

替罗非班治疗对急性脑梗死患者溶栓后血小板参数和血清指标的影响

龚仕高, 麦惠婷, 李 铺

(广东同江医院神经内科一病区, 广东 佛山 528300)

【摘要】目的 探讨替罗非班治疗在急性脑梗死 (ACI) 患者溶栓后的应用效果及对相关指标的影响, 为临床治疗该疾病提供科学依据。**方法** 选取 2023 年 1 月至 12 月广东同江医院收治的 60 例 ACI 患者, 按照治疗方式不同分为两组, 对照组 (30 例, 接受静脉溶栓治疗) 和观察组 (30 例, 静脉溶栓联合替罗非班治疗)。两组患者溶栓后均采用阿司匹林、氯吡格雷等药物常规治疗 90 d。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血小板参数、炎症因子水平、血管性假血友病因子 (vWF)、可溶性 CD40 配体 (sCD40L)、神经功能及日常生活能力的变化情况。**结果** 观察组患者临床疗效高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血小板压积 (PCT)、Barthel 指数 (BI) 评分均升高, 观察组均较对照组更高, 血小板聚集率 (PAgT)、血小板黏附率 (PAdT)、血清 P-选择素、白细胞介素 -6 (IL-6)、白细胞介素 -8 (IL-8)、超敏 -C 反应蛋白 (hs-CRP)、sCD40L 水平及美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分均降低, 且观察组均较对照组更低 (均 $P < 0.05$); 两组患者治疗前后及组间血清 vWF 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 替罗非班在 ACI 静脉溶栓患者应用中, 可提高治疗效果, 调节血小板功能, 降低炎症反应水平, 进而可减轻神经功能缺损, 改善患者自理能力。

【关键词】 急性脑梗死; 替罗非班; 血小板参数

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.13.0053.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.13.017

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 为脑梗死常见类型, 救治不及时极易造成永久性的功能障碍, 严重甚至可导致死亡。ACI 主要为脑供血动脉内形成血栓或栓子脱落导致血管狭窄或闭塞, 因此其救治措施以溶栓治疗为主^[1]。溶栓可快速恢复脑组织的血氧供应, 减轻缺氧缺血对脑组织的损伤, 为临床常用的治疗方式。然而在实际治疗中发现, 静脉溶栓治疗后约 15% 的患者可再次发生脑血管闭塞, 因此溶栓结束后辅助抗血栓治疗意义重大^[2]。替罗非班为抗血小板药物, 可延迟或抑制血栓形成, 且还具有可逆性, 安全性较高, 故被临床用于抗血小板治疗^[3]。基于此, 本研究旨在探究替罗非班在 ACI 患者静脉溶栓后的应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1 月至 12 月广东同江医院收治的 60 例 ACI 患者, 按照治疗方式不同分为两组。对照组 (30 例) 患者中男性 19 例, 女性 11 例; 年龄 50~76 岁, 平均 (59.43 ± 4.08) 岁; BMI $20 \sim 31 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(24.05 \pm 1.73) \text{ kg/m}^2$; 基础疾病: 高血压 10 例, 糖尿病 9 例, 高脂血症 14 例; 吸烟 12 例, 存在脑卒中家族史 4 例; 发病至入院时间 $0.5 \sim 4.0 \text{ h}$, 平均 $(2.90 \pm 0.22) \text{ h}$ 。观察组 (30 例) 患者中男性 17 例, 女性 13 例; 年龄

48~75 岁, 平均 (58.76 ± 4.25) 岁; BMI $20 \sim 32 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(24.16 \pm 1.85) \text{ kg/m}^2$, 基础疾病: 高血压 13 例, 糖尿病 8 例, 高脂血症 12 例; 吸烟 14 例, 存在脑卒中家族史 5 例; 发病至入院时间 $0.8 \sim 4.1 \text{ h}$, 平均 $(2.94 \pm 0.20) \text{ h}$ 。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中 2018》^[4] 中 ACI 诊断标准, 并经 MRI 或 CT 检查确诊; (2) 伴有神经功能缺损。排除标准: (1) 短暂性脑缺血发作或脑出血; (2) 存在凝血功能障碍; (3) 患有严重心肝肾等功能障碍; (4) 入组前 1 个月内未服用抗血小板及抗凝药物。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求, 且患者或家属均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均给予对症治疗营养神经、调节血压血糖及纠正电解质紊乱等。对照组采用注射用阿替普酶 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, 注册证号 SJ20160054, 规格: 20 mg/支) 静脉溶栓, 0.9 mg/kg 体质量与 100 mL 生理盐水混合, 首先静脉推注总剂量的 10%, 后静脉泵注剩余 90%, 1 h 内输注完毕。

观察组在对照组基础上加用 5 mg 盐酸替罗非班注射用浓溶液 (鲁南贝特制药有限公司, 国药准字 H20090328, 规格: $50 \text{ mL} : 12.5 \text{ mg}$) 治疗, 与 100 mL 生理盐水混合, 以 $0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 泵注 30 min , 后以 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$

