

尤瑞克林对急性脑梗死患者红细胞压积及凝血指标水平的影响:回顾性队列研究

何晓晓 刘雨薇 刘承云 杨群芳

【摘要】 目的 观察注射用尤瑞克林对急性期脑梗死患者红细胞压积(HCT)及凝血指标水平的影响。**方法** 对2015年6月~2016年3月于本院就诊的55例急性脑梗死患者的临床资料进行回顾性队列分析,根据是否在常规治疗的基础上加用尤瑞克林分为治疗组(25例)和对照组(30例),观察治疗前后患者红细胞压积及凝血指标水平的变化。**结果** 治疗组治疗后与治疗前比较,HCT明显下降($T=4.543, P<0.01$),凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)延长($P<0.05$),纤维蛋白原(FIB)显著降低($T=3.988, P<0.01$),并且治疗组与对照组治疗后比较有明显差异($P<0.01$)。**结论** 对于急性脑梗死患者早期应用尤瑞克林治疗可明显降低HCT和FIB水平,这不仅能降低患者血液黏度,改善异常的血流动力学,而且间接反映了该药具有增加脑血流灌注和促进侧支循环开放的作用。

【关键词】 尤瑞克林 急性脑梗死 红细胞压积 纤维蛋白原 侧支循环 脑血流量

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)01-0052-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.014

随着中国老龄化的进展,心脑血管发病率呈现不断上升趋势,其中急性脑梗死是中老年人最常见的脑血管病之一,占据所有脑卒中患者的60%~80%,并以病死率和致残率较高而严重威胁患者的生命^[1-2]。溶栓治疗能够有效地改善缺血区血流灌注,是目前治疗急性脑梗死的有效手段,但由于狭窄的时间窗、严格的溶栓适应症及潜在的出血风险而大大限制了其在临床中的应用^[3-5]。注射用尤瑞克林是自人尿液中提取得到的蛋白水解酶,作为一种治疗急性脑梗死的新型药物,因其安全性较高并且具有改善梗死部位的血液循环,缩小脑梗死范围,减轻神经细胞损伤的作用而在临床应用中凸显优势。本研究通过观察尤瑞克林对急性期脑梗死患者红细胞压积(hematocrit, HCT)及凝血指标(PT、APTT、TT、FIB)水平的影响,以探讨尤瑞克林促进患者侧支循环的开通及增加脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的作用,为尤瑞克林的应用提供进一步理论依据。

1 资料与方法

1.1 病例来源及纳入标准

纳入本研究的急性脑梗死患者均选自2015年

6月~2016年3月本院住院患者,并符合以下标准:

(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》诊断标准^[6]; (2)首次发病; (3)发病至入院 <48 h; (4)经头颅CT或(和)MRI确诊为急性脑梗死; (5)发病后未经抗凝剂溶栓治疗; (6)美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS) ≥ 4 分。

1.2 排除标准

(1)脑出血; (2)严重心、肺、肾、肝功能不良; (3)合并严重并发症、药物过敏者; (4)资料不完整。

1.3 分组

对符合入选标准的急性期脑梗死患者,按是否使用注射用尤瑞克林分为2组,即治疗组和对照组。

1.4 用药情况

2组患者均按照《中国脑血管病防治指南》的原则给予口服拜阿司匹林(100~300 mg/d)抗血小板聚集、他汀类药物降脂、小牛血清去蛋白注射液(1.6 g/次, 1次/d)改善脑循环、依达拉奉(30 mg/次, 1次/d)保护脑细胞、单唾液酸四己糖神经节苷脂(6 mL/次, 1次/d)营养神经等急性脑梗死的基础治疗,根据病情严重程度给予甘露醇、甘油果糖、呋塞米等脱水治疗,并对高血压病(ACEI类药物除外)、冠心病、糖尿病、继发感染等行相应的常规治疗,但治疗过程中均未使用溶栓、抗凝及降纤类药物。治疗组在对照组基础上给予尤瑞克林治疗,将注射用尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,批号为

