doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2022.23.025

丁苯酞联合达比加群酯治疗老年急性脑梗死临床观察*

戴胜燕，郭书琴，时　伟，张立娜，姚丽娜△

（河北省保定市第二中心医院，河北 保定　072750）

摘要：目的　探讨丁苯酞联合达比加群酯治疗老年急性脑梗死的临床疗效。**方法**　选取医院2019年6月至2021年6月收治的老年急性脑梗死患者120例，按随机数字表法分为对照组、达比加群酯组、联合组，各40例。对照组患者给予常规治疗，达比加群酯组患者在对照组基础上加用达比加群酯，联合组患者在达比加群酯组基础上加用丁苯酞，均治疗7 d。**结果**　联合组患者的总有效率为95.00%，显著高于达比加群酯组的77.50%和对照组的70.00%（$P<0.05$）。治疗后，联合组和达比加群酯组患者的美国国立卫生研究院卒中量表、改良Rankin量表评分均显著低于对照组，且联合组显著更低（$P<0.05$）；日常生活能力量表评分均显著高于对照组，且联合组显著更高（$P<0.05$）。治疗后，联合组和达比加群酯组患者的全血黏度、红细胞变形指数、纤维蛋白原、D－二聚体水平均显著低于对照组，且联合组显著更低（$P<0.05$）；联合组和达比加群酯组患者的C反应蛋白、细胞间黏附分子－1、血小板反应蛋白1水平均显著低于对照组，且联合组显著更低（$P<0.05$）。联合组、达比加群酯组、对照组患者药品不良反应发生率相当（17.50%比12.50%比10.00%，$P>0.05$）。**结论**　丁苯酞联合达比加群酯治疗老年急性脑梗死的临床疗效较好，能改善患者的症状，降低血液流变学指标和炎性因子水平，且治疗安全性较好。

关键词：急性脑梗死；老年；丁苯酞；达比加群酯；临床疗效；症状评分

中图分类号：R969.4；R971；R973+.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1006－4931(2022)23－0106－04

Clinical Observation of Butylphthalide Combined with Dabigatran Etexilate in the Treatment of Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction

DAI Shengyan, GUO Shuqin, SHI Wei, ZHANG Lina, YAO Lina

(The Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China　072750)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of butylphthalide combined with dabigatran etexilate in the treatment of elderly patients with acute cerebral infarction. **Methods**　A total of 120 elderly patients with acute cerebral infarction admitted to the hospital from June 2019 to June 2021 were selected and divided into the control group, the dabigatran etexilate group and the combined group by the random number table method, with 40 cases in each group. The patients in the control group were given the routine treatment, the patients in the dabigatran etexilate group were given dabigatran etexilate on the basis of the control group, and the patients in the combined group were given butylphthalide on the basis of dabigatran etexilate group. The patients in the three groups were treated for 7 d. **Results**　The total effective rate in the combined group was 95.00%, which was significantly higher than 77.50% in the dabigatran etexilate group and 70.00% in the control group ($P<0.05$), respectively. After treatment, the scores of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) in the combined group and dabigatran etexilate group were significantly lower than those in the control group, and those in the combined group were significantly lower than those in the dabigatran etexilate group ($P<0.05$). After treatment, the Activity of Daily Living Scale (ADL) score in the combined group and dabigatran etexilate group was significantly higher than that in the control group, and that in the combined group was significantly higher than that in the dabigatran etexilate group ($P<0.05$). After treatment, the whole

*基金项目：河北省科技计划重点项目[182777166]；河北省保定市社会类项目[13010520212103]。

第一作者：戴胜燕，女，大学本科，副主任医师，研究方向为心脑血管疾病，（电子信箱）xmpyjf@163.com。

△通信作者：姚丽娜，女，大学本科，主治医师，研究方向为心脑血管疾病，（电子信箱）budian19720811@163.com。

粗隆间骨折术中低体温的效果及对术后深静脉血栓发生、氧化应激水平的影响[J]. 武警后勤学院学报（医学版），2020，29(10)：77－79.

[10] 刘建宇，李宏伟，张　彦. 人工股骨头置换术联合归脾汤加减治疗老年不稳定型股骨粗隆间骨折对骨代谢的影响[J]. 中国药业，2019，28(1)：78－80.

[11] 王龙刚. 低分子肝素钙对股骨粗隆间骨折患者术后下肢深静脉血栓风险的影响[J]. 中国药物与临床，2020，20(24)：4119－4121.

