

## 尤瑞克林联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中后，轻中度血管性认知障碍的效果分析与探讨

龚金锋，黄姗姗\*

长江航运总医院·武汉脑科医院 湖北武汉

**【摘要】目的** 观察急性缺血性脑卒中(AIS)后轻中度血管性认知障碍(VCI)采取尤瑞克林联合丁苯酞治疗的效果。**方法** 选取2020年7月至2021年7月收治的AIS后轻中度VCI患者80例，随机分为观察组和对照组各40例，对照组采取尤瑞克林治疗，观察组给予尤瑞克林+丁苯酞治疗，对比效果。**结果** 观察组MMSE评分及MOCA评分均高于对照组( $P<0.05$ )；观察组BDNF水平及SOD水平均高于对照组( $P<0.05$ )；观察组MDA水平低于对照组( $P<0.05$ )；两组不良反应发生率组间对比( $P>0.05$ )。**结论** 尤瑞克林与丁苯酞联合治疗AIS后轻中度VCI患者可以有效改善其认知障碍，保护患者神经元，同时安全性较高。

**【关键词】** 轻中度血管性认知障碍；尤瑞克林；认知功能；丁苯酞；不良反应；血清指标

### Effect analysis and discussion of urekline combined with butylphthalide in the treatment of mild to moderate vascular cognitive impairment after acute ischemic stroke

Jinfeng Gong, Shanshan Huang\*

Yangtze River Shipping General Hospital • Wuhan Brain Hospital Wuhan, Hubei Province

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of urekline combined with butylphthalide in the treatment of mild to moderate vascular cognitive impairment (VCI) after acute ischemic stroke (AIS). **Methods** From July 2020 to July 2021, 80 patients with mild to moderate VCI after AIS were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 40 cases in each group. The control group was treated with urekline, while the observation group was treated with urekline + butylphthalide, and the effects were compared. **Results** The MMSE score and MOCA score of the observation group were higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). The levels of BDNF and SOD in the observation group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The level of MDA in observation group was lower than that in control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions was compared between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The combination of urekline and butylphthalide in the treatment of patients with mild to moderate VCI after AIS can effectively improve their cognitive impairment, protect their neurons, and has high safety.

**【Keywords】** Mild to moderate vascular cognitive impairment; Eugene Klin; Cognitive function; Butylphthalide. Adverse reactions; Serum index

血管性认知障碍(VCI)指的是高脂血、糖尿病、高血压等脑血管病高危因素、白质疏松、慢性脑缺血等非显性脑血管病以及脑出血、脑梗死等显性脑血管病导致的一种认知损伤的症状<sup>[1]</sup>。现阶段临床对于该病的治疗主要为药物治疗，而常见的药物包括了尤瑞克林、丁苯酞等。有研究指出<sup>[2]</sup>，轻中度VCI患者采

取丁苯酞、尤瑞克林治疗均可获得一定的效果。所以，本研究分析上述两种药物联合治疗AIS后轻中度VCI，效果显著，具体如下。

#### 1 资料和方法

##### 1.1 临床资料

选取80例AIS后轻中度VCI患者(2020年7月

\*通讯作者：黄姗姗

至 2021 年 7 月)纳入研究, 随机分为观察组 40 例, 男 22 例, 女 18 例, 平均年龄(64.28±0.30)岁; 对照组 40 例, 男 20 例, 女 20 例, 平均年龄(64.17±0.29)岁, 两组资料对比(P>0.05)。

### 1.2 方法

全部患者都给予降糖、调脂、控制血压、抗血小板聚集、改善脑血管循环等治疗, 并且实施肢体功能、记忆力以及语言等必要的康复训练。

对照组: 尤瑞克林。0.15PNA 尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司; 国药准字 H20052065)与 100ml 氯化钠溶液混合后静滴, 静滴时间不低于 50min, 每天 1 次。

观察组: 尤瑞克林(同对照组)+丁苯酞。空腹口服丁苯酞(石药集团恩必普药业有限公司; 国药准字 H20050298)0.2g, 每天 3 次。两组均治疗 4 周。

