

替罗非班联合尤瑞克林对急性进展性脑梗死患者有显著疗效

陈玉涛 刘秀君 张瑞燕 黄津 王坤 杜远生 王丽丽

邢台市第三医院神经内科,河北邢台 054000

摘要 目的:探讨替罗非班联合尤瑞克林治疗急性进展性脑梗死(APCI)患者的疗效,并分析其影响因素。方法:选择160例APCI患者,信封法随机分为观察组和对照组,各80例。对照组采取尤瑞克林治疗,观察组采取替罗非班联合尤瑞克林治疗。比较2组临床疗效、美国国立卫生研究院量表(NIHSS)评分、Barthel指数评定量表(BI)评分、Rankin修订量表评分(mRS)和不良反应。采用单因素分析及Logistic回归分析影响患者疗效的危险因素。结果:观察组治疗有效率(92.50% vs 81.25%)、预后良好率(91.25% vs 80.00%)高于对照组(P 均 <0.05)。治疗后,2组患者的NIHSS评分明显降低,BI评分明显增加,且观察组患者治疗3、7、14 d的NIHSS评分、BI评分均优于对照组(P 均 <0.05)。2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。单因素、多因素Logistic回归分析显示高血压($OR=1.881, 95\% CI:1.113 \sim 3.181$)、糖尿病($OR=1.657, 95\% CI:1.117 \sim 2.457$)、颈动脉内粥样斑块($OR=2.208, 95\% CI:1.285 \sim 3.792$)均是影响患者疗效的独立危险因素。结论:替罗非班联合尤瑞克林治疗APCI患者疗效显著,可明显改善患者神经缺损症状和预后。

关键词 替罗非班; 尤瑞克林; 急性进展性脑梗死; 神经缺损; 危险因素

中图分类号 R743.33 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240110

Significant effect of tirofiban combined with ureklin in the treatment of patients with APCI CHEN Yu-tao, LIU Xiu-jun, ZHANG Rui-yan, HUANG Jin, WANG Kun, DU Yuan-sheng, WANG Li-li. Department of Neurology, Xingtai Third Hospital, Hebei Xingtai 054000, China

Corresponding author: CHEN Yu-tao, E-mail: chenyt3183@126.com

Abstract Objective: To investigate the effectiveness of tirofiban combined with ureklin in the treatment of patients with acute progressive cerebral infarction (APCI), and to analyze the risk factors that affect the efficacy of patients. Methods: A total of 160 cases of APCI were selected as the research objects and randomly divided into an observation group and a control group, 80 cases in each group. The control group was treated with urinary kallidinogenase, and the observation group was treated with tirofiban combined with urinary kallidinogenase. The clinical efficacy, NIHSS score, Barthel score, Mrs score and adverse reactions were compared between the two groups. Univariate analysis and logistic regression analysis were used to analyze the risk factors affecting the curative effect. Results: The effective rate (92.50% vs. 81.25%) and good prognosis rate (91.25% vs. 80.00%) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in the two groups was significantly reduced, while the Barthel index was significantly increased. Among them, the NIHSS score and Barthel index in the observation group were significantly better than those in the control group at the 3rd, 7th, and 14th day of treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed hypertension ($OR = 1.881, 95\% CI: 1.113 \sim 3.181$), diabetes ($OR = 1.657, 95\% CI: 1.117 \sim 2.457$), atherosclerotic plaque in the carotid artery ($OR = 2.208, 95\% CI: 1.285 \sim 3.792$) were the independent risk factors that affected the efficacy of patients. Conclusion: Tirofiban combined with ureklin has a significant effect in the treatment of patients with APCI, which can significantly improve neurological deficit symptoms and patient prognosis.

