

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.012
文章编号: 1005-8982 (2022) 24-0074-05

临床研究·论著

尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响*

李波, 张婷, 周遥, 彭琛

(萍乡矿业集团有限责任公司总医院 神经内科, 江西 萍乡 337000)

摘要: **目的** 探究尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响。**方法** 选取2018年1月—2021年12月萍乡矿业集团有限责任公司总医院收治的126例急性脑梗死患者作为研究对象。将患者分为研究组和对照组, 每组63例。对照组予以阿替普酶静脉溶栓, 研究组在对照组基础上联合尤瑞克林治疗, 两组患者均于治疗14 d后检测血液流变学指标, 评估神经功能、日常生活能力、临床疗效及药物毒性。**结果** 研究组治疗前后全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率及红细胞压积的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗后NIHSS评分低于对照组($P < 0.05$)。研究组MRS评分评估预后良好率, 治疗前后ADL、BI的差值高于对照组($P < 0.05$)。研究组临床有效率高于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 尤瑞克林联合阿替普酶有助于改善急性脑梗死患者血液流变学状态和神经功能, 提升治疗后患者日常生活能力且安全性良好。

关键词: 急性脑梗死; 尤瑞克林; 阿替普酶; 神经功能; 血液流变学

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

Effects of intravenous thrombolysis with human urinary kallidinogenase combined with alteplase on neurological function and hemorheology in patients with acute cerebral infarction*

Bo Li, Ting Zhang, Yao Zhou, Chen Peng

(Department of Neurology, Pingkuang General Hospital, Pingxiang, Jiangxi 337000, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of intravenous thrombolysis with human urinary kallidinogenase and alteplase on neurological function and hemorheology in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 126 patients with acute cerebral infarction treated in our hospital from January 2018 to December 2021 were selected and randomly divided into the research group and the control group, with 63 cases in each group. The control group was treated with alteplase for intravenous thrombolysis, and the research group was additionally treated with human urinary kallidinogenase on the basis of alteplase. The patients in both groups were evaluated for hemorheological indexes, neurological function, activities of daily living, clinical efficacy and drug toxicity 14 days after the treatment. **Results** The differences of whole blood viscosity, plasma viscosity, platelet aggregation rate and hematocrit before and after the treatment were higher in the study group than in the control group ($P < 0.05$). NIHSS scores of the study group were lower than those of the control group after the treatment ($P < 0.05$). The proportion of favorable prognosis as evaluated via MRS scores and the differences of ADL and BI before and after the treatment were higher in study group than those in the control group ($P < 0.05$). The clinical

收稿日期: 2022-04-20

* 基金项目: 江西省自然科学基金(No:20192BAB205117); 江西省卫生健康委科技计划项目(No:SKJP220219581)

response rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The combined treatment with human urinary kallidinogenase and alteplase improves hemorheology, the neurological function of patients, and activities of daily living with few safety concerns in patients with acute cerebral infarction.

Keywords: acute cerebral infarction; human urinary kallidinogenase; alteplase; neurological function; hemorheology

急性脑梗死是颅内局部缺血所致脑细胞缺血缺氧性死亡,起病急、病死率较高,对患者的生命安全造成严重威胁^[1-2]。目前临床治疗方案多以溶栓治疗为主,通过促进梗死血管的血流灌注,改善血液高凝状态,从而稳定病情。相关研究表明,由于脑梗死发病期缺血缺氧所致的部分脑组织损伤或细胞死亡,可致多数患者出现不同程度的神经功能障碍,不利于改善患者的生活质量^[3-4]。因此及时恢复梗死血管的血流灌注,减少神经功能损伤,有助于促进患者预后恢复。阿替普酶可激活机体内的纤溶酶原等物质,促进血栓溶解,降低血液黏度,改善血液流变学状态^[5-6]。但近些年研究发现,阿替普酶单一给药临床疗效有限,对血管内皮功能影响较弱,仍需联合其他药物进一步完善治疗方案,提升临床疗效。尤瑞克林是一类蛋白水解酶类溶栓剂,在发挥溶栓效果的同时,有助于促进血管内皮功能恢复^[7-8]。而目前尤瑞克林联合阿替普酶应用于急性脑梗死静脉溶栓的研究数据有限,其疗效及安全性仍需证实。基于此,本研究选取 86 例急性脑梗死患者作为研究对象,并为后续临床实践提供参考数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月萍乡矿业集团有限责任公司总医院收治的急性脑梗死患者 126 例作为研究对象。将患者分为研究组和对照组,每组 63 例。研究组男性 36 例,女性 27 例;年龄 51 ~ 79 岁,平均(60.11 ± 4.63)岁;TOAST 分型:大动脉粥样硬化型 19 例、心源性栓塞 21 例、小动脉闭塞型 14 例、其他病因型 8 例、不明原因型 1 例;合并高血压 27 例,糖尿病 7 例。对照组中男性 34 例,女性 29 例;年龄 49 ~ 76 岁,平均(60.23 ± 4.51)岁;TOAST 分型:大动脉粥样硬化型 20 例、心源性栓塞 18 例、小动脉闭塞型 15 例、其他病因型 8 例、不明原因型 2 例;合并高

