



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.017

· 临床诊治经验与教训 ·

丁苯酞联合阿替普酶治疗缺血性脑血管病的疗效及其对颈动脉粥样硬化程度和血清脂质过氧化物、血栓前体蛋白水平的影响

杜志刚 伊红丽 王宇 吴海燕

[关键词] 缺血性脑血管病; 丁苯酞; 阿替普酶; 颈动脉粥样硬化; 脂质过氧化物; 血栓前体蛋白

[中图分类号] R743

[文献标识码] B

缺血性脑血管病(ICVD)是一类因脑组织缺血缺氧导致的神经系统疾病,具有较高的致残率和病死率^[1]。阿替普酶静脉溶栓是经循证医学支持的治疗 ICVD 的可靠方法,可迅速恢复缺血脑组织血流,有效缓解神经损伤^[2]。但临床研究发现,阿替普酶半衰期较短,部分患者在接受治疗后会出现缺血再灌注损伤,遗留神经功能障碍,因此建议联合其他抗脑缺血药物进行治疗^[2]。丁苯酞具有改善脑组织血流灌注、减轻脑细胞氧化应激损伤的作用,近年来在轻中度 ICVD 治疗方面应用广泛^[3-4]。当前,有关丁苯酞与阿替普酶对 ICVD 患者颈动脉粥样硬化(CAS)程度、血清脂质过氧化物(LPO)及血栓前体蛋白(TpP)水平的研究报道较少。本研究从 CAS、LPO、TpP 指标入手,对比分析丁苯酞联合阿替普酶治疗 ICVD 的临床疗效,旨在为临床治疗 ICVD 方案的选择提供参考。

对象与方法

1. 对象:采用前瞻性研究方法,选取 2020 年 1 月~2022 年 1 月首都医科大学附属北京地坛医院收治 ICVD 患者 86 例,其中男 52 例、女 34 例,年龄 48~75 岁,平均年龄(64.14±4.54)岁。纳入标准:(1)经影像学检查确诊为 ICVD 并接受静脉溶栓治疗;(2)为首次发病。排除标准:(1)存在先天性脑部疾病;(2)合并重要脏器功能障碍;(3)合并感染性疾病;(4)存在严重意识或心理障碍。采用随机数表法将全部患者分为联合组和对照组,每组各 43 例。本研究已通过本院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)治疗方案:对照组患者接受阿替普酶静脉溶栓治疗。阿替普酶剂量为 0.9 mg/kg,总剂量 <90 mg;首次注射剂量为总剂量的 10%,经静脉缓慢推注 1 min,后以静脉滴注的形式匀速泵入,滴注时间 <60 min。联合组患者接受丁苯酞联合阿替普酶治疗。开通双静脉通道,阿替普酶静脉溶栓同对照组,同时

静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,注射剂量为每次 100 ml,2 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

(2)观察指标:①一般资料(性别、年龄)、临床资料(发病至入院时间、基础疾病及 ICVD 类型)及实验室检测指标(血清 LPO、TpP)。②临床疗效:采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评估治疗前、后 14 d 的神经功能,根据 NIHSS 评分及临床症状制定疗效评估标准^[5]。痊愈:症状完全消失,NIHSS 评分下降 >90%;显效:症状大部分改善,NIHSS 评分下降 45%~90%;有效:症状有所缓解,NIHSS 评分下降 18%~44%;无效:未达到以上标准。总有效率(%)=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。③CAS 情况评估:采用彩色多普勒超声诊断仪评估治疗前、后的 CAS 程度[内膜中层厚度(MIT)、斑块长径和斑块数量]及斑块性质。④预后情况评估:采用门诊复查形式随访,截止日期为 2022 年 6 月 30 日。观察并记录溶栓后出血、溶栓后症状性出血、90 d 死亡情况。

3. 统计学处理:采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以例和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料及临床资料比较:两组患者一般资料及临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2. 治疗前后两组患者 CAS 程度及血清 LPO、TpP 水平比较:两组患者治疗后 MIT、斑块长径、斑块数量、血清 LPO 及 TpP 水平均低于同组治疗前($P < 0.05$);联合组治疗后 MIT、斑块长径、斑块数量、血清 LPO 及 TpP 水平均低于同期对照组($P < 0.05$)。见表 2。

3. 两组患者临床疗效比较:联合组患者痊愈 21 例(48.84%),显效 12 例(27.91%),有效 8 例(18.60%),无效 2 例(4.65%);对照组患者痊愈 18 例(41.86%),显效 9 例(20.93%),有效 7 例(16.28%),无效 9 例(20.93%)。联合组临床治疗总有效率高于对照组(95.35% 比 79.07%, $\chi^2 = 5.108, P = 0.024$)。