Key words Tirofiban; Urinary Kallidinogenase; Acute progressive cerebral infarction; Nerve defect; Risk factors

急性进展性脑梗死(acute progressive cerebral infarction, APCI)是急性脑梗死发病过程中神经缺损症状进展较为快速的临床阶段之一,约占急性脑梗

死的20%左右,预后较差^[1]。APCI一般发生在发病后的6h~7d,此时已经错过静脉溶栓或介入治疗的最佳时机。尤瑞克林是提取自人体尿液中的一

种蛋白水解酶,其可将人体内的激肽原有效转化为血管舒张素和激肽,进而可使 APCI 患者脑缺血区小动脉产生扩张作用,改善脑梗死部位的血液循环,帮助神经元功能恢复^[2]。替罗非班作为一种可以快速溶栓的血小板聚集抑制剂,已被证实具有良好的小血管闭塞再通作用。研究发现替罗非班联合尤瑞克林可以快速阻断 APCI 患者血栓连锁反应的发生,且具有明显的缺血部位微血管扩张作用^[3]。本文观察替罗非班联合尤瑞克林治疗 APCI 患者的临床疗效,报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选择邢台市第三医院 2018 年 1 月-2020 年 12 月收治的 160 例 APCI 患者为研究对象,采用信封法随机分为观察组和对照组,各 80 例,对照组给予尤瑞克林治疗,观察组给予替罗非班联合尤瑞克林治疗。观察组中男 51 例,女 29 例,年龄 37~70 岁,平均(54.2±5.4)岁;对照组中男 55 例,女 25 例,年龄 37~70 岁,平均(54.9±5.0)岁,2 组患者性别和年龄比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

纳入标准:①患者符合第四次全国脑血管病会议修订的脑梗死诊断标准^[4];②缺血性卒中起病后 6 h~7 d 症状仍进行性加重,美国国立卫生研究院量表(National Institutes of Health stroke scale,NIH-SS)评分增加 ≥ 3 分^[5];③头颅 CT 或 MRI 证实 APCI,并除外脑出血。排除标准:①昏迷或大面积脑梗死患者;②合并严重心、肝、肾功能不全或恶性肿瘤患者;③有活动性出血性疾病、血小板减少、凝血障碍、颅内出血、颅内肿瘤、动静脉畸形及动脉瘤者;④合并严重全身性疾病患者。

2. 治疗:入院后均遵循指南进行基础治疗,如抗血小板聚集、稳定斑块、强化降脂以及清除氧自由基等药物治疗,积极控制脑血管病危险因素。对照组静脉滴注尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司;国药准字 H20052065),将 0.15PNa 溶于 100 mL 0.9% NaCl 注射液,前 15 min 内控制滴速,1 次/d,使用期间避免与血管紧张素转换酶抑制剂联用,防止低血压。观察组给予替罗非班(远大医药有限公司;国药准字 H20041165)联合尤瑞克林治疗,将 5 mg 盐酸替罗非班溶于 100 mL 0.9% NaCl 注射

液,前 30 min 静脉泵入负荷剂量 0.4 μ g/(kg·min),后 0.1 μ g/(kg·min)低剂量维持 24 h,1 次/d。2 组均连续治疗 14 d。

3. 疗效:分为基本治愈、显著进步、进步、无效。基本治愈:患者 NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$,病残程度 0 级;显著进步:NIHSS 评分减少 $\geq 50\% \sim < 90\%$,病残程度 1~3 级;进步:NIHSS 评分减少 $\geq 20\% \sim < 50\%$;无效:NIHSS 评分减少 $< 20\%$,甚至增加,包括死亡^[6]。总有效率%=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

(1)神经功能缺损程度:用 NIHSS 评分评估患者神经功能缺损情况,该评分由 11 项内容组成,包括视野、凝视、意识、感觉、面瘫、上下肢运动、共济失调、构音障碍、语言、忽视等,总分 42 分,得分越高表明神经功能缺损越严重^[7]。