[12] 马远征，王以朋，刘　强，等. 中国老年骨质疏松诊疗指南（2018）[J]. 中国老年学杂志，2019，39(11)：2557－2575.

[13] 于晶晶，李慧敏，马瑞瑞，等. 类风湿关节炎合并骨质疏松的发病机制和治疗进展[J]. 中国现代医学杂志，2020，30(24)：51－56.

[14] 张晟肇，苏　娜，徐　珽，等. 地舒单抗用于经双膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的Meta分析[J]. 医药导报，2020，39(12)：1677－1683.

[15] 高　欢，尹东锋. 双膦酸盐类药物的生物学应用研究进展[J]. 中国现代医药杂志，2020，22(11)：104－108.

（收稿日期：2022－03－31；修回日期：2022－06－20）

blood viscosity, erythrocyte deformation index, fibrinogen and *D* - dimer levels in the combined group and dabigatran etexilate group were significantly lower than those in the control group, and those in the combined group were significantly lower than those in the dabigatran etexilate group ($P < 0.05$). After treatment, the C - reactive protein (CRP), intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1) and thrombospondin - 1 (THBS - 1) levels in the combined group and dabigatran etexilate group were significantly lower than those in the control group, and those in the combined group were significantly lower than those in the dabigatran etexilate group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the combined group was similar to that in the dabigatran etexilate group and control group (17.50% *vs.* 12.50% *vs.* 10.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with dabigatran etexilate is effective and safe in the treatment of elderly patients with acute cerebral infarction, which can improve the symptoms, reduce the levels of hemorheological indexes and inflammatory factors of patients.

Key words: acute cerebral infarction; elderly; butylphthalide; dabigatran etexilate; clinical efficacy; symptom score

急性脑梗死是一种意外性脑血管疾病，好发于中老年群体。发病时，患者脑部的正常血流中断，脑组织处于缺血缺氧状态[1]。起病急促，患者表现为突然的头痛、头晕、耳鸣、意识障碍、昏迷等症状[2]。通常采用抗血小板聚集、降血压、调血脂、神经营养和改善微循环等药物治疗[3-4]，虽有缓解效果，但疗效不佳，尤其在短期治疗中，难以迅速缓解患者的症状。达比加群酯是一种新型的抗凝血药物，有较强的溶栓效果，在各种栓塞、梗死性疾病的治疗中发挥重要作用[5]。丁苯酞是一种脑功能保护剂，能改善患者的脑功能，具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等作用，且能调节脑的能量代谢和抑制神经细胞凋亡等[6]。目前，上述2种药物在脑梗死等血管阻塞性疾病的治疗中有成熟的应用方案，但丁苯酞联合达比加群酯应用于老年脑梗死的治疗效果尚无深入研究[7]。本研究中探讨了丁苯酞联合达比加群酯治疗老年急性脑梗死的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：经血管造影等检查确诊为脑梗死，符合《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019》中相关诊断标准[8]；60～80岁；严格执行治疗方案；临床资料完整。本研究方案经医院医学伦理委员会批准（编号为2019-02），患者家属签署知情同意书。

排除标准：同时存在其他颅脑疾病；脑血管畸形病变；精神状态异常；伴有严重肝、肾疾病；因病情变化需调整既定治疗方案；接受其他治疗药物干预。

病例选择与分组：选取我院2019年6月至2021年6月收治的老年急性脑梗死患者120例，按随机数字表法分为对照组、达比加群酯组、联合组，各40例。3组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 3组患者一般资料比较（$n = 40$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups ($n = 40$)

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}+s$，岁）	体质量指数（$\bar{X}+s$，kg/m²）	合并症（例）		
				高血压	糖尿病	高脂血症
联合组	26/14	69.98±8.92	23.18±2.87	10	11	8
达比加群酯组	22/18	70.82±9.18	23.09±2.93	7	9	12
对照组	19/21	71.37±9.32	22.87±2.92	11	7	9
χ^2/t值	1.500	0.681	0.479		0.987	
P值	0.286	0.498	0.633		0.441	

