

# 尤瑞克林治疗急性分水岭脑梗死患者的疗效观察<sup>△</sup>

王彬<sup>1\*</sup>, 刘洋<sup>2</sup>, 李小圆<sup>2</sup>, 王靖<sup>3#a</sup>, 张凤云<sup>3</sup>, 马福莲<sup>3</sup>, 刘淑芹<sup>4#b</sup> (1. 牡丹江医学院第二附属医院医保科, 黑龙江牡丹江 157015; 2. 牡丹江医学院第二附属医院药剂科, 黑龙江牡丹江 157015; 3. 牡丹江医学院第二附属医院神经内科, 黑龙江牡丹江 157015; 4. 牡丹江医学院第二附属医院老年病科, 黑龙江牡丹江 157015)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0650-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.23

**摘要** 目的: 观察尤瑞克林治疗急性分水岭脑梗死(WSI)的临床疗效。方法: 将128例急性(WSI)患者, 按随机数字表法分为对照组和治疗组, 各64例。对照组患者给予舒血宁注射液15 ml加入0.9%氯化钠注射液250 ml, ivgtt, qd; 治疗组患者采用注射用尤瑞克林0.15 PNA单位加入0.9%氯化钠注射液100 ml, ivgtt, qd, 两组患者均连续治疗14 d。观察两组患者治疗前及治疗后3、7、14 d神经功能缺损评分和临床疗效, 并取两组患者治疗后7、14 d血液标本, 测定血清补体末端复合体(TCC)水平。结果: 治疗后, 治疗组患者神经功能缺损评分及总有效率均显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 治疗前, 两组患者TCC水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后7 d, 两组患者TCC水平均显著升高, 至14 d时, 又有所下降, 且治疗组低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 尤瑞克林能明显提高急性WSI患者临床疗效, 改善患者神经功能缺损症状及TCC水平。

**关键词** 尤瑞克林; 分水岭脑梗死; 神经功能缺损评分; 血清补体

## Efficacy Observation of Urinary Kallidinogenase in the Treatment of Acute Cerebral Watershed Infarct

WANG Bin<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>2</sup>, LI Xiaoyuan<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>3</sup>, ZHANG Fengyun<sup>3</sup>, MA Fulian<sup>3</sup>, LIU Shuqin<sup>4</sup> (1. Dept. of Medical Insurance, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical College, Heilongjiang Mudanjiang 157015, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical College, Heilongjiang Mudanjiang 157015, China; 3. Dept. of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical College, Heilongjiang Mudanjiang 157015, China; 4. Dept. of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical College, Heilongjiang Mudanjiang 157015, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy of urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral watershed infarct (WSI). METHODS: 128 patients with WSI were randomly divided into control group and treatment group, each of the 64 cases. Control group was given Shuxuening 15 ml added into 0.9% Sodium chloride 250 ml, ivgtt, qd; treatment group received urinary kallidinogenase 0.15 PNA added into 0.9% Sodium chloride 100 ml, ivgtt, qd. Both groups were treated for consecutive 14 days. Neurologic impairment score (NIHSS) and clinical efficacy were observed in 2 groups before treatment and 3, 7 and 14 days after treatment. The blood specimens were collected after 7 and 14 days treatment, to determine serum levels of TCC. RESULTS: After treatment, NIHSS and total effective rate of treatment group were significantly higher than those of control group, with statistical significance ( $P < 0.01$ ). There was no statistical significance in TCC between 2 groups before treatment ( $P > 0.05$ ); 7 days after treatment, TCC level of 2 groups increased significantly, to 14 days, and a decline; the treatment group was higher than the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Urinary kallidinogenase can improve clinical efficacy of WSI significantly, and promote neurologic impairment symptom and TCC levels.

**KEYWORDS** Urinary kallidinogenase; Cerebral watershed infarct; Neurologic impairment score; Serum complement

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239.

[6] 牛志宏, 武学清, 冯云. 月经周期的生理调控[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(12): 937.

[7] 程辉. 分析引起月经不调的相关因素[J]. 中国医药指南, 2012, 10(30): 128.

[8] 俞双燕, 金石, 陈晓凡, 等. 医务人员月经不调与精神因素的关系[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(36): 5 135.

[9] 王希浩, 黄保民, 张关亭, 等. 激怒雌性大鼠内分泌的改变及中药的干预作用[J]. 四川中医, 2003, 21(5): 9.

