

丁苯酞对缺血性卒中患者血清尿酸水平影响及临床疗效观察

卢丹丹 魏书艳 万莉 王京 侯岚 芦雪峥 张唯 王佩

【摘要】 目的 探讨丁苯酞对缺血性卒中患者血清尿酸水平的影响。方法 共 160 例缺血性卒中患者随机予丁苯酞 25 mg(2 次/d)或常规治疗,尿酸酶法检测血清尿酸水平、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能缺损程度。结果 与治疗第 1 天相比,治疗第 14 天时丁苯酞组患者血清尿酸水平降低($P=0.003$),NIHSS 评分降低($P=0.000$);治疗第 14 天时,丁苯酞组患者血清尿酸水平高于对照组($P=0.029$),NIHSS 评分低于对照组($P=0.000$)。Pearson 相关分析显示,血清尿酸水平与 NIHSS 评分呈负相关($r=-0.288, P=0.009$)。结论 丁苯酞具有改善缺血性卒中患者神经功能之作用,其机制可能与抵御机体抗氧化物质水平的降低有关。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 苯呋喃类; 尿酸

Effect of butylphthalide on the serum uric acid and clinical outcomes of patients with ischemic stroke

LU Dan-dan, WEI Shu-yan, WAN Li, WANG Jing, HOU Lan, LU Xue-zheng, ZHANG Wei, WANG Pei
Department of Neurology, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China
Corresponding author: WANG Pei (Email: w_z_h_01@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of butylphthalide on the serum uric acid level and clinical outcomes of patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 160 patients with ischemic stroke were randomly divided into 2 groups: treatment group and control group. Patients in treatment group were given butylphthalide injection with the dosage of 25 mg twice a day, and those in control group were given conventional treatment. Uricase method was used to detect the serum uric acid level, and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate neurological functional defect. **Results** After 14-day treatment, serum uric acid level in treatment group was significantly decreased ($P=0.003$), and NIHSS score was significantly reduced ($P=0.000$); comparing with control group, the level of serum uric acid was significantly higher ($P=0.029$), while NIHSS score was significantly lower ($P=0.000$). Pearson correlation analysis showed the level of serum uric acid was negatively correlated with NIHSS score ($r=-0.288, P=0.009$). **Conclusions** Butylphthalide injection can promote the recovery of neurological function in patients with ischemic stroke, which may be related to decreasing the resistance to antioxidants.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Benzofurans; Uric acid

缺血性卒中系指由于脑组织血液供应障碍,缺氧、缺血引起的局灶性脑组织缺血性坏死或软化,其患病率占全部脑卒中的 60%~80%^[1]。根据流行病学资料,脑卒中目前是我国高病残率和高病死率的主要疾病,严重威胁国民健康与生活质量,因此,最大程度地恢复脑卒中患者神经功能业已成为临

床研究和治疗的重点。高尿酸血症不仅可以导致痛风,甚至可以作为危险因素而诱发脑血管病^[2-3]。但尿酸作为体内天然抗氧化剂,具有清除自由基、降低氧化应激反应的作用。有研究显示,缺血性卒中初期高尿酸水平与良好预后相关^[4]。丁苯酞是临床应用较为广泛的治疗缺血性卒中的药物之一,其保护线粒体、促进侧支循环的作用已经大量临床研究证实,但对其通过何种途径改善患者神经功能,以及血清尿酸表达变化与缺血性卒中之间的关系尚未阐明。本研究旨在观察丁苯酞对缺血性卒中

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.09.014

作者单位:071000 河北省保定市第一中心医院神经内科

通讯作者:王佩(Email:w_z_h_01@163.com)

患者血清尿酸水平的影响及其改善神经功能的药理学机制,以期为该药治疗缺血性卒中提供新的临床依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1)缺血性卒中诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5]。(2)年龄 25~75 岁。(3)发病时间 < 48 h。(4)首次发病并经头部 CT 或 MRI 检查排除陈旧性梗死灶。(5)未曾接受溶栓治疗。(6)入院前未曾接受营养神经、清除自由基治疗。(7)凡存在以下情况者不属于本研究范畴:发病前任何原因导致的生活不能自理者;伴痴呆、记忆功能障碍或昏迷等无法配合试验者;合并严重肝肾功能障碍者;既往有痛风史或其他风湿免疫系统疾病病史、间断性痛风发作或服用药物者;入院后经头部 CT 或 MRI 检查证实为复发性缺血性卒中或出血性卒中者。(8)本研究经河北省保定市第一中心医院审核批准,所有患者或其家属对研究内容知情并签署知情同意书。

