

troenterol Nurs, 2012, 35(2):85-92.

[16] 李小琼, 杨小莉, 李罗红. 不同年龄慢性便秘患者病因分析[J]. 四川医学, 2016, 37(6):613-616.

[17] 王晓媛, 付艳军. 老龄便秘患者排便状况与心理因素的调查分析[J]. 解放军护理杂志, 2009, 26(3):29-30.

[18] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(12):908-917.

[19] MUÑOZ-NAVARRO R, CANO-VINDEL A, MEDRANO L A, et al. Utility of the PHQ-9 to identify major depressive disorder in adult patients in Spanish primary care centres [J]. BMC Psychiatry, 2017, 17(1):291.

[20] LÖWE B, DECKER O, MÜLLER S, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population [J]. Med Care, 2008, 46(3):266-274.

[21] 戴斌, 刘跃晖, 宾捷. 综合心理干预对老年习惯性便秘患者情绪和生活质量的影响[J]. 医学临床研究, 2011, 28(7):1346-1348.

[22] PALSSON O S. Psychological treatments in functional gastrointestinal disorders: a primer for the gastroenterologist [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(3):208-216.

[23] YANG L S, KHERA A, KAMM M A. Outcome of behavioural treatment for idiopathic chronic constipation [J]. Intern Med J, 2014, 44(9):858-864.

[24] 郭玉蓉. 认知行为干预在老年习惯性便秘患者中的临床效果[J]. 中国药物经济学, 2016, 11(10):144-146.

[25] KROGH K, CHIARIONI G, WHITEHEAD W. Management of chronic constipation in adults [J]. United Eur Gastroent, 2017, 5(4):465-472.

[26] CHENG C, CHAN A O, HUI W M, et al. Coping strategies, illness perception, anxiety and depression of patients with idiopathic constipation: a population-based study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18(3):319-326.

[27] 彭蓓, 周小丽. 老年功能性便秘患者综合心理干预的效果观察[J]. 医学信息(下旬刊), 2011, 24(12):258-259.

[28] 闫志辉, 崔立红, 王晓辉, 等. 抗抑郁焦虑药物治疗慢性功能性便秘临床观察[J]. 临床荟萃, 2012, 27(22):1960-1963.

[29] ALBIANI J J, HART S L, KATZ L, et al. Impact of depression and anxiety on the quality of life of constipated patients [J]. J Clin Psychol Med Settings, 2013, 20(1):123-132.

(收稿日期:2018-08-20)

· 论 著 ·

丁苯酞联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死患者的效果及对血清肿瘤坏死因子、白细胞介素6和血管内皮生长因子的影响

沈琪琦, 张之龄, 吴洪, 徐兵, 朱健

(上海交通大学医学院附属第九人民医院急诊科, 上海 200011)

【摘要】 **目的** 探讨丁苯酞联合脑苷肌肽对急性脑梗死患者的效果, 及对血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6和血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 将90例急性脑梗死患者按随机数字表法分为对照组45例(给予丁苯酞治疗), 观察组45例(给予丁苯酞联合脑苷肌肽治疗), 共14 d。两组基础用药相同。比较两组患者治疗前、后神经功能缺损程度(NIHSS)及日常生活活动量(ADL)评分, 检测两组治疗前后血清TNF- α 、IL-6和VEGF水平。**结果** 观察组疗效显著优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组NIHSS评分均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后, 两组ADL评分高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后, 观察组血清TNF- α 、IL-6水平显著低于对照组, VEGF水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞联合脑苷肌肽能更好地改善急性脑梗死患者的神经功能, 提高日常生活能力; 显著降低血清TNF- α 、IL-6水平, 提高VEGF水平。

【关键词】 脑梗死; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素6; 血管内皮生长因子类

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.009

基金项目: 上海交通大学医工交叉项目局级课题(YG2017MS07)

作者简介: 沈琪琦, 主治医师, Email: shen_qiqi@21.cn.com

通信作者: 张之龄, 副主任医师, Email: zhangzhiling1970@163.com

The effect of butylphthalide combined with cattle encephalon glycoside and ignotin on acute cerebral infarction and the influence on serum TNF- α , IL-6 and VEGF levels Shen Qiqi, Zhang Zhiling, Wu Hong, Xu Bing, Zhu Jian (Department of Emergency, 9th People's Hospital, Shanghai 200011, China)