1.2 方法

对照组患者给予常规治疗，包括抗血小板聚集、降血压、调血脂及营养神经等药物干预。其中，抗血小板聚集以硫酸氢氯吡格雷片（赛诺菲<杭州>制药有限公司，国药准字J20180029，规格为每片75 mg）口服，每次1片，每日1次；降血压以琥珀酸美托洛尔缓释片（AstraZeneca AB，国药准字H20140777，规格为每片47.5 mg）口服，每次1片，每日1次；调血脂以阿托伐他汀钙片（辉瑞制药有限公司，国药准字H20051408，规格为每片20 mg）口服，每次1片，每日1次；营养神经以依达拉奉注射液（国药集团国瑞药业有限公司，国药准字H20080056，规格为每支20 mL∶30 mg）20 mL + 0.9%氯化钠注射液250 mL静脉滴注，每日1次。达比加群酯组在对照组治疗基础上加用达比加群酯胶囊（德国勃林格殷格翰国际有限公司，国药准字H20130164，规格为每粒110 mg），口服，每次1粒，每日2次。联合组在达比加群酯组治疗基础上加用丁苯酞氯化钠注射液（石药集团恩必普药业有限公司，国药准字H20100041，规格为每支100 mL∶丁苯酞25 mg与氯化钠0.9 g），静脉滴注，每次100 mL，每日2次。3组患者均治疗7 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

症状评分：分别于治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）、改良Rankin量表（mRS）、日常生活能力量表（ADL）评估患者的症状改善程度。NIHSS评分范围为0～42分，分值越高，神经功能缺损程度越严重；mRS量表评分范围为0～5分，分值越低，神经功能恢复状态越好；ADL量表评分范围为0～100分，分值越高，日常生活状态越好[9]。

血液流变学指标：分别于治疗前后采用SA-5600型血液流变仪（北京赛诺希德医疗科技有限公司）检测患者的全血黏度、红细胞变形指数、纤维蛋白原、*D*-二

聚体水平。

炎性因子：分别于治疗前后采集患者的静脉血5 mL，采用Nextspin 10R型实验室离心机（宁波拓普森科学仪器有限公司）离心（转速为3 000 r / min，离心半径为5 cm）15 min，分离得血清，采用酶联免疫吸附试验检测患者血清的C反应蛋白（CRP）、细胞间黏附分子－1（ICAM－1）、血小板反应蛋白1（THBS－1）水平，检测仪器为MB－530型多功能酶标分析仪（深圳市汇松科技发展有限公司），试剂盒由泉州市九邦生物科技公司提供。

安全性：记录并比较3组患者的药品不良反应发生情况，包括头晕恶心、血小板减少、转氨酶偏高、皮疹。

疗效判定[10]：显效，头晕、眼花、呕吐、意识障碍、肢体障碍等各项症状均基本消失，NIHSS评分下降＞70%；有效，上述症状均显著减轻，NIHSS评分下降30%～70%；无效，上述症状均无改善，NIHSS评分下降＜30%。总有效＝显效＋有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以率（%）表示，行χ^2检验；计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，3组间比较行F检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 3组患者血液流变学指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 40$）

Tab. 2 Comparison of hemorheological indexes among the three groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	全血黏度（mPa·s）		红细胞变形指数（%）		纤维蛋白原（g / L）		D－二聚体（（μg / L））	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	11.01 ± 2.91	6.03 ± 1.67*	71.23 ± 8.23	46.23 ± 5.62*	4.01 ± 1.04	2.53 ± 0.56*	311.01 ± 42.91	176.03 ± 18.67*
达比加群酯组	10.93 ± 2.93	6.93 ± 1.83*	70.73 ± 8.03	49.94 ± 5.38*	4.10 ± 1.02	2.90 ± 0.62*	310.92 ± 42.90	193.92 ± 21.83*
对照组	10.90 ± 2.92	7.86 ± 1.89*	71.76 ± 7.94	54.80 ± 6.09*	4.06 ± 1.05	3.36 ± 0.79*	315.50 ± 44.87	207.86 ± 23.89*
F值	0.169	4.589	0.566	6.541	0.214	5.421	0.457	6.640
P值	0.866	0.000	0.573	0.000	0.831	0.000	0.649	0.000

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表3和表4同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 2－4).

表3 3组患者症状评分比较（$\overline{X} \pm s$，分，$n = 40$）

Tab. 3 Comparison of symptom scores among the three groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 40$)

组别	NIHSS		mRS		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	22.13 ± 3.42	8.12 ± 2.81*	3.93 ± 0.80	1.07 ± 0.26*	57.48 ± 6.25	86.09 ± 9.98*
达比加群酯组	22.09 ± 3.91	11.23 ± 3.07*	3.99 ± 0.93	1.34 ± 0.35*	58.14 ± 6.37	81.25 ± 8.76*
对照组	22.43 ± 3.97	13.07 ± 3.15*	4.03 ± 0.90	1.74 ± 0.43*	58.54 ± 6.07	77.35 ± 7.96*
F值	0.385	7.416	0.525	8.343	0.769	4.330
P值	0.701	0.000	0.601	0.000	0.444	0.000

