

丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗 急性脑梗死的临床效果研究

刘 锋, 万 周

(铜仁市人民医院神经内科, 贵州 铜仁 554300)

摘要: **目的** 探讨丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能和炎症因子水平的影响。**方法** 选取铜仁市人民医院 2019 年 5 月至 2021 年 5 月收治的 120 例急性脑梗死患者, 采用随机数字表法分为对照组 (60 例, 采用阿替普酶静脉溶栓治疗) 和观察组 (60 例, 采用丁苯酞注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗), 两组患者均进行为期 2 周的治疗。将两组患者临床疗效, 治疗前后神经功能指标与炎症因子水平进行对比。**结果** 治疗后观察组患者临床总有效率为 96.67%, 高于对照组的 78.33%; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 β 、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP) 水平均降低, 且观察组低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 将丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓应用于急性脑梗死的治疗中, 能够改善患者神经功能, 降低患者体内炎症因子水平, 减轻炎症反应, 提高临床治疗效果。

关键词: 急性脑梗死; 阿替普酶; 静脉溶栓; 丁苯酞; 神经功能; 炎症因子

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.20.0049.03

脑梗死是脑血管疾病中最常见的类型, 具有发病率、复发率、致残率及病死率较高等特点, 且患者大多急性发作, 并出现言语不利、下肢静脉血栓等多种并发症, 预后较差。目前临床治疗该疾病多在患者发病 2~6 h 内进行溶栓, 使颅内供血血管再通, 保护颅内神经, 改善患者预后。阿替普酶中的糖蛋白被激活后可促进纤溶酶原向纤溶酶转化, 降解纤维蛋白以致颅内血栓溶解, 但该药物扩血管能力较弱, 单独用药后血管扩张不足, 因此需联合其他药物治疗^[1]。丁苯酞具有较为多样化的药理作用, 能够从多机制、多途径对脑梗死后脑组织进行保护, 其不仅能够促进血管扩张, 有利于缺血区血液循环的改善, 使急性脑梗死患者血流动力学恢复正常, 提高患者机体脑血管储备能力, 且能够抑制神经元凋亡, 使线粒体结构保持稳定, 最终达到改善脑梗死患者神经功能的作用^[2]。本研究旨在探讨丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患

者的临床效果, 现将研究结果作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将铜仁市人民医院 2019 年 5 月至 2021 年 5 月收治的 120 例急性脑梗死患者分为对照组 (60 例, 采用阿替普酶静脉溶栓治疗) 和观察组 (60 例, 采用丁苯酞注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗)。对照组中男、女患者分别为 38、22 例; 年龄 41~74 岁, 平均 (58.53 \pm 10.13) 岁; 发病至入院接受治疗时间 1~4.3 h, 平均 (2.41 \pm 0.19) h。中男、女患者分别为 35、25 例; 年龄 39~75 岁, 平均 (58.39 \pm 10.98) 岁; 发病至入院接受治疗时间 1~4 h, 平均 (2.39 \pm 0.21) h。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可实施组间对比。纳入标准: 符合《中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识》^[3] 中的相关诊断标准, 并经影像学检查确诊者; 发病至入院时间在 4.5 h 之内者; 美国国立卫生研

作者简介: 刘锋, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 神经内科相关疾病的诊疗。

- [5] 王美玲, 秦晓鸥, 王春荣, 等. 沙美特罗替卡松对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子和肺功能的影响 [J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(12): 911-915.
- [6] 楚文丽, 宋立强, 严蕊娜, 等. 舒利迭联合无创正压通气治疗 COPD 合并呼吸衰竭的临床疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4483-540.
- [7] 吕杰, 谭蓓, 高亚洲, 等. BIPAP 与舒利迭对慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(36): 7108-7111, 7075.
- [8] 孙昌国. 舒利迭联合无创通气对老年慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者的肺功能和血气指标的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(17): 118-119.
- [9] 孙砚诚, 林振怀, 王永仓, 等. 双水平气道正压通气 (BIPAP) 呼吸机治疗 COPD 并 II 型呼吸衰竭患者的疗效评估 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2703-2706.
- [10] 耿新普, 刘荣, 乐兆喜, 等. 沙美特罗替卡松粉吸入剂配合 BIPAP 呼吸机对慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1343-1345.

