	122.086	8.620		

**表 4** 联合治疗组与对照组患者同一观察时间点 NIHSS 评分的两两比较

**Table 4.** Comparison of NIHSS score at the same time point between 2 groups

Paired comparison	t value	P value
Before treatment	-0.626	0.534
1 d after treatment	6.616	0.017
5 d after treatment	5.146	0.027
15 d after treatment	8.258	0.006
30 d after treatment	9.463	0.003
90 d after treatment	7.969	0.007

**表 5** 联合治疗组与对照组患者治疗总有效率的比较 例(%)

**Table 5.** Comparison of total efficiency rate between 2 groups case (%)

Group	N	Effective			Ineffective	Worsen
		Markedly effective	Effective	Total*		
Control	30	3 (10.00)	14 (46.67)	17 (56.67)	10 (33.33)	3 (10.00)
Combination	30	11 (36.67)	17 (56.67)	28 (93.33)	2 ( 6.67)	0 ( 0.00)

\* $\chi^2 = 6.667, P = 0.004$

**表 6** 联合治疗组与对照组患者治疗期间药物不良反应发生率的比较\* 例(%)

**Table 6.** Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups\* case (%)

Group	N	Bleeding	APTT elevation	INR elevation	ALT elevation	AST elevation
Control	30	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
Combination	30	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)

  

Group	N	Positive urine erythrocyte	Renal insufficiency	Neusea	Fever	Rash
Control	30	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
Combination	30	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

\* $\chi^2 = 2.000, P = 0.572$ 。APTT, activated partial thromboplastin time, 活化部分凝血活酶时间; INR, international normalized ratio, 国际标准化比值; ALT, alanine aminotransferase, 丙氨酸转氨酶; AST, aspartate aminotransferase, 天冬氨酸转氨酶

## 讨 论

缺血性卒中是中老年人高病残率、高病死率疾病,给家庭和社会生活带来沉重负担,静脉溶栓是治疗急性缺血性卒中的有效方法<sup>[1]</sup>,目前的主要治疗措施是血管再通<sup>[2]</sup>,血管再通是急性缺血性卒中早期治疗的关键,否则任何药物都难以发挥治疗作用<sup>[3]</sup>。丁苯酞最早由南方水芹菜籽中提取后经人工化学合成,经动物实验和符合国际规范的大样本临

床试验发现其对急性缺血性卒中中具有独特而明显的治疗作用<sup>[4]</sup>。有研究显示,丁苯酞可以通过细胞外信号调节激酶(ERK)通路促进血管新生。丁苯酞可对缺血性脑损伤的多个病理环节进行阻断,避免低氧、低糖情况下神经细胞损伤,有效提高前列环素和脑血管内皮细胞一氧化氮(NO)水平,阻止谷氨酸释放,干扰花生四烯酸代谢,对花生四烯酸及其代谢产物介导的多个病理过程进行选择性地阻断,清除氧自由基,防止血小板聚集,提高抗氧化酶活性,

防止出现炎症反应,增加缺血区域血供<sup>[5-6]</sup>。丁苯酞还能够显著改善颈内动脉颅内段重度狭窄患者的血管反应性<sup>[7]</sup>,提示其具有促进侧支循环新生的作用。目前,尿激酶溶栓治疗已在基层医院广泛开展,但部分患者预后并不理想,我们对丁苯酞氯化钠注射液联合尿激酶治疗急性缺血性卒中患者的疗效进行观察,结果显示:联合治疗组疗效优于对照组,且不增加药物不良反应发生率;神经功能缺损程度评价,联合治疗组显效率 36.67% (11/30)、总有效率 93.33% (28/30),对照组显效率 10% (3/30)、总有效率 56.67% (17/30),差异具有统计学意义;日常生活活动能力评价,联合治疗组总有效率优于对照组,且病情稳定后长期预后获益更多。缺血性半暗带的局部脑血流量仍处于离子泵功能衰竭阈值之上,虽然神经功能缺损或基本丧失,但神经元仍然存活,此时如果能够及时恢复缺血区域之血供,大部分神经元仍可避免缺血性坏死<sup>[8-9]</sup>。综上所述,急性缺血性卒中患者在溶栓治疗“时间窗”内早期联合丁苯酞注射液获益更多。

