

尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效观察

李茜 张冬森 郭娜飞 李相华 陈荔枝 李永秋

(河北省唐山工人医院, 河北 唐山 063000)

【摘要】 目的 观察尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死(ACI)的临床疗效。方法 选取 2014 年 1 月至 2015 年 7 月河北省唐山工人医院神经内科收治的 70 例 ACI 患者,将患者按随机数字表法分为对照组与观察组,每组 35 例。对照组采取常规治疗,观察组在常规治疗的基础上静脉滴注(静滴)0.9% 氯化钠注射液 150 mL 加尤瑞克林 0.15 PNA,加丁苯酞注射液 100 mL,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程。依据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评定两组患者神经功能恢复程度及临床疗效,并观察不良反应发生情况。结果 对照组和观察组治疗后 NIHSS 评分均较治疗前有所降低(分:7.24±6.05 比 8.38±3.70, 5.26±3.95 比 8.26±3.40,均 $P<0.01$);且观察组的 NIHSS 评分明显低于对照组($P<0.01$)。对照组总有效率低于观察组[45.7%(16/35)比 60.0%(21/35), $P<0.01$]。两组治疗过程中均未出现严重不良反应。结论 尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗 ACI 具有较好的临床疗效。

【关键词】 脑梗死,急性; 尤瑞克林; 丁苯酞注射液

急性脑梗死(ACI)起病急,致残率高,发病凶险^[1],严重危害老年人的健康,且近年来有逐渐趋向年轻化的趋势,据统计,其发病率占脑血管病的 75%~80%^[2]。脑梗死不仅给人类健康和生命造成极大威胁,而且给患者、家庭及社会带来极大的痛苦和沉重的负担。ACI 发生时因主干血管突然闭塞,侧支循环没有及时充分建立,导致脑组织缺血性坏死或脑软化,如何早期采取有效的治疗措施,减少并发症,降低病死率,改善临床症状,是治疗的最终目标^[3]。本院 2014 年 1 月至 2015 年 7 月对收治的 70 例 ACI 患者采用尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗,效果满意,报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例入组与排除标准

1.1.1 病例入组标准:① 首发脑梗死且在发病 40 h 内入院者;② 年龄<80 岁者;③ 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 2~14 分者;④ 患者意识清楚,具有完成本研究过程的能力者;⑤ 头颅 CT 或磁共振成像(MRI)排除了脑出血者。

1.1.2 病例排除标准:① 收缩压 ≥ 190 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压 ≥ 115 mmHg 者;② 脑肿瘤等脑部器质性病变者;③ 痴呆及精神障碍者;④ 存在出血性疾病(例如血液病、消化道出血等)者;⑤ 凝血酶原时间(PT) > 15 s 或血小板计数(PLT) $< 10^9/L$ 者;⑥ 合并心、肝、肾等重要器官严重功能不全者。

1.2 一般资料:70 例 ACI 患者诊断符合文献[4]标准,均采用头颅 CT 或 MRI 检查确诊。按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组。对照组 35 例中男性 23 例,女性 12 例;年龄 28~81 岁,平均(64.2±12.4)岁;发病至入院时间 4~36 h;基础疾病:高血压 25 例,糖尿病 13 例,高血脂症 12 例,冠心病 3 例;病变部位:脑叶 5 例,基底节区 20 例,脑干 8 例,小脑 2 例。观察组 35 例中男性 27 例,女性 8 例;年龄

31~73 岁,平均(58.7±11.3)岁;发病至入院时间 5~38 h;基础疾病:高血压 24 例,糖尿病 10 例,高血脂症 14 例,冠心病 2 例;病变部位:脑叶 4 例,基底节区 20 例,脑干 10 例,小脑 1 例。两组患者发病时间至入院时间、基础疾病、性别、年龄、脑梗死病变部位等资料均衡,差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,检测和治疗方法取得患者或家属知情同意。