4. 两组患者预后情况比较:联合组患者溶栓后出血、溶栓后

作者单位:101313 北京,首都医科大学附属北京地坛医院顺义院区综合科(杜志刚、吴海燕);华北理工大学附属医院神经内科(伊红丽);首都医科大学附属北京地坛医院呼吸科(王宇)

通讯作者:伊红丽, E-mail: dchd008@163.com

表 1 两组患者一般资料及临床资料比较[例,(%)]

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 发病至入院时间 (h, $\bar{x} \pm s$) | 基础疾病 | | | ICVD 类型 | |
|--------------|----|-------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| | | | | | 高血压 | 糖尿病 | 心房颤动 | 缺血性卒中 | 短暂性脑缺血发作 |
| 联合组 | 43 | 27/16 | 63.74 \pm 4.81 | 2.56 \pm 0.76 | 26(60.47) | 14(32.56) | 11(25.58) | 35(81.40) | 8(18.60) |
| 对照组 | 43 | 25/18 | 64.53 \pm 4.27 | 2.68 \pm 0.69 | 27(62.79) | 12(27.91) | 9(20.93) | 37(86.05) | 6(13.95) |
| χ^2/t 值 | | 0.195 | 0.805 | 0.767 | 0.049 | 0.221 | 0.261 | | 0.341 |
| <i>P</i> 值 | | 0.659 | 0.423 | 0.446 | 0.825 | 0.639 | 0.610 | | 0.559 |

表 2 治疗前后两组患者 CAS 程度及血清 LPO、TpP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | CAS 程度 | | | LPO (nmol/L) | TpP (mg/L) |
|-----|-----|---------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | MIT(mm) | 斑块长径(mm) | 斑块数量(个) | | |
| 联合组 | 治疗前 | 43 | 1.41 \pm 0.29 | 5.83 \pm 1.04 | 2.87 \pm 0.85 | 11.48 \pm 2.76 |
| | 治疗后 | 43 | 0.89 \pm 0.21 ^a | 3.72 \pm 0.95 ^a | 1.26 \pm 0.31 ^a | 3.94 \pm 1.05 ^a |
| 对照组 | 治疗前 | 43 | 1.44 \pm 0.35 | 6.01 \pm 1.17 | 2.85 \pm 0.79 | 10.61 \pm 2.25 |
| | 治疗后 | 43 | 1.07 \pm 0.19 ^{ab} | 4.21 \pm 1.09 ^{ab} | 1.79 \pm 0.45 ^{ab} | 5.98 \pm 1.63 ^{ab} |

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期联合组比较,^b*P* < 0.05

症状性出血各 2 例(4.65%),90 d 死亡 1 例(2.33%);对照组溶栓后出血 5 例(11.63%)、溶栓后症状性出血 4 例(9.30%)、90 d 死亡 1 例(2.33%)。两组患者溶栓后出血率、溶栓后症状性出血率及 90 d 死亡率比较差异均无统计学意义(*P* < 0.05)。

讨 论

ICVD 发病机制复杂,临床类型以缺血性脑卒中为主,在有效时间窗内恢复病变血管血流,提高缺血脑组织再灌注是临床治疗 ICVD 关键。静脉溶栓作为 ICVD 的有效治疗手段,多项脑血管防治指南均推荐发病后 4.5h 内应用阿替普酶进行治疗,但部分患者溶栓后会出现脑组织缺血再灌注损伤,疗效仍有待提高^[6]。丁苯酞是我国 I 类研发新药,可作用于 ICVD 多个靶点及环节,具有缩小脑梗死面积、减轻脑水肿、抑制神经细胞凋亡等作用。已有研究表明,丁苯酞联合阿替普酶治疗在改善急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损方面效果良好^[7]。

本研究发现,与常规阿替普酶静脉溶栓治疗相比,丁苯酞联合阿替普酶综合治疗具有更好地临床疗效。分析其机制可能与丁苯酞能增强线粒体功能、改善缺血脑组织的微循环、上调血管内皮生长因子表达水平、发挥神经保护的作用等有关^[8]。CAS 是促进 ICVD 发生发展的主要因素之一,不稳定斑块脂质核心大、纤维帽薄,当蛋白溶解酶分泌量增加时,会进一步溶解纤维帽中的胶原成分,导致斑块破裂,增加血栓形成的风险^[9]。本研究结果显示,丁苯酞联合阿替普酶综合治疗可改善 ICVD 患者的 CAS 程度。动物实验研究表明,丁苯酞联合阿替普酶治疗可进一步改善缺血性脑卒中大鼠的脑微循环和血流量,减少脑梗死面积^[10];此外,丁苯酞可弥补阿替普酶在血管扩张中的功能性不足,通过激活抗凝血系统、抑制脂质过氧化反应等作用,进一步稳定斑块、改善 CAS 程度。

