

尤瑞克林联合丁苯酞对急性进展性脑梗死患者脑红蛋白、胱抑素 C 及神经功能的影响

江 康¹, 姚尚莹¹, 费裕朗¹, 秦晓明²

1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院, 河南 南阳 473000; 2. 阜外华中心血管病医院, 河南 郑州 450000

【摘要】 目的 探讨尤瑞克林、丁苯酞联合治疗对急性进展性脑梗死 (APCI) 患者脑红蛋白、胱抑素 C 及神经功能的影响。**方法** 2020 年 12 月至 2021 年 12 月南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的 APCI 患者 220 例, 按照随机数字表法分为观察组、尤瑞克林组、丁苯酞组、对照组各 55 例。对照组行对症综合治疗, 丁苯酞组行对症综合治疗+静脉注射丁苯酞, 尤瑞克林组行对症综合治疗+静脉注射尤瑞克林, 观察组行对症综合治疗+丁苯酞+尤瑞克林治疗。四组均连续治疗 2 周, 比较四组临床疗效, 治疗前后血清脑红蛋白、胱抑素 C 及美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分。**结果** 治疗后, 四组脑红蛋白均高于治疗前, 胱抑素 C 及 NIHSS 评分均低于治疗前 ($P<0.05$); 血清脑红蛋白水平: 观察组>尤瑞克林组、丁苯酞组>对照组, 胱抑素 C 及 NIHSS 评分: 观察组<尤瑞克林组、丁苯酞组<对照组 ($P<0.05$); 尤瑞克林组与丁苯酞组的脑红蛋白、胱抑素 C 及 NIHSS 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组总有效率高于尤瑞克林组、丁苯酞组和对照组 ($P<0.05$)。**结论** 尤瑞克林联合丁苯酞治疗 APCI 可显著提高患者血清脑红蛋白水平, 降低血清胱抑素 C 水平及 NIHSS 评分, 改善患者神经功能, 提高临床疗效, 具有一定的临床应用价值。

【关键词】 尤瑞克林; 丁苯酞; 急性进展性脑梗死; 脑红蛋白; 胱抑素 C

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2024)04-0107-05

The effect of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide on the expressions of neuroglobin and cystatin C as well as neurological function in patients with acute progressive cerebral infarction JIANG Kang¹, YAO Shang-ying¹, FEI Yu-lang¹, QIN Xiao-ming² 1. The First Affiliated Hospital, Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China; 2. Fuwai Huazhong Cardiovascular Hospital, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide on the neuroglobin and cystatin C as well as neurological function in patients with acute progressive cerebral infarction (APCI). **Methods** A total of 220 patients with APCI admitted to the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from December 2020 to December 2021 were selected. The patients were divided into an observation group, a kallidinogenase group, a butylphthalide group and a control group according to random number table method, 55 in each group. The control group received comprehensive symptomatic treatment. The butylphthalide group received comprehensive symptomatic treatment + intravenous infusion of butylphthalide. The kallidinogenase group received comprehensive symptomatic treatment + intravenous infusion of kallidinogenase. The observation group received comprehensive symptomatic treatment + butylphthalide + kallidinogenase. All four groups were treated continuously for 2 weeks. The clinical effects and the scores of serum cerebral globin, cystatin C and NIHSS before and after treatment were compared among the four groups. **Results**

After treatment, cerebral globin in all groups was higher than before treatment while cystatin C and NIHSS scores were lower than those before treatment ($P<0.05$). Serum cerebral globin level in the observation group was higher than that in the kallidinogenase group, the butylphthalide group and the control group while the cystatin C level and NIHSS scores in the observation group were lower than those in the kallidinogenase group, the butylphthalide group and the control group ($P<0.05$). There was no difference in the scores of cerebral globin, cystatin C and NIHSS between the kallidinogenase group and the butylphthalide group ($P>0.05$). The total effective rate of the observation group was higher than that of the kallidinogenase group, the butylphthalide group and the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Urinary kallidinogenase combined with butylphthalide in the treatment of APCI can significantly increase the level of neuroglobin, reduce the level of cystatin C and NIHSS score and improve the neurological function of the patients and the clinical efficacy. It has certain clinical application value.