究院卒中量表 (NIHSS)^[4] 评分在 4~25 分之间者等。排除标准: 对本研究所用药物存在过敏反应者; 7 d 内曾对不可压迫区域行大血管穿刺术者; 入院时有严重且未控制的高血压者, 即舒张压 ≥ 100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 收缩压 ≥ 180 mmHg; 接受抗凝药物治疗者等。患者家属自愿签署知情同意书, 且本研究经铜仁市人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 给予对照组患者注射用阿替普酶注射液 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 注册证号 SJ20160054, 规格: 20 mg/支), 静脉溶栓, 将 5 mg 阿替普酶与 10 mL 0.9% 氯化钠溶液混匀后, 在 10 s 内完成静推, 再使用 45 mg 阿替普酶与 100 mL 0.9% 氯化钠溶液混匀后, 静脉滴注, 滴注时间 >60 min, 1 次/d。对头颅 CT 进行复查, 若未见头颅出血的情况, 可口服硫酸氢氯吡格雷片 (Sanofi Winthrop Industrie, 注册证号 J20180029, 规格: 75 mg/片), 75 mg/次, 1 次/d, 或阿司匹林肠溶片 (Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l., 注册证号 J20171021, 规格: 100 mg/片), 100 mg/次, 1 次/d。并口服瑞舒伐他汀钙片 (IPR Pharmaceuticals, INCORPORATED, 注册证号 J20170008, 规格: 10 mg/片), 10 mg/次, 1 次/d, 静脉滴注依达拉奉注射液 (先声药业有限公司, 国药准字 H20050280, 规格: 20 mL : 30 mg), 30 mg/次, 2 次/d。观察组患者采用阿替普酶静脉溶栓联合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: 100 mL : 丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g), 静脉滴注, 100 mL/次, 于 50~70 min 内完成静脉滴注, 2 次/d, 两次用药间隔时间 >6 h。两组患者均进行为期 2 周的治疗。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗后参照 NIHSS 评分评估两组患者临床疗效: 基本痊愈为生活可完全自理, 病症指征基本消失, NIHSS 评分减少 $\geq 91\%$; 显效为生活需依赖他人, 病症指征明显改善, NIHSS 评分减少 46%~90%; 有效为生活无法完全自理, 病症指征有所改善, NIHSS 评分减少 18%~45%; 无效为生活完全依赖他人, 病症指征无变化甚至加重, NIHSS 评分减少 $<18\%$ 。临床总有效率 = (基本痊愈 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。②神经功能。治疗前后采集两组患者静脉血 5 mL, 离心

(3 500 r/min, 10 min) 后分离血清, 采用酶联免疫吸附实验法测定血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 β 水平。③炎症因子。血样采集与血清制备方法同②, 采用酶联免疫吸附实验法测定白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 采用散射比浊法测定 C-反应蛋白 (CRP) 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据临床疗效与神经功能指标、炎症因子水平分别以 [例 (%)]、 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 并分别行 χ^2 、 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗后观察组患者临床总有效率为 96.67%, 高于对照组的 78.33%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	4(6.67)	19(31.67)	24(40.00)	13(21.67)	47(78.33)
观察组	60	7(11.67)	31(51.67)	20(33.33)	2(3.33)	58(96.67)
χ^2 值						9.219
P 值						<0.05

2.2 神经功能指标 治疗后两组患者血清 NSE、S100 β 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者神经功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	NSE		S100 β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	18.20 \pm 1.92	10.10 \pm 1.22*	5.70 \pm 0.74	2.93 \pm 0.51*
观察组	60	18.35 \pm 1.17	7.24 \pm 0.42*	5.74 \pm 0.79	2.09 \pm 0.32*
t 值		0.517	17.170	0.286	10.807
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。NSE: 神经元特异性烯醇化酶。

2.3 炎症因子水平 治疗后两组患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

急性脑梗死的发生与患者脑部血管阻塞导致缺血半暗

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)		IL-8($\mu\text{g/L}$)		CRP(mg/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
对照组	60	78.19 \pm 9.52	52.39 \pm 9.41*	65.23 \pm 8.19	26.23 \pm 3.49*	42.23 \pm 7.09	29.07 \pm 1.21*	28.79 \pm 2.31	5.99 \pm 1.23*
观察组	60	79.13 \pm 9.34	35.35 \pm 8.29*	64.24 \pm 8.45	18.34 \pm 2.37*	42.39 \pm 7.02	21.24 \pm 1.34*	28.80 \pm 2.34	3.83 \pm 0.31*
t 值		0.546	10.525	0.652	14.487	0.124	33.593	0.024	13.190
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。IL-8: 白细胞介素-8; IL-6: 白细胞介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; CRP: C-反应蛋白。

带大部分细胞发生缺血坏死有关,其中腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的合成减少可使脑细胞凋亡,当患者中心区域脑血流量<20%时,脑细胞将出现不可逆性损伤,因此,应遵循最大限度修复脑组织生理功能,维持ATP为线粒体提供正常的能量代谢,保护脑神经的治疗原则。《中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识》^[3]指出,在对急性脑梗死展开治疗时,推荐以阿替普酶为首选方案,阿替普酶为新型第3代溶栓药物,半衰期长、特异性高,对阻塞部位纤溶酶亲和性高,与纤溶酶形成复合体的效果显著,可使阻塞部分再通的速度加快,溶栓作用突出。虽然使用阿替普酶静脉溶栓可降低致死、致残率,但受血管扩张不足、适应证、时间窗的限制,多数患者需联用其他治疗方案,常用的治疗方法包括神经保护、管理血压血糖、稳定斑块等,其中,展开神经保护治疗,可使脑细胞或脑组织耐受缺血、缺氧的能力增强^[5]。

