

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.06.025

文章编号: 1005-8982(2017)06-0119-04

## 普罗布考对脑梗塞进展期患者 APTT、纤维蛋白原及血液流变学的影响

任琳, 王国俊

(西南医科大学附属医院 药剂科, 四川 泸州 646000)

**摘要:目的** 探讨普罗布考治疗对脑梗塞进展期患者活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原及血液流变学的影响,为普罗布考治疗脑梗塞的临床应用提供依据。**方法** 选取 2014 年 1 月 - 2015 年 1 月该院神经内科收治的 80 例脑梗塞进展期患者为研究对象,随机分为研究组和对照组,每组 40 例,对照组采取常规药物治疗,研究组在对照组基础上加用普罗布考,比较两组患者治疗前后的 APTT、纤维蛋白原及血液流变学的变化。**结果** 研究组的疗效与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组患者治疗后 APTT 较治疗前延长,且治疗后 30 d 时间较治疗后 15 d 延长。研究组患者治疗后 APTT 与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组患者治疗后纤维蛋白原水平较治疗前降低,且治疗后 30 d 水平低于治疗后 15 d;研究组患者治疗后的纤维蛋白原水平与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组患者治疗后的血浆黏度、全血高切黏度及全血低切黏度较治疗前均降低,且治疗后 30 d 较治疗后 15 d 降低;研究组患者治疗后血浆黏度、全血高切黏度及全血低切黏度与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 普罗布考治疗脑梗塞进展期患者疗效显著,能够延长 APTT,降低纤维蛋白原水平,降低血浆黏度、全血高切黏度及全血低切黏度,值得推广应用。

**关键词:** 普罗布考;脑梗塞;血液流变学

**中图分类号:** R743.3

**文献标识码:** A

## Effect of Probucol on APTT, fibrinogen and hemorheology in patients with progressive cerebral infarction

Lin Ren, Guo-jun Wang

(Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract: Objective** To explore the effect of Probucol on activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen and hemorheology in patients with progressive cerebral infarction. **Methods** Eighty cases with progressive cerebral infarction from January 2014 to January 2015 in our hospital were chosen as research objects. They were randomly divided into study group and control group with 40 cases in each group. The control group was treated with simple routine drugs, the study group had the same treatment plus Probucol. APTT, fibrinogen and hemorheology of the patients were evaluated before and after treatment and compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). In the study group APTT was prolonged after treatment. APTT on the 30th day after treatment was longer than that on the 15th day after treatment. After treatment, APTT of the study group was significantly longer than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The fibrinogen level of the study group was lower after treatment than before treatment, and the fibrinogen level on the 30th day after treatment was lower than that on the 15th day after treatment. The fibrinogen level after treatment in the study group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the plasma viscosity, whole blood high-shear viscosity and whole blood low-shear viscosity of the study group decreased, which

收稿日期: 2016-05-09

[通信作者] 王国俊, E-mail: wanggj7532@163.com; Tel: 0830-3165787

were lower on the 30th day after treatment than on the 15th day after treatment. The plasma viscosity, whole blood high-shear viscosity and whole blood low-shear viscosity of the study group were significantly reduced compared to the control group with statistical difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The curative effect of Probuocol on patients with cerebral infarction is significant. Probuocol can significantly prolong APTT and lower fibrinogen level, reduce blood viscosity, whole blood high-shear viscosity and low-shear viscosity, and is worthy of clinical application.

**Keywords:** Probuocol; cerebral infarction; hemorheology

脑梗塞是由于脑部血液供应障碍、缺血、缺氧引起的局限性脑组织的缺血性坏死或脑软化<sup>①</sup>。脑梗塞进展型指缺血发作 6 h 后,神经功能缺失症状仍在进行性加重,造成进展的原因包括血栓的扩展、其他血管或侧支血管阻塞等<sup>②-③</sup>。普罗布考具有调血脂,抗脂质过氧化作用,目前广泛应用于治疗脑血管疾病<sup>④</sup>。活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原等凝血指标已用于心肌梗死患者抗凝疗效的监测<sup>⑤</sup>。本研究选取本院神经内科收治的 80 例脑梗塞进展期患者为研究对象,探讨普罗布考治疗对脑梗塞进展期患者的 APTT、纤维蛋白原及血液流变学的影响,为普罗布考治疗脑梗塞的临床应用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月 - 2015 年 1 月西南医科大学附属医院神经内科收治的 80 例脑梗塞进展期患者为研究对象,随机分为研究组和对照组,每组 40 例。其中,研究组男性 21 例,女性 19 例;年龄 40~72 岁,平均 (60.21±7.52) 岁;对照组男性 20 例,女性 20 例;年龄 41~70 岁,平均 (59.14±7.73) 岁。患者临床表现为口舌歪斜、半身不遂、神志恍惚、失语等神经功能缺失症状。纳入标准:①经 MRI 或 CT 确诊,符合脑血管疾病分类和诊断标准<sup>⑥</sup>;②发病时间 6 h~14 d;③近未接受相关治疗;④无明显意识障碍;⑤凝血功能正常,血小板计数  $>100 \times 10^9/L$ 。排除标准:严重心肝肾等系统疾病,神经疾病,先天性凝血系统疾病,严重意识障碍,脑梗塞伴脑出血,病例资料不全。所有患者的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有患者签署知情同意书,且本实验通过医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

