

• 论著 •

丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者氧化损伤及抗氧化能力的影响

郭自清 周颖 舒孔亮 陈婵娟

长沙市第一医院神经内科 湖南省长沙市 410005

摘要:目的 研究丁苯酞对急性脑梗死患者氧化损伤及抗氧化能力的影响。方法 选择急性脑梗死患者 62 例,分为实验组(添加丁苯酞软胶囊)和对照组(未添加丁苯酞软胶囊),所有患者均采用 Fenton 法测定血清活性氧(ROS)水平和 ELISA 法检测患者的血清总抗氧化能力(T-AOC)水平,并比较两组的差异。结果 治疗后 1 周实验组患者的血清 ROS 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 1 周实验组患者的血清 T-AOC 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组患者的血清 T-AOC 水平治疗后较治疗前升高明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组 2 周后 NIHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 丁苯酞可能通过减少 ROS,提高机体总抗氧化能力,达到对神经元的保护,从而有效改善神经功能缺损症状。

关键词:脑梗死;丁苯酞;活性氧;总抗氧化能力

Effects of dl-3-n-butylphthalide soft capsules on oxidative damage and antioxidant capacity in patients with acute cerebral infarction

GUO Zi-Qing, ZHOU Ying, SHU Kong-Liang, CHEN Chan-Juan. Department of Neurology, The first hospital of Changsha, Changsha, 410005, China

Abstract: Objective To investigate the effects of dl-3-n-butylphthalide (NBP) on the oxidative damage and antioxidant capacity in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Sixty-two patients with acute cerebral infarction were divided into NBP group (given NBP soft capsules) and control group (not given NBP soft capsules). Serum reactive oxygen species (ROS) and total antioxidant capacity (T-AOC) were measured by Fenton reaction and enzyme-linked immunosorbent assay and compared between the two groups. **Results** One week after treatment, the NBP group had a significantly lower serum ROS level ($P < 0.05$) and a significantly higher serum T-AOC ($P < 0.05$), as compared with the control group. The NBP group showed a significant increase in serum T-AOC after treatment ($P < 0.05$). Two weeks after treatment, the NBP group had a significantly lower NIHSS score than the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** NBP can protect nerve cells from oxidative damage through reducing ROS and increasing T-AOC, thus alleviating neurological deficit symptoms.

Key words: cerebral infarction; dl-3-n-butylphthalide; reactive oxygen species; total antioxidant capacity

脑梗死的高致死率及高致残率给社会和家庭造成严重危害。脑神经组织损伤后不可再生,卒中后功能恢复只能依赖于半暗带残存神经元及通过功能训练建立新的神经功能联系,实施神经保护治疗受益最大的是缺血半暗带。大量研究表明,氧化应激损伤在脑缺血后神经元的损伤中起关键作用,氧化应激损伤促进缺血半暗带的发展,是脑缺血发

生发展的重要影响因素。在脑缺血再灌注损伤中,氧自由基的细胞毒性主要表现在对线粒体 DNA (mtDNA) 和呼吸链的损伤,引起线粒体膜脂质过氧化,线粒体通透性转换通道的开放,而线粒体本身又是氧自由基产生的主要来源。因此,线粒体功能障碍及继发的活性氧(reactive oxygen species, ROS)升高可引起神经细胞的死亡及凋亡^[1]。丁苯酞是

基金项目:长沙市科技局基金项目(K1104059)

收稿日期:2013-10-18;修回日期:2014-01-13

作者简介:郭自清(1977-),女,主治医师,本科,主要从事脑血管病的研究。

通讯作者:周颖(1975-),女,副主任医师,博士,主要从事脑血管病的研究。E-mail:1007866422@qq.com。

我国自主研发的一类抗脑缺血新药,能提高缺血脑组织内 ATP 和 PCr 水平,改善和修复线粒体功能。因此,本研究拟探讨丁苯酞对急性脑梗死患者氧化损伤及抗氧化水平的影响,旨在为进一步确立丁苯酞对急性脑梗死患者的治疗提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例选自 2012 年 2 月 - 2013 年 1 月在我院神经内科住院急性脑梗死患者 62 例,所有患者入院后均完善头部 CT 或/和 MRI 检查,并随机分为对照组和实验组。对照组 30 例,均为汉族,男性 11 例,女性 19 例,平均年龄 (67.2 ± 12.3) 岁;实验组 32 例,均为汉族,男性 16 例,女性 16 例,平均年龄 (67.7 ± 10.4) 岁。