[10] 修春, 宓穗卿, 王宁生. 逍遥散的药理研究进展[J]. 中国药房, 2007, 18(9): 702.

[11] 陈金金, 闫翠环, 刘云肖, 等. 心理干预联合逍遥丸治疗实习女护生肝郁型月经不调的临床观察[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(2): 269.

△ 基金项目: 牡丹江医学院科学技术研究项目(No. ZS201522)

\* 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0453-8927631。E-mail: 455393595@qq.com

#a 通信作者: 副主任护师。研究方向: 护理学。电话: 0453-8927665。E-mail: Liuch1973@126.com

#b 通信作者: 主任医师。研究方向: 脑血管疾病及老年病防治。电话: 0453-8927662。E-mail: liushuqin@163.com

(收稿日期: 2015-06-29 修回日期: 2015-10-14)

(编辑: 黄欢)

脑血管病具有发病率高、致残率高、死亡率高等特点,因此脑梗死急性期治疗对提高患者生存质量、降低致残率具有重要意义。使用抗血小板药物和溶栓降纤药物对其进行治疗已成为临床主要推荐方法,而其他治疗方法,如抗凝、清除自由基、改善循环、脑保护等证据尚不充分<sup>[1]</sup>。分水岭脑梗死或称为脑分水岭梗死(WSI)是一种特殊类型的缺血性脑血管病,发生在脑的两条主要动脉分布区的交界处,主要位于大脑皮质动脉供血区之间、基底核区小动脉供血区之间的边缘带脑组织,故而也称之为边缘带脑梗死。但目前常规治疗效果不是很理想。有相关研究表明,急性脑梗死后补体激活参与了卒中后炎症反应。血清补体末端复合体(TCC)含量与梗死体积及患者预后密切相关,能反映卒中时脑组织的损伤程度,可以作为脑梗死患者简单、有效的预测指标<sup>[2]</sup>。尤瑞克林主要成分为人尿激肽原酶,临床适用于轻中度急性血栓性脑梗死。本研究观察了WSI患者使用尤瑞克林治疗前后神经功能的变化,评价尤瑞克林对于减少WSI患者的致残率及复发率、降低死亡率、提高预后生活质量的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2013年1月—2014年12月我院收治的急性WSI患者128例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,各64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,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of two groups of patients with general information( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	性别,例		年龄,岁	神经功能缺损程度评分,分
		男	女		
治疗组	64	40	24	57±10	20.98±9.23
对照组	64	38	26	55±12	20.80±7.35

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)首次发病或过去曾发病未留下肢体瘫痪后遗症的再次发病者;(2)年龄≤80岁者;(3)瘫痪肌力≤Ⅲ级,意识清醒者。排除标准:(1)脑出血及其他出血性疾病急性期者;(2)出现症状至确诊超过48 h,有意识障碍者;(3)有严重心、肝、肾、血液系统疾病及消化道溃疡者;(4)2周内使用或正在使用血管紧张素转化酶抑制剂者。

### 1.3 治疗方法

两组患者均给予控制血压、血脂、血糖、抗血小板聚集及其他对症支持治疗,对照组患者采用舒血宁注射液(神威药业集团有限公司,批准文号:国药准字Z13020795,规格:5 ml/支)15 ml加入0.9%氯化钠注射液250 ml,ivgtt,qd;治疗组患者采用注射用尤瑞克林(广东天普药业有限公司,批准文号:国药准字H20052065,规格:0.15 PNA单位/瓶)0.15 PNA单位加入0.9%氯化钠注射液100 ml,ivgtt,qd。两组患者均连续治疗14 d。

### 1.4 观察指标与疗效判定标准

观察两组患者治疗前及治疗后3、7、14 d神经功能缺损评分和临床疗效,并取两组患者治疗后7、14 d血液标本,测定TCC水平。神经功能缺损评分标准<sup>[3]</sup>:意识0~9分;水平凝视功能0~4分;面瘫0~2分;语音0~6分;上肢肌力0~6分;手

肌力0~6分;下肢肌力0~6分;步行能力0~6分。轻型0~15分,中型16~30分,重型31~45分。疗效评定标准——基本治愈:功能缺损评分减少91%~100%,病残程度0级;显著进步:功能缺损评分减少46%~90%,病残程度1~3级;进步:功能缺损评分减少18%~45%;无变化:功能缺损评分减少或增加17%;恶化:功能缺损评分增加18%以上。总有效率=(基本治愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数×100%。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 12.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用*t*检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以%表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后神经功能缺损评分比较

