

· 论著 ·

HUK联合rt-PA治疗急性脑梗死对神经功能和血管内皮功能的影响

吴变歌*

登封市人民医院(河南 登封 452470)

【摘要】目的 研究使用人尿激肽原酶(HUK)联合阿替普酶(rt-PA)治疗急性脑梗死对患者神经功能和血管内皮功能的影响。方法 选取2020年3月至2021年3月本院就诊急性脑梗死患者共84例,按暗箱摸球法分为HUK组(n=42)和HUK+rt-PA组(n=42),两组均参照指南给予基础治疗,HUK组在此基础上加用HUK治疗,HUK+rt-PA组在HUK组的基础上再加用rt-PA溶栓治疗,观察并分析HUK组和HUK+rt-PA组的治疗效果,于治疗前后观测HUK组和HUK+rt-PA组的神经功能、血管内皮功能变化,统计所有患者出现的不良反应。结果 HUK+rt-PA组总有效率明显高于HUK组($P<0.05$);在治疗后,HUK组和HUK+rt-PA组NIHSS评分、CSS评分出现显著降低,且后者低于前者,HUK组和HUK+rt-PA组ADL评分及血管内皮功能指标出现显著升高,且后者高于前者($P<0.05$);HUK组和HUK+rt-PA组不良反应总发生率比较无差异($P>0.05$)。结论 对急性脑梗死患者采用HUK联合rt-PA治疗能促进神经功能复旧,血管内皮功能得以改观,且该疗法安全性良好,具有可推广性。

【关键词】人尿激肽原酶;阿替普酶;急性脑梗死;神经功能;血管内皮功能

【中国分类号】R743.3

【文献标识码】B

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.006

Influence of HUK Combined with rt-PA on Neurological Function and Vascular Endothelial Function in Patients with Acute Cerebral Infarction

WU Bian-ge*

Dengfeng People's Hospital, Dengfeng 452470, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To study the influence of human urinary kallidinogenase (HUK) combined with alteplase (rt-PA) on the neurological function and vascular endothelial function on patients with acute cerebral infarction. *Methods* 84 patients with acute cerebral infarction in the hospital were selected between March 2020 and March 2021 and were divided into HUK group (n=42) and HUK+rt-PA group (n=42) according to the dark box ball touching method. Both groups were given basic treatment in accordance with the guidelines, and the HUK group was additionally treated with HUK and the HUK+rt-PA group was additionally given rt-PA thrombolytic treatment on the basis of the HUK group. The therapeutic effects of HUK group and HUK+rt-PA group were observed and analyzed, and the changes in neurological function and vascular endothelial function were observed in HUK group and HUK+rt-PA group before and after treatment, and the adverse reactions were counted. *Results* The total effective rate in HUK+rt-PA group was significantly higher than that in HUK group ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS score and CSS score in HUK group and HUK+rt-PA group were decreased significantly, and the scores were lower in HUK+rt-PA group than those in HUK group. The ADL score and vascular endothelial function indicators were obviously increased in HUK group and HUK+rt-PA group, and the above indicators in HUK+rt-PA group were higher compared to HUK group ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence rate of adverse reactions between HUK group and HUK+rt-PA group ($P>0.05$). *Conclusion* HUK combined with rt-PA for patients with acute cerebral infarction can promote the recovery of nerve function and improve the vascular endothelial function in patients with acute cerebral infarction, and this therapy has good safety.

Keywords: Human Urinary Kallidinogenase; Alteplase; Acute Cerebral Infarction; Neurological Function; Vascular Endothelial Function

急性脑梗死常由脑部血管堵塞所引起的脑供血不足可能或无脑细胞坏死的急危重症,临床致残或致死率较高^[1]。相关研究显示,人尿激肽原酶(HUK)具有抗炎、促进神经再生的作用,还能选择性扩张脑动脉、开通侧支循环、改善脑供血不足等情况^[2];而对于急性卒中患者在3h可根据适应症静脉给予阿替普酶(rt-PA)溶栓治疗,从而缓解脑灌注不足^[3]。本研究旨在探讨HUK联合rt-PA治疗急性脑梗死对患者神经功能和血管内皮功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年3月至2021年3月本院就诊急性脑梗死患者共84例,按暗箱摸球法分为HUK组(n=42)和HUK+rt-PA组(n=42),HUK组男25例,女17例,年龄40-76岁,平均(50.46±8.14)岁,梗死病灶直径为(3.68±1.04)cm;HUK+rt-PA组男26例,女16例,年龄41-77岁,平均(50.94±8.38)岁,梗死病灶直径为(3.79±1.12)cm。HUK组和HUK+rt-PA组基线资料无显著区别($P>0.05$)。