血压 28 例,糖尿病 6 例。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018》^[9]中急性脑梗死的临床诊断,并经 MRI、CT 等确诊;②发病至入院时间 ≤ 6 h;③入组前无脑梗死、脑出血既往史;④年龄 > 18 岁;⑤患者家属对本研究及研究药物知情。排除标准:①脑动静脉畸形;②组织或器官经病理学证实存在恶性病变;③精神病、痴呆或严重意识障碍;④肝、肾功能异常;⑤入组前 3 个月内出现颅脑外伤;⑥合并出血性疾病;⑦严重呼吸功能障碍或合并活跃期肺结核等呼吸道传染性疾病。本研究经医院医学伦理委员会批准。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者入院后均给予血糖、血压检测,纠正、维持水电解质平衡,呼吸支持等常规干预。对照组在常规干预基础上予以阿替普酶(德国勃林格殷格翰制药有限公司,规格:20 mg/支)静脉溶栓治疗,给药剂量为 0.9 mg/kg,加入 0.9% 生理盐水稀释至 0.2 mg/mL 后,优先将总剂量的 10% 静脉推注给药,剩余的 90% 剂量于 60 min 内静脉滴注完全。研究组在对照组基础上予以尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字:H20052065,规格:0.19PNA 单位/瓶)联合给药,溶栓后尤瑞克林给药剂量为 0.15 PNA 单位/次,1 次/d,加入 100 mL 0.9% 生理盐水稀释后,静脉滴注。两组患者维持给药 14 d 后评估疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 血液流变学指标 采用 BS350S 型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)于治疗前及治疗 14 d 后检测患者血液流变学指标,包括全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率及红细胞压积。

1.3.2 神经功能 分别采用改良 Rankin 评分量表(modified rankin rating scale, MRS)^[10]和美国国立卫

生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)^[11]对治疗前后患者的神经功能进行评价,其中MRS评分包括6级,0分:无症状、1分:症状轻微可自行完成以往从事的工作,2分:轻度残障仅能处理个人日常事务,3分中度残障仅能独立完成行走等动作,4分:重度残障无法独立行走,5分:严重残疾大小便失禁且需长期卧床,6分:死亡,MRS评分0~2分提示预后良好。NIHSS包括意识水平、视野、面瘫、上下肢运动等11大项15小项,总分42分,分数越高表示神经受损越严重,分级如下:0~1分为正常或近乎正常;1~4分为轻度卒中/小卒中;5~15分为中度卒中;15~20分为中、重度卒中;21~42分为重度卒中。

1.3.3 日常生活能力 分别采用日常生活力量表(activity of daily living scale, ADL)^[12]和巴氏指数(barthel index, BI)^[13]对两组患者治疗前后的日常生活能力进行评估,其中ADL包括躯体生活自理和工具性日常生活能力2个维度,满分64分,总分<16分为基本正常,≥16分为功能下降;BI包括穿衣、进食、如厕等10项条目,满分100分,<20分为完全依赖,20~60分为部分依赖,>60分为轻度依赖。

1.3.4 临床疗效 基本痊愈:治疗后NIHSS评分降幅>90%,病残程度0级;显著好转:治疗后NIHSS评分降幅45%~90%,病残程度1~3级;好转:治疗后NIHSS评分降幅19%~<45%,病残程度4级;无效:治疗后NIHSS评分降幅<19%,病情加重或死亡。有效率=(基本痊愈例数+显著好转例数+好转例数)/总例数×100%^[14]。

1.3.5 不良反应 监测患者给药期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或配对 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

两组患者治疗前后全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率及红细胞压积的差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组高于对照组。见表1。

表1 两组患者治疗前后血液流变学指标差值比较
($n=63, \bar{x} \pm s$)

组别	全血黏度/ (mPa·s)	血浆黏度/ (mPa·s)	血小板聚集 率/%	红细胞压 积/%
研究组	6.61 ± 1.14	3.64 ± 0.43	30.71 ± 2.58	16.19 ± 2.51
对照组	5.56 ± 0.74	3.19 ± 0.37	21.91 ± 4.03	11.75 ± 2.06
t 值	6.132	6.296	14.597	10.853
P 值	0.001	0.001	0.001	0.001

