

注射用尤瑞克林联合双抗血小板治疗早期急性脑梗死的临床疗效观察

周 纯¹, 王 鹏²

(¹南通大学附属医院神经内科,²普外科,江苏 南通 226001)

[摘要] 目的:分析急性脑梗死患者使用尤瑞克林联合双抗血小板治疗后的临床疗效。方法:将 2013—2014 年本院收治的符合入选条件的 110 例急性脑梗死患者随机分为治疗组和对照组,每组 55 例。两组均给予相同的基础治疗,治疗组给予氯吡格雷+阿司匹林双抗血小板治疗,另加用尤瑞克林,1 次/d;对照组仅给予氯吡格雷+阿司匹林双抗血小板治疗,于治疗前及治疗后 14 d,按照美国国立卫生院卒中量表(the National Institutes of Health stroke scale,NIHSS)评分对两组患者进行神经功能缺损程度评定,并用 Barthel 指数(BI)评分评定日常生活能力,比较两组的临床疗效。结果:治疗组 NIHSS 较对照组下降明显($P < 0.05$),BI 评分,较对照组改善显著($P < 0.05$),治疗组疗效明显优于对照组,且无明显不良反应。结论:尤瑞克林联合双抗血小板治疗早期急性脑梗死安全有效。

[关键词] 尤瑞克林;双抗血小板;急性脑梗死;疗效观察

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)04-495-03

doi:10.7655/NYDXBNS20160425

急性脑梗死是神经内科常见病、多发病,好发于中老年人,其发病率、致残率及病死率均较高,且并发症多,是引起人类死亡的前 3 位原因之一,因此亦是研究热点。目前,国内外各种脑卒中临床指南中都强烈推荐超早期溶栓治疗,即发病 4.5 h 内的患者使用重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA)进行静脉溶栓。但是迄今为止,国内大多数患者未能从这类有效治疗手段中获益。其主要原因是溶栓治疗有严格的时间窗,而部分患者不能在时间窗内就诊或确诊,或存在溶栓禁忌证,即使进行药物或机械溶栓后,血流再通也达不到预期,甚至发生再闭塞。在这种情况下,双抗血小板治疗可以取得一定疗效^[1]。而近来,开放脑侧支循环的治疗应运而生,开启了治疗缺血性脑卒中的新思路 and 方向。侧支循环关注于缺血区血流恢复,而不仅仅是导致血管闭塞的栓子或斑块。本研究收集了南通大学附属医院神经内科 2013 年 5 月—2014 年 5 月应用注射用尤瑞克林(凯力康,广东)治疗早期急性脑梗死的病例,疗效显著,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

对 2013 年 5 月至 2014 年 5 月期间在本院住院的 110 例早期急性脑梗死患者进行疗效观察,随机分为治疗组、对照组各 55 例,其中治疗组男 32 例,女 23 例,对照组男 29 例,女 26 例;年龄均 < 75 岁,

平均年龄 61.4 岁;发病时间 < 72 h,上述患者均经颅脑 CT 或 MRI 证实;符合第四次全国脑血管会议修订的脑梗死诊断要点^[2]。根据 TOAST 分型:①大动脉粥样硬化性卒中(脑血栓形成)(large-artery atherosclerosis, LA);②心源性脑栓塞(cardioembolism, CE);③小动脉闭塞性卒中(腔隙性脑梗死)(small-artery occlusion lacunar, SA);④其他原因引发的缺血性卒中(stroke of other demonstrated etiology, SOE);⑤原因不明的缺血性卒中(stroke of other undemonstrated etiology, SUE)。该 110 例患者中,L 型 47 例(对照组 22 例,治疗组 25 例),C 型 30 例(对照组 16 例,治疗组 14 例),S 型 24 例(对照组 12 例,治疗组 12 例),O 型 5 例(对照组 3 例,治疗组 2 例),U 型 4 例(对照组 2 例,治疗组 2 例)。排除标准:脑出血、短暂性脑缺血发作、伴出血及出血倾向性疾病、近期有手术及外伤史、心肌梗死、心功能不全及严重肺、肝、肾功能不全等患者。治疗组及对照组间性别、年龄、发病时间、TOAST 分型和神经功能缺损评分差异无统计学意义。

1.2 方法

对照组给予拜阿司匹林、氯吡格雷抗血小板聚集,调整血压、血糖、血脂,并给予神经保护、改善微循环、对症支持治疗。治疗组在上述基础上给予尤瑞克林 0.15 PNA 加入生理盐水 100 mL 静脉滴注,14 d 为 1 个疗程。