纳入标准:符合急性脑梗死相关诊断标准^[4];此次为首发脑梗死。排除标准:伴严重的脏器功能衰竭;伴脏器或消化道出血者;既往有精神方面患病史,不能完成此次研究者;药物过敏者;近期服用过可能对本次研究产生影响的止血药物。本次研究符合赫尔辛基宣言。

1.2 方法 HUK组和HUK+rt-PA组患者在明确诊断后实施常规治疗,即给予口服阿司匹林肠溶片200mg, qd,和血栓通500mg, qd,静滴,动态监测颅内压,酌情给予甘露醇利尿。HUK组予以人尿激肽原酶(0.15PNA单位/瓶,广东天普生化医药)溶于0.9%的氯化钠注射液100mL,静滴30min, qd;HUK+rt-PA组在HUK组的基础上联合给予rt-PA(德国勃林格殷格翰,注册证号 S20160055,规格:50mg),0.9mg/Kg,最大不超过90mg,首剂的10%进行静脉推注,剩下90%在60min内静滴。

1.3 指标检测方法 在治疗前和治疗1周后采集两组患者晨间空腹静脉血,静置后分离出血清,血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮(NO)、内皮依赖性血管舒张功能(FMD)水平分别经由ELISA法、NR法、彩超法测得。

【第一作者】吴变歌,女,副主任医师,主要研究方向:脑血管病和头晕眩晕。E-mail: wubiange02@163.com

【通讯作者】吴变歌

1.4 评估标准 (1)治疗效果^[5]分为完全或基本痊愈、明显好转、好转、无效、恶化,神经功能改善率为治疗前与治疗后的神经功能评分的差值除以治疗前神经功能评分的百分比,其中完全或基本痊愈为91%-100%,明显好转为46%-90%,好转为18%-45%,若改善率在17%以内则为无效,若神经功能评分在17%以下且神经功能缺损评分增加大于或等于18%则为恶化,总有效率为基本痊愈、明显好转及好转的总人数除以总人数的百分比;(2)借助如下量表评估神经功能,卒中量表(NIHSS)^[5]:分为11个项目,总分为0-99分,分值越低说明患者神经功能恢复越好;功能缺损程度评分(CSS)^[5]:共8个项目,总分为0-72分,分值越高说明神经功能受损越严重;日常生活能力评分(ADL)^[6]:总分16-100分,得分越高表示日常生活能力越强;(3)由医护人员密切观察两组患者心悸、恶心呕吐、胃肠道反应、血压骤降等不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法 上述结果汇总后录入统计学软件SPSS 20.0,连续变量示以($\bar{x} \pm s$),行t检验;等级资料采用秩和检验;计数资

料用例数(百分比)表示,各组间比较用卡方检验或Fisher确切概率法,有统计学意义则显示 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗效果比较 HUK+rt-PA组总有效率明显高于HUK组($P<0.05$),见表1。

2.2 神经功能比较 在治疗2周后,HUK组和HUK+rt-PA组NIHSS评分、CSS评分出现显著降低,且后者低于前者($P<0.05$);HUK组和HUK+rt-PA组ADL评分出现显著升高,且后者高于前者($P<0.05$),见表2。

2.3 血管内皮功能比较 治疗2周后两组NO、FMD、VEGF均较治疗前升高,且HUK+rt-PA组高于HUK组($P<0.05$),见表3。

2.4 用药不良反应比较 两组不良反应总发生率比较无差异($P>0.05$),见表4。

表1 HUK组和HUK+rt-PA组治疗效果展示[例(%)]

组别	完全/基本痊愈	明显好转	好转	无效	恶化	总有效
HUK+rt-PA组(n=42)	9(21.43)	17(40.48)	11(26.19)	3(7.14)	2(4.76)	37(88.10)
HUK组(n=42)	7(16.67)	10(23.81)	12(28.57)	9(21.43)	4(9.52)	29(69.05)
Z/ χ^2 值					1.965	4.525
P值					0.049	0.033

表2 HUK组和HUK+rt-PA组神经功能展示(分)

组别	NIHSS评分		CSS评分		ADL评分	
	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后
HUK+rt-PA组(n=42)	15.49 $\pm$ 7.14	5.16 $\pm$ 2.04a	38.24 $\pm$ 12.36	24.18 $\pm$ 8.67a	37.91 $\pm$ 5.29	52.34 $\pm$ 6.13a
HUK组(n=42)	15.37 $\pm$ 4.13	6.18 $\pm$ 2.16a	38.17 $\pm$ 14.26	29.42 $\pm$ 10.24a	37.86 $\pm$ 5.43	47.31 $\pm$ 5.98a
t值	0.094	2.225	0.024	2.531	0.043	3.807
P值	0.925	0.029	0.981	0.013	0.966	<0.001