### 1.3 观察指标

①认知功能<sup>[3]</sup>: 简易智能状态量表(MMSE)评价, 包括注意力和计算力、定向力、语言功能等项目, 共 30 道题。正常: 27~30 分; 轻度 21~26 分; 中度 10~20 分; 重度低于 10 分。②认知功能<sup>[4]</sup>: 蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评价, 包括语言、注意力等项目, 总分 30 分。正常为 30~26 分; 轻度为低于 26 分。③血清指标<sup>[5]</sup>: 在治疗前与治疗后抽取患者 2ml 静脉血, 利用酶联免疫吸附双抗夹心法对 BDNF、MDA、SOD 测定。④不良反应: 主要为恶心呕吐、腹泻、肝功能轻微异常、头晕。

### 1.4 统计学处理

SPSS18.0 分析数据, 计数用 (%) 表示, 行  $\chi^2$  检验, 计量用 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 行 t 检验, P<0.05 统计学成立。

## 2 结果

### 2.1 MMSE

治疗前: 观察组: 语言功能(3.75±1.56)分、注意力和计算力(2.02±0.48)分、记忆力(1.29±0.38)分、定向力(4.22±1.53)分、总评分(14.57±3.08)分。对照组: (3.83±1.62)分、(1.96±0.52)分、(1.30±0.31)分、(4.13±1.64)分、(15.22±3.50)分。组间对比(P>0.05)。

治疗后: 观察组: (6.42±2.02)分、(2.97±0.54)分、(2.08±0.24)分、(7.52±2.15)分、(21.84±1.17)分。对照组: (5.08±1.81)分、(2.44±0.41)分、(1.69±0.40)分、(5.77±1.74)分、(18.18±4.62)分。组间对比(P<0.05)。

### 2.2 MOCA

治疗前: 观察组: 语言功能(1.31±0.67)分、注意力(2.26±1.11)分、延迟回忆(1.47±0.56)分、视空间与执行能力(1.59±0.64)分、总评分(15.02±3.84)分。对照组: (1.23±0.74)分、(2.34±1.06)分、(1.51±0.63)分、(1.62±0.70)分、(14.64±3.91)分。组间对比(P>0.05)。

治疗后: 观察组: (2.07±1.31)分、(3.89±1.63)分、(2.84±1.41)分、(2.93±1.25)分、(23.10±4.52)分。对照组: (1.60±0.47)分、(3.08±1.24)分、(2.26±1.34)分、(2.30±1.51)分、(18.73±4.15)分。组间对比(P<0.05)。

### 2.3 血清指标

治疗前: 观察组: BDNF(1.79±0.58)ng/ml、MDA(6.31±0.59)mmol/L、SOD(76.59±8.41)nU/ml。对照组: (1.90±0.51)ng/ml、(6.38±0.71)mmol/L、(77.19±10.53)nU/ml。

组间对比(P>0.05)。

治疗后: 观察组: (2.71±0.49)ng/ml、(3.59±1.05)mmol/L、(115.03±21.69)nU/ml。对照组: (2.01±0.32)ng/ml、(5.92±1.43)mmol/L、(81.02±15.76)nU/ml。组间对比(P<0.05)。

### 2.4 不良反应

观察组: 恶心呕吐、肝功能轻微异常、头晕、腹泻各 1 例, 合计 10.00%(4/40)。

对照组: 1 例、1 例, 合计 5.00%(2/40)。组间对比(P>0.05)。

## 3 讨论

VCI 的发生与供应脑组织的血流异常而导致的脑功能减退具有紧密关系, 临床目前认为, 在引起脑组织出现血液供应异常的因素中, 缺血性脑血管疾病为其中的主要原因<sup>[6]</sup>。现阶段, 社会快速发展, 我国人口老龄化日益严重, 我国近几年缺血性脑血管疾病的人数越来越多, 有数据指出<sup>[7]</sup>, 约有 60% 的缺血性脑血管疾病患者具有认知功能障碍。如果患者没有采取及时且有效的干预措施则会慢慢的发展成 VCI, 对患者的生活质量产生严重影响, 使得家庭以及社会的负担明显加重。现阶段对于 VCI 治疗以药物治疗为主要方式, 包括麦角碱类药物、脑代谢改善剂、脑血液循环改善剂以及胆碱酯酶抑制剂等<sup>[8]</sup>。