【Key words】 Urinary kallidinogenase; Butylphthalide; Acute progressive cerebral infarction; Neuroglobin; Cystatin C

急性进展性脑梗死 (APCI) 是临床上较为严重的一种急性缺血性脑血管类疾病, 该疾病主要指脑梗死发病后虽进行治疗, 但患者神经功能损伤仍呈阶梯式和渐进性恶化, 部分患者甚至因此而死

亡^[1-3]。因此, 寻找治疗 APCI 的有效方法, 改善患者预后, 提高患者生存率已成为临床医学者关注的重点。溶栓治疗因对时间有严格要求且副作用多, 在 APCI 治疗中不适用^[4]。目前, 对 APCI 治疗主要以神经保护类药物为主^[5]。丁苯酞是人工合成的一种消旋体, 具有多重药物作用, 可改善神经功能, 广泛用于缺血性脑血管类疾病的治疗^[6]。尤瑞克林是一种蛋白水解酶, 在舒张动脉、抑制血小板凝

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划项目 (编号 LHGJ20190779)

聚、保护神经细胞等方面发挥重要作用^[7]。本研究采用尤瑞克林联合丁苯酞治疗 APCI,通过观察患者治疗前后血清脑红蛋白、胱抑素 C 表达水平、神经功能及临床疗效,分析尤瑞克林联合丁苯酞治疗 APCI 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 12 月至 2021 年 12 月在南阳医学高等专科学校第一附属医院住院治疗的 220 例 APCI 患者,纳入标准:①符合 APCI 诊断标准^[8],并经影像学检查确诊者;②首次发病,且患者从发病至入院时间小于 6 小时;③配合接受治

疗者;④患者及家属同意参加本项研究者;⑤相较于初次美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,入院 24 h 内任一次 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分。排除标准:①对本研究所用药物过敏者;②合并严重心、肾等功能不全者;③患有严重内分泌疾病、免疫系统疾病者;④依从性差者;⑤临床资料缺失者。按照随机数字表法分为观察组、尤瑞克林组、丁苯酞组、对照组各 55 例,四组一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究经本院伦理委员会批准,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

表 1 四组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄(岁)	病因[n(%)]		
		男	女		大动脉粥样硬化	心源性栓塞	小动脉闭塞
观察组	55	32(58.18)	23(41.82)	62.03 \pm 13.95	25(45.45)	18(32.73)	12(21.82)
尤瑞克林组	55	34(61.82)	21(38.18)	60.19 \pm 13.60	21(38.18)	19(34.55)	15(27.27)
丁苯酞组	55	35(63.63)	20(36.36)	61.77 \pm 13.04	24(43.64)	19(34.55)	12(21.82)
对照组	55	33(60.00)	22(40.00)	60.85 \pm 13.51	22(40.00)	17(30.91)	16(29.09)
统计量		$\chi^2=0.382$		$t=0.221$		$\chi^2=1.513$	
P		0.944		0.885		0.959	

1.2 治疗方法 入院后对照组均给予对症综合治疗,包括吸氧、控糖、控压、抗血小板聚集、抗感染、维持正电解质平衡及使用他汀类药物等,有明确颅内高压证据者给予降低颅内压治疗。丁苯酞组行对症综合治疗+静脉注射丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20100041),25 mg(100 ml),2 次/天;尤瑞克林组行对症综合治疗+静脉注射注射用尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20052065),0.15 PNA 单位溶于 100 ml 氯化钠注射液,静脉滴注,1 次/天;观察组行对症综合治疗+丁苯酞+尤瑞克林治疗,治疗方式同丁苯酞组、尤瑞克林组,1 次/天。四组均连续治疗 2 周。

1.3 观察指标 ①治疗前后四组脑红蛋白水平。取患者外周血,提取血清,血清脑红蛋白以采酶联免疫吸附法检测。②治疗前后四组胱抑素 C 水平。血清胱抑素 C 以全自动血细胞分析仪检测。③治疗前后四组神经功能。神经功能以 NIHSS 评分^[9]评定,NIHSS 量表包括面瘫、感觉、语言、凝视、忽视、视野缺损、意识水平、共济失调、构音障碍、肢体运动障碍共 10 项内容,总分 42 分,得分越高说明患者神经损伤越严重。④四组临床疗效。根据治疗前及治疗后 1 个月病残程度、NIHSS 评分评价临床疗效^[10]。基本痊愈:病残程度 0 级,NIHSS 评分减少 91%~100%,可正常生活、工作;显效:病残程度 1