对照组采取常规药物治疗,研究组在对照组基础上加用普罗布考。两组患者均给予维生素 E、神经活化剂、血管扩张剂等常规药物。研究组加用普罗布

考片(承德颈复康药业集团有限公司,国药准字 H10960161),0.5 g 次,2 次/d,早、晚餐时服用,治疗 4 周。

### 1.3 观察指标

采用血凝仪 ACL700Q (美国贝克曼公司),全自动血液黏度动态分析仪 SOUTH990JS (重庆南方数控设备有限责任公司),检测患者治疗前及治疗后第 15 天、第 30 天的 APTT、纤维蛋白原、全血黏度及血浆黏度的血液流变学。

### 1.4 疗效标准

在治疗前后采用《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》<sup>⑦</sup>对患者的疗效进行评价。①基本痊愈:分值减少 91%~100%;②显著进步:分值减少 46%~90%;③进步:分值减少 18%~45%;④无变化:分值减少  $\leq 17\%$ ;⑤恶化:分值增加  $\geq 18\%$ 。总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 EpiData 软件进行双人输入及核实,并用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计数资料以率或百分比表示,用  $\chi^2$  检验,多分类有序变量的比较用秩和检验;计量资料以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,用  $t$  检验。两组间多时间计量资料的比较用重复测量方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

研究组患者的治疗总有效率为 95.0% (38/40), 对照组患者的治疗总有效率为 80.0% (32/40), 经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 2.340, P = 0.019$ ), 研究组患者的治疗总有效率高于对照组,说明常规药物治疗基础上加用普罗布考的疗效高于常规药物治疗。见表 1。

### 2.2 两组患者的 APTT、纤维蛋白原比较

研究组与对照组治疗前、治疗后 15 和 30 d 的 APTT 比较,采用重复测量数据的方差分析,结果:①不同时间的 APTT 有差异 ( $F = 4.276, P = 0.002$ );

表 1 两组疗效比较 [n=40,例 (%)]

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效率
研究组	12 (30.0)	18 (45.0)	8 (20.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	38 (95.0)
对照组	6 (15.0)	12 (30.0)	14 (35.0)	5 (12.5)	3 (7.5)	32 (80.0)

① 研究组与对照组的 APTT 有差异 ( $F=6.432, P=0.001$ ), 研究组的 APTT 高于对照组; ② 研究组与对照组的 APTT 变化趋势有差异 ( $F=5.343, P=0.004$ )。见表 2。

研究组与对照组治疗前、治疗后 15 和 30 d 的纤维蛋白原比较, 采用重复测量数据的方差分析, 结果: ① 不同时间的纤维蛋白原有差异 ( $F=5.331, P=0.003$ ); ② 研究组与对照组的纤维蛋白原有差异 ( $F=7.324, P=0.001$ ), 研究组的纤维蛋白原低于对照组; ③ 研究组与对照组的纤维蛋白原变化趋势有差异 ( $F=6.216, P=0.003$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者的血液流变学比较

研究组与对照组治疗前、治疗后 15 和 30 d 的血浆黏度比较, 采用重复测量数据的方差分析, 结果:

① 不同时间的血浆黏度有差异 ( $F=5.143, P=0.008$ ); ② 研究组与对照组的血浆黏度有差异 ( $F=7.667, P=0.002$ ), 研究组血浆黏度低于对照组; ③ 研究组与对照组的血浆黏度变化趋势有差异 ( $F=6.472, P=0.007$ )。见表 3。

研究组与对照组治疗前、治疗后 15 和 30 d 的全血高切黏度比较, 采用重复测量数据的方差分析, 结果: ① 不同时间的全血高切黏度有差异 ( $F=5.110, P=0.007$ ); ② 研究组与对照组的全血高切黏度有差异 ( $F=7.414, P=0.002$ ), 研究组的全血高切黏度低于对照组; ③ 研究组与对照组的全血高切黏度变化趋势有差异 ( $F=5.998, P=0.005$ )。见表 3。