311506031)0.15 PNAU 加入到 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中,静脉滴注 1~2 h,1 次/d。随访时间为 8~16 d,平均 (11.55 ± 2.31) d。

1.5 观察指标

治疗组与对照组患者分别在用药前后用美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)进行神经功能缺损评分的判定。此外,2 组患者均于治疗前后清晨空腹 8 h 之前抽取静脉血,行血常规(Sysmex 公司 XE-5000 全自动血细胞分析仪)及凝血项分析(Stago STA-R 全自动凝血分析仪),并观察有无血压、心率及胃肠道反应、过敏等其他不良反应。重点观察指标有红细胞压积(HCT 正常值范围 35%~45%)、凝血酶原时间(PT 正常值范围 11.0~16.0 s)、凝血活酶时间(APTT 正常值范围 28.0~43.5 s)、凝血酶时间(TT 正常值范围 14.0~21.0 s)、纤维蛋白原(FIB 正常值范围 2.0~4.0 g/L)。

1.6 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件包,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线水平比较

治疗组 25 例,平均年龄 (62.03 ± 11.25) 岁;对照组 30 例,平均年龄 (62.36 ± 10.48) 岁。治疗组与对照组男女比例均为 3:2。2 组在年龄、性别、随访时间、既往史包括入院时的血压情况均无明显差异($P \geq 0.05$)(表 1),具有可比性。

表 1 治疗组与对照组基线水平比较

指标	治疗组(<i>n</i> = 25)	对照组(<i>n</i> = 30)
男:女(例)	3:2	3:2
年龄范围(岁)	45~80	44~81
随访时间(d)	11.88 \pm 1.99	11.27 \pm 2.55
平均年龄(岁)	62.03 \pm 11.25	62.36 \pm 10.48
吸烟史[例(%)]	13(52)	17(56.7)
高血压病史[例(%)]	20(80)	26(86.7)
糖尿病史[例(%)]	9(36)	10(33.3)
入院时平均收缩压(mmHg)	149.73 \pm 11.07	146.29 \pm 13.97

2.2 2 组患者神经功能缺损评分比较

2 组患者治疗前 NIHSS 评分无明显差异($P > 0.05$);2 组患者治疗后 NIHSS 评分均显著降低(P 均 < 0.01),但治疗组下降更加明显($P < 0.01$)(表 2)。

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

组别	例数(<i>n</i>)	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
治疗组	25	12.64 \pm 1.66	6.04 \pm 1.14
对照组	30	12.93 \pm 1.70	7.60 \pm 1.59

2.3 2 组急性脑梗死患者红细胞压积(HCT)比较

治疗组与对照组治疗前比较无明显差异($T = 0.537, P > 0.05$);2 组治疗后 HCT 明显降低,与治疗前比较有明显差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);2 组治疗后比较也有明显差异($T = 2.096, P < 0.05$)(表 3)。

表 3 2 组治疗前后红细胞压积(HCT)变化的比较($\bar{x} \pm s$,%)

组别	HCT	
	治疗前	治疗后
TP 治疗组(<i>n</i> = 25)	42.35 \pm 3.92	37.26 \pm 4.00
对照组(<i>n</i> = 30)	41.77 \pm 4.06	39.43 \pm 3.66

2.4 2 组急性脑梗死患者治疗前后凝血指标水平比较

治疗组与对照组治疗前比较凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)均无明显差异($P > 0.05$),治疗组治疗后 PT、APTT、TT 均明显降低,FIB 明显上升,与治疗前比较这 3 个指标的均有明显差异(PT: $T = 6.701, P < 0.01$; APTT: $T = 2.613, P = 0.012$; TT: $T = 3.988, P < 0.01$; FIB: $T = 3.761, P < 0.01$),与对照组治疗后比较也均有明显差异(PT: $T = 2.381, P = 0.021$; APTT: $T = 2.270, P = 0.027$; TT: $T = 2.474, P = 0.017$; FIB: $T = 3.002, P = 0.004$)(表 4)。