表4 3组患者血清炎性因子水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 40$）

Tab. 4 Comparison of serum inflammatory factor levels among the three groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	CRP（mg / L）		ICAM－1（μg / L）		THBS－1（ng / L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	42.13 ± 4.98	12.12 ± 2.51*	83.93 ± 9.80	41.37 ± 5.26*	37.48 ± 4.25	16.09 ± 3.08*
达比加群酯组	41.09 ± 5.09	14.98 ± 2.86*	82.91 ± 9.18	47.34 ± 5.75*	38.14 ± 4.37	19.25 ± 376*
对照组	41.57 ± 4.98	16.33 ± 3.34*	84.03 ± 8.98	52.74 ± 6.43*	38.54 ± 4.07	22.35 ± 4.06*
F值	0.924	6.373	0.533	8.656	1.139	7.269
P值	0.358	0.000	0.596	0.000	0.258	0.000

表5 3组患者临床疗效比较[例（%），$n = 40$]

Tab. 5 Comparison of clinical efficacy among the three groups [case (%), $n = 40$]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组	23（57.50）	15（37.50）	2（5.00）	38（95.00）
达比加群酯组	19（47.50）	12（30.00）	9（22.50）	31（77.50）
对照组	18（45.00）	10（25.00）	12（30.00）	28（70.00）
χ^2值				8.498
P值				0.014

表6 3组患者药品不良反应发生情况比较[例（%），$n = 40$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions among the three groups [case (%), $n = 40$]

组别	头晕恶心	血小板减少	转氨酶偏高	皮疹	合计
联合组	2（5.00）	2（5.00）	2（5.00）	1（2.50）	7（17.50）
达比加群酯组	2（5.00）	1（2.50）	1（2.50）	1（2.50）	5（12.50）
对照组	1（2.50）	1（2.50）	1（2.50）	1（2.50）	4（10.00）
χ^2值					1.010
P值					0.604

3 讨论

急性脑梗死主要是由于动脉粥样硬化斑块的形成，以及大小不同的微栓子聚集于患者的脑部血管，进而造成脑部血管堵塞。故治疗关键在于迅速疏通脑内的堵塞血管，恢复脑内的血流再灌注，进而挽救缺血半暗带，改善脑梗死症状。主流的治疗方法包括抗凝、溶栓治疗，改善脑内能量代谢和缺血脑区的微循环与血流量等[11]，但难以在短期迅速缓解症状。

本研究结果显示，与对照组比较，联合组和达比加群酯组的临床疗效均显著提高，且联合组显著更高，表明丁苯酞联合达比加群酯能有效提高脑梗死患者的治疗效果。丁苯酞属人工合成的消旋丁基苯酞，口服进入

机体后能迅速吸收入血，并在短时间内发挥作用，能清除脑内的氧自由基，降低各种氧化应激的代谢产物对缺血组织的进一步损伤[12]；具有利水作用，可改善患者的脑内水肿状态，避免脑水肿对颅内组织的压迫损伤；同时，具有较强的活血功能，能促进患者的血液流动，增加颅内缺血区域的血流供应及新生血管形成，建立和完善患者的侧支循环[13]。达比加群酯属低分子精氨酸衍生物，溶栓治疗作用较强，可与凝血酶催化位点有机结合，可逆性地直接抑制凝血酶的活性，从而达到抗凝作用[14-15]。与对照组比较，达比加群酯组和联合组能有效改善老年急性脑梗死患者的 NIHSS，mRS，ADL 评分，且联合组改善更显著。

急性脑梗死患者发病时，血液处于高黏状态。本研究结果显示，联合组和达比加群酯组治疗后的全血黏度、红细胞变形指数、纤维蛋白原、*D*-二聚体水平均显著低于对照组，且联合组显著更低，表明丁苯酞联合达比加群酯能有效改善患者的血液流变学指标。丁苯酞可促进患者侧支循环的形成与开放，并建立新生血管，有助于改善颅内血流供应。达比加群酯具有较强的抗凝作用，可改善血流速度和血液微循环。两药联用能有效降低患者的血液黏度，恢复正常的颅内血流供应[16]。脑梗死患者由于颅内缺血缺氧导致神经功能损伤，并伴随多种炎性损伤标志物的异常表达。CRP 是一种典型的炎性因子，机体受到损伤后，水平会急剧上升。ICAM-1 是一种参与细胞活化、转移、增殖、分化过程的重要细胞因子，能黏附在血管内皮细胞上，加重对患者血管内皮功能的损伤，在动脉粥样硬化斑块及血栓栓塞形成中有促进作用，在脑梗死患者血液中呈高表达[17]。THBS-1 是血小板聚集过程中的促进因子，使血小板聚集形成血栓，从而加重脑血管狭窄，继发脑损伤和神经细胞凋亡，在脑梗死患者血液中也呈高表达[18]。本研究结果显示，联合组和达比加群酯组治疗后的 CRP，ICAM-1，THBS-1 水平均显著低于对照组，且联合组显著更低，表明丁苯酞联合达比加群酯能有效下调炎性因子的表达。在治疗过程中，联合组未出现严重药品不良反应，提示安全性较好。