#### 参 考 文 献

- [1] Zhang CH, Zhang PL, Chen Y, Li CH, Wang YX. Investigation of the causes of clinical symptom aggravation in process of intravenous thrombolysis with alteplase. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:297-301.[张辰昊, 张佩兰, 陈岩, 李晨华, 王育新. 阿替普酶静脉溶栓过程中栓子溶解导致临床症状加重原因探讨. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:297-301.]
- [2] Du J, Zhao HR. Cerebral collateral circulation and cerebral ischemic stroke. Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2012, 20:701-705.[杜鹃, 赵红如. 脑侧支循环与缺血性卒中. 中风与神经疾病杂志, 2012, 20:701-705.]
- [3] Zhang PL, Zhang CH, Chen Y, Li CH, Wang YX. Intravenous

thrombolysis with alteplase clinical research on the treatment of acute ischemic stroke. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:291-296.[张佩兰, 张辰昊, 陈岩, 李晨华, 王育新. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中临床研究. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:291-296.]

- [4] Xie Y, Jin SH, Zhou GP, Li D, Ren ZH. The randomized study on dl-3-butylphthalide in acute mild or moderate ischemic stroke. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2006, 6:178-181.[谢瑛, 靳守华, 周国平, 李丹, 任志宏. dl-3-正丁基苯酞软胶囊治疗轻中度急性缺血性脑卒中的开放临床研究. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:178-181.]
- [5] Liu XC. The diagnostic value of CT scan on acute cerebral infarction. Zhongguo Yi Yao Zhi Nan, 2012, 10:1275.[刘希纯. CT扫描对急性脑梗死的诊断价值. 中国医药指南, 2012, 10:1275.]
- [6] Chang JY, Yan JX. Brain natriuretic peptide (Pro-BNP) in patients with cerebral infarction with atrial fibrillation predictive value of risk. Zhongguo She Qu Yi Shi (Yi Xue Zhuan Ye), 2011, 13:725.[畅君毅, 闫吉霞. 前脑利钠肽(Pro-BNP)对心房颤动患者脑梗死危险性的预测价值. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13:725.]
- [7] Li M, Sun W, Lian XG, Liu CL, Liu XF. Butylphthalide improves cerebrovascular reactivity in patients with severe intracranial internal carotid artery. Guo Ji Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2011, 19:824-828.[李敏, 孙文, 练学淦, 刘朝来, 刘新峰. 丁苯酞改善重度颈内动脉颅内段狭窄患者的脑血管反应性. 国际脑血管病杂志, 2011, 19:824-828.]
- [8] Zhou C, Zhang PL. Study of transcranial Doppler flow grades of thrombolysis in brain ischemia in patients with acute middle cerebral artery occlusion after alteplase treatment. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:792-796.[周陈, 张佩兰. 经颅多普勒超声对大脑中动脉急性闭塞阿替普酶静脉溶栓血流分级的研究. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:792-796.]
- [9] Zhou C, Zhang PL. Comparative study of transcranial Doppler ultrasonography and magnetic resonance angiography on recanalization of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischemic stroke patients. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:1027-1032.[周陈, 张佩兰. 经颅多普勒超声与磁共振血管造影对急性缺血性卒中阿替普酶静脉溶栓后血管再通的对比研究. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:1027-1032.]

(收稿日期:2014-07-16)

· 读者·作者·编者·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每帧图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图(表)内容均采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 $t$ 值、 $P$ 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部(xdsjbbz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小8 cm×6 cm,分辨率300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。