~3 级,NIHSS 评分减少 50%~90%,基本生活无需他人协助;有效:NIHSS 评分减少 20%~49%,基本生活需在他人协助下才能自理;无效:NIHSS 评分减少小于 20%,生活完全不能自理;恶化:NIHSS 评分增加,患者需调整治疗方案或死亡。基本治愈+显效+有效为总有效率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差描述,组间比较行单因素方差分析及 SNK-*q* 检验,同组治疗前后比较行配对样本 *t* 检验。计数资料用例数(%)描述,组间比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组血清脑红蛋白水平比较 治疗前,四组血清脑红蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,四组血清脑红蛋白水平均显著高于治疗前,观察组血清脑红蛋白水平显著高于尤瑞克林组、丁苯酞组和对照组,尤瑞克林组和丁苯酞组显著高于对照组($P<0.05$);尤瑞克林组和丁苯酞组之间血清脑红蛋白差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 四组血清胱抑素 C 水平比较 治疗前,四组血清胱抑素 C 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,四组血清胱抑素 C 均低于治疗前,观察组血清胱抑素 C 低于尤瑞克林组、丁苯酞组和对照组,尤瑞克林组、丁苯酞组低于对照组($P<0.05$);而

尤瑞克林组与丁苯酞组之间血清胱抑素 C 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 2 四组治疗前后血清胱抑素 C 水平比较 (ng/ml)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	55	15.61±3.82	26.46±5.35 ^{*#&}	12.240	0.000
尤瑞克林组	55	15.14±3.57	21.28±4.79 [*]	7.622	0.000
丁苯酞组	55	15.39±3.65	20.92±4.71 [*]	6.883	0.000
对照组	55	15.28±3.40	17.15±4.06	2.619	0.010
<i>F</i>		0.166	35.677		
<i>P</i>		0.919	0.000		

* 与对照组比较, $P<0.05$; # 与丁苯酞组比较, $P<0.05$; & 与尤瑞克林组比较, $P<0.05$

表 3 四组治疗前后血清胱抑素 C 水平比较 (mg/L)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	55	1.54±0.32	0.89±0.16 ^{*#&}	13.474	0.000
尤瑞克林组	55	1.57±0.31	1.19±0.20 [*]	7.639	0.000
丁苯酞组	55	1.49±0.29	1.25±0.23 [*]	4.809	0.000
对照组	55	1.52±0.33	1.40±0.26	2.118	0.036
<i>F</i>		0.637	54.172		
<i>P</i>		0.592	0.000		

* 与对照组比较, $P<0.05$; # 与丁苯酞组比较, $P<0.05$; & 与尤瑞克林组比较, $P<0.05$

2.3 四组治疗前后神经功能比较 治疗前, 四组 NIHSS 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 四组 NIHSS 评分均低于治疗前, 观察组 NIHSS 评分低于尤瑞克林组、丁苯酞组和对照组, 尤瑞克林组、丁苯酞组低于对照组 ($P<0.05$); 而尤瑞克林组与丁苯酞组之间 NIHSS 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 四组治疗前后 NIHSS 评分比较 (分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	55	20.59±3.15	11.36±1.79 ^{*#&}	18.893	0.000
尤瑞克林组	55	21.01±3.52	15.31±1.52 [*]	11.025	0.000
丁苯酞组	55	20.13±3.34	14.87±1.65 [*]	10.471	0.000
对照组	55	20.84±3.27	17.09±1.68	7.565	0.000
<i>F</i>		0.730	114.458		
<i>P</i>		0.535	0.000		

* 与对照组比较, $P<0.05$; # 与丁苯酞组比较, $P<0.05$; & 与尤瑞克林组比较, $P<0.05$

2.4 四组临床疗效比较 观察组总有效率高于尤瑞克林组、丁苯酞组和对照组 ($\chi^2 = 7.698$ 、 9.946 、 14.960 , $P<0.05$)。见表 5。

表 5 四组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	基本治愈	显效	有效	无效	恶化	总有效
观察组	55	25(45.45)	15(27.27)	11(20.00)	3(5.45)	1(1.82)	51(92.73)
尤瑞克林组	55	15(27.27)	13(23.64)	12(21.82)	12(21.82)	3(5.45)	40(72.73)
丁苯酞组	55	14(25.45)	11(20.00)	13(23.64)	12(21.82)	5(9.09)	38(69.09)
对照组	55	12(21.82)	9(16.36)	13(23.64)	14(25.45)	7(12.73)	34(61.82)
χ^2							15.036
<i>P</i>							0.002