表 4 2 组治疗前后凝血指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(<i>n</i> = 25)		对照组(<i>n</i> = 30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PT(s)	12.96 \pm 0.75	14.99 \pm 1.32▲#	13.51 \pm 1.76	13.94 \pm 1.85△
APTT(s)	34.33 \pm 4.92	37.80 \pm 4.47▽#	35.01 \pm 4.91	35.34 \pm 3.58△
TT(s)	17.18 \pm 1.59	19.08 \pm 1.77▲#	17.49 \pm 1.02	18.12 \pm 1.07*
FIB(g/L)	4.12 \pm 1.10	3.15 \pm 0.68▲▼	4.11 \pm 1.12	3.97 \pm 1.22△

注:与对照组治疗前比较,* $P < 0.05$,△ $P > 0.05$;与治疗组治疗前比较,▲ $P < 0.01$,▽ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$,▼ $P < 0.01$

2.5 不良反应

根据前期临床试验的经验,所有患者均未联合应用尤瑞克林与 ACEI 类药物,并且确保尤瑞克林在最初 15 min 内缓慢滴注,因此本研究中治疗组和对照组均无低血压的发生。此外,2 组患者均无 1 例出现过敏及胃肠道反应等不良反应。

3 讨论

缺血半暗带是指存在于脑梗死周围、功能受损但结构完整的可逆性脑组织修复区。改善缺血半暗带区域的缺血、缺氧是目前急性脑梗死治疗成功的关键。侧支循环的建立和开放可以有效防止缺血梗死区的不可逆损伤,挽救缺血半暗带、减少脑梗死面积、恢复神经功能缺损,与疾病的发生、发展和预后都存在密切的关系^[7-8]。尤瑞克林是否能促进有效侧支循环的开通从而改善预后、减少复发是我们应该关注的重点。本研究结果表明,在常规治疗的基础上加用尤瑞克林一方面可明显降低急性脑梗死患者的 HCT($TT = 4.543, P < 0.01$);另一方面还能够延长 PT、APTT、TT($P < 0.01$ 或 0.05),缩短 FIB($T = 3.988, P < 0.01$),从而改善患者高凝状态,阻止缺血半暗带的进一步扩大。有研究证实 HCT 是反应血液黏度的重要指标,是缺血性心脑血管病的独立危险因素之一,降低 HCT 水平能够降低血液黏度及外周阻力,有利于改善患者血流动力学^[9-10];并且高水平的 FIB 同样可以使血液黏度增加,加速血小板聚集和血凝块的形成,是目前已知的心肌梗死和脑梗死的危险因子^[11-13],尤其是对老年人高凝状态和血栓形成具有较高的诊断价值。因此,尤瑞克林具有同时降低 HCT 和 FIB 的优势,从而改善急性脑梗死患者的高凝状态及全血黏度,防止血栓的进一步发展。

作为急性脑梗死疾病进展及预后观察的重要临床指标,红细胞压积和血浆纤维蛋白原逐渐受到广泛的重视。HCT 和 FIB 的上升可使脑血流量降低。目前有研究认为的可能机制包括(1)血液黏度增加导致血流阻力增加,后者使脑血流量减低;(2)血液高黏度或高压积导致血氧含量增高,作为对血氧含量增加的一种生理调节脑血流量下降,然而其机制目前尚没有完全被了解^[14]。但可以肯定的是,HCT 和 FIB 的降低可以显著增加脑血流量,从而改善脑部血液循环。Crotta 公式显示 HCT 和 FIB 的水平与脑血流量存在明显负相关($CBF = 103 - 40(Cf) - Hct$)^[15]。有研究认为脑梗死患者侧支循环开放与脑血流量呈正相关,良好的侧支循环可以通过增加脑血流量来促进缺血区域的再灌注,减少梗死范围,挽救缺血半暗带;而脑血流量的增加又可以扩张脑血管并改善脑组织葡萄糖和氧的摄取,促进梗死区周围侧支循环的开放及新生血管的形成。目前影像