丁苯酞中的主要有效成分为消旋-3-正丁基苯酞,其是从芹菜籽中获取的左旋芹菜甲素消旋体,具备人工合成条件,为具挥发性特征的油性成分,也是I类治疗急性脑梗死的新药^[6]。丁苯酞可以抑制细胞内自由基的生成,并使抗氧化酶活性增强,进而起到对线粒体功能、结构保护的作用,使缺氧、缺血下神经组织细胞所具有的能量代谢得以改善。脑神经受缺血的影响将引起损伤,在其受损的情况下,大量自由基可攻击呈受损状态的神经元细胞,进而诱导脂质过氧化反应,造成丙二醛出现大量堆积的情况,最终损伤神经功能^[7]。NSE和S100 β 是评估神经损伤与修复的重要指标,其中NSE是一种存在于神经及其分泌组织中参与糖酵解途径的烯醇化酶,神经组织损伤时,其可被大量释放;S100 β 则是一种酸性钙结合蛋白,由活化星形胶质细胞产生,具有营养神经元的作用,但其异常表达时可产生神经毒性^[8]。本研究中,治疗后,观察组患者临床总有效率高于对照组,血清NSE、S100 β 水平均低于对照组,提示丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死,能够减少神经元损伤引发的NSE、S100 β 的分泌,减轻神经损伤,提高治疗效果。

此外,炎症因子在急性脑梗死病情的发生、发展过程中发挥着重要的作用,其中IL-6可对T细胞与B细胞活化诱导,并将呈分化、增殖状态的应答反应激活,在脑缺血损伤事件发生后,脑内IL-6则呈现为高表达状态;IL-8是由血管内皮细胞、单核细胞等产生的早期炎症因子,具有较强的趋化作用,其与神经功能缺损程度呈正相关;TNF- α 由呈活化改变的巨噬细胞和单核细胞分泌,其可促进基质金属蛋白酶-9合成,进而促使更多炎症细胞和炎症因子从血管内向神经阻滞迁移渗出,损伤血管内皮,促使神经细胞坏死;CRP为一种急性时相蛋白,水平越高,

表明急性脑梗死病情越严重^[9]。丁苯酞可保护血管结构完整,进而对血小板聚集形成抑制,对皮质醇类抗炎物质的分泌予以促进,最终达到降低机体炎症反应的目的^[10]。本研究中,治疗后观察组患者血清炎症因子水平水平均低于对照组,表明将丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓应用于急性脑梗死患者的治疗中可有效降低患者体内炎症因子水平,减轻炎症反应,促进病情好转。

综上,将丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓应用于急性脑梗死患者的治疗中,能够改善患者神经功能,降低患者体内炎症因子水平,减轻机体炎症反应,提高临床治疗效果,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 胡明,王宏保,谢富友,等.阿替普酶静脉溶栓联合丁苯酞注射液治疗急性脑卒中的临床疗效[J].安徽医学,2020,41(11):1351-1355.
- [2] 孔令胜,刘丽艳,赵平,等.丁苯酞对急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后出血性转化的影响[J].中国新药与临床杂志,2020,39(4):225-230.
- [3] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心,中国医师协会急诊医师分会,世界中医药学会联合会急症专业委员会.中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识[J].中国急救医学,2018,38(4):281-287.
- [4] 郭宇刚,杨登法,杨铁军,等.扩散张量成像联合美国国立卫生研究院卒中量表评价老年急性脑梗死患者预后价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(10):1054-1057.
- [5] 卫晓红,宋艳玲,刘燕.丁苯酞注射液联合阿替普酶溶栓对急性脑梗死患者侧支循环及脑血流的影响[J].山西医药杂志,2019,48(22):2727-2730.
- [6] 侯晓君,田春博,潘成利,等.丁苯酞应用于rt-PA静脉溶栓脑卒中的疗效性和安全性分析[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(8):716-719.
- [7] 刘筱蓓,侯晓军.丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者DWI特征、凝血功能及神经功能的影响[J].海南医学院学报,2019,25(19):1476-1480.
- [8] 王洪志,张静波,于远军.丁苯酞联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者血清NSE、S100 β 水平的影响[J].卒中与神经疾病,2017,24(6):530-533.
- [9] 李康睿,叶民.丁苯酞联合阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的临床效果及血清炎症因子的变化[J].山西医药杂志,2019,48(19):2347-2349.
- [10] 沈琪琦,张之龄,吴洪,等.丁苯酞联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死患者的效果及对血清肿瘤坏死因子、白细胞介素6和血管内皮生长因子的影响[J].中国临床保健杂志,2019,22(1):28-31.