3 讨论

APCI 是脑梗死中较为严重的一种类型, 该疾病 40% 的患者缺血发作 6 小时后, 病情依然会不断加

剧, 经治疗后存活者中约一半患者留下残疾, 对人类健康造成严重威胁^[11-13]。因此, 寻找 APCI 的有效治疗方法, 改善患者预后, 成为医学界研究关注

的重点之一。本研究采用尤瑞克林联合丁苯酞对 APCI 患者进行治疗,并取得一定疗效。

脑红蛋白是一种携氧球蛋白,相对分子质量为 17000,定位于染色体 14q24 上,其主要表达于脑组织中,可向脑组织内供应氧气,在脑组织保护方面发挥重要作用^[14,15]。资料显示,醒脑静注射液、依达拉奉联合治疗可促进重症颅脑损伤患者血清脑红蛋白水平升高,对患者神经具有保护作用^[16]。本研究结果发现,治疗后观察组患者血清脑红蛋白水平显著高于尤瑞克林组、丁苯酞组和对照组,尤瑞克林组和丁苯酞组患者血清脑红蛋白水平显著高于对照组,提示尤瑞克林联合丁苯酞治疗能有效提高 APCI 患者的脑红蛋白水平,降低患者中枢神经系统损伤。胱抑素 C 是一种分泌性蛋白质,可与半胱氨酸蛋白酶结合,参与多种生物学过程,并在急性脑梗死等多种心脑血管疾病中发挥重要作用^[17,18]。王根强等^[19]研究发现,使用尤瑞克林联合阿司匹林治疗急性脑梗死患者,可显著降低急性脑梗死患者胱抑素 C 水平,改善患者病情。本研究结果发现,治疗后观察组患者血清胱抑素 C 水平显著低于尤瑞克林组、丁苯酞组和对照组,尤瑞克林组和丁苯酞组患者血清胱抑素 C 水平显著低于对照组,提示尤瑞克林联合丁苯酞治疗能有效降低 APCI 患者的胱抑素 C 水平,控制病情发展。NIHSS 评分是评价神经功能缺损程度的重要指标,测试后得分越高,说明被测者神经功能越差^[20,21]。王银浩等^[22]研究发现,APCI 患者经尤瑞克林联合依达拉奉治疗后,患者 NIHSS 评分显著降低,疗效显著。本研究结果发现,治疗后观察组 NIHSS 评分显著低于尤瑞克林组、丁苯酞组和对照组,尤瑞克林组和丁苯酞组患者 NIHSS 评分显著低于对照组,提示尤瑞克林联合丁苯酞治疗能有效降低 APCI 患者的 NIHSS 评分,减少神经受损程度,改善神经功能。

APCI 患者经尤瑞克林和丁苯酞联合治疗后,对血清脑红蛋白、胱抑素 C 表达及神经功能的效果均优于两者单独治疗及单纯的综合治疗。原因可能是:尤瑞克林的作用靶点在侧支循环上,而丁苯酞的作用靶点在微循环上,因此相较于单独应用尤瑞克林或丁苯酞,联合治疗可能对缺血区灌注的效果更加明显,从而改善血清脑红蛋白、胱抑素 C 表达水平,并有助于加快神经功能的恢复^[23,24]。此外,本研究还发现,观察组总有效率显著高于尤瑞克林组、丁苯酞组以及对照组,说明联合使用尤瑞克林、丁苯酞可有效提高 APCI 的治疗效果。

综上,APCI 患者经尤瑞克林和丁苯酞联合治疗后,有利于改善患者血清脑红蛋白、胱抑素 C 表达

水平及神经功能,疗效佳,具有一定的临床应用价值。但本研究未对两种药物的最佳使用时间及剂量进行分析,在今后需将其作为研究重点进行探讨。

【参考文献】

- [1] Zhang C, Zhao S, Zang Y, et al. The efficacy and safety of DI-3n-butylphthalide on progressive cerebral infarction: A randomized controlled stroke study[J]. *Medicine*, 2017, 96(30):1-5.
- [2] 齐培培,张明秋,李敏. 血塞通注射液辅助治疗急性脑梗死的