1.4 治疗方法:两组患者均视病情给予抗血小板聚集、非血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类降血压药、降糖药、调脂药等常规治疗。观察组在对照组治疗基础上静脉滴注(静滴)0.9% 氯化钠注射液 150 mL 加尤瑞克林 0.15 PNA,30 min 内滴完(前 15 min 滴速较慢),丁苯酞注射液 100 mL 静滴,1 h 内滴完,每日 1 次。两组疗程均为 14 d。

1.5 观察指标:治疗期间常规观察血压变化,并观察两组治疗前后患者 NIHSS 评分、临床疗效及不良反应发生情况。

1.6 疗效判定标准:治疗前后评定两组患者的神经功能缺损程度评分(NDS),判定标准^[5]:基本治愈为 $NDS \geq 90\%$;显著进步为 46%~89%;进步为 18%~45%;无效为 $< 18\%$ 或增加;死亡。总有效=基本治愈+显著进步+进步

1.7 统计学分析:使用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者 NIHSS 评分的比较(表 1):两组治疗前 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 14 d 后,两组 NIHSS 评分均有所下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),且观察组下降程度大于对照组(均 $P<0.01$)。

2.2 两组临床疗效比较(表 2):观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.96, P<0.01$)。

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.030

通讯作者:李永秋, Email: yongqiuLi@126.com

表 1 治疗前后两组的 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	NIHSS 评分(分)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
对照组	35	8.38 ± 3.70	7.24 ± 6.05	7.651	< 0.001
观察组	35	8.26 ± 3.40	5.26 ± 3.95 ^a	7.948	< 0.001

注:与对照组比较,^aP<0.01

表 2 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]					总有效率 [% (例)]
		基本治愈	显著进步	进步	无效	恶化	
对照组	35	2(5.7)	3(8.6)	11(31.4)	10(28.6)	9(25.7)	45.7(16)
观察组	35	3(8.6)	5(14.3)	13(37.1)	6(17.1)	8(22.9)	60.0(21) ^a

注:与对照组比较,^aP<0.01($\chi^2 = 6.96$)

2.3 不良反应:在整个治疗过程中,两组患者均未出现严重的不良反应,均无发生出血情况,实验室检查各项指标基本正常;观察组 1 例患者出现头晕、心慌、低血压,经减慢滴速后、升压治疗好转;对照组 1 例出现一过性低血压,经对症处理后改善。

3 讨论

ACI 的发病率很高,严重威胁着人类生命健康,而治疗水平的提高可使 ACI 患者存活期延长^[6],生活质量提高。脑梗死的发病机制是由于急性血栓形成,或其他部位栓子转移所致局部脑动脉闭塞^[7],脑动脉闭塞导致脑组织缺氧、缺血,由此产生的一系列的炎症反应、细胞死亡及凋亡等病理改变^[8]。治疗脑梗死的目的主要是使脑部供血恢复,减轻脑组织损伤,抢救缺血半暗带区等^[9]。治疗的关键在于尽快恢复或改善缺血组织的血流灌注,而改善缺血区脑血流灌注有溶解血栓、改变血液流变学、开启侧支循环 3 条途径^[10]。但溶栓在临床应用中风险高、再通率低,且价格昂贵,有严格的适应证和禁忌证,严重限制了溶栓剂的使用。脑组织供血减少时,可以采用侧支循环迅速补充血供,侧支循环的建立为 ACI 提供了血流的代偿途径^[11]。研究显示,早期脑梗死周围有缺血性半暗带形成,当脑组织发生缺血时,在一定时间范围内自身可启动脑血流储备功能,有效侧支循环建立,恢复血流。由于侧支循环的建立,脑循环障碍得以恢复,因此可以挽救大量缺血半暗带内的神经元,延缓脑组织缺血坏死,恢复神经细胞功能^[12]。因此,早期建立侧支循环对挽救缺血半暗带神经元功能尤为重要。