尤瑞克林含有蛋白水解酶, 人尿激肽原酶是其成分, 该成分是一种糖蛋白, 包含了 238 个氨基酸,

该物质可转化激肽原为血管舒张素以及激肽。有研究指出<sup>[9]</sup>, 尤瑞克林可对脑部缺血位置的动脉进行选择性的扩张, 使得供应梗死灶的血流量增加, 利于形成新的微血管, 同时使得红细胞的氧解离能力以及变形能力提升, 使得组织利用更多的氧和葡萄糖, 进而将由于循环障碍而导致的脑组织损伤情况得到改善, 同时效果良好。

我国自主研发的新药中, 丁苯酞为其中的一类, 可直接将血脑屏障穿透而发挥治疗作用。本药物可以将脑血管内皮细胞中的 PG12 以及 NO 水平提升, 使细胞内钙离子浓度有效降低, 有效减少释放谷氨酸量, 降低花生四烯酸的生成量, 将氧自由基(OR)有效清除, 同时将氧化酶的活性提升, 对线粒体达到保护的目的, 将脑缺血区的血流量以及微循环有效改善, 使缺血区毛细血管数量增加, 脑能量代谢改善, 降低神经细胞凋亡, 对多个脑缺血病理环节产生作用, 恢复已经受损的神经功能。丁苯酞利用抗氧化酶活性增加而将细胞内高尔基体、线粒体等多个细胞功能提升, 使线粒体供能提升, 对 U87 细胞毒性产生抑制作用, 加快再生神经轴突的速度, 进而对神经细胞保护。丁苯酞可以将大鼠海马区 HO-1mRNA 表达提升, 加快生成新生血管, 缓解损伤脑组织程度而将记忆能力提升<sup>[10]</sup>。认知能力降低与抑制海马的胆碱能神经元通路的程度减轻存在一定联系, 丁苯酞将胆碱能神经元的活性提升而将大鼠 VCI 的认知能力改善<sup>[11]</sup>。

SOD 可以将代谢期间产生的 OR 有效清除, 使得 OR 以及氧化物不能损伤抗 OR 酶, 实现保护作用, 该物质经常作为反映组织对 OR 清除能力的一个客观指标。脑组织存在较多的不饱和脂肪酸(SFA), 其被 OR 氧化的风险最高, MDA 是一种氧化代谢产物, 其水平同细胞内脂质过氧化水平密切相关, 其常用作 OR 损伤程度的评价指标。在 VCI 动物试验中发现<sup>[12]</sup>, 大量的 OR 将 VCI 大鼠脑神经元细胞以及细胞膜上的 SFA 氧化, 破坏膜的流动性、通透性以及完整性, 使得局部神经元细胞出现死亡, 其反复、慢性过程会导致学习记忆功能的损伤。MDA、SOD 可以将 VCI 患者脂质过氧化程度以及 OR 水平反映出来, 有研究发现, VCI 患者存在高于正常水平的 MDA, 而 SOD 活性低于正常水平, 说明大量的抗氧化酶被消耗, 大量的 OR 对脑细胞损伤而降低蛋白质的合成量, 导致神经元细胞出现功能紊乱, 降低患者的记忆力以及脑功能。本研究结果中, 观察组血清指标优于对照组,

说明丁苯酞与尤瑞克林联用可使脑微循环改善, 使得抗氧化酶的活性提升, 对 OR 表达产生抑制, 防止神经元细胞出现氧化损伤。中枢神经系统中分布着大量的 BDNF, 是一个重要的神经营养因子的家族成员, 可对分化、增殖以及营养多种神经元存在显著的促进作用, 对合成神经递质以及神经营养因子非常有利, 过去有研究表示<sup>[13]</sup>, BDNF 的表达水平同认知功能、记忆以及学习存在紧密联系。临床研究发现<sup>[14]</sup>, 2 型糖尿病合并认知功能障碍患者同健康人群相比, 其 BDNF 水平较低, 其表达水平同认知功能受损程度具有密切联系。本研究结果中, 观察组 BDNF 水平明显升高、MMSE 以及 MOCA 评分高于对照组, 说明联合用药可改善患者的认知功能。但是其具体机制仍然需要深入研究。同时两组不良反应发生率相近, 说明联合用药未增加药物不良反应, 有较高安全性。