Corresponding author: Zhang Zhiling, Email: zhangzhiling1970@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the effect of butylphthalide combined with cattle encephalon glycoside and ignotin on the levels of serum TNF- α , IL-6 and VEGF and the therapeutic effect in acute cerebral infarction patients (ACI). **Methods** 90 cases with ACI were randomly divided into two groups. 45 cases in the control group were treated with butylphthalide therapy. 45 cases in the observation group were treated with butylphthalide combined with cattle encephalon glycoside and ignotin therapy for 14 days. The conventional treatments in two groups were same. The neurological impairment score (NIHSS) and activity of daily living (ADL) scale were evaluated and compared before and after treatment between the two groups. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect and compare the levels of TNF- α , IL-6, VEGF at the admission day, 14th day after admission. **Results** The effective rate in observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). NIHSS neurological deficit score after treatment in two groups was significantly lower than that in pre-treatment, and it in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). Activity of daily living (ADL) score after treatment in two groups were significantly higher than those in pre-treatment, and they in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, serum TNF- α , IL-6 levels in observation group was significantly lower than those in control group, and serum VEGF level in observation group were significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with cattle encephalon glycoside and ignotin can promote the improvement of activities of daily living and recovery of neurological function and decrease the serum levels of TNF- α and IL-6 and raise the level of VEGF.

[Keywords] Brain infarction; Tumor necrosis factor-alpha; Interleukin-6; Vascular endothelial growth factors

急性脑梗死 (ACI) 是神经内科常见疾病, 其发病率、致残率及病死率均较高, 且多伴有不同程度神经功能障碍, 严重影响患者的生活质量。急性脑梗死后若能在短时间内恢复血液循环, 修复神经细胞, 恢复脑功能, 则可明显改善预后; 因此保护神经细胞是目前脑梗死治疗的关键环节。丁苯酞具有较强的抗脑缺血作用, 可减轻脑梗死后水肿, 修复受损的血管内皮细胞及缺损的神经功能, 改善患者预后^[1]。而脑苷肌肽是近几年常用的神经保护剂, 是一种复合天然活性多肽、多种神经节苷脂和氨基酸的复方制剂, 可有效促进神经再生、恢复神经系统功能^[2]。本研究观察了丁苯酞联合脑苷肌肽对急性脑梗死患者神经功能、日常生活能力及血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的影响, 现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 6 月在我科住院的急性脑梗死患者 90 例, 按随机数字表法将其分为两组。观察组 45 例, 其中男性 23 例, 女性 22 例; 年龄 (73.5 \pm 4.1) 岁; 对照组 45 例, 其中男性 21 例, 女性 24 例; 年龄 (74.7 \pm 4.8) 岁。影像学证实脑多发性梗死 37 例、基底节区梗死 35 例、脑叶梗死 12 例、脑干梗死 6 例。

1.2 入选标准 ①符合 1995 年全国第四届脑血管学术会议制定的诊断标准, 且经头部 CT 或 MRI 证实, 排除脑出血; ②起病时间均在 48 h 以内; ③首次发病或既往有脑卒中病史本次发病前无后遗症; ④无严重的肺、肝、肾功能不全; ⑤无血液病或出血倾向。

治疗前两组在年龄、性别、基础疾病、疾病严重程度等方面差异无统计学意义。且实验前患者或家属均了解相关内容, 自愿签署知情同意书, 符合医学伦理学要求。

1.3 治疗方法 两组均常规给予抗血小板聚集、降脂稳斑、改善循环、适当降压等基础治疗。对照组在基础治疗上给予丁苯酞软胶囊 (石药集团恩必普药业有限公司生产, 0.1 克/粒) 口服, 每次 2 粒, 每天 3 次, 持续治疗 14 d。观察组在对照组治疗基础上给予脑苷肌肽注射液 (吉林振澳制药有限公司生产, 5 毫升/支) 25 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注, 每天 1 次, 持续治疗 14 d。

1.4 观察指标 治疗前后神经功能缺损采用美国国立卫生研究院神经功能缺损评分 (NIHSS) 表、日常生活能力评分 (ADL) 采用 Barthel 指数 (BI) 量表进行评分^[3]。疗效评定^[4]以神经功能缺损评分减少 91% ~ 100% 为基本痊愈; 51% ~ 90% 为显效; 21% ~ 50% 为有效; 减少或增加 20% 以内为无效。