近年来我们成功研制了治疗 ACI 的 I 类新药尤瑞克林,它是从健康男性尿液中提取精制的糖蛋白——人尿激肽原酶,由 238 个氨基酸残基组成,含糖 14%,相对分子质量约 43 000,具有舒张脑血管,增加脑血中血红蛋白含量,促进新血管生成,减轻炎症反应等生理作用^[13]。尤瑞克林能水解激肽原释放,激肽与相应受体结合,在缺血脑组织靶向性扩张血管,增强组织血液灌注^[14-16]。药效学研究发现,一定剂量的尤瑞克林可以将激肽原转化为血管舒张素和激肽,改善脑微循环及增加缺血脑组织血流量^[17],促进脑组织对葡

萄糖的利用及内源性神经生长,改善梗死引起的脑组织氧摄取降低,抑制血液凝固及血小板聚集^[18]。尤瑞克林还能够增加脑梗死病灶周围的血管密度,靶向性开启三级侧支循环,有效增加脑缺血区的血流灌注^[19],促进神经功能缺损恢复,进而缩小脑梗死面积,改善患者日常生活能力^[20]。

丁苯酞注射液的主要活性成分为 dl-3-n- 正丁基苯酞,它通过多种途径有效保护缺血后的脑组织。动物实验表明,丁苯酞注射液能有效保护线粒体的结构和功能,减少神经细胞凋亡及改善脑缺血后神经功能缺损症状等作用^[21]。丁苯酞注射液可促进病灶周围微血管增生,减少局部血栓长度及附着面积,改善脑梗死大鼠急性期神经功能障碍^[22]。研究显示,丁苯酞可以保护线粒体的功能,恢复能量代谢;还可促进缺血区微循环的重构,增加缺血区毛细血管的数量,改善脑微循环及脑能量代谢,增加缺血半暗带的血流量,缩小脑梗死面积和改善神经功能缺损^[23-24];增加缺血区软脑膜微动脉的血流速度^[25],对侧支循环开放有重要意义。两药合用可从多角度挽救缺血半暗带,使缺血半暗带得到较好的血流灌注,同时促进侧支代偿,使干预药物最大限度地抵达脑缺血区,保护线粒体功能,提高治疗效果,获得更好的预后。

尤瑞克林是一种良好的蛋白水解酶,将其用于 ACI 的治疗中,可以促进侧支循环的建立,有效增加缺血脑组织的血供,进一步降低脑梗死的面积。在本研究结果显示,观察组患者采用尤瑞克林和丁苯酞注射液联合治疗,临床疗效明显优于对照组,表明采用尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗 ACI,可以有效改善患者的神经功能,有利于患者尽快恢复身体健康,值得临床推广。

参考文献

- [1] 吴学兵,余志良,姚晓阳,等.急性脑梗死患者中医证型与阿司匹林抵抗的关系研究[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(6):431-434.
- [2] 朱华伟,齐进兴,邓建中.依达拉奉联合尤瑞克林治疗急性脑梗死临床疗效评价[J].中国医学工程,2013,21(8):34-36.
- [3] 陈秋月,张丹红,张仙飞,等.血糖及其变异性与急性大面积脑梗死预后的相关性[J].中华危重病急救医学,2013,25(12):749-753.
- [4] 佚名.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [5] 佚名.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [6] 徐慧珍,喻红霞,金皎蕾,等.25例脑梗死后早发性癫痫的临床特征与动态脑电图分析[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(6):377-378.
- [7] 王瑞明,冯为民,欧阳侃.重组组织型纤溶酶原激活物治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):160-163.
- [8] 赵菁,高波,翟博智.微小 RNA-210 在急性脑梗死中的表达及意义[J].中华危重病急救医学,2014,26(12):910-913.
- [9] 李晓鑫.尤瑞克林治疗急性脑梗死临床研究[J].医学信息(中旬刊),2011,24(7):2960-2961.
- [10] Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(10):909-921.
- [11] Armitage GA, Todd KG, Shuaib A, et al. Laser speckle contrast imaging of collateral blood flow during acute ischemic stroke[J].