2. 分组 选择 2013 年 1 月-2014 年 4 月在河北省保定市第一中心医院神经内科住院治疗的缺血性卒中患者 160 例,采用随机数字表法按入组顺序编号随机分为两组,单数者为丁苯酞治疗组(丁苯酞组)、双数者为对照组,每组 80 例患者。研究期间丁苯酞组失访 3 例(病情加重需外科手术治疗 1 例、病情加重放弃治疗 2 例)、对照组失访 4 例(病情加重需外科手术治疗 1 例、病情加重放弃治疗 1 例、发生出血性转化 2 例)。

二、研究方法

1. 治疗方法 (1)药物来源:丁苯酞氯化钠注射液(规格:100 ml,含丁苯酞 25 mg 和氯化钠 0.90 g)由中国石药集团恩必普药业有限公司提供。(2)基础治疗:两组患者均于入院后予以口服阿司匹林(100 mg/晚)和氯吡格雷(75 mg/晚)抗血小板聚集、静脉滴注依达拉奉 30 mg(2 次/d)清除自由基、静脉滴注中成药血栓通(300 mg/d)改善循环和脑苷肌肽(5 mg/d)营养神经等治疗,同时根据患者病情,针对性地应用稳定血压或控制血糖等药物。(3)给药方法:对照组患者住院期间仅接受基础治疗和生理盐水静脉滴注,连续治疗 2 周;治疗组患者除上述基础治疗外,同时予丁苯酞 25 mg(2 次/d)静脉滴注,连续治疗 2 周。

2. 血清尿酸水平测定 所有患者均于入院后第 1 和 14 天晨起空腹采集卧位肘静脉血 3 ml,室温静置 30 min 后于 HITACHI 7600 型全自动生化分析仪(日本 Hitachi 集团)上采用尿酸酶法检测血清尿酸水平[正常参考值:女性 150~360 $\mu\text{mol/L}$ 、男性 202~416 $\mu\text{mol/L}$ (低值标准差 2.79 $\mu\text{mol/L}$ 、高值标准差 5.36 $\mu\text{mol/L}$)]。

3. 神经功能评价 所有患者均于入院后第 1 和 14 天采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能,包括意识、言语、肌力、感觉等内容,总评分 42 分,评分越高、神经功能缺损程度越重,评分 < 3 分为神经功能恢复良好。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验;经 Kolomogorov-Smirnov 检验符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;两组患者血清尿酸水平和 NIHSS 评分的比较采用重复测量设计的方差分析,两两比较行 LSD- t 检验。两组患者血清尿酸水平与 NIHSS 评分降低程度的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

对丁苯酞组和对照组患者性别、年龄、基础疾病、不良生活习惯等社会人口学资料和临床特征进行比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1),均衡可比。经正态性检验,丁苯酞组患者血清尿酸水平和 NIHSS 评分服从正态分布(尿酸: $Z = 1.072, P = 0.200$;NIHSS 评分: $Z = 1.226, P = 0.096$)。与治疗第 1 天相比,治疗第 14 天时丁苯酞组患者血清尿酸水平降低($P = 0.003$),NIHSS 评分亦降低($P = 0.000$,表 2~4);治疗第 14 天时,丁苯酞组患者血清尿酸水平高于对照组($P = 0.029$),NIHSS 评分低于对照组($P = 0.000$;表 2,3,5)。Pearson 相关分析显示,血清尿酸水平与 NIHSS 评分呈负相关($r = -0.288, P = 0.009$),表明血清尿酸水平升高可以减轻神经功能缺损程度,发挥神经保护作用。

讨 论

丁苯酞是人工合成的消旋正丁基苯酞,具有改善急性缺血性卒中患者神经功能的作用。本研究丁苯酞组患者治疗第 14 天时 NIHSS 评分明显下降,

表 1 丁苯酞组与对照组患者社会人口学资料和临床特征的比较**Table 1.** Comparison of social demographic data and clinical characteristics between 2 groups

Item	Control (N = 80)	Treatment (N = 80)	χ^2 or <i>t</i> value	<i>P</i> value
Sex [case (%)]			0.681	0.409
Male	49 (61.25)	54 (67.50)		
Female	31 (38.75)	26 (32.50)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	63.10 \pm 10.19	58.90 \pm 9.76	1.883	0.063
Hypertension [case (%)]	42 (52.50)	47 (58.75)	0.633	0.426
Diabetes [case (%)]	50 (62.50)	59 (73.75)	2.331	0.127
Coronary heart disease [case (%)]	21 (26.25)	19 (23.75)	0.133	0.715
Smoking [case (%)]	29 (36.25)	31 (38.75)	0.107	0.744
Drinking [case (%)]	36 (45.00)	34 (42.50)	0.102	0.750

Two-independent-sample *t* test for comparison of age and χ^2 test for comparison of others