(2)预后:采用 Rankin 修订量表(modified Rankin scale,mRS)评分评定预后状况,0 分表示完全无症状,1 分表示有症状,无明显残疾,2 分表示轻度残疾,3 分表示中度残疾,4 分表示重度残疾,不能独立行走,5 分表示严重残疾,大小便失禁,卧床,6 分表示死亡。其中 0~2 分表示预后良好,3~6 分提示预后不良^[8]。

(3)生活能力评分:采用 Barthel 指数评定量表(Barthel index,BI)评分评估患者自主生活能力,包括自己穿衣、上下楼、进食等内容,满分为 100 分,分数越高表明自主生活能力越好^[9]。

(4)不良反应:收集 2 组患者不良反应发生情况,包括皮肤黏膜出血、消化道出血、血小板减少、脑梗死、颅内出血等。

(5)斑块脱落风险评估:行颈部血管 B 超检查,若颈动脉内-中膜的厚度突入血管腔 > 1.3 mm、范围清晰、高出邻近位置内-中膜厚度 50% 时判定为斑块。记录各种斑块数量,评估斑块脱落风险,仔细观察斑块的位置、大小、内部回声、表面形态等斑块特征,软斑、溃疡型斑块和混合斑列为易脱落斑块组;硬斑、扁平斑列为稳定斑块组。

4. 统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,2 组比较采用 χ^2 检验;对疗效的影响因素进行单因素分析,采用非条件 Logistic 回归进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床疗效:观察组治疗有效率高于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 临床疗效比较[例(%)]

临床疗效	观察组 (n=80)	对照组 (n=80)	χ^2 值	P 值
基本治愈	32(40.00)	20(25.00)		
显著进步	23(28.75)	27(33.75)		
进步	19(23.75)	18(22.50)		
无效	6(7.50)	15(18.75)		
总有效	74(92.50)	65(81.25)	4.440	0.035

2. NIHSS 评分:治疗前,2 组患者的 NIHSS 评分和 BI 评分比较,差异无统计学意义。治疗后,2 组患者的 NIHSS 评分明显降低,BI 评分明显增加,其中观察组患者治疗 3、7、14 d 的 NIHSS 评分、BI 评分均明显优于对照组(P 均 < 0.05),见表 2、3。

表2 2 组治疗前、后 NIHSS 评分比较[分, ($\bar{x} \pm s$)]

时间点	观察组 (n=80)	对照组 (n=80)	t 值	P 值
治疗前	14.21 \pm 3.15	13.85 \pm 3.64	0.669	0.505
治疗 3d	11.24 \pm 3.08*	12.45 \pm 3.34*	2.382	0.018
治疗 7d	9.07 \pm 2.85*	10.51 \pm 3.14*	3.037	0.003
治疗 14d	6.34 \pm 2.27*	7.95 \pm 2.65*	4.127	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

表3 2 组治疗前、后 BI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

时间点	观察组 (n=80)	对照组 (n=80)	t 值	P 值
治疗前	26.31 \pm 3.86	26.83 \pm 3.74	0.865	0.388
治疗 3d	42.94 \pm 7.42*	37.25 \pm 6.35*	5.211	0.000
治疗 7d	49.07 \pm 8.73*	43.51 \pm 9.16*	3.930	0.000
治疗 14d	58.34 \pm 12.16*	49.65 \pm 11.55*	4.635	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

3. mRS 评分:治疗 14 d 后,观察组预后良好率

高于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表4 2 组治疗 14d 后 mRS 评分比较[例(%)]

mRS 评分	观察组 (n=80)	对照组 (n=80)	χ^2 值	P 值
0 分	35(43.75)	20(25.00)		
1 分	22(27.50)	26(32.50)		
2 分	16(20.00)	18(22.50)		
3 分	4(5.00)	8(10.00)		
4 分	2(2.50)	5(6.25)		
5 分	1(1.25)	3(3.75)		
6 分	0(0.00)	0(0.00)		
预后良好	73(91.25)	64(80.00)	4.113	0.043

4. 不良反应:2 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 5。

表5 2 组不良反应比较[例(%)]