总而言之, AIS 后轻中度 VCI 患者经过尤瑞克林与丁苯酞联合治疗后可使得患者的认知功能显著改善, 同时可有效保护神经元, 药物不良反应少, 安全性较高。

## 参考文献

- [1] 黄益洪,官少兵,陈国华,等. 尤瑞克林联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中后轻中度血管性认知障碍的临床效果[J]. 临床医学工程,2022,29(5):651-652.
- [2] 王晓雪,王伟军. 丁苯酞软胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗血管性认知障碍的临床疗效研究[J]. 智慧健康,2021,7(1):111-113.
- [3] 周格知,杨帆,童民锋. 尼莫地平联合丁苯酞治疗轻中度血管性认知障碍的临床研究[J]. 中国基层医药,2019,26(11):1343-1346.
- [4] 杨淑荃,范德辉,林湖广. 芎芪醒脑方联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中致血管性认知障碍的临床研究[J]. 按摩与康复医学,2021,12(13):34-38.
- [5] 符惠芳,余丹,王良,等. 丁苯酞对大脑中动脉中度狭窄的轻型缺血性脑卒中患者认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(9):2072-2075.
- [6] 王军英,段毅,赵平平,等. 丁苯酞氯化钠注射液联合经颅磁刺激对急性脑梗死后血管性认知功能障碍的影响及机制研究[J]. 河北医药,2020,42(22):3459-3461.
- [7] 张赞,郭艳平,张向东. 丁苯酞静脉注射序贯口服治疗血管性认知障碍伴高同型半胱氨酸血症疗效观察[J]. 新乡医

- 学院学报,2022,39(6):552-556.
- [8] 冯子凌,刘秀红,郭明霞. 丁苯酞软胶囊联合高压氧治疗早期血管性认知障碍的疗效观察[J]. 中国实用医刊,2021,48(19):73-75.
- [9] 孙彦杰,刘娜,李欣,等. 丁苯酞对血管性轻度认知功能障碍患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白介素-8 及尿酸的影响[J]. 中国新药杂志,2020,29(6):651-654.
- [10] 陈艳芳,刘合玉,苏春贺. 丁苯酞对血管性痴呆大鼠海马区血红素氧合酶-1 表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(9):1892-1893.
- [11] 孔梦佳. 丁苯酞对糖尿病 db/db 小鼠认知功能障碍及胆碱能系统和细胞凋亡的影响[D]. 河北:河北医科大学,2017. DOI:10.7666/d.D01201474.
- [12] 邹晶晶,齐艳春,尹丽霞. 丁苯酞对脑出血后轻度血管性认知功能障碍患者的疗效研究[J]. 河北医学,2021,27(12):2052-2055.
- [13] 刘洪敏. 分析丁苯酞软胶囊治疗脑梗死后非痴呆型血管性认知功能障碍(VCIND) 的可行性[J]. 中外女性健康研究,2022(2):20-21.
- [14] 程平. 丁苯酞联合尼莫地平对脑梗死后血管性认知障碍患者 ACA、MCA、PCA 的影响[J]. 数理医药学杂志,2021,34(4):560-561.

**收稿日期:** 2022 年 8 月 5 日

**出刊日期:** 2022 年 9 月 2 日

**引用本文:** 龚金锋, 黄姗姗, 尤瑞克林联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中后轻中度血管性认知障碍的效果分析与探讨[J], 国际医学与数据杂志 2022, 6(4) : 28-31  
DOI: 10.12208/j. ijmd.20220147

**检索信息:** RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

**版权声明:** ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**