该研究已经得到长沙市第一医院临床研究伦理委员会的批准,所有研究对象均签署知情书。

1.2 入组标准

入组的病例均符合 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议制定的诊断标准且符合:(1)发病 6 ~ 72 h 内入院;(2)临床症状、体征及头颅 CT 或 MRI 均符合急性前循环脑梗死诊断,且 4 分 < NIHSS 评分 < 25 分;(3)既往有脑梗死病史,但未留明显后遗症;(4)排除脑出血、出血性梗死、自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾病、严重心肝肾功能不全者,有出血倾向或出血性疾病患者。

1.3 研究方法

1.3.1 用药方法 两组患者根据病情均给予抗血小板聚集药物、他汀类药物及控制血压、血糖等基础药物,对照组给予银杏叶注射液 20 ml 静滴,1 次/d,共 2 周。实验组在对照组基础上加用丁苯酞(石药集团恩必普药业有限公司生产)0.2 g,3 次/d 口服,共 2 周。

1.3.2 神经功能缺损评分 治疗前和治疗后 2 周分别进行神经功能缺损评分(NHSS 评分)。

1.3.3 血清 ROS 测定 治疗前和治疗后 1 周留取 3 ml 空腹静脉血,采用 Fenton 法(购于南京建成生物工程研究所)测定血清 ROS 水平,步骤严格按照操作说明进行。

1.3.4 血清总抗氧化能力的检测 治疗前和治疗后 1 周留取 3 ml 空腹静脉血,按照总抗氧化能力(T-AOC)检测试剂盒(购自南京建成生物工程研究所)操作步骤进行,最后 520 nm 波长处测定各孔的 OD 值。总抗氧化能力 = (测定 OD 值 - 对

照 OD 值) / 0.01 / 30 × (反应液总量 / 取样量) × 样本测试前稀释倍数。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$; χ^2 检验和 t 检验用于分析基本特征、ROS、T-AOC、NIHSS 评分。所有分析采用的检验水准均为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料情况

本研究两组间在年龄、性别、冠心病、高血压、糖尿病、高脂血症方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 1。

表 1 实验组和对照组临床资料比较

项目	实验组 (n=32)	对照组 (n=30)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	67.7 ± 10.4	67.2 ± 12.3	0.180	0.858
性别(男:女)	16/16	11/19	1.120	0.290
高血压病[n(%)]	20(62.5)	20(66.7)	0.117	0.732
糖尿病[n(%)]	8(25.0)	9(30.0)	0.195	0.659
冠心病[n(%)]	5(15.6)	7(23.3)	0.589	0.443
高脂血症[n(%)]	22(68.8)	23(76.7)	0.488	0.485

2.2 急性脑梗死患者氧化 - 抗氧化水平测定

治疗前实验组患者的血清 ROS 水平和 T-AOC 水平与对照组相比均无显著差异($t = 0.542$, 0.303 , P 均 > 0.05);治疗后实验组患者的血清 ROS 水平低于对照组,差异有统计学意义($t = 2.067$, $P < 0.05$);治疗后实验组患者的血清 T-AOC 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($t = 3.171$, $P < 0.05$);实验组患者的血清 T-AOC 水平治疗后较治疗前升高明显,差异有统计学意义($t = 6.187$, $P < 0.05$);实验组患者的血清 ROS 水平治疗后与治疗前相比,差异无统计学意义($t = 0.242$, $P > 0.05$)。对照组血清 ROS 水平治疗前后相比较,差异无统计学意义($t = 1.820$, $P > 0.05$);对照组血清 T-AOC 水平治疗前后相比较,差异有统计学意义($t = 3.291$, $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 脑梗死患者血清 ROS 和 T-AOC 水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	实验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ROS	536.57 ± 34.68	538.67 ± 34.70	541.18 ± 32.09	556.35 ± 32.49
T-AOC (U/ml)	9.90 ± 0.73	11.44 ± 1.20	9.96 ± 0.69	10.61 ± 0.83

2.3 神经功能缺损评分(NHSS 评分)

两组在治疗前 NHSS 评分无差异($t = 0.186$, $P > 0.05$);实验组和对照组治疗 2 周后 NHSS 评分均低于治疗前评分,差异有统计学意义($t = 7.901, 6.336$, P 均 < 0.05);实验组治疗 2 周后 NHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($t = 2.048$, $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 脑梗死患者神经功能缺损评分