不良反应	观察组 (n=80)	对照组 (n=80)	χ^2 值	P 值
消化道出血	2(2.50)	1(1.25)		
颅内出血	1(1.25)	2(2.50)		
皮肤黏膜出血	3(3.75)	2(2.50)		
泌尿道出血	1(1.25)	0(0.00)		
总合	7(8.75)	5(6.25)	0.360	0.548

5. 影响疗效的单因素比较:2 组患者中,有效 139 例,无效 21 例。单因素分析结果表明,高血压、糖尿病、颈动脉内粥样斑块均为影响疗效的因素(P 均 < 0.05),见表 6。

6. 影响患者疗效的 Logistic 回归多因素分析:将表 6 中单因素分析对患者疗效有显著影响的因素作为自变量,将疗效(无效 = 1,有效 = 0)作为因变量进行 Logistic 回归分析,赋值如下:高血压(是 = 1,否 = 0)、糖尿病(是 = 1,否 = 0)、颈动脉内粥样斑块(脱落 = 1,未脱落 = 0)。结果显示高血压($OR = 1.881, 95\% CI: 1.113 \sim 3.181$)、糖尿病($OR =$

表6 影响患者疗效的单因素分析

因素	有效组(n=139)	无效组(n=21)	统计值	P 值
男[例(%)]	80(57.55)	10(47.62)	0.732	0.392
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.21 \pm 4.75	60.05 \pm 5.24	0.745	0.257
吸烟[例(%)]	33(23.74)	7(33.33)	0.895	0.344
高血压[例(%)]	52(37.41)	13(61.90)	4.538	0.033
糖尿病[例(%)]	36(25.90)	10(47.62)	4.201	0.040
发病至入院时间(h, $\bar{x} \pm s$)	10.21 \pm 3.65	11.75 \pm 3.74	1.796	0.074
完全性前循环梗死[例(%)]	51(36.39)	10(47.62)	0.924	0.337
颈动脉内粥样斑块易脱落[例(%)]	112(80.58)	9(42.86)	14.080	0.000

1.657, 95% CI: 1.117 ~ 2.457)、颈动脉内粥样斑块 ($OR = 2.208, 95\% CI: 1.285 \sim 3.792$) 均是影响患者疗效的独立危险因素。

讨论

替罗非班是一种可逆的血小板凝集抑制剂,可以通过与血小板表面的 GP II b/III a 受体进行特异性结合,竞争性地阻断纤维蛋白原及血管性血友病因子与血小板受体的结合,从而中断血小板聚集粘附,抑制血栓形成。研究显示替罗非班可以抑制各种因素诱发的血小板凝集,且其抑制作用与剂量相关^[10],静脉注射 1h 内可达到稳定血药浓度,快速恢复血小板功能,同时这种抑制作用是可逆的,无药物抵抗现象,持续静脉滴注不会增加患者的血栓风险,安全性较好。尤瑞克林通过将机体内的激肽原转化为血管舒张素、激肽,从而选择性扩张脑缺血区小动脉^[11],利于三级侧支循环的建立,进而改善局部血流状态,促进神经元功能的恢复和患者获得较好预后。

Dai 等^[12]研究发现,尤瑞克林与替罗非班联合治疗可有效改善小分支脑动脉闭塞患者的神经损伤症状,降低急性脑梗死发生风险。本研究证实联合用药可提高 APCI 的疗效,未增加恶性出血事件发生风险,安全性较好。