- J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30 (8): 1432-1436.
- [12] 徐红, 于建刚. 丹红注射液治疗急性脑梗死临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(10): 67-68.
- [13] 林兴建, 过燕萍, 徐俊, 等. 尤瑞克林治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. 山东医药, 2009, 49(1): 85-86.
- [14] Gröger M, Lebesgue D, Pruneau D, et al. Release of bradykinin and expression of kinin B2 receptors in the brain: role for cell death and brain edema formation after focal cerebral ischemia in mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005, 25 (8): 978-989.
- [15] Clements JA. The glandular kallikrein family of enzymes: tissue-specific expression and hormonal regulation [J]. Endocr Rev, 1989, 10(4): 393-419.
- [16] Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases [J]. Pharmacol Rev, 1992, 44(1): 1-80.
- [17] 李欣吉, 骆翔, 王雪贞, 等. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2(3): 164-165, 167.
- [18] 曲方, 陈新, 陈会生, 等. 尤瑞克林与奥扎格雷钠联合应用治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 沈阳部队医药, 2010, 23(1): 12-14.
- [19] Ling L, Hou Q, Xing S, et al. Exogenous kallikrein enhances neurogenesis and angiogenesis in the subventricular zone and the peri-infarction region and improves neurological function after focal cortical infarction in hypertensive rats [J]. Brain Res, 2008, 1206 (3): 89-97.
- [20] 丁德云, 吕传真, 丁美萍, 等. 人尿激酶原酶治疗急性脑梗死多中心随机双盲安慰剂对照试验[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40(5): 306-310.
- [21] Li J, Li Y, Ogle M, et al. DL-3-n-butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway [J]. Brain Res, 2010, 1359: 216-226.
- [22] 黄如训, 李常新, 陈立云, 等. 丁苯酞对实验性动脉血栓形成性脑梗死的治疗作用[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(8): 985-988.
- [23] Liu CL, Liao SJ, Zeng JS, et al. dl-3n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP [J]. J Neurol Sci, 2007, 260(1-2): 106-113.
- [24] 陆国庆, 吴雪钗, 胡婷婷. 恩必普[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(7): 572-573.
- [25] 徐皓亮, 冯亦璞. 丁基苯酞对局灶性脑缺血大鼠软脑膜微循环障碍的影响[J]. 药学报, 1999, 34(3): 172-175.

(收稿日期: 2016-01-04)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿的一般要求

文稿应具有科学性、创新性、实用性和导向性。要求资料真实、可靠, 数据准确, 必要时进行统计学处理; 文字精炼, 层次清楚; 论点明确, 论据充分, 结论清晰。应特别注意对研究过程和方法陈述的严谨性、逻辑关系的严密性、文字表述的流畅性。

来稿需经第一作者或通讯作者所在单位审核, 并签署带有全体作者签字和盖有单位公章的论文投稿介绍信及授权书。推荐信(附带版权转让协议)可在本刊网站下载 (<http://www.cccm-em120.com>)。推荐信应证明稿件内容和数据资料的真实性, 注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项, 并加盖单位公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。需要特别说明的是, 科研论文一般具有职务作品的属性。为了保护知识产权, 对于原创性研究论文, 本刊要求稿件推荐信须由享有该研究知识产权的单位(即科研立项单位、病例资料所在单位)出具; 多中心研究的推荐信可由作为该项研究主持者的第一作者或通信作者的所在单位出具。述评、综述、论坛类稿件不受上述规定限制。

欢迎作者通过 Email 投稿, 《中国中西医结合急救杂志》的投稿信箱: cccm@em120.com。Email 投稿后, 作者还需邮寄纸质版稿件 1 份以及各类基金项目批件复印件, 以及论文投稿介绍信及授权书。

《中国中西医结合急救杂志》一般不退还原稿, 请作者自留底稿。投稿时请自留论文的原始图片。为了便于必要时编辑部与作者及时取得联系, 请在文稿后注明第一作者或通讯作者的联系方式(移动电话及 Email), 所有处理稿件的相关问题均通过 Email 完成。

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中, 药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1/2/3-1997《中医临床诊疗术语疾病部分/证候部分/治法部分》和 GB/T 20348-2006《中医基础理论术语》执行, 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008《耳穴名称与定位》执行。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。冠以外国人名人的体征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中文译名, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“s”。文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。