2.2 两组患者治疗后神经功能评分比较

研究组和对照组治疗后NIHSS评分分别为(5.49 ± 1.15)分、(7.21 ± 1.34)分,经 t 检验,差异有统计学意义($t=7.731, P=0.026$),研究组低于对照组。两组患者MRS评分中预后良好率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.968, P=0.026$),研究组高于对照组。见表2。

表2 两组治疗后MRS评分比较 [$n=63$, 例(%)]

组别	0~2分	3分	4分	5分	6分
研究组	52(82.54)	7(11.11)	2(3.17)	1(1.59)	0(0.00)
对照组	41(65.08)	17(26.98)	3(4.76)	2(3.17)	0(0.00)

2.3 两组治疗前后日常生活能力评分的差值比较

两组患者治疗前后ADL、BI的差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组高于对照组。见表3。

表3 两组治疗前后日常生活能力评分的差值比较
($n=63$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	ADL	BI
研究组	11.11 ± 2.04	23.26 ± 4.02
对照组	7.98 ± 1.67	17.84 ± 3.86
t 值	9.423	7.719
P 值	0.001	0.001

2.4 两组患者临床疗效比较

两组患者临床有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.203, P=0.040$),研究组高于对照组。见表4。

表4 两组患者临床疗效比较 [$n=63$, 例(%)]

组别	基本痊愈	显著好转	好转	无效	有效率
研究组	19(30.16)	17(26.98)	24(38.10)	3(4.76)	60(95.24)
对照组	13(20.63)	15(23.81)	25(39.68)	10(15.87)	53(84.13)

2.5 两组不良反应发生率比较

对照组胃肠道出血 3 例, 溶栓后症状性脑出血 1 例, 非症状性脑出血 2 例, 总不良反应发生率 9.52%; 研究组胃肠道出血 2 例, 溶栓后症状性脑出血 1 例, 非症状性脑出血 3 例, 恶心/呕吐 4 例, 总不良反应发生率 15.87%。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.283, P=0.717$)。

3 讨论

急性脑梗死作为神经内科常见的危急重症, 诱发因素较多且致病机制复杂, 局部血液循环障碍后可导致出现偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲等临床症状或体征, 严重影响患者的生活质量, 危及患者的生命安全^[15]。目前临床实践在循证医学指导下, 脑梗死标准化临床路径的实施虽在一定程度上缩短了患者发病-首次医学接触-介入溶栓的时间, 而溶栓药物的合理选择同样对患者的临床疗效及预后具有决定性的作用。相关研究认为, 阿替普酶作为临床中常用的溶栓药物, 含有 526 个氨基酸, 且其中赖氨酸残基可通过结合血液纤维蛋白, 激活纤溶酶原并促进纤溶酶原反应为纤溶酶, 进而通过酶解作用加速血栓溶解, 改善梗死部位血流灌注, 具有一定的临床疗效^[16]。但近些年研究发现, 阿替普酶虽有助于促进血栓溶解, 但对血管内皮功能恢复干预作用较弱, 且对神经功能恢复调节作用有限^[17]。因此在保证药物安全性的前提下, 进一步提升急性脑梗死的疗效成为临床学者亟需突破的瓶颈。

由于急性脑梗死可导致脑组织出现不同程度的损伤, 因此中西方学者多认同缩短溶栓时间以降低脑组织损伤, 并及时修复脑血管内皮功能, 对促进患者神经功能恢复, 改善患者术后生活质量具有积极的临床意义^[18]。尤瑞克林是从尿液中提取的蛋白水解酶, 可将激肽原转化为肌肽和血管舒张素, 具有舒张离体动脉, 抑制血小板聚集, 增强红细胞变形能力、氧解离能力等作用, 有助于促进血流灌注恢复, 改善血管内皮功能^[19]。本研究结果显示, 研究组治疗后全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率及红细胞压积均低于对照组, 提示尤瑞克林联合阿替普酶治疗急性脑梗死更有助于改善患者血液流变学状态。分析原因可能与阿替