APCI 发病机制复杂,目前国内外学者普遍认为颅内动脉粥样硬化持续进展、血栓形成并增大、侧支循环开通不良或未建立等因素与疾病的发生发展密切相关^[13]。仍有部分学者认为血糖、血压、异常炎症反应等也参与疾病的发生过程^[14]。本研究通过单因素、多因素 Logistic 回归分析发现高血压、糖尿病、颈动脉内粥样斑块均是影响患者疗效的独立危险因素(P 均 < 0.05)。研究显示脑梗死与收缩压呈正相关性,压力每升高 20mmHg,脑梗死危险性增加 0.65,故而血压可增加脑损伤程度,降低疗效^[15]。糖尿病相关的因素如应激性血糖升高、胰岛素抵抗等均是影响脑血管疾病高危因素,其中脑梗死合并糖尿病患者的自理能力、存活率明显低于未合并糖尿病患者^[16],且长期的高血糖状态导致压力感受器自主调节能力下降,脑灌注代偿能力下降,进而降低脑血流量,增加脑损伤风险。另外,颈动脉内粥样斑块是高血压、高血脂、糖尿病、纤维蛋白原升高等多因素作用的结果,已成为影响 APCI 预后的独立危险因素,本研究进一步证实其在评估 APCI 中的价值,临床上需早期明确动脉粥样硬化斑块情况,降

低其脱落风险,从而提高疗效。

参考文献

- 1 王雪琳,郭宏伟,陈鹏宇,等.血清缺氧诱导因子-1 α 、微小 RNA-210 水平对急性脑梗死患者早期神经功能改善有预测价值[J].内科急危重症杂志,2022,28(4):312-314.
- 2 Fan QY, Qiu Z, Zhang XD. Influences of urinary kallidinogenase on neuronal apoptosis in cerebral infarction rats through Nrf2/ARE oxidative stress pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(15): 6665-6671.
- 3 李志亮,李宇瑾,黄燕波.传统治疗方法与尤瑞克林联合替罗非班治疗小分支脑动脉闭塞引发急性脑梗死的疗效对比[J].中国医药科学,2020,10(7):249-252.
- 4 曾进胜,蒲传强.我国各类主要脑血管病诊断要点演变与更新[J].中华神经科杂志,2019,52(9):681-683.
- 5 Ariana, Anderson, John, Klein, Brian, White, et al. Training and certifying users of the national institutes of health stroke scale [J]. Stroke, 2020, 51(3): 990-993.
- 6 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, 6(1): 62-64.
- 7 侯东哲,张颖,巫嘉陵,等.中文版美国国立卫生院脑卒中量表的信度与效度研究[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(5): 372-374.
- 8 袁俊亮,张晓丹,李海英,等. smRSq 量表在部分中国脑卒中人群中信度和效度的初步研究 [J]. 临床神经病学杂志,2016,29(3): 161-163.
- 9 闵瑜,吴媛媛,燕铁斌.改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究[J].中华物理医学与康复杂志,2008,30(3): 185-188.
- 10 Gargiulo G, Esposito G, Avvedimento M, et al. Cangrelor tirofiban and chewed or standard prasugrel regimens in patients with ST-Segment-Elevation myocardial infarction: primary results of the FABOLUS-FASTER Trial [J]. Circulation, 2020, 142(5): 441-454.
- 11 付巍,谢立栋,李卓.注射用尤瑞克林治疗大动脉粥样硬化型急性期脑梗死的临床疗效观察[J].中华急诊医学杂志,2019,28(7): 905-907.
- 12 Dai J, Lyu SZ, Chen YD, et al. Stenting versus nonstenting treatment of intermediate stenosis culprit lesion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter randomized clinical trial [J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(2): 108-117.
- 13 Furie KL, Jayaraman MV. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2018, 49(3): 509-510.
- 14 李强,周腾飞,贺迎坤,等.急诊血管内治疗急性前循环大面积脑梗死的疗效及影响因素分析[J].中华神经医学杂志,2020,19(7): 671-676.
- 15 张慧,张翠萍.老年脑梗死患者血压昼夜节律异常影响因素[J].中国老年学杂志,2020,40(1): 46-49.
- 16 潘勇,吴非,骆文静,等.糖尿病与颅内动脉多支狭窄的相关性研究[J].临床神经病学杂志,2019,32(3): 181-184.