泵注 72 h, 结束后采用常规治疗。两组患者溶栓后均采用阿司匹林、氯吡格雷等药物常规治疗 90 d。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。评估标准:CT 检查显示脑组织损伤明显减轻, 症状体征显著改善或正常为痊愈; CT 检查显示脑组织损伤减轻, 症状体征改善为好转; CT 检查显示脑组织损伤未减轻或加重, 体征症状未改善为无效^[4]。总有效率 = 痊愈率 + 好转率。(2)血小板参数及 P- 选择素。采集两组患者治疗前后空腹静脉血 3 mL, 采用全自动血液分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号:BC-5000)检测血小板压积(PCT), 采用免疫比浊法检测血小板聚集率(PAgT), 采用血小板直接计数法检测血小板黏附率(PAdT), 采用酶联免疫法检测 P- 选择素。(3)炎症因子。采集两组患者治疗前后空腹静脉血 3 mL, 离心处理(4 000 r/min, 15 min), 取上层血清, 采用酶联免疫法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)。(4)血清血管性假血友病因子(vWF)、可溶性 CD40 配体 L(sCD40L)指标。采集血量、血清处理及检测方法同(3), 对血清 vWF、sCD40L 指标水平进行检测。(5)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]、Barthel 指数(BI)^[6]。分别于治疗前后采用 NIHSS 评分评估患者神经功能缺损情况, 分值范围 0~42 分, 得分越高患者神经功能缺损越重; 采用 BI 评分评估患者日常生活能力, 满分 100 分, 分值与日常生活能力成正比。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据, 计数资料以[例(%)]表示, 等级资料采用秩和检验; 计量资料经 S-W 检验符合正态分布, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 对照组痊愈 18 例(60.00%), 好转 4 例(13.33%), 无效 8 例(26.67%), 总有效 22 例(73.33%), 观察组痊愈 22 例(73.33%), 好转 6 例(20.00%), 无效 2 例(6.67%), 总有效 28 例(93.33%), 观察组患者临床疗效高于对照组, 差异有统计学意义($Z=-3.606, P<0.05$)。

2.2 两组患者血小板参数、P- 选择素比较 与治疗前比, 治疗后两组患者 PCT 均升高, 观察组较对照组更高, PAgT、PAdT、血清 P- 选择素均降低, 且观察组均较对照组更低, 差异均有统计学意义(均 *P*<0.05), 见表 1。

2.3 两组患者炎症因子比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 IL-6、IL-8、hs-CRP 水平均降低, 且观察组均较对照组更低, 差异均有统计学意义(均 *P*<0.05), 见表 2。

2.4 两组患者血清 vWF、sCD40L 比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 sCD40L 水平均降低, 且观察组较对照组更低, 差异均有统计学意义(均 *P*<0.05); 两组患者治疗前后及组间血清 vWF 比较, 差异均无统计学意义(均 *P*>0.05), 见表 3。

2.5 两组患者 NIHSS、BI 评分比较 与治疗前比, 治疗后两组患者 NIHSS 评分均降低, 观察组较对照组更低, BI 评分均升高, 观察组较对照组更高, 差异均有统计学意义(均 *P*<0.05), 见表 4。

3 讨论

ACI 作为脑血管系统常见的疾病, 主要因脑组织血液供应突然中断导致, 患者可出现意识障碍、言语及吞咽功能障碍等临床症状。静脉溶栓为治疗 ACI 的有效手段, 然

表 1 两组患者血小板参数、P- 选择素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT(%)		PAgT(%)		PAdT(%)		P- 选择素(μg/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	30	0.21±0.08	0.29±0.07*	37.05±4.78	30.42±4.08*	42.89±5.70	36.89±2.78*	16.87±3.50	12.34±2.47*
观察组	30	0.23±0.06	0.34±0.09*	36.74±4.55	26.41±2.35*	43.71±5.61	33.04±3.41*	16.42±3.24	9.12±1.75*
<i>t</i> 值		1.095	2.402	0.257	4.665	0.562	4.793	0.517	5.826
<i>P</i> 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。PCT: 血小板压积; PAgT: 血小板聚集率; PAdT: 血小板黏附率。

表 2 两组患者炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(ng/L)		IL-8(ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	106.44±19.87	80.39±16.42*	22.57±4.76	13.05±1.85*	21.75±4.88	14.67±2.76*
观察组	30	103.24±21.02	67.45±15.43*	23.11±4.26	8.15±1.98*	22.43±4.16	10.06±2.07*
<i>t</i> 值		0.606	3.146	0.463	9.904	0.581	7.319
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P*<0.05。IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8; hs-CRP: 超敏-C 反应蛋白。