治疗前,两组患者神经功能缺损评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者神经功能缺损评分显著降低,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组患者治疗前后神经功能缺损评分比较见表2。

表2 两组患者治疗前后神经功能缺损评分比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of NIHSS between 2 groups before and after treatment(scores,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗后14 d
治疗组	64	20.80±7.35	18.18±9.15*	17.64±6.15*	16.16±7.50*
对照组	64	20.98±9.23	21.87±8.65	20.88±9.46	18.80±8.76

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者的临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组患者的临床疗效比较见表3。

表3 两组患者的临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	基本治愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效
治疗组	64	19(29.69)	27(42.19)	16(25.00)	2(6.25)	46(71.87)	62(96.88)*
对照组	64	11(17.19)	17(26.56)	15(23.44)	21(32.81)	28(43.75)	43(67.19)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后TCC水平比较

治疗后7 d,两组患者TCC水平均显著升高,至14 d时,又有所下降,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后TCC水平比较见表4。

表4 两组患者治疗前后TCC水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$ )

Tab 4 Comparison of TCC levels between 2 groups before and after treatment(ng/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后7 d	治疗后14 d
治疗组	64	345.91±53.21	726.24±54.42*	442.12±40.38*
对照组	64	360.44±46.88	912.56±60.46	628.52±38.46

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

## 3 讨论

缺血性脑损伤后,自由基、 $Ca^{2+}$ 超载、兴奋性氨基酸、一氧化氮等因素导致了神经元坏死。目前,越来越多的证据表明免疫因素及炎症反应在脑梗死的病理生理过程中起重要作用

用<sup>[9]</sup>。在很多疾病中补体激活是炎症反应有关的潜在影响。作为一个主要的抗感染机制,补体有识别自身及异己的特点,但是在没有微生物的情况下也可以激活补体,例如缺血和外伤时补体激活导致组织损伤。脑缺血导致的炎症反应是脑组织损伤的重要因素。

脑梗死的发病因素较多,其病理生理过程非常复杂,纤溶系统、补体系统与脑缺血互相之间的关系仍不明确。以往认为,脑缺血后神经胶质细胞坏死释放补体激活物质,脑内补体系统激活,造成缺血细胞坏死并触发炎症反应。另外,有研究证明,纤溶状态和炎症因子之间亦有相关性,凝血系统的激活可以启动炎症反应,参与脑梗死后病理生理过程,并且使这种炎症反应持续较长时间<sup>[9]</sup>。脑缺血梗死后,高凝状态、应激、神经胶质细胞的坏死等因素释放补体激活物质,激活脑内补体系统,经过一系列酶促反应,最终可在靶细胞表面形成膜TCC,神经胶质细胞的坏死和血脑屏障的破坏使TCC从脑组织逸出到血管间隙。因此,可以认为此阶段存在血脑屏障功能障碍,血清中TCC的出现表明神经胶质细胞坏死,胞浆物质通过破坏的血脑屏障释放到血液中,反映了缺血组织内的细胞损坏程度,其含量的增加提示细胞毒性和血管源性脑水肿的范围大小。脑缺血区周围pH和离子浓度改变使细胞表面的补体调节因子减少,使C3/C5转化酶活性增加,补体激活增强。脑缺血时,脑毛细血管内皮细胞的破坏可能会引起甘露糖结合凝集素(MBL)沉积。MBL是一种钙依赖糖结合蛋白,可以激活补体,旁途径也是脑缺血时补体激活的重要放大机制<sup>[6]</sup>。脑内补体系统激活后最终可形成C5b-9及一系列具有重要生物学效应的补体蛋白片段。

TCC是一个敏感、可靠的补体激活指标,因为其在体内生理状态下含量很低,半衰期为1h,相对较长,相对于早期补体片段(如C4和C3)来说TCC具有稳定性强的特点。本研究结果显示,补体的激活在急性脑梗死后7d数值较高,到14d左右会有明显下降,且治疗组患者TCC水平明显低于对照组,这说明尤瑞克林能明显减轻脑梗死后炎症反应,促进神经功能恢复。

