

[文章编号] 1007-0893(2024)04-0088-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.04.026

# 尤瑞克林联合替罗非班治疗超溶栓 时间窗急性脑梗死的临床研究

张奎 田玉娟 杨玉博

(濮阳油田总医院, 河南 濮阳 457000)

**[摘要]** 目的: 分析超溶栓时间窗急性脑梗死应用尤瑞克林联合替罗非班的临床效果, 并观察血清中的炎症因子指标白细胞介素(IL)-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的变化。方法: 选取2021年5月至2022年5月濮阳油田总医院脑血管病病区收治的超溶栓时间窗的急性脑梗死患者86例, 随机分为观察组和对照组, 各43例。对照组给予尤瑞克林治疗, 观察组给予尤瑞克林联合替罗非班治疗。比较两组患者神经功能缺损情况、日常生活活动能力、炎症因子水平、不良反应发生情况。结果: 治疗后14 d、30 d, 观察组患者美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分低于对照组, Barthel指数评分高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后14 d, 观察组患者IL-6、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 对已超过溶栓时间窗的急性脑梗死患者给予尤瑞克林、替罗非班治疗, 可提高临床疗效, 减轻炎症反应, 同时不会增加不良反应。

**[关键词]** 急性脑梗死; 替罗非班; 尤瑞克林; 超溶栓时间窗

**[中图分类号]** R 743.33 **[文献标识码]** B

## Clinical Study of Urinary Kallikrein Combined with Tirofiban in the Treatment of Acute Cerebral Infarction with Super Thrombolytic Time Window

ZHANG Kui, TIAN Yujuan, YANG Yubo

(Puyang Oilfield General Hospital, Henan Puyang 457000)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical effect of urinary kallikrein combined with tirofiban in acute cerebral infarction with super thrombolytic time window, and observe the changes of serum inflammatory factor index interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels. **Methods** A total of 86 patients with acute cerebral infarction with super thrombolytic time window admitted to cerebrovascular disease ward of Puyang Oilfield General Hospital from May 2021 to May 2022 were randomly divided into an observation group and a control group, with 43 cases in each group. The control group was treated with urinary kallikrein, and the observation group was treated with urinary kallikrein combined with tirofiban. The neurological deficits, daily living activities and the levels of inflammatory factors and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** At 14 and 30 days after treatment, the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) score of the observation group was lower than that of the control group, and the Barthel index score was higher than that of the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). 14 days after treatment, the levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** For patients with acute cerebral infarction whose super thrombolytic time window has been exceeded, the treatment of urinary kallikrein and tirofiban can improve the clinical efficacy, reduce the inflammatory response, and do not increase the adverse reactions.

**[Keywords]** Acute cerebral infarction; Tirofiban; Urinary kallikrein; Super thrombolytic time window

脑梗死占脑血管病的80%左右, 对于急性脑梗死非大血管病变发病4.5 h内, 可以采取重组人组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓, 其对于急性脑梗死溶栓时间窗内患者的治疗有效性及安全性已得到证实<sup>[1-3]</sup>。但重组人组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓仅适用于发病时间在4.5 h内的患者, 静脉溶栓后大部分患者临床症状可以得到缓

[收稿日期] 2023-12-22

[作者简介] 张奎, 男, 主治医师, 主要研究方向是脑血管病的治疗。

解。但由于静脉溶栓时间窗窄，患者发病后及时就诊意识弱，部分患者就诊时已经错过最佳溶栓时间窗，只能给予抗血小板聚集、降脂固斑等常规治疗，其中有部分患者出现进展性卒中，导致该部分患者治疗效果差，预后欠佳，遗留明显后遗症<sup>[4]</sup>。因此对于超溶栓时间窗患者，在常规治疗基础上探索其他治疗方案尤为迫切。本研究通过对超溶栓时间窗患者使用尤瑞克林联合替罗非班治疗，探究其临床效果，及分析其对 IL-6、TNF- $\alpha$  的影响，具体报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月至 2022 年 5 月濮阳油田总医院脑血管病病区收治的超溶栓时间窗的急性脑梗死患者 86 例，随机分为观察组和对照组，各 43 例。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，见表 1。本研究经濮阳油田总医院伦理委员会批准 (2021KZJ-1252241)。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $n = 43$ )