研究组与对照组治疗前、治疗后 15 和 30 d 的全血低切黏度比较, 采用重复测量数据的方差分析, 结果: ① 不同时间的全血低切黏度有差异 ( $F=4.217, P=0.008$ ); ② 研究组与对照组的全血低切黏度有差异 ( $F=6.397, P=0.004$ ), 研究组的全血低切黏度低于对照组; ③ 研究组与对照组的全血低切黏度变化趋势有差异 ( $F=5.632, P=0.005$ )。见表 3。

表 2 两组患者的 APTT、纤维蛋白原比较 ( $n=40, \bar{x} \pm s$ )

组别	APTT/s			纤维蛋白原 (g/L)		
	治疗前	治疗后 15 d	治疗后 30 d	治疗前	治疗后 15 d	治疗后 30 d
研究组	21.4 $\pm$ 2.6	28.2 $\pm$ 2.6	33.5 $\pm$ 2.7	4.75 $\pm$ 0.84	3.64 $\pm$ 0.75	2.73 $\pm$ 0.68
对照组	21.3 $\pm$ 2.4	23.8 $\pm$ 2.3	27.5 $\pm$ 2.5	4.74 $\pm$ 0.82	4.32 $\pm$ 0.76	3.87 $\pm$ 0.72

表 3 两组患者的血液流变学比较 ( $n=40, \text{mPa}\cdot\text{s}, \bar{x} \pm s$ )

组别	血浆黏度			全血高切黏度			全血低切黏度		
	治疗前	治疗后 15 d	治疗后 30 d	治疗前	治疗后 15 d	治疗后 30 d	治疗前	治疗后 15 d	治疗后 30 d
研究组	3.26 $\pm$ 0.85	2.14 $\pm$ 0.65	1.36 $\pm$ 0.57	6.24 $\pm$ 1.28	4.87 $\pm$ 0.98	3.74 $\pm$ 0.58	19.74 $\pm$ 3.76	14.53 $\pm$ 3.08	10.14 $\pm$ 2.81
对照组	3.22 $\pm$ 0.95	2.98 $\pm$ 0.82	1.77 $\pm$ 0.74	6.27 $\pm$ 0.97	5.85 $\pm$ 1.07	4.42 $\pm$ 0.74	19.82 $\pm$ 4.35	18.58 $\pm$ 4.57	14.63 $\pm$ 3.87

## 3 讨论

脑梗塞是缺血性卒中的总称, 属于血栓性疾病<sup>[8]</sup>。脑梗塞患者都具有不同程度地凝血功能和血液黏度的异常, 主要表现为血浆凝血酶原时间、APTT 缩短, 纤维蛋白原及血液黏度增高<sup>[9]</sup>。进展期脑梗塞在发病初期出现血管闭塞不完全的体征, 随着病情发展, 机体纤溶系统激活, 使活性降低, 机体处于高脂高凝状态, 血管闭塞加重, 侧支循环被破坏, 进而动脉扩大, 神经元坏死, 导致患者体征逐渐进行性加重<sup>[10]</sup>。普罗布考又称丙丁酚, 具有降脂、血管重塑、抗氧化及抗动脉粥样硬化的作用<sup>[11]</sup>。动态监测 APTT、纤维蛋白原

及血液流变学对脑梗塞的病情诊断具有重要意义, 有助于预后评估。

本研究表明, 常规药物治疗基础上加用普罗布考的疗效显著高于常规药物治疗。普罗布考一方面通过促进胆固醇降解, 降低胆固醇合成和低密度脂蛋白等方式, 达到降血脂作用; 另一方面通过抗氧化作用, 还原自由基, 抑制过氧化脂质形成, 改善血管内皮舒张功能<sup>[12-13]</sup>。研究组患者治疗后的 APTT 较治疗前延长, 且较对照组升高。APTT 测定是外源性及内源性凝血系统的过筛试验, 其长短反映血浆中凝血因子、纤维蛋白原的水平。研究发现, 血栓性疾病患者体