LPO 是一种活性氧自由基,当机体脂质过氧化反应增强时,会促进脂肪酸和氧自由基的反应,使 LPO 水平升高,加重细胞及细胞膜功能结构损伤,从而影响血小板聚集^[11]。TpP 是不溶性纤维蛋白的前体,其表达水平可反映凝血酶活性^[12]。毛思涵等^[13]研究发现,血清 LPO、TpP 水平与老年急性脑梗死再发明显相关。本研究发现,治疗后联合组血清 LPO、TpP 水平更低,提示丁苯酞联合阿替普酶综合治疗可抑制 ICVD 患者脑组织氧化应激反应,减轻 CAS 程度。分析相关原因:(1) 丁苯酞可通过增强内源性抗氧化剂的活性、提高皮质核因子相关因

子 2 的含量、降低丙二醛的表达等,发挥抗氧化应激作用,减少神经细胞凋亡,使 LPO 水平下降^[14];(2) 丁苯酞能够促进前列腺素 E 合成酶和环前列腺素合酶的表达,从而使 TpP 水平降低。本研究中,两组患者预后情况相当,表明丁苯酞对溶栓后缺血再灌注损伤具有保护作用,在 ICVD 治疗中有良好安全性。

综上所述,丁苯酞联合阿替普酶综合治疗 ICVD 的临床疗效显著,可有效缓解患者 CAS 程度,降低血清 LPO、TpP 水平。本研究纳入病例数较少,结果可能存在偏倚,后续研究中会进一步扩大研究样本量,进行结果验证及机制研究。

参 考 文 献

[1] Wang L, Jia J, Hong Z, et al. Effects of chemerin and homocysteine levels and their associations with occurrence and development of ischemic cerebrovascular disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):108.

[2] 谷亚伟, 楚旭, 赵岚, 等. 糖化血红蛋白指导下的老年急性脑梗死伴血糖超标的阿替普酶静脉溶栓治疗[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(12):1248-1253.

[3] 张宝瑞, 王龙安, 秦历杰. 丁苯酞联合溶栓治疗老年人急性脑梗死的疗效分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(9):1126-1129.

[4] 夏飞, 邓小容, 李勇光, 等. 丁苯酞注射液对不同发病时间急性脑梗死患者疗效的回顾性研究[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(2):104-106.

[5] Mathias TL, Albright KC, Boehme AK, et al. Cardiac function and short-term outcome in Patients with acute ischemic stroke: A cross-sectional study[J]. *J Cardiovasc Dis*, 2013, 1(2):6-29.

[6] 邓一鸣, 张净瑜, 高峰, 等. 高龄老年急性缺血性脑卒中患者桥接治疗与直接介入治疗的对比分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(10):1137-1141.

[7] 侯园园, 梁志刚, 孙旭文, 等. 丁苯酞联合阿替普酶治疗缺血性卒中临床疗效的观察性研究[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(3):225-230.

[8] 李书剑, 秦灵芝, 邵文君, 等. 重复经颅磁刺激联合丁苯酞软胶囊治疗脑梗死患者的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(1):37-39.

[9] Ntaios G, Sagris D, Strambo D, et al. Carotid Atherosclerosis and Patent Foramen Ovale in Embolic Stroke of Undetermined Source[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(1):105409.

[10] 孙克德, 李娜, 唐彦, 等. 阿替普酶联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中大鼠的保护机制[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(5):2305-2310.

[11] Zhang B, Zhang T, Hu S, et al. Association of serum lipid peroxidation and glutathione peroxidase 4 levels with clinical outcomes and metabolic abnormalities among patients with gestational diabetes mellitus: a case-control study in the Chinese population[J]. *Front Biosci*, 2022, 27(2):68.

[12] 赵园园, 吴玉泉, 陈晓娜, 等. 老年急性脑梗死患者血清前体蛋白与 TOAST 分型的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(12):1324-1325.

[13] 毛思涵, 霍红丹, 陈秋露, 等. 多时相 CT 血管造影检查、血清 LPO、TpP 水平与老年人急性脑梗死再发的相关性研究[J]. *中国基层医药*, 2022, 29(5):747-752.

[14] Qin C, Zhou P, Wang L, et al. DI-3-N-butylphthalide attenuates ischemic reperfusion injury by improving the function of cerebral artery and circulation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(10):2011-2021.

(收稿日期:2022-08-05)

(本文编辑:高婷)