项目	实验组		对照组	
	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
NHSS 评分	10.94 ± 4.41	4.21 ± 1.91	10.73 ± 4.22	5.27 ± 2.11

3 讨论

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,机体或细胞内自由基的产生和抗氧化防御之间严重失衡,导致氧自由基在机体或细胞内蓄积而引起细胞毒性反应,从而导致组织损伤的过程。大量研究表明,氧化应激在脑缺血后神经元的损伤中起关键作用^[2]。缺血缺氧后可导致线粒体电子传递的功能障碍加重,产生过量的 ROS。脑缺血后大量自由基在半暗带区域急剧增加,引起细胞 DNA 氧化性损伤,从而促进细胞凋亡^[3]。研究表明,线粒体结构和功能的损伤在脑缺血及再灌注后最早出现,是脑缺血出现后的级联反应的“启动点”^[7,8]。因此,脑梗塞治疗的关键在于缺血区微循环的改善和线粒体结构和功能的保护。

丁苯酞主要成分为消旋-3-正丁基苯酞,是人工合成的消旋体。该药物可阻断缺血性脑卒中所致多个病理环节,可通过直接作用于缺血区脑细胞内线粒体,改善呼吸链功能,调节脑缺血状态下脑能量代谢^[4],增加缺血区脑血流量,保护神经元效应^[5],改善神经功能缺损症状^[6]。

本研究测定总抗氧化能力和活性氧水平,是评价机体氧化应激及抗氧化损伤的一个重要指标。

结果显示,治疗前实验组患者的血清 ROS 水平和 T-AOC 水平与对照组相比均无显著差异;治疗后实验组患者的血清 ROS 水平低于对照组;实验组患者的血清 T-AOC 水平较对照组明显升高;实验组患者的血清 T-AOC 水平治疗后较治疗前升高明显,这提示丁苯酞可能通过对线粒体的保护作用,抑制 ROS 的生成,并提高机体 T-AOC 能力,从而达到对神经元的保护。通过 NHSS 评分比较发

现,实验组 2 周后 NIHSS 评分低于对照组,表明急性脑梗死早期在常规治疗基础上加用丁苯酞能有效改善神经功能缺损症状,并能迅速控制病情进展。龙翠英等研究表明^[9],丁苯酞在急性脑梗死治疗中,于 1 周左右即开始显现作用,于 2~3 周疗效明显,治疗组明显好于对照组。江秀龙等^[10]发现在急性脑梗死治疗中添加丁苯酞可明显降低血浆溶血磷脂酸水平,并能改善临床神经功能缺损评分。本研究结果与之相符合,进一步为丁苯酞在临床上使用提供了理论依据,也为急性脑梗死早期治疗提供了新的策略。

参 考 文 献

- [1] Eisenberg T, Buttner S, Kroemer G, et al. The mitochondrial pathway in yeast apoptosis. *Apoptosis*, 2007, 12(5): 1011-1023.
- [2] 陈红艳,黄正明. 金丝桃苷对大鼠脑缺血再灌注氧化应激损伤的影响. *解放军药学学报*, 2007, 23(2): 88-91.
- [3] Deguchi K, Hayashi T, Nagotani S, et al. Reduction of cerebral infarction in rats by biliverdin associated with amelioration of oxidative stress. *Brain Res*, 2008, 1188(1): 1-8.
- [4] 崔丽英,李舜伟,吕传真,等. 恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性卒中的多中心开放临床研究. *中国脑血管病杂志*, 2005, 2(3): 112-115.
- [5] 赵嘉,李玲,裴中,等. 丁苯酞对缺血性脑损伤作用的细胞靶点研究. *中国卒中杂志*, 2010, 5(2): 119-125.
- [6] 梁顺今,李红梅,全红梅. 丁苯酞联合神经节苷脂注射液治疗急性脑梗死疗效分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15(18): 28-29.
- [7] Baudry N, Laemmel E, CVicaut E. In vivo reactive oxygen species production induced by ischemia in muscle arterioles of mice: involvement of xanthine oxidase and mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(2): 821-828.
- [8] Burwell LS, Brookes PS. Mitochondria as a target for the cardioprotective effects of nitric oxide in ischemia-reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(3): 579-599.
- [9] 龙翠英,王明科,郑春玲,等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死临床观察. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(4): 19-21.
- [10] 江秀龙,张旭,林守华,等. 丁苯酞添加治疗急性脑梗死患者血浆溶血磷脂酸水平变化和临床疗效的影响. *中国临床神经科学*, 2013, 21(3): 357-359.