表 3 两组患者血清 vWF、sCD40L 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	vWF(U/L)		sCD40L(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	297.18±42.05	300.45±34.59	9.72±1.30	7.45±1.18*
观察组	30	301.54±44.61	298.64±36.14	9.68±1.25	6.14±0.85*
t 值		0.390	0.198	0.122	4.934
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。vWF：血管性假血友病因子；sCD40L：可溶性 CD40 配体。

表 4 两组患者 NIHSS、BI 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分		BI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	23.94±2.72	12.88±2.15*	45.69±5.15	62.05±7.30*
观察组	30	24.61±2.64	7.12±1.86*	46.50±4.87	71.05±8.13*
t 值		0.968	11.097	0.626	4.512
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。NIHSS：美国国立卫生研究院卒中量表；BI：Barthel 指数。

而部分患者在溶栓后会再发血栓，因此采取有效的手段预防溶栓后血栓形成意义重大。替罗非班是新型抗血小板药物，其可通过特异性的选择血小板 GP II b/ III a 受体抑制血小板聚集，且该药的半衰期较短，停药 4 h 其对机体凝血功能的影响即可恢复正常^[7]。

本研究结果显示，治疗后观察组患者临床疗效、PCT 水平均较对照组高，PAgT、PAdT、血清 P-选择素、sCD40L 水平均较对照组更低，治疗前后两组患者血清 vWF 比较，差异无统计学意义，这提示溶栓后应用替罗非班可抑制血小板的活化，进而可提高 ACI 的溶栓效果。分析其原因可能为，替罗非班通过抑制血小板的聚集，改善脑组织的血液灌注，减轻因血氧供应不足引起的炎症反应，防止炎症因子刺激诱导的血小板活化、聚集，改善患者的血小板功能^[8]。

炎症反应为引起 ACI 形成的病理基础，炎症因子（如 IL-6、IL-8、hs-CRP 等）可损伤动脉血管内膜，形成动脉内血栓斑块，且可致斑块基质降解，碎裂的斑块可引起动脉内血栓，进而导致 ACI 的发病。本研究结果显示，治疗后观察组患者血清 IL-6、IL-8、hs-CRP 水平均较对照组更低，这提示联合替罗非班可对 ACI 患者溶栓后炎症反应发挥抑制作用，进而减少炎症反应发生，其原因可能为替罗非班可减少血栓形成，降低血小板聚集率，且可通过抑制抗血栓作用改善缺血组织的血液灌注，减轻缺氧缺血引起的氧化应激反应，防止氧化应激对炎症因子的刺激作用，进而抑制炎症因子的分泌^[9]。本研究中，与对照组比，治疗后观察组患者 NIHSS 评分更低，BI 评分更高，这提示溶栓后应用替罗非班可减轻患者的神经功能缺损，改善其日常生

活能力。其原因为替罗非班可快速恢复患者的脑组织血液灌注，进而减轻神经功能损伤；此外该药可促进脑组织的修复，提高患者的自理能力^[10]。

综上，替罗非班用于 ACI 静脉溶栓患者可提高治疗效果，控制血小板功能，减轻炎症反应，进而可减轻神经功能缺损，改善患者自理能力，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 朱学芳, 朱建建, 韩鲜艳. 替罗非班桥接拜阿司匹林和氯吡格雷双抗对超时间窗急性脑梗死患者血小板活化的影响研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(4): 363-367.
- [2] 赵茸, 李雪, 杨春艳. 替罗非班联合静脉溶栓对急性脑梗死患者血小板功能及神经功能的影响 [J]. 山西医药杂志, 2023, 52(17): 1341-1345.
- [3] 刘彬, 王荣, 屈洪党, 等. 尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班对缺血性脑卒中患者安全性及预后的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(21): 2653-2658.
- [4] 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 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [5] 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(1): 79.
- [6] 吴炜, 倪波业, 施加加. 扩展 Barthel 指数在脑卒中患者中的信度与效度 [J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(3): 261-268.
- [7] 申杰, 高有安, 刘琦, 等. 替罗非班静注联合替格瑞洛、阿司匹林口服治疗急性非致残性缺血性脑卒中临床效果观察 [J]. 山东医药, 2021, 61(36): 68-71.
- [8] 安小峰, 崔惠康. 阿替普酶联合替罗非班对急性脑梗死患者纤溶系统、神经功能及预后的影响 [J]. 医学综述, 2021, 27(5): 1027-1031, 1036.
- [9] 刘深龙, 辛立建, 马媛媛, 等. 替罗非班在进展性脑梗死治疗中的应用效果及对患者血清炎症因子、血小板功能的影响 [J]. 山东医药, 2019, 59(17): 44-46.
- [10] 吕洋, 柳燕, 李宏伟, 等. 阿替普酶静脉溶栓后早期联合替罗非班治疗轻中度急性缺血性卒中及各 TOAST 亚型的效果研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(1): 112-118.