APTT 指标延长,能够减少血栓<sup>[4]</sup>。研究组患者治疗后的纤维蛋白原水平较治疗前降低,且较对照组降低。纤维蛋白原直接参与凝血,决定血液的凝固速度,使血液在血管中形成血栓,造成进展性脑梗塞。脑梗塞会导致大脑再灌注损伤或缺血缺氧,加重病情。研究组患者治疗后的血浆黏度、全血高切黏度及全血低切黏度较治疗前降低,且较对照组降低。临床上常见由于动脉狭窄,管腔内逐渐形成血栓而最终阻塞动脉所致脑血栓,或者因血流中被称为栓子的异常物质阻塞动脉引起脑栓塞等。其主要特征为 APTT 缩短、纤维蛋白原数量增多、血液切变率及血液黏度高于正常人,使人体血液处于高凝状态,而影响患者正常的脑部微循环<sup>[9]</sup>。研究表明,降纤酶、活血汤等能够改善脑梗塞患者 APTT、纤维蛋白原等指标,改善患者的神经功能缺损,使患者生活能力得到提高,取得较好的治疗效果<sup>[10]</sup>。脑梗塞患者血黏度水平降低幅度越大,其恢复越快,神经系统损失越小,血液黏度可以辅助脑梗塞的诊断,并且可用于选择治疗方案及评估预后。普罗布考通过抗氧化作用,抑制血栓的形成,降低血清胆固醇;同时该药物被摄入后易富集,进入动脉内膜,从而改善内皮细胞功能,减少细胞间黏附,继而有效保护和重塑血管<sup>[17-19]</sup>。总之,普罗布考治疗能够显著降低纤维蛋白质水平,促进纤溶,降低血浆黏度,进而降低血小板凝聚率,抗血栓形成,增加脑供血,增强脑细胞耐缺氧的能力,改善血循环,从而改善血液高凝状态。

综上所述,普罗布考治疗对脑梗塞进展期患者的疗效显著,能够延长 APTT,降低纤维蛋白原水平,降低血浆黏度、全血高切黏度及全血低切黏度,值得推广应用。

#### 参 考 文 献:

- [1] 贾东佩. 降纤酶对脑梗塞急性期患者 APTT、PT 与血液流变学的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(7): 124-125.
- [2] 张震南. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗脑梗塞 60 例临床分析[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(5): 1146.
- [3] 陈晓, 杨敏, 付睿, 等. 瑞舒伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉粥样硬化斑块的治疗临床随机对照研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(24): 2799-2802.
- [4] 李萌生, 王晓菲, 宋立华, 等. 针灸联合西药治疗脑梗塞的疗效[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(30): 93.
- [5] 杨美荣, 向海溶. 脑梗死进展期应用低分子肝素钙与硫酸氯氢吡格雷治疗的临床分析[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(12): 1677-1678.
- [6] 马璟曦, 蔡敏. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(16): 1835-1836.
- [7] 程丽娟, 白树风, 杜敢琴, 等. 基于 CISS 分型的急性脑梗死患者临床与影像学研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(9): 29-31.
- [8] 曾婷婷, 殷欢, 陈姣, 等. 血小板参数在中老年冠心病及脑梗塞患者中的临床意义及预防价值[J]. 现代预防医学, 2013, 40(6): 1173-1175.
- [9] 蔡永强. 补中益气汤加味联合阿托伐他汀治疗脑梗塞并高血脂的疗效观察及其对血液流变学的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1): 71-72.
- [10] DU Y, ZHANG X, JI H, et al. Probuco and atorvastatin in combination protect rat brains in MCAO model: upregulating peroxiredoxin2, Foxo3a and Nrf2 expression[J]. Neuroscience Letters, 2012, 509(2): 110-115.
- [11] SU X, WANG Y, ZHOU G, et al. Probuco attenuates ethanol-induced liver fibrosis in rats by inhibiting oxidative stress, extracellular matrix protein accumulation and cytokine production[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2014, 41(1): 73-80.
- [12] YE Z, ZHANG L, XU L, et al. Probuco combined with valsartan in immunoglobulin a nephropathy: a multi-centre, open labelled, randomized controlled study[J]. Nephrology, 2014, 19(1): 40-46.
- [13] 李宁, 李茂龙. 通窍化痰方对脑梗塞急性期 PT、APTT 及血液流变学影响的临床研究[J]. 中国保健营养, 2015, 25(13): 352-353.
- [14] 叶长安. 脑梗塞前期患者的脑血流动力学的改变及多排 CT 灌注成像表现及分期[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015(12): 42-44.
- [15] 洪流, 陈华英, 肖伟泉, 等. 脑梗死与脑出血患者凝血功能指标和 D-二聚体变化的分析[J]. 实用医技杂志, 2013, 20(5): 489-491.
- [16] 吴振宏, 欧阳强, 梁俭孙, 等. PAS 三联疗法对老年急性脑梗死患者血清高迁移率族蛋白 B1、骨保护素及巨噬细胞移动抑制因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(3): 608-610.
- [17] KAMANO H, YOSHIURA T, HIWATASHI A, et al. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery stenocclusive disease: correlation with 15O-PET[J]. Acta Radiologica, 2013, 54(1): 99-106.
- [18] LEE JH, CHOI H C, KIM C, et al. Fulminant cerebral infarction of anterior and posterior cerebral circulation after ascending type of facial necrotizing fasciitis[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association, 2014, 23(1): 173-175.

(童颖丹 编辑)