学研究也证实尤瑞克林具有促进侧支循环开通,增加脑血流灌注的优势^[16-17],推测这可能与以下三点机制相关:(1)尤瑞克林能够通过降低血液粘度,增加动脉血氧含量从而引起血管舒张^[18];(2)尤瑞克林能够保护缺血脑组织的内皮细胞功能并提高内皮细胞的存活率,促进缺血部位新生血管的生成,帮助侧支循环的建立^[19];(3)尤瑞克林能选择性扩张梗死部位脑细小动脉,但对一般动脉影响不大,从而针对性地增加缺血脑组织血流量,改善脑微循环^[20]。

综上所述,急性脑梗死患者早期应用尤瑞克林治疗可明显降低红细胞压积和纤维蛋白原水平,这不仅能改善患者的血液黏度和血流动力学,而且间接反映了该药具有促进有效侧支循环开通及增加脑血流灌注的作用,为该药在急性脑梗死患者中的应用提供了进一步的理论基础。

参 考 文 献

- [1] 方向华,王淳秀,梅利平,等. 脑卒中流行病学研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(9):847-853.
- [2] Liu M, Wang H, Liu J, et al. Therapeutic effect of recombinant tissue plasminogen activator on acute cerebral infarction at different times[J]. World J Emerg Med, 2013, 4(3): 205.
- [3] 党哲,张国鲁,张微微,等. rt-PA 联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及安全性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2014, 22(4): 287-291.
- [4] 陈翠荣,赵振国,周媛,等. 轻中度急性脑梗死 MRI 指导下超时间窗静脉溶栓治疗的研究[J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(6): 330-333.
- [5] 田洪,郝磊,宋川,等. 急性脑梗死动脉溶栓治疗的疗效相关因素探讨[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(10): 839-842.
- [6] 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 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al. The Independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke[J]. Brain, 2009, 132(Pt 8): 2231-2238.
- [8] Liu J, Wang Y, Akamatsu Y, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials[J]. Prog Neurobiol, 2014, 115(4): 138-156.
- [9] Harrison MJ. The hematocrit and cerebrovascular accidents [J]. Presse Med, 1983, 12(48): 3095-3097.
- [10] Vaya A, Suescun M. Hemorheological parameters as Independent predictors of venous thromboembolism[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2013, 53(1/2): 131-141.
- [11] Kwaan HC. Role of plasma proteins in whole blood viscosity: A brief clinical review[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2010, 44(3): 167-176.
- [12] 肖文,李仓霞,薛海龙,等. 急性脑梗死患者血清纤维蛋白原、D-二聚体与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(3): 266-268.

- [13] Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells LA, et al. C-Reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction[J]. N Engl J Med, 2012, 367(14): 1310-1320.
- [14] 王建民, 柳兆荣, 梁子钧. 脑血流量与血液粘度的相关性研究[J]. 微循环学, 1998, 8(1): 43-45.
- [15] Grotta J, Ackerman R, Correia J, et al. WHOLE-BLOOD VISCOSITY PARAMETERS AND CEREBRAL BLOOD-FLOW [J]. Stroke, 1982, 13(3): 296-301.
- [16] 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.
- [17] 盛灿, 李瑜霞, 谢云燕, 等. 人尿激肽原酶对急性脑梗死侧支循环与脑血流灌注影响的多模态 MRI 研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(2): 77-81.
- [18] Brown M M, Marshall J. Regulation of cerebral blood flow in response to changes in blood viscosity[J]. Lancet, 1985, 325(8429): 604-609.
- [19] Xia C F, Yin H, Yao Y Y, et al. Kallikrein protects against ischemic stroke by inhibiting apoptosis and inflammation and promoting angiogenesis and neurogenesis[J]. Hum Gene Ther, 2006, 17(2): 206-219.
- [20] Xia C F, Yin H, Borlongan C V, et al. Kallikrein gene transfer protects against ischemic stroke by promoting glial cell migration and inhibiting apoptosis[J]. Hypertension, 2004, 43(2): 452-459.

(2016-05-06 收稿)