抽取两组患者治疗前后清晨空腹静脉血 3 mL, 分离血清, 置于 -20 °C 冰箱中待测, 应用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测血清 TNF- α 、IL-10 和 VEGF 水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件包处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 疗前疗后组内比较采用配对 t 检验; 计数资料以例数及率表示, 组间疗效比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前、后神经功能缺损 NIHSS 评分及 ADL 评分变化比较 两组治疗前 NIHSS 评分和 ADL 评分的 BI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 14 d NIHSS 评分明显下降 ($P < 0.05$), BI 也明显提高 ($P < 0.05$), 并且观察组明显优于对照组 ($P <$

0.05)。见表 1。

2.2 两组患者血清 TNF- α 、IL-6 和 VEGF 水平比较 治疗前两组 TNF- α 、IL-6 和 VEGF 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 两组 TNF- α 和 IL-6 水平均较治疗前显著降低 (均 $P < 0.05$)、VEGF 较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组 TNF- α 和 IL-6 均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)、VEGF 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者疗效比较 对照组的总有效 (基本痊愈 + 显效 + 有效) 率和显效率分别为 77.7% 和 33.3%; 观察组的总有效率和显效率分别为 91.1% 和 57.7%, 较对照组有明显提高。两组疗效差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组死亡 1 例, 对照组死亡 3 例。见表 3。

表 1 两组治疗前和治疗后 14 d 神经功能缺损 NIHSS 评分及 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	时间	NIHSS	BI
对照组	45	治疗前	11.48 \pm 2.18	28.31 \pm 3.80
		治疗后	6.26 \pm 2.13	45.13 \pm 4.18
配对 t 值, P 值			10.875, < 0.001	26.801, < 0.001
观察组	45	治疗前	11.20 \pm 2.22	28.97 \pm 4.24
		治疗后	4.28 \pm 2.38	54.80 \pm 2.42
配对 t 值, P 值			18.063, < 0.001	99.582, < 0.001
两组比较 (成组 t 值, P 值)		治疗前	0.604, 0.547	0.778, 0.439
		治疗后	4.159, < 0.001	13.430, < 0.001

注: NIHSS 为美国国立卫生研究院神经功能缺损评分, ADL 为日常生活能力评分, BI 为 Barthel 指数

表 2 两组治疗前后 TNF- α 、IL-6、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	时间	TNF- α	IL-6	VEGF
对照组	45	治疗前	23.43 \pm 4.59	81.82 \pm 7.48	238.60 \pm 23.62
		治疗后	18.67 \pm 3.12	50.69 \pm 7.29	420.62 \pm 27.14
配对 t 值, P 值			4.196, < 0.001	22.973, < 0.001	26.631, < 0.001
观察组	45	治疗前	21.79 \pm 4.09	80.94 \pm 9.09	239.75 \pm 24.36
		治疗后	12.41 \pm 2.33	41.68 \pm 8.07	508.53 \pm 34.69
配对 t 值, P 值			9.878, < 0.001	33.507, < 0.001	27.932, < 0.001
两组比较 (成组 t 值, P 值)		治疗前	1.789, 0.077	0.501, 0.618	0.227, 0.821
		治疗后	10.784, < 0.001	5.558, < 0.001	13.389, < 0.001

注: TNF- α 为肿瘤坏死因子 α , IL-6 为白细胞介素 6, VEGF 为血管内皮生长因子

表 3 两组临床疗效比较

组别	例数	基本痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	死亡(例)	显效率(%)	总有效率(%)
对照组	45	3	12	20	7	3	33.3	77.7
观察组	45	8	18	15	3	1	57.7	91.1
Z 值					6.702			
P 值					0.010			

2.4 不良反应 两组患者在治疗中均未出现出血情况和肝肾功能损害。

3 讨论

脑梗死发生时,梗死部位中心区细胞缺血坏死,导致相应神经细胞功能缺损,但由于脑组织血液丰富,且脑血管存在侧支循环,在脑梗死超早期半暗带区仍然存有大量有活性的神经细胞^[5]。因此,发生急性脑梗死时,及时恢复缺血区的血液供应,促进神经细胞缺损功能恢复,对脑梗死患者的神经功能恢复有重要意义。

