

·脑血管疾病专题

替罗非班联合机械取栓治疗急性前循环大动脉闭塞性脑梗死患者的效果

姜绪涛, 王 栋, 李雅强, 由世浩

(青岛阜外心血管病医院神经科, 山东 青岛 266034)

【摘要】目的 探讨替罗非班应用于急性前循环大动脉闭塞性脑梗死患者机械取栓治疗中的效果及其对炎症因子、神经因子水平的影响。**方法** 以随机数字表法将青岛阜外心血管病医院 2021 年 2 月至 2022 年 2 月收治的 76 例急性前循环大动脉闭塞性脑梗死患者分为对照组 (38 例, 单纯机械取栓) 和研究组 (38 例, 机械取栓 + 替罗非班), 术后给予患者双联抗血小板治疗 3 个月。比较两组患者术前、术后 2 周美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、简易精神状态检查量表 (MMSE) 评分及炎症因子 [降钙素原 (PCT)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞计数 (WBC)]、凝血指标、神经因子水平。**结果** 术后 2 周两组患者 NIHSS 评分、PCT、hs-CRP、WBC、D-二聚体 (D-D)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、中枢神经特异性蛋白 (S100 β)、髓鞘碱性蛋白 (MBP) 水平较术前均降低, 研究组低于对照组; MMSE 评分较术前均升高, 研究组高于对照组; 凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 较术前均延长, 研究组长于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 替罗非班联合机械取栓治疗急性前循环大动脉闭塞性脑梗死, 可有效提升患者神经功能和精神状态, 减轻机体炎症反应, 并改善凝血功能, 利于患者病情康复。

【关键词】 急性前循环大动脉闭塞性脑梗死; 机械取栓; 替罗非班

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.07.0011.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.07.004

急性脑梗死是因机体脑部血管血流不畅、血栓堵塞造成的脑血管疾病, 急性前循环大动脉闭塞性脑梗死具有临床症状重、预后差的特点, 尽早将闭塞的大血管开通, 使脑血流灌注恢复, 是早期治疗的关键。目前临床多实施机械取栓进行治疗, 有较好的应用效果, 且血管再通率较高, 但取栓过程中易导致血管内皮损伤, 引起再次血栓, 或部分手术中出现血栓破碎, 小血栓进入远端血管后导致形成继发血栓, 均会影响患者的预后效果^[1]。替罗非班可抗血小板聚集, 阻止形成血栓, 具备半衰期短、静脉给药起效快、停药后血小板快速恢复的优势^[2]。基于此, 本研究旨在探讨替罗非班应用于急性前循环大动脉闭塞性脑梗死患者机械取栓治疗中的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将青岛阜外心血管病医院 2021 年 2 月至 2022 年 2 月收治的 76 例急性前循环大动脉闭塞性脑梗死患者分为两组, 各 38 例。对照组中男、女患者分别为 21、17 例; 发病时间 1~6 h, 平均 (3.45 ± 1.02) h; 年龄 48~75 岁, 平均 (61.32 ± 4.42) 岁。研究组中男、女患者各 19 例; 发病时间 1~7 h, 平均

(3.52 ± 1.08) h; 年龄 48~76 岁, 平均 (61.45 ± 4.51) 岁。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可行比较。纳入标准: 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[3] 中的相关诊断标准者; 数字减影血管造影 (DSA) 检查证实前循环大血管闭塞者; 发病时间 < 9 h 者等。排除标准: 凝血功能、肝、肾功能障碍者; 有出血倾向者等。患者家属均签署知情同意书, 院内医学伦理委员会批准本研究。

1.2 治疗方法 患者入院后, 完善各项检测, 然后进行机械取栓, 术前对患者行头颅 CT, 排除出血转化。患者取平卧位, 全身麻醉, 穿刺股动脉将 6~8F 导管鞘置入, 采取颅脑血管造影, 对患者行责任动脉造影并对侧支循环情况进行评估。于颈总动脉置入 6~8F 指引导管, 在微导丝配合下将微导管推送至闭塞段远端, 撤出微导丝, 经微导管于闭塞动脉段置入 Solitaire AB 支架, 回撤微导管, 释放支架, 持续 5 min 左右, 一起回撤微导管和支架, 并使用注射器由动脉鞘缓慢回抽血液, 防止支架内血栓脱落, 完成取栓后进行造影, 确定血管是否再通, 必要时再次进行取栓, 取栓操作最多进行 3 次。手术完成后立即对头颅进行 CT 检查, 观察颅内是否有出血表现。研究组患