组别	性别 / 例		年龄 $\bar{x} \pm s$ , 岁	发病时间 $\bar{x} \pm s$ , h	既往基础疾病 / 例		
	男	女			高血压	糖尿病	高脂血症
对照组	21	22	67.51 $\pm$ 7.32	6.94 $\pm$ 1.10	8	10	14
观察组	23	20	66.30 $\pm$ 7.86	7.11 $\pm$ 1.18	11	9	11

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 确诊急性脑梗死患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[3]</sup> 的诊断标准；(2) 发病在 4.5 ~ 9.0 h，伴有神经功能缺损症状；(3) 年龄 18 ~ 80 岁；(4) 美国国立卫生研究院脑卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)<sup>[3]</sup> 评分 4 ~ 25 分；(5) 既往无卒中史；(6) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 病情严重，需进行外科手术治疗；(2) 影像提示颅内出血，或存在凝血功能障碍；(3) 肝、肾功能明显异常；(4) 合并精神疾病；(5) 非血管性原因导致的梗死；(6) 对研究中的药物过敏。

### 1.3 方法

两组患者住院期间均给予基本的药物治疗：阿司匹林 (拜耳医药保健有限公司，国药准字 HJ20160685) 100 mg  $\cdot$  d<sup>-1</sup>、氯吡格雷 (赛诺菲制药有限公司，国药准字 J20190029) 75 mg  $\cdot$  d<sup>-1</sup>、阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051408) 20 mg  $\cdot$  d<sup>-1</sup>，同时给予稳定血压、血糖及内环境等治疗。

1.3.1 对照组 在一般的治疗基础上，同时给予尤瑞克林 (广东天普化生医药股份有限公司，国药准字

H20052065)，将 0.15 PNA 的剂量融入 100 mL 0.9% 氯化钠注射液，缓慢静滴 50 min，1 次  $\cdot$  d<sup>-1</sup>，连续应用 14 d。

1.3.2 观察组 在对照组基础上，入院后立即给予替罗非班 (远大医药中国有限公司，国药准字 H20041165)，按照 0.1  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  min<sup>-1</sup>，结合患者体质量计算用量，持续静脉泵入，维持 72 h 后停用，之后治疗方案同对照组。

### 1.4 观察指标

观察两组患者神经功能缺损情况、日常生活活动能力、炎症因子水平、不良反应发生情况。(1) 神经功能缺损情况。在治疗前以及治疗后 14 d、30 d 采用 NIHSS<sup>[3]</sup> 对两组患者进行评估，评分范围为 0 ~ 40 分，评分越高，代表神经功能受损越严重。(2) 日常生活活动能力。在治疗前以及治疗后 14 d、30 d 采用 Barthel 指数<sup>[5]</sup> 对两组患者进行评估，评分范围为 0 ~ 100 分，评分越高，代表患者独立生活能力越好。(3) 炎症因子水平。治疗前、治疗后 14 d 采集患者空腹静脉血，离心后取上清液，采用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平。(4) 不良反应。统计两组患者治疗期间出现的药物不良反应，包括肝肾功能异常、牙龈出血、皮下出血、消化道出血等。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用  $t$  检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后神经功能缺损、日常生活活动能力比较

治疗后 14 d、30 d，观察组患者 NIHSS 评分低于对照组，Barthel 指数评分高于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后神经功能缺损、日常生活活动能力评分比较 ( $n = 43$ ,  $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	NIHSS 评分	Barthel 指数评分
对照组	治疗前	11.95 $\pm$ 4.87	50.93 $\pm$ 7.26
	治疗后 14 d	9.37 $\pm$ 4.82	61.62 $\pm$ 7.62
	治疗后 30 d	6.67 $\pm$ 4.66	74.77 $\pm$ 6.98
观察组	治疗前	12.14 $\pm$ 4.77	51.63 $\pm$ 6.61
	治疗后 14 d	6.77 $\pm$ 4.21 <sup>a</sup>	66.86 $\pm$ 7.48 <sup>a</sup>
	治疗后 30 d	4.23 $\pm$ 3.66 <sup>a</sup>	82.91 $\pm$ 8.18 <sup>a</sup>

注：NIHSS—美国国立卫生研究院脑卒中量表。与对照组治疗后同时段比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗后 14 d，观察组患者 IL-6、TNF- $\alpha$  水平低于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较  
(n = 43,  $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )

组别	时间	IL-6	TNF- $\alpha$
对照组	治疗前	3.73 $\pm$ 0.48	33.72 $\pm$ 2.40
	治疗后 14 d	1.50 $\pm$ 0.18	23.53 $\pm$ 1.37
观察组	治疗前	3.77 $\pm$ 0.46	33.33 $\pm$ 1.90
	治疗后 14 d	1.03 $\pm$ 0.32 <sup>b</sup>	17.03 $\pm$ 2.06 <sup>b</sup>