综上所述，丁苯酞联合达比加群酯治疗老年急性脑梗死的临床疗效较好，能改善患者的症状，降低血液流变学指标和炎性因子水平，且治疗安全性较好。

参考文献

[1] 宋丽艳. 依达拉奉联合疏血通注射液治疗老年脑梗死的临床分析[J]. 系统医学，2019，4(19)：67-69.
[2] 罗佩仪. 探讨脑蛋白水解物联合血栓通治疗老年脑梗死后遗症的临床疗效[J]. 智慧健康，2019，5(20)：143-144.
[3] 刘承钧，辛小玲，徐文苑. 丁苯酞氯化钠注射液治疗前循环进展性脑梗死的临床研究[J]. 基层医学论坛，2019，23(17)：2400-2401.
[4] 吴 蓉，王晓莉，刘英才，等. 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中国药业，2020，29(16)：82-84.
[5] 孔静渊，郭巧云. 急性脑梗死发病的危险因素及急性脑梗死与凝血酶激活纤溶抑制物的相关性分析[J]. 血栓与止血学，2022，28(2)：230-232.
[6] 魏广宽，庄 源. 阿加曲班联合丁苯酞治疗进展性脑梗死疗效分析[J]. 中国现代药物应用，2017，11(22)：70-71.
[7] 蒋 锋，崔小丽，程仙送，等. 丁苯酞注射液联合阿加曲班治疗进展性脑梗死的疗效及对血管内皮功能的影响[J]. 医学临床研究，2017，34(11)：2240-2242.
[8] 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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J]. 中华神经科杂志，2019，52(4)：252-265.
[9] 王景景，陈 华，王 婉，等. 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能缺损及血浆纤维蛋白原的影响[J]. 西部医学，2019，31(6)：889-893.
[10] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会神经康复组，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志，2017，50(6)：405-412.
[11] ZHOU MH, HUANG ZJ. Effect of Comprehensive Cerebral Protection Program on Cerebral Oxygen Metabolism and Vascular Endothelial Function in Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction [J]. Iranian Journal of Public Health, 2019, 48(2): 299.
[12] 杨 沙，刘 蕾，卢 琴. 循证护理对老年脑梗死吞咽困难患者吸入性肺炎的影响[J]. 中国继续医学教育，2019，11(22)：161-163.
[13] 张 艳，张洪阳，韩新生. 阿托伐他汀钙片与丁苯酞软胶囊联合治疗脑梗死的疗效[J]. 中国执业药师，2019(12)：158-160.
[14] 李美玲，苑 斌. 阿加曲班，丁苯酞，阿司匹林联合治疗进展性缺血性脑卒中临床疗效观察[J]. 现代医药卫生，2020，36(7)：989-992.
[15] 闫 斌，刘素梅，张盼盼，等. 阿加曲班联合丁苯酞对分水岭脑梗死的疗效及神经元特异性烯醇化酶水平的影响[J]. 卒中与神经疾病，2020，27(1)：89-92.
[16] 孙军奎，贺连栋，薛兴翠，等. 脑心通胶囊联合利伐沙班治疗急性肺栓塞疗效及对 IL-6，CRP 和 TNF-α 水平影响[J]. 中华中医药学刊，2019，37(12)：3061-3065.
[17] 谢 军，李 军. 脑泰通方对糖尿病合并出血性脑卒中大鼠血清 IL-1，ICAM-1 的影响[J]. 中国中医急症，2020，29(3)：430-433.
[18] PINI R, FAGGIOLI G, VACIRCA A, et al. The benefit of deferred carotid revascularization in patients with moderate-severe disabling cerebral ischemic stroke [J]. Journal of Vascular Surgery, 2021, 73(1): 117-124.

（收稿日期：2022-01-10；修回日期：2022-06-30）