脑梗死后的炎症反应由多种细胞因子及炎症因子参与,其中 TNF- α 、IL-6 等作为主要促炎因子,以网络级联形式参与缺血后的神经损伤,其水平高低在一定程度上反映了脑组织损伤程度^[6]。VEGF 是促血管内皮细胞生长因子,脑部缺血后,VEGF 立即被激活,促进血管生成,对抗脑细胞凋亡;还具有神经细胞亲嗜性,刺激内源性神经干细胞增殖,分泌神经营养因子和保护因子,促进 ACI 患者感觉和运动功能的恢复^[7]。

丁苯酞是芹菜籽中提取出的消旋-3-正丁基苯酞,能改善线粒体功能,促进侧支循环,增加缺血区血流量,对脑梗死急性期及预防复发方面有积极作用^[8-9]。研究发现^[10-11],丁苯酞能改善 ACI 患者的血流动力学指标及侧支循环分级和侧支循环开放数量,可显著改善 ACI 患者的神经功能缺损。

脑苷肌肽是一种复方制剂,其主要的活性成分包括小分子多肽与各种神经节苷脂,对脑神经细胞起到有效的修复作用,并减轻病灶周围组织的水肿及坏死,进而达到控制病情、促进神经功能恢复的效果^[12]。同时,脑苷肌肽中的多肽类物质能促进血红蛋白变构,加强葡萄糖氧代谢,促使脑细胞恢复,加强神经生长因子促神经突起生长作用,进而使神经干细胞分化和轴突形成,改善神经组织损伤^[13-14]。

本研究结果显示,观察组的疗效显著高于对照组,神经功能缺失评分明显下降,ADL 评分显著提高,提示联合用药对神经功能的改善效果更为明显。治疗 2 周后,两组的血清 TNF- α 、IL-6 水平均较治疗前有下降,VEGF 水平较治疗前升高,但观察组的改善幅度明显大于对照组,说明联合用药方案能更加有效地改善急性脑梗死患者的血清指标,发挥神经系统的保护作用。

综上所述,丁苯酞联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死患者,可更好恢复神经功能、提高患者日常生活能

力,并能显著降低患者血清 TNF- α 、IL-6 水平、提高 VEGF 水平,达到满意的疗效。

参考文献

- [1] 陈娜,陆连生,李虹,等. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死合并认知功能障碍患者的疗效及其对炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(2):117-121.
- [2] 张良明,王菲,柏若玉. 脑苷肌肽对缺血性脑卒中患者的疗效及血清细胞因子水平的影响[J]. 卒中与神经疾病,2017,24(3):241-242.
- [3] KASNER S E. Clinical interpretation and use of stroke scales[J]. Lancet Neurol,2006,5(7):603-612.
- [4] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(全国第四届脑血管病学术会议通过)[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [5] 王晋芳. 丁苯酞注射液联合脑苷肌肽治疗老年急性脑梗死 48 例临床疗效观察[J]. 临床医药实践,2017,26(3):237-238.
- [6] 张文华. 丁苯酞注射液联合温胆汤治疗急性脑梗死的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(21):62-65.
- [7] 李国山. 不同剂量丁苯酞对急性脑梗死患者血管内皮功能及肝肾功能的影响[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(15):1-2.
- [8] 张秩美,刘霄,韩毅,等. 丁苯酞联合血塞通对急性脑梗死患者认知功能及血清 TNF- α 、IL-10 和 NSE 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(5):541-544.
- [9] 朱英,王建军,叶建新. 丁苯酞治疗超高龄老人后循环缺血疗效观察[J]. 中国临床保健杂志,2014,17(2):171-172.
- [10] 刘信东,王欣,曹秋菊,等. 丁苯酞对急性脑梗死患者侧支循环的影响[J]. 西南国防医药,2018,28(2):117-120.
- [11] 李婧,季兴,谭庆晶. 丁苯酞联合疏血通治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(6):648-649.
- [12] 沈流燕,周莉. 脑苷肌肽注射液联合参附注射液对老年急性脑梗死患者神经功能恢复的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(22):7-8.
- [13] 蔡秀颜,杨职,袁莉,等. 脑苷肌肽辅助治疗脑梗死老年患者的临床价值分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2015,25(13):64-65.
- [14] 李玲玲,肖锦荣,喻萍,等. 脑苷肌肽治疗急性缺血性脑梗死的临床观察[J]. 中国临床保健杂志,2015,18(3):297-298.

(收稿日期:2018-07-02)