注: IL-1 白细胞介素; TNF- $\alpha$  肿瘤坏死因子  $\alpha$ 。  
与对照组治疗后同时段比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较 [n = 43, n (%)]

组别	肝肾功能异常	牙龈出血	皮下出血	消化道出血	总发生
对照组	2(4.65)	1(2.33)	2(4.65)	1(2.33)	6(13.95)
观察组	3(6.98)	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)	9(20.93)

## 3 讨论

脑梗死属于神经内科最常见的疾病, 非大血管病变的急性脑梗死发病 4.5 h 内可以静脉溶栓<sup>[5]</sup>, 是治疗急性脑梗死最有效的时间窗, 但部分患者因延误就诊时间, 错过溶栓时间窗。对于错过溶栓时间窗的患者, 在发病 3 ~ 5 d 内可能出现进展性卒中, 导致入院后临床症状持续加重<sup>[6]</sup>。因此对错过时间窗患者采取积极有效的治疗, 预防疾病进展有着重要的临床意义。急性脑梗死发生后, 脑组织缺血缺氧, 从而导致神经元功能丧失, 各种急性脑梗死治疗均以挽救缺血半暗带为重点, 使缺血细胞恢复正常神经功能<sup>[7]</sup>。影响缺血半暗带的因素包括缺血时间、侧枝代偿能力、脑血管危险因素、是否有伴发疾病。

尤瑞克林是从人尿中提取的激肽原酶, 可激活激肽原转化为激肽, 并可以选择性扩张脑缺血区的微血管, 起到促进血管内皮功能和发挥抗氧化的作用, 促进血管(三级侧枝)生成, 改善神经功能缺损程度<sup>[8]</sup>, 同时可以降低 NIHSS、改良 Rankin 量表评分<sup>[9]</sup>。研究发现尤瑞克林可以对缺血半暗带区域的炎症因子起到抑制作用, 达到缩小缺血半暗带的目的<sup>[10]</sup>。2017 年的一项研究显示尤瑞克林可以抑制脑梗死后 Toll 样受体 4 和核因子 NF- $\kappa$ B 的水平, 并同时使核因子 NF-E2 相关因子的表达升高, 说明尤瑞克林通过下调 Toll 样受体 4/核因子 NF- $\kappa$ B 通路, 上调核因子 NF-E2 相关因子的表达, 发挥抗炎、抗氧化作用<sup>[11]</sup>。

替罗非班是目前国内最主要的 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂, GP IIb/IIIa 受体表达于血小板表面, 被激活后可促使血小板通过纤维蛋白原相结合<sup>[12]</sup>。替罗非班选择性对 GP IIb/IIIa 受体抑制, 呈现剂量依赖性, 且与受体的结合是可逆的, 其起效快, 给药 1 h 即可达到稳态, 同时其半

衰期短, 约一半的患者在停药 4 h 后血小板聚集恢复到正常状态<sup>[13]</sup>。有研究发现, 在溶栓时间窗的脑梗死患者, 静脉溶栓联合替罗非班相对单纯静脉溶栓, 可以更好地减小梗死面积、改善神经功能缺损症状, 且不会增加颅内出血的概率<sup>[14]</sup>。替罗非班可防止血小板过度激活, 减轻脑细胞损伤程度, 抑制炎症因子的释放<sup>[15]</sup>。

因为替罗非班在肾功能不全患者中需要减量, 因此本研究入选标准排除了肝肾功能不全的患者。本研究结果显示, 治疗后 14 d、30 d, 观察组患者 NIHSS 评分低于对照组, Barthel 指数评分高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后 14 d, 观察组患者 IL-6、TNF- $\alpha$  水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 表明对于超过溶栓时间窗的急性脑梗死患者, 采用尤瑞克林联合替罗非班治疗可明显减轻神经功能缺损, 预防进展性卒中, 促进预后, 同时可减轻炎症反应。本研究结果显示, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明替罗非班与尤瑞克林联合应用, 在提高临床疗效的同时不会增加不良反应的发生。

综上所述, 对超溶栓时间窗急性脑梗死患者联合应用尤瑞克林和替罗非班治疗, 可达到更加理想的疗效, 减轻神经功能缺损症状, 减轻炎症反应, 药物安全方面不会增加不良反应。