WSI是一种临床常见的缺血性脑卒中,它不同于一般的脑梗死,早期学者已对其进行较为深入的研究,但其病因、发病机制仍存在争论,现在更倾向于多种机制共同作用导致WSI的发生,新的观点认为脑血流灌注量降低及微栓子栓塞是形成WSI的重要原因<sup>[7]</sup>。随着社会老龄化的加剧及影像学检查技术的进步,医师和学者更加重视WSI发病原因及有效治疗方法的研究。还有报道指出,WSI最重要的发病机制是颈内动脉或大脑中动脉在严重狭窄基础上发生血流动力学变化,低灌注对皮质上下型WSI的影响重于皮质型WSI,相对于血管狭窄,Willis环血流代偿在WSI的发病机制中居次要作用<sup>[8]</sup>。脑血管储备能力的高低在卒中的发生、发展及转归中具有重要的作用,脑血管储备包括血流储备、功能储备、结构储备、化学储备及代谢储备等。脑血管储备能力强的患者,卒中后的转归较好。

尤瑞克林是组织型激肽原酶,作为激肽原酶-激肽系统的一个正向调节物质,能将激肽原转化为激肽和血管舒张素。水解激肽原释放激肽,作用于激肽受体,从而发挥多种生理作

用。脑梗死时给予尤瑞克林,对血管的舒缩程度,组织血供、氧供、能量代谢及血流动力学等多个方面均有改善作用,能够通过提高卒中患者的脑血管储备能力来改善预后。有相关研究证实,尤瑞克林对脑神经元有保护作用,能有效改善急性脑梗死患者的神经功能缺损,尤瑞克林联用经颅超声治疗急性进展性脑梗死能明显改善患者神经功能缺损,提高治疗效果<sup>[9]</sup>。还有研究表明,尤瑞克林治疗急性脑页皮层脑梗死有一定效果<sup>[10]</sup>。在临床用药及联合用药方面,依达拉奉或丹红联合尤瑞克林治疗急性脑梗死疗效优于单用依达拉奉或丹红<sup>[11-12]</sup>。WSI作为脑血管病的特殊类型,但在临床治疗方面疗效不很理想,目前相关的临床疗效观察与研究比较匮乏。本研究采用尤瑞克林治疗WSI收到很好疗效,两组患者在治疗后神经功能均有恢复,且治疗组患者TCC较对照组下降明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

综上所述,尤瑞克林治疗WSI患者疗效显著,能有效改善患者神经功能缺损。但本研究结果未分析患者随访情况,有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] 黄银辉,李明媚,林友榆,等.发病前使用抗血小板药物对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响[J].第三军医大学学报,2014,36(3):287.
- [2] 张清华,崔元孝,刘敬花,等.急性脑梗死患者血清补体水平及其动态变化[J].实用医学杂志,2009,25(1):53.
- [3] 中华神经科学会.各类脑血管疾病的诊断要点和脑卒中患者神经功能评分标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):609.
- [4] 张玲.依达拉奉联合舒血宁治疗急性脑梗死临床疗效观察[J].中国医院药学杂志,2009,29(15):1305.
- [5] 黄少越,丰宏林,侯海玲.分水岭脑梗死的研究进展[J].医学综述,2014,20(24):4490.
- [6] Maki T, Wakita H, Mase M, et al. Watershed infarcts in a multiple microembolic model of monkey[J]. *Neurosci Lett*, 2011,499(2):80.
- [7] 何平,陈建南,孙定卫.尤瑞克林对急性脑梗死患者不同时期神经元特异性烯醇化酶的影响[J].中国全科医学,2010,13(26):2925.
- [8] 殷萍,冯加纯,王守春.分水岭脑梗死的发病机制及Willis环血流代偿对其的影响[J].中国脑血管病杂志,2008,5(3):102.
- [9] 庞利红.尤瑞克林与经颅超声联合应用治疗进展性脑梗死的疗效探讨[J].中国现代药物应用,2015,9(8):94.
- [10] 郑文富,林攀.尤瑞克林治疗急性皮层梗死疗效观察[J].吉林医学,2014,35(36):8049.
- [11] 王莹,王永.使用依达拉奉联合尤瑞克林治疗进展性脑梗死的效果分析[J].当代医药论丛,2014,12(18):159.
- [12] 李晓霞.与丹红比较探讨尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效评价[J].中国现代药物应用,2015,9(1):86.

(收稿日期:2015-08-13 修回日期:2015-12-28)

(编辑:黄欢)