治疗效果优于对照组。临床试验和动物实验均已证实,丁苯酞可以通过减轻脑水肿、改善微循环、抑制细胞凋亡和自由基产生,以及保护线粒体、提高超氧化物歧化酶(SOD)活性以维持线粒体膜电位、防止活性氧产生、促进侧支循环新生^[6-11],进而促进神经功能恢复。缺血性卒中表现出一系列病理和生理变化,此过程相当复杂,不仅包括缺血区神经细胞坏死,还包括缺血半暗带区氧化应激产生大量自由基,使神经组织内氧化和抗氧化机制失衡,自由基生成过量,超过神经组织对自由基的清除能力,从而造成神经损伤。氧化应激反应还可以抑制缺血区三级侧支循环形成,抑制新生血管形成,从而导致神经功能障碍加重。缺血性卒中后及时恢复缺血半暗带区血液供应、降低氧化应激反应程度以保护神经元不受损害,是避免急性期病情进展、促进神经功能恢复的关键。因此,缺血性卒中患者发病后及时予以丁苯酞治疗可以减少体内抗氧化物质的消耗,维持总抗氧化能力,从而有利于神经功能恢复。

众所周知,高尿酸血症可以导致高血压、糖耐量异常、动脉粥样硬化等病变,甚至增加心脑血管病死率^[2-3,12];与此同时,尿酸亦是体内作用较强的抗氧化物质,可以清除体内约2/3的自由基,脑组织发生缺氧缺血时黄嘌呤脱氢酶(XD)转化为黄嘌呤氧化酶(XO)的过程可产生大量自由基和过氧化氢(H₂O₂)等活性氧,而黄嘌呤氧化酶则在体内进一步分解代谢为尿酸^[13]。因此,在氧化应激反应过程

中,尿酸伴随自由基的产生而增加,成为可循环再生的抗氧化剂而发挥抗氧化作用,诸如清除自由基、抑制脂质过氧化等。对本研究丁苯酞组患者发病第1和14天时血清尿酸水平的比较可以发现,治疗第14天时缺血性卒中患者血清尿酸水平明显降低,这与缺血-再灌注后黄嘌呤氧化酶生成减少使血清尿酸水平相应降低、体内抗氧化作用被消耗有关。有研究显示,缺血性卒中初期血清尿酸水平较高者临床预后良好,血清尿酸水平每升高1 mg/dl、病情改善率即提高12%^[4],本研究丁苯酞组患者在治疗第14天时血清尿酸水平高于对照组并伴NIHSS评分下降,提示丁苯酞在缺血性卒中发病早期具有抵御尿酸降低作用,使血清尿酸维持在相对高水平,有助于神经功能恢复,与丁苯酞通过降低机体花生四烯酸(AA)水平,提高脑血管内皮一氧化氮(NO)和6-磷酸葡萄糖异构酶(PGI)水平,抑制谷氨酸释放,降低细胞内钙离子浓度,抑制自由基和提高抗氧化酶活性等机制有关。因此笔者认为,丁苯酞的神经保护作用可能与其清除自由基、抵御体内其他抗氧化物质消耗使总抗氧化能力和抗氧化应激反应维持在较高水平有关,提高机体抵御神经组织内自由基等物质所引起的氧化应激损伤能力,从而促进神经功能的恢复。

目前,有关丁苯酞与体内天然抗氧化物质及其对神经功能影响的相关研究鲜见文献报道。本研究以首次发病的缺血性卒中患者为观察对象,探讨丁苯酞注射液对血清尿酸水平和神经功能的影响及其治疗效果,结果显示,丁苯酞可以明显改善缺血性卒中患者神经功能,这一作用可能与血清尿酸水平降低有关。

本研究以首次发作的缺血性卒中患者为研究对象,可以排除既往脑血管病对丁苯酞治疗效果和血清尿酸水平的影响;通过对治疗后第1和14天时血清尿酸水平和神经功能缺损程度的评价,排除单次测量导致的误差,故具有较好的可重复性和可信度。本研究尚存以下不足之处:未对本组患者的缺血类型、血清尿酸表达变化和丁苯酞治疗对患者长期预后的影响进行分析。尚待进一步积累病例,开展更大样本量的临床试验以探讨丁苯酞对不同TOAST分型患者的治疗效果和不同血清尿酸水平对神经功能的影响。另一项不足之处是,未结合丁苯酞对缺血性卒中动物模型,对细胞水平氧化应激反应和自由基变化的影响尚不明确,证据等级尚待

表 2 丁苯酞组与对照组患者治疗第 1 和 14 天时血清尿酸水平和 NIHSS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of serum uric acid and NIHSS on the 1st and 14th day of treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Serum uric acid ($\mu\text{mol/L}$)		NIHSS (score)	
		1 d	14 d	1 d	14 d
Control	80	276.19 \pm 79.49	202.49 \pm 79.10	7.93 \pm 2.38	4.68 \pm 1.93
Treatment	80	290.65 \pm 76.86	236.95 \pm 66.46	7.28 \pm 2.77	2.98 \pm 1.32