普酶中纤溶酶的强效酶解作用有关, 同时联合尤瑞克林抑制血小板聚集, 舒张血管, 更深程度调节血液流变学状态^[20]。本研究中研究组治疗后 MRS 评分评估预后良好占比高于对照组, NIHSS 评分低于对照组; 且治疗后 BI 评分高于对照组, ADL 评分低于对照组, 临床疗效优于对照组, 表明尤瑞克林联合阿替普酶治疗急性脑梗死, 有助于改善患者神经功能, 提升治疗后日常生活能力, 临床疗效良好。有研究认为尤瑞克林有助于控制并逆转脑梗死所致脑损伤的病理进程, 具有强效扩血管作用, 促进血流灌注恢复, 可刺激血管缓激肽 β_2 和 β_1 , 诱导新生血管形成, 改善血管内皮细胞功能, 有助于降低脑损伤, 改善神经功能, 促进机体功能恢复^[21]。本研究结果显示两组患者给药期间均未出现严重不良反应, 可能与尤瑞克林的药代动力学良好有关。此外, 本研究同样存在不足之处, 样本量受限, 后续仍需开展大样本随机对照实验验证本研究结论, 推动急性脑梗死的临床研究进展。

综上所述, 尤瑞克林联合阿替普酶治疗急性脑梗死更有助于改善患者血液流变学状态、神经功能, 提升治疗后日常生活能力且安全性良好, 具有较好的临床应用前景。

参 考 文 献 :

- [1] 李丽, 喻伟. 阿替普酶联合尤瑞克林对急性脑梗死的疗效及对脑血管储备功能影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3307-3310.
- [2] 谭道富, 富士峰, 唐友琼. 通窍活血汤加减联合尤瑞克林对急性脑梗死合并糖尿病患者的疗效及 VEGF 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 143-146.
- [3] 尹航, 李锐, 张尔驰, 等. 注射用尤瑞克林致急性脑梗死患者过敏性休克 1 例分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(3): 431-433.
- [4] 朱俊清, 俞镜清. 长春西汀结合尤瑞克林对急性脑梗死患者炎症反应、神经功能及免疫功能的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(7): 849-853.
- [5] 孟伟建, 卢蕾, 高倩, 等. 时间窗内阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(9): 56-59.
- [6] 朱晓莉, 王宜岭, 许海东, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14): 2941-2943.
- [7] 贾云朋, 韩雪娟, 陈乐乐, 等. 尿激酶静脉溶栓联合尤瑞克林治疗急性脑梗死效果观察及对血清 MMP-9、VEGF 水平的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(12): 33-38.

- [8] 刘满卓, 王慧, 赵素霞, 等. 尤瑞克林联合血管内介入对急性脑梗死患者神经功能、炎症因子和血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(13): 2556-2559.
- [9] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 683-691.
- [10] KARAKUS K, KUNT R, MEMIS C O, et al. The factors related to early-onset depression after first stroke[J]. *Psychogeriatrics*, 2017, 17(6): 414-422.
- [11] KWAH L K, DIONG J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61.
- [12] CORNELIS E, GORUS E, BEYER I, et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia through basic and instrumental activities of daily living: development of a new evaluation tool[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(3): e1002250.
- [13] OHURA T, HASE K, NAKAJIMA Y, et al. Validity and reliability of a performance evaluation tool based on the modified Barthel Index for stroke patients[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2017, 17(1): 131.
- [14] 夏彬, 郭平平, 杨友玲, 等. 尤瑞克林联合丹红治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(9): 785-788.
- [15] 杨丽慧. 丁苯酞注射液联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. 中国血液流变学杂志, 2020, 30(3): 295-298.
- [16] 卢方理, 周经霞, 贝宁. 阿替普酶联合丁苯酞治疗急性脑梗死的效果及机制分析[J]. 山东医药, 2020, 60(2): 77-79.
- [17] 邵帅, 滕跃华, 王倩. 阿替普酶联合胞磷胆碱对急性脑梗死患者凋亡因子及血清 miR-124、miR-21 的随机对照研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 138-142.
- [18] AMANO Y, SANO H, FUJIMOTO A, et al. Cortical and internal watershed infarcts might be key signs for predicting neurological deterioration in patients with internal carotid artery occlusion with mild symptoms[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2020, 10(2): 76-83.
- [19] 杨莉, 杨玉美, 忽胜和, 等. 法舒地尔联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清 SAA、Lp-PLA2 与凝血功能的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(18): 2767-2770.
- [20] 于亚亮, 吕建周, 徐品丽, 等. 尤瑞克林联合阿替普酶对急性脑梗死的神经功能及炎症因子的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(11): 972-976.
- [21] 周国锐, 朱涛. 注射用尤瑞克林联合心脑复健颗粒治疗急性脑梗死临床疗效及对血清 hs-CRP、IL-6 水平的影响[J]. 新中医, 2021, 53(23): 80-83.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李波, 张婷, 周遥, 等. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(24): 74-78.

Cite this article as: LI B, ZHANG T, ZHOU Y, et al. Effects of intravenous thrombolysis with human urinary kallidinogenase combined with alteplase on neurological function and hemorheology in patients with acute cerebral infarction[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(24): 74-78.