治疗开始前、治疗 14 d 后、治疗 28 d 后各进行

1 次神经功能评分, 临床疗效按照全国第四次脑血管病会议通过的脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准^[3], 疗效分为 6 类: ①基本痊愈: 神经功能缺损评分(NFDS)减少 91%~100%, 病残程度 0 级; ②显著进步: NFDS 减少 46%~90%, 病残程度 1~3 级; ③进步: NFDS 减少 18%~45%; ④无变化: NFDS 减少 0~17%; ⑤恶化: NFDS 增加 18%以上; ⑥死亡。总有效率(%)=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数×100%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件。NIHSS 评分采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用 *t* 检验, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS 评分情况

治疗组和对照组在治疗前 NIHSS 评分无统计学意义, 治疗后 14、28 d 均有显著改善($P < 0.05$, 表 1)。不同 TOAST 亚型中治疗组和对照组在治疗前 NIHSS 评分无统计学意义。治疗后, L、S 型两组 NIHSS 评分治疗组较对照组均显著降低($P < 0.05$)。两组 C、O、U 型治疗前后 NIHSS 评分无显著改变(表 2)。

2.2 BI 评分

治疗组和对照组在治疗前 BI 评分无统计学意义, 治疗后 14、28 d 均有显著提高($P < 0.05$, 表 3)。

2.4 不良反应

治疗组患者出现 1 例血压下降(95/65 mmHg), 予以调整滴速后血压恢复正常。

3 讨论

近年来有关资料显示, 脑卒中发病率呈逐年增长趋势, 重度致残率可达 40%, 且其病死率已居所有疾病之首。根据美国心脏协会(AHA)和美国卒中协会(ASA)所制定的急性缺血性脑卒中治疗指南, 目前首选治疗为溶栓治疗, 包括静脉溶栓、动脉溶栓和机械取栓等血管内治疗。但由于溶栓治疗有严格的时间窗要求, 国内大部分患者不能在时间窗内就诊, 且溶栓存在禁忌证及其他一些条件的限制, 或者即使进行药物或机械溶栓后, 血流再通也达不

表 1 两组治疗前及治疗后 14、28 d NIHSS 评分(分)

组别	例数	治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d
治疗组	55	12.1 ± 5.33	3.51 ± 3.08 ^{*#}	2.44 ± 2.75 ^{*#}
对照组	55	11.9 ± 5.12	5.23 ± 2.53 [#]	4.36 ± 3.02 [#]

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前相比, [#] $P < 0.05$ 。

表 2 两组不同 TOAST 亚型治疗前后 NIHSS 评分比较(分)

分组	分型	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
治疗组	L(n=25)	9.20 ± 5.36	3.76 ± 3.41 [*]
	C(n=14)	13.52 ± 8.75	10.01 ± 8.92
	S(n=12)	6.05 ± 3.02	3.00 ± 2.43 [*]
	O(n=2)	4.76 ± 0.72	3.12 ± 1.33
	U(n=2)	4.68 ± 2.31	3.04 ± 2.16
对照组	L(n=22)	8.78 ± 5.12	6.37 ± 3.76
	C(n=16)	14.02 ± 9.93	11.93 ± 10.27
	S(n=12)	5.86 ± 3.59	4.38 ± 3.24
	O(n=3)	3.71 ± 0.69	3.05 ± 1.02
	U(n=2)	5.25 ± 2.23	3.88 ± 2.42

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前及治疗后 14、28 d 日常生活能力评分(分)

组别	例数	治疗前	治疗后 14 d	治疗后 28 d
治疗组	55	34.56 ± 11.12	53.12 ± 10.46 ^{*#}	65.32 ± 10.01 ^{*#}
对照组	55	36.88 ± 10.83	41.85 ± 11.03 [#]	54.23 ± 10.22 [#]

与对照组比较, * $P < 0.05$, 与本组治疗前相比, [#] $P < 0.05$ 。

2.3 两组临床疗效观察

治疗组在治愈率、有效率方面均明显优于对照组($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 两组患者治疗后 28 d 时的疗效比较

组别	例数	基本痊愈[n(%)]	显效[n(%)]	进步[n(%)]	无效[n(%)]	总有效率(%)
治疗组	55	18(32.7) [*]	22(40.0) [*]	11(20.0)	4(7.3)	92.7 [*]
对照组	55	10(18.2)	16(29.1)	12(21.8)	17(30.9)	69.1

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

到预期, 甚至发生再闭塞。因此, 迄今为止, 溶栓治疗仍未被广泛有效地应用^[3]。一项研究显示, 中国只有 2.4% 的脑梗死患者接受了溶栓治疗, 1.6% 的脑梗死患者使用了静脉 rt-PA。发病至溶栓开始(onset-to-needle)时间、入院至溶栓开始(door-to-needle)时间、尤其是成像至溶栓开始(imaging-to-needle)时间明显比发达国家要长^[4]。