注:较治疗前比较,* $P<0.05$

表3 HUK组和HUK+rt-PA组血管内皮功能展示

组别	NO(μ mol/L)		FMD(%)		VEGF(ng/L)	
	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后
HUK+rt-PA组(n=42)	50.34 $\pm$ 7.18	62.21 $\pm$ 8.16a	7.87 $\pm$ 0.96	10.64 $\pm$ 2.03a	243.27 $\pm$ 65.48	447.28 $\pm$ 89.62a
HUK组(n=42)	51.67 $\pm$ 7.24	56.57 $\pm$ 7.68a	7.95 $\pm$ 1.04	8.96 $\pm$ 1.13a	245.19 $\pm$ 66.12	368.15 $\pm$ 83.59a
t值	0.845	3.262	0.366	4.686	0.134	4.185
P值	0.400	0.002	0.715	<0.001	0.894	<0.001

注:较治疗前比较,* $P<0.05$

表4 HUK组和HUK+rt-PA组用药不良反应展示[例(%)]

组别	心悸	恶心呕吐	胃肠道反应	血压骤降	总发生率
HUK+rt-PA组(n=42)	2(4.76)	3(7.15)	3(7.14)	2(4.76)	10(23.81)
HUK组(n=42)	1(2.38)	1(2.38)	2(4.76)	0(0.00)	4(9.52)
χ^2 值	--	--	--	--	3.086
Fisher P/P值	1.000	0.616	1.000	0.494	0.079

3 讨论

临床治疗急性脑梗死的主要方法一般是采取扩张脑动脉、开通侧支循环、改善脑部供血、必要时采取溶栓治疗,其主要作用是尽量改善患者脑部缺血部位血液循环,促进脑组织恢复正常血液供氧,延缓病情进展速度,避免病情加重^[7]此次研究中,HUK+rt-PA组总有效率明显高于HUK组,说明通过HUK联合rt-PA治疗急性脑梗死后,患者症状得到明显改善,效果显著。

治疗急性脑梗死常用到溶栓治疗,溶栓治疗能够迅速且有效的恢复血运,使梗死的部位血管再通^[8]。此次研究中,在治疗2周后两组NIHSS评分、CSS评分均较治疗前降低,且HUK+rt-PA组低于HUK组,两组ADL均较治疗前升高,且HUK+rt-PA组高于HUK组,说明患者将HUK与rt-PA联用能够提升神经功能,且较单用HUK效果更明显。其中HUK源自尿液,特异性作用于激肽原,反应产物为激肽、Kallidin等,后者可提升脑血流量,加快脑氧供应,从而避免脑部梗死面积进一步扩大,极大程度的改善了梗死部位的血液灌注,而rt-PA则作为一种糖蛋白的溶栓类药物,可将酶原转化为酶,且其只作用于纤维蛋白而不影响其他物质^[9]。两者合用既能有效的再通梗死区,又能扩张血管,增加脑组织血液灌注量,对神经元结构及生理活动重塑均有助益。

血清中的NO含量能够反映机体的氧化应激反应,对急性脑梗死的诊断具有较高价值,FMD可以早期对机体心血管或脑梗死等方面进行预警,VEGF能调节内皮细胞的增殖或凋亡来影响其自身

(下转第17页)

高钙高纤维、少饱和脂肪酸，多吃蔬果、奶制品，结合食物的特性进行降脂食疗，吃含钙、锌食物，可以帮助减少血管收缩性，阻止血压过高。大动脉粥样硬化型脑梗死全身大动脉局部聚集了大量的脂质、复合糖类，出血或血栓形成，平滑肌细胞增生，出现了大量胶原纤维弹性纤维和蛋白多糖等，通过NIHSS评分对神经缺损情况进行评定，脑梗死面积越大预后越差^[11-12]。当判断患者发生大面积脑梗死时，一定要注意发病时间，如果在早期或在发病前3 h可以溶栓治疗，如果是4.5 h要根据病情，患者症状比较重时采取取栓治疗。急性脑梗死患者中性粒细胞通过与凝血因子、血小板的相互作用及释放蛋白酶机制，诱导血栓形成促进缺血的发生^[13]。故临床应及时检查患者体内炎症因子表达水平，尽早进行控制，以免影响预后。

此研究结果显示,急性脑梗死患者NIHSS评分与中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值呈正相关,mRS评分与中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值呈负相关,当发生脑梗死时,中性粒细胞会经由受损的血脑屏障进入颅内缺血区,发生炎症反应,促使脑部神经功能受到影响,加剧脑损伤;mRS评分与预后情况成反比,分数越低,预后越好,而中性粒细胞与淋巴细胞在体内聚集,使疾病的发生进展受到影响,不利于预后发展^[14-15]。表明急性脑梗死患者NIHSS、mRS评分与中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值之间有着密不可分的关系,故临床可早期对患者进行NIHSS、mRS评分评估,以早期发现神经功能的情况,改善预后。