者机械取栓治疗方法同对照组，在将 Solitaire AB 支架打开后动脉注射盐酸替罗非班氯化钠注射液[远大医药(中国)有限公司，国药准字 H20041165，规格：100 mL：盐酸替罗非班 5 mg 与氯化钠 0.9 g]，8 μg/kg 体质量，3 min 推完，然后按照 0.1 μg/(kg·min) 静脉泵入替罗非班 24 h。术后给予所有患者阿司匹林肠溶片 100 mg/d、硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/d，口服，治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①术前、术后 2 周使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[4] 评分评估两组患者神经功能损伤程度，共 42 分，分值越高，神经功能损伤越严重；简易精神状态检查量表(MMSE)^[5] 评分评估两组患者精神状态，总分 30 分，分值越高精神状态越好。②术前、术后 2 周抽取患者 5 mL 空腹静脉血，将其中 3 mL 离心(3 500 r/min, 10 min)取血清，以酶联免疫吸附法检测超敏 -C 反应蛋白(hs-CRP)水平，采用化学免疫发光法检测降钙素原(PCT)；剩余 2 mL 采用全自动生化分析仪检测白细胞计数(WBC)水平。③采集患者术前、术后 2 周空腹静脉血 2 mL，抗凝处理后离心，离心方法同②，分离血浆，采用全自动凝血仪测定 D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。④血液采集、血清制备方法同②，采用化学免疫发光法测定神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异性蛋白(S100β)、髓鞘碱性蛋白(MBP)等神经因子水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析处理数据，本研究数据均属于计量资料，经检验均符合正态分布且方差齐，采用($\bar{x} \pm s$)表示，行 *t* 检验。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 NIHSS、MMSE 评分比较 与术前比，术后 2 周两组患者 NIHSS 评分降低，研究组较对照组降低；MMSE 评分升高，研究组较对照组升高，差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)，见表 1。

表 1 两组患者 NIHSS、MMSE 评分比较(分， $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分		MMSE 评分	
		术前	术后 2 周	术前	术后 2 周
对照组	38	18.54±5.26	12.35±3.25*	15.45±1.15	23.12±2.02*
研究组	38	18.45±5.32	5.32±1.15*	15.42±1.12	28.32±1.15*
<i>t</i> 值		0.074	12.570	0.115	13.791
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，**P*<0.05。NIHSS：美国国立卫生研究院卒中量表；MMSE：简易精神状态检查量表。

2.2 两组患者炎症因子比较 与术前比，术后 2 周两组患者炎症因子水平均降低，研究组较对照组降低，差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)，见表 2。

2.3 两组患者凝血指标水平比较 与术前比，术后 2 周两组患者 APTT、PT 均延长，研究组较对照组延长；D-D 水平均降低，研究组较对照组降低，差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)，见表 3。

2.4 两组患者神经因子水平比较 与术前比，术后 2 周两组患者血清 NSE、MBP 及 S100β 水平均降低，研究组较对照组降低，差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)，见表 4。

3 讨论

急性前循环大动脉闭塞性脑梗死主要因大脑动脉内膜深层聚集大量胆固醇，导致部分区域脂肪发生变性，

表 2 两组患者炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)		WBC(×10 ⁹ /L)	
		术前	术后 2 周	术前	术后 2 周	术前	术后 2 周
对照组	38	15.65±6.23	8.78±1.56*	6.78±0.15	4.81±0.12*	7.54±3.18	5.46±0.65*
研究组	38	15.62±6.32	5.12±1.32*	6.75±0.12	3.35±0.06*	7.52±3.21	4.24±0.52*
<i>t</i> 值		0.021	11.041	0.963	67.082	0.027	9.035
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，**P*<0.05。hs-CRP：超敏 -C 反应蛋白；PCT：降钙素原；WBC：白细胞计数。

表 3 两组患者凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APTT(s)		PT(s)		D-D(mg/L)	
		术前	术后 2 周	术前	术后 2 周	术前	术后 2 周
对照组	38	24.98±4.36	27.78±1.86*	10.07±0.59	11.08±0.32*	0.70±0.13	0.48±0.05*
研究组	38	24.04±4.45	31.27±1.94*	10.11±0.67	12.63±0.35*	0.69±0.11	0.36±0.03*
<i>t</i> 值		0.930	8.005	0.276	20.148	0.362	12.686
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，**P*<0.05。APTT：活化部分凝血活酶时间；PT：凝血酶原时间；D-D：D-二聚体。

表 4 两组患者神经因子比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NSE		MBP		S100 β	
		术前	术后 2 周	术前	术后 2 周	术前	术后 2 周
对照组	38	22.47 \pm 3.64	10.37 \pm 2.24*	12.67 \pm 5.87	5.23 \pm 1.15*	2.36 \pm 0.22	1.62 \pm 0.17*
研究组	38	22.45 \pm 3.95	6.41 \pm 1.92*	12.61 \pm 5.91	3.08 \pm 1.17*	2.35 \pm 0.21	0.97 \pm 0.07*
<i>t</i> 值		0.023	8.274	0.044	8.079	0.203	21.794
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与术前比，* $P<0.05$ 。NSE：神经元特异性烯醇化酶；MBP：髓鞘碱性蛋白；S100 β ：中枢神经特异性蛋白。