然而, 侧支循环可增加脑缺血中心区域周围的血供, 从而开启了治疗缺血性脑卒中的新思路和方向。侧支循环关注于缺血区血流恢复, 而不仅是导致血管闭塞的栓子或斑块。良好的侧支循环可以降低严重颈动脉狭窄患者发生卒中的风险^[5-7]。众所周知, 在脑缺血急性期, 缺血灶中会出现损伤级联反应。包括兴奋性氨基酸毒性、梗死周围去极化、炎症

和程序性细胞死亡。而在闭塞血管相对应的中心区边缘存在着缺血性半暗带,该区域内的神经元电活动静止,但细胞膜结构完整,如果该部分细胞能得到有效血供,神经元仍可存活,丧失的功能具有可逆性,但其血供必须保证在短时间内恢复,因此及时开放该区域的侧枝循环尤为重要。

尤瑞克林是自人尿液中提取得到的蛋白水解酶,能将激肽原转化为激肽(kinin)和血管舒张素(kallidin),对离体动脉具有舒张作用。激肽系统具有脑缺血后的神经保护作用。可通过激活内皮型一氧化氮合酶使NO产生增加,减少活性氧的生成,降低缺血半暗带细胞的死亡。且有实验证实,组织型激肽释放酶对超过缺血再灌注时间窗的脑梗死大鼠仍有明确的保护作用^[8]。尤瑞克林联合依达拉奉治疗急性脑梗死在改善症状、降低病残率、促进神经功能恢复方面疗效明显^[9]。亦可明显改善穿支动脉型脑梗死急性期的神经功能缺损,改善远期预后^[10]。

本研究中,尤瑞克林治疗组NIHSS评分显著降低,BI评分显著升高,总有效率达到92.7%,证实尤瑞克林能显著改善急性脑梗死患者病情,促进神经功能恢复,建立有效侧枝循环,而且显效率及有效率均较对照组明显升高。其疗效优于单纯使用抗血小板治疗。

本研究还发现急性脑梗死的不同TOAST分型对尤瑞克林疗效具有一定影响。通过分析两组患者各亚型治疗前后的NIHSS评分发现,L、S型经尤瑞克林治疗后,NIHSS评分改善明显,而C、O、U型则无此改变。这可能与尤瑞克林对血管扩张作用的选择性有关。Nagano等^[11]曾发现尤瑞克林对血管的作用由强到弱依次为较小的细小动脉、较大的细小动脉、小动脉。S型多为小血管病变,L型多为慢性起病,伴有侧支循环开放,这两型在急性期予以尤瑞克林均可扩张细小动脉,促进新生血管形成,从而改善神经功能缺损。C型多为心源性栓子脱落致颅内较大血管栓塞,机制较为复杂,尤瑞克林治疗并未显示其优势。此结果与巩企霞等^[17]的研究结果相同。但其具体作用环目前仍不明确,有待更深入的研究。

综上所述,尤瑞克林联合双抗血小板治疗急性脑梗死安全有效,可延长治疗时间窗,可使未能进

行溶栓治疗的患者获得更好的临床治疗效果。

[参考文献]

- [1] 高志强,张鹏,戴瑛,等.联合抗栓治疗急性缺血性脑卒中的近期疗效和安全性[J].南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(8):1152-1154
- [2] 中华神经科学会.各类脑血管疾病的诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380
- [3] Wang Y,Liao X,Zhao X,et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry(CNSR)[J]. Stroke,2011,42(6):1658-1664
- [4] Wang Y,Liao X,Zhao X,et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry(CNSR)[J]. Stroke,2011,42(6):1658-1664
- [5] Chuang YM,Chan L,Lai YJ,et al. Configuration of the circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. J Crit Care,2013,28(2):166-172
- [6] Liebeskind DS,Cotsonis GA,Saver JL,et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis[J]. Ann Neurol,2011,69(6):963-974
- [7] Christoforidis GA,Mohammad Y,Kehagias D,et al. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2005,26(7):1789-1797
- [8] 李昌盛,闵喆,湛彦强,等.利用激光散斑成像技术观察尤瑞克林对脑梗死大鼠脑血流的影响[J].中华神经科杂志,2010,43(10):732-736
- [9] 任全维,刘瑞珍.尤瑞克林联合依达拉奉治疗急性脑梗死的Meta分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(7):842-845
- [10] 张震中,梁晓鹰,姚华.尤瑞克林治疗穿支动脉病变型脑梗死的临床疗效观察[J].中风与神经疾病杂志,2013,30(7):609-611
- [11] Nagano H,Suzuki T,Hayashi M,et al. Effects of a human urinary kininogenase (SK-827) on cerebral microcirculation after glass bead-induced cerebral embolism in rabbits [J]. In Vivo,1993,6(5):497-502
- [12] 巩企霞,睦建,赵晶.尤瑞克林治疗不同TOAST分型急性脑梗死的临床疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(5):5-8

[收稿日期] 2015-07-25