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表。The same for tables below

表 3 丁苯酞组与对照组患者治疗第 1 和 14 天时血清尿酸水平和 NIHSS 评分的重复测量设计的方差分析表

Table 3. ANOVA of repeated measurement design of serum uric acid and NIHSS score between 2 groups on the 1st and 14th day of treatment

Source of variation	SS	MS	df	F value	P value
Serum uric acid					
Treatment	47936.736	47936.736	1	4.886	0.029
Time	324475.075	324475.075	1	176.398	0.000
Treatment \times time	7974.021	7974.021	1	4.335	0.039
Error between groups	1556527.886	9851.442	158		
Error within group	290633.334	1839.451	158		
NIHSS					
Treatment	143.112	143.112	1	12.381	0.001
Time	1629.013	1629.013	1	1259.771	0.000
Treatment \times time	27.612	27.612	1	21.347	0.000
Error between groups	204.375	1.294	158		
Error within group	1826.275	11.559	158		

表 4 同一组别不同观察时间点血清尿酸水平和 NIHSS 评分的两两比较

Table 4. Paired comparison of serum uric acid and NIHSS score at different time points in the same group

Paired comparison	Serum uric acid		NIHSS	
	t value	P value	t value	P value
Control	3.311	0.001	13.553	0.000
Treatment	3.117	0.003	12.928	0.000

表 5 不同组别同一观察时间点血清尿酸水平和 NIHSS 评分的两两比较

Table 5. Paired comparison of serum uric acid and NIHSS score at the same time point in different groups

Paired comparison	Serum uric acid		NIHSS	
	t value	P value	t value	P value
Control	1.156	0.252	-1.618	0.108
Treatment	2.217	0.029	-6.306	0.000

进一步提高。

本研究结果提示,关注丁苯酞与血清尿酸水平

对缺血性卒中的抗氧化作用,可以提高对缺血性卒中患者的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Wu J. Neurology. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 153-158.[吴江. 神经病学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 153-158.]
- [2] Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63:102-110.
- [3] Joo JK, Hong GP, Han SE, Lee YJ, Kim SC, Kim CW, Lee KS. The association between serum uric acid level and incidence of metabolic syndrome according to menopausal status in Korean women. J Menopausal Med, 2014, 20:126-132.
- [4] Chamorro A, Obach A, Cervera A, Reviua M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. Stroke, 2002, 33:1048-1052.
- [5] Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Diseases Group of Chinese Society of Neurology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China (2014). Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2015, 48:246-257.[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组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014. 中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257.]
- [6] Zhang L, Lü L, Chan WM, Huang Y, Wai MS, Yew DT. Effects of DL-3-n-butylphthalide on vascular dementia and angiogenesis. Neurochem Res, 2012, 37:911-919.
- [7] Kaoor S. DL-3-n-butylphthalide and its emerging beneficial effects in neurology. Chin Med J (Engl), 2012, 125:3360-3361.
- [8] Xiong N, Huang JS, Chen CN, Zhao Y, Zhang Z, Jia M, Zhang Z, Hou L, Yang H, Cao X, Liang Z, Zhang Y, Sun S, Lin Z, Wang T. Dl-3-n-butylphthalide: a natural antioxidant, protects dopamine neurons in rotenone models for Parkinson's disease. Neurobiol Aging, 2012, 33:1777-1791.
- [9] Ma RH. The protective effects of butylphthalide on acute ischemic stroke. Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 22:217-218.[马荣花. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中的保护作用. 脑与神经疾病杂志, 2014, 22:217-218.]
- [10] Niu HY, Zhang ZQ, Wang H, Wang X. An observation study on the curative effect of butylphthalide sodium chloride combined with urokinase in the treatment of acute ischemic stroke. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:820-823.[牛慧艳, 张占强, 王海, 王新. 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. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:820-823.]
- [11] Liang JH, Wei LY, Tang XC. Butylphthalide in the protection of focal cerebral ischemia-reperfusion in rats by enhancing the antioxidant activity. Guo Ji Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2013, 21:186-190.[梁江红, 魏麓云, 汤晓春. 丁苯酞通过增强抗氧化活性保护局灶性脑缺血再灌注大鼠. 国际脑血管病杂志, 2013, 21:186-190.]
- [12] Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, Sileli M, Savvatanos S, Kakafika A, Gossios T, Krikis N, Moschou I, Xochellis M, Athyros VG. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. Circ J, 2007, 71:1120-1127.
- [13] Kanemitsu H, Tamura A, Kirino T, Karasawa S, Sano K, Iwamoto T, Yoshiura M, Iriyama K. Xanthine and uric acid levels in rat brain following focal ischemia. J Neurochem, 1988, 51:1882-1885.

(收稿日期:2016-06-13)