### [参考文献]

- [1] 张军亚. 重组组织性纤溶酶原激活剂 (t-PA) 动脉溶栓结合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31 (4): 44-46.
- [2] BERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. Eur Stroke J, 2021, 6 (1): I-LXII.
- [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 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51 (9): 666-682.
- [4] 蒙科帆, 李长清. 进展性卒中的研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25 (8): 1017-1022.
- [5] 方成. 丁苯酞联合 rt-PA 静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者神经功能及炎症反应的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2023, 17 (23): 115-118.
- [6] 侯兵兵, 张本平, 毛森林, 等. 进展性卒中危险因素的研究现状 [J]. 临床神经病学杂志, 2020, 33 (2): 146-151.
- [7] 党超, 卢洁, 宋海庆, 等. 急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47 (6): 324-335.
- [8] 秦保健, 李彬, 唐荣盛, 等. 丁苯酞联合尤瑞克林对分水岭脑梗死急性期患者神经、血管内皮功能及血液流变学的

- 影响 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17 (3): 353-356.
- [9] NI J, YAO M, WANG L H, et al. Human urinary kallidinogenase in acute ischemic stroke: A single-arm, multicenter, phase IV study (RESK study) [J]. Neurosci Ther, 2021, 27 (12): 1493-1503.
- [10] 蒋锋, 山媛, 王莉, 等. 尤瑞克林对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后炎症反应的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34 (3): 262-264.
- [11] YANG J, SU J, WAN F, et al. Tissue Kallikrein protects against ischemic stroke by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B and activating Nrf2 signaling pathway in rats [J]. Exp Ther Med, 2017, 14 (2): 1163-1170.
- [12] 李秀华. 经桡动脉入径 PCI 术联合替罗非班治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的疗效评价 [J]. 哈尔滨医药, 2022, 42 (4): 12-14.
- [13] WU C, SUN C, WANG L, et al. Low-Dose Tirofiban treatment improves neurological deterioration outcome after intravenous thrombolysis [J]. Stroke, 2019, 50 (12): 3481-3487.
- [14] 马冬璞, 肖茜茜, 李菲菲, 等. 替罗非班治疗进展性脑梗死临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23 (7): 576-580.
- [15] 慕鹏莺, 刘晓荷, 王梦碧. 早期应用替罗非班对急性缺血性卒中尿激酶静脉溶栓后的疗效及对血小板指标的影响 [J]. 血栓与止血学, 2022, 28 (1): 54-55, 58.

[文章编号] 1007-0893(2024)04-0091-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.04.027

## 低分子肝素联合运动管理在预防妊娠期深静脉血栓形成中的效果观察

贡荣纳 杨健丽 刘巧方

(新乡市中心医院, 河南 新乡 453000)

**[摘要]** 目的: 探究低分子肝素联合运动管理在预防妊娠期深静脉血栓形成 (DVT) 中的效果。方法: 回顾性选取新乡市中心医院 2022 年 4 月至 2023 年 5 月收治的 86 例妊娠期高危 DVT 孕妇, 按照随机数表法分为对照组和观察组, 每组各 43 例。两组孕妇均采用运动管理, 对照组加用阿司匹林治疗, 观察组则加用低分子肝素治疗。比较两组孕妇的 DVT 发生率、临床指标、凝血功能、血液流变学、下肢周径和血流速度、并发症发生率。结果: 观察组孕妇 DVT 发生率、并发症发生率低于对照组, 下肢肿胀消失时间短于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组孕妇凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 长于对照组, D-二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FIB) 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组孕妇全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组孕妇视觉模拟评分法 (VAS) 评分、大腿、小腿周径差低于对照组, 右股、左股静脉血流速度高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 低分子肝素联合运动管理在预防妊娠期 DVT 中具有相对较佳的效果, 可降低 DVT 的发生率, 改善孕妇的血液流变学和凝血功能, 促进下肢血液流动, 改善下肢周径, 减少并发症的发生。

**[关键词]** 深静脉血栓形成; 妊娠期并发症; 低分子肝素; 运动管理

**[中图分类号]** R 364.1<sup>+</sup>5 **[文献标识码]** B

深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 常表现为患肢肿胀、疼痛等症状, 如未能及时进行有效的治疗, 随着病情进一步加重, 可引起肺栓塞等严重疾病, 危及生命。而妊娠期妇女作为一个特殊的群体, 其血液

[收稿日期] 2023-11-19

[作者简介] 贡荣纳, 女, 主治医师, 主要从事产科的工作。