综上,急性脑梗死预后不良的高危因素在于脑梗死病史、大动脉粥样硬化型、NIHSS评分 ≥ 5 分、发病至治疗时间、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值,临床可对有以上临床特征的患者进行密切关注,临床可早期对患者进行NIHSS、mRS评分评估,以早期发现神经功能的情况,及时采取治疗,改善预后。

参考文献

- [1] 高长梅, 王娟, 张新晖. 苯磺酸左旋氨氯地平联合贝那普利治疗老年急性脑梗死高血压的临床合理用药分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(2): 15-16.
- [2] 陈大鹏, 陈桂雨. 血塞通联合依达拉奉右莰醇注射液对急性脑梗死患者神经功能及

(收稿日期: 2023-04-25)
(校对编辑: 翁佳鸿)

(上接第14页)

发挥舒张血管作用^[10]。本次研究中,治疗2周后两组NO、FMD、VEGF均较治疗前升高,且HUK+rt-PA组高于HUK组,说明HUK与rt-PA联用能够改善患者血管内皮功能且较单用HUK效果更佳。在应用rt-PA溶栓治疗后,患者脑血管恢复正常血供,VEGF是血管内皮生长因子,能促进血管内皮细胞生长,血供恢复后,这些细胞因子便能到达受损部位,使得受损脑血管得以修复,在通过HUK的扩血管作用,使得毛细血管部位亦受益,从而为整个受损脑组织提供康复所需营养。本次研究中联用HUK与rt-PA与单用HUK不良反应总发生率比较无差异,分析原因可能是由于rt-PA具有溶栓作用,能够更快速有效使阻塞脑血管得到再通,从而降低脑组织因血流灌注不足而影响大脑功能,使得大脑调节中枢对心脏及其他器官的应激反应不至过于强烈,不良反应表现较轻。

综上所述,采用HUK和rt-PA联合治疗急性脑梗死患者能改善患者神经功能和血管内皮功能,疗效与安全性均良好。

参考文献

- [1] 肖桂荣, 王赵伟, 朱仁洋, 等. 丁苯酞注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(1): 51-54.
- [2] 盛灿, 李瑜霞, 谢云燕, 等. 人尿激酶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.

(收稿日期: 2023-02-25)
(校对编辑: 翁佳鸿)

- [1] 氧化应激指标的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(10): 11-12.
- [3] 翟萌萌, 王建平, 余列, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(2): 82-86.
- [4] 关星群, 刘子蔚, 郭保亮, 等. 乳塞酸二钠增强MRI结合Tlmapping术前预测肝细胞癌CK19表达及列线图构建[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(6): 103-106.
- [5] 李茂新, 乐灵丹, 赵宏宇. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值研究[J]. 中国实用内科学杂志, 2021, 41(6): 531-535.
- [6] 许盛盈, 卢超超, 蔡乾坤. 缩短院内延迟对静脉溶栓治疗急性脑梗死患者MRS、NIHSS评分的影响分析[J]. 中外医学研究, 2017, 15(36): 34-35.
- [7] 何志义. 脑血管病诊断与鉴别诊断—临床实例图示[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2015: 8-11.
- [8] 徐阳, 金凡夫, 赵雨, 等. 急性脑梗死静脉溶栓前后美国国立卫生研究院卒中量表评分与收缩压变化值在颅内出血性转化中的预测价值[J]. 安徽医药, 2021, 25(2): 250-254.
- [9] 丁妹, 曹志勇, 李胜利, 等. 不同炎症反应在脑梗死与短暂性脑缺血发作患者中表达及意义研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(3): 280-284.
- [10] 薛岚平, 张琴琴, 龙雅丽. 复发脑梗死病人血小板聚集功能及危险因素的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(24): 2952-2954.
- [11] 赵云清, 罗建华, 周其志, 等. 阿司匹林抵抗对大动脉粥样硬化性脑梗死复发的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22(4): 219-221, 225.
- [12] 谢薇, 王猛猛, 任怡, 等. 急性大动脉粥样硬化性脑梗死患者早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(21): 2527-2530.
- [13] 张科, 谭红霞, 张树堂, 等. 血小板/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性脑梗死患者溶栓预后相关性分析[J]. 创伤与急救重症医学, 2020, 8(5): 330-334.
- [14] 张媛媛, 张永林, 孔悦, 等. 256层螺旋CT联合NLR及D-二聚体检测诊断冠脉斑块稳定性的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(1): 92-94.
- [15] 何明庆, 黄海涛. 中性粒细胞/淋巴细胞比值变化对急性缺血性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓后预后的影响[J]. 河南医学研究, 2022, 31(12): 2219-2222.