生成动脉粥样硬化斑块，导致脑组织发生缺血缺氧性坏死。临床上及时给予取栓操作，通过物理介入，将导管置入阻塞的血管内，释放球囊将血栓包裹，将血栓移出体外，从而使闭塞部位血流恢复通常，利于患者神经功能障碍改善，与预后质量存在直接关系，但取栓后会有遗漏的小栓子，使远端血管继续发生阻塞，同时由于该疾病患者多存在动脉粥样硬化，取栓过程中向外拖拽支架时，会使发生粥样硬化的血管受到破坏，产生新的血栓，患者仍存在较高的血管再闭塞风险^[6]。因此，在进行机械取栓治疗时，使用其他辅助药物强化疗效，可有效地保障患者临床预后。

替罗非班是血小板表面受体的特异性拮抗剂，能够阻止纤维蛋白原结合糖蛋白 II b/ III a 受体，对血小板的聚集产生干扰作用，从而使血栓的形成受到抑制，防止形成的血栓；同时，替罗非班对受体的抑制具有可逆性，半衰期较短，停药后可迅速恢复血小板功能^[7]。本研究中，相比对照组，术后 2 周研究组患者 NIHSS 评分及 D-D 水平更低，MMSE 评分更高，PT、APTT 更长，表明替罗非班联合机械取栓治疗急性前循环大动脉闭塞性脑梗死能够使患者神经功能和凝血功能得以有效改善，并提升患者精神状态。

炎症因子参与急性前循环大动脉闭塞性脑梗死的发生与发展，当炎症因子水平升高，会在一定程度上加重脑损伤，促进疾病的进展。替罗非班可减轻缺血、缺氧对脑组织造成的损伤，减少因神经元裂解诱导的炎症因子聚集，同时，能够抵抗血小板聚集，减少血小板激活过程中炎症因子的产生，抑制易损斑块破裂，改善脑组织血液循环^[8]。本研究中，术后 2 周研究组患者炎症因子水平均较对照组降低，表明替罗非班联合机械取栓治疗急性前循环大动脉闭塞性脑梗死有效抑制机体炎症反应，控制病情进展。NSE 具有神经营养和保护作用，MBP 能够维持中枢神经系统髓鞘功能，S100 β 可维持神经系统功能，促进神经元的生长，当急性前循环大动脉闭塞性脑梗死发生缺血、缺氧时，NSE、MBP 及 S100 β 会释放到细胞外并通过血脑屏障进入血液^[9]。本研究中，研究组患者术后 2 周神经因子水平低于对照组，表明替罗非班联合机械取栓治疗急性前循

环大动脉闭塞性脑梗死可有效改善患者神经功能，促进患者恢复。分析原因在于，替罗非班能够对血栓素 A₂、氧自由基及血清素等的释放产生抑制作用，快速在血栓部位发挥作用，阻止形成血栓，诱导微血栓的脱落，延缓形成血栓的速度，并且还能够减少对血管内皮细胞功能的损伤，使脑血流量提高，促进脑部血液循环的恢复，从而有助于患者神经功能恢复^[10]。

综上，替罗非班联合机械取栓治疗急性前循环大动脉闭塞性脑梗死，可有效提升患者神经功能和精神状态，减轻机体炎症反应，并改善凝血功能，临床上值得推广。

参考文献

[1] 潘彦波. 动脉溶栓和动静脉联合溶栓及机械取栓治疗急性脑梗死的比较分析 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(9): 86.

[2] 郑光辉. 急性前循环大动脉闭塞性脑梗死患者应用机械取栓联合小剂量替罗非班治疗的疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(24): 3956-3958.

[3] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.

[4] 许雪. NIHSS 评分分组干预模式在脑梗死患者神经康复中的应用价值 [J]. 四川生理科学杂志, 2021, 43(1): 24-27.

[5] 刘德智. 老年患者术后认知功能障碍情况及其对 MMSE 评分的影响 [J]. 重庆医学, 2014, 43(27): 3577-3579.

[6] 庄建港. 替罗非班对急性脑梗死机械取栓患者氧化应激水平及神经功能的影响 [J]. 医学研究与教育, 2021, 38(5): 20-25.

[7] 幸文利. 机械取栓联合低剂量替罗非班治疗急性前循环脑梗死的疗效分析 [J]. 医药前沿, 2022, 12(11): 8-10, 14.

[8] 赖慧娟, 张科飞, 刘翰文. 替罗非班在急性大动脉闭塞性脑梗死血管内机械取栓术中的应用 [J]. 江西医药, 2019, 54(9): 1068-1070.

[9] 赵宏峰, 徐晶, 熊莉君, 等. 机械取栓联合低剂量替罗非班治疗急性前循环脑梗死的效果分析 [J]. 重庆医学, 2020, 49(3): 430-434.

[10] 曹治华. 替罗非班对急性脑梗死支架取栓患者血小板聚集率及神经功能的影响 [J]. 中国药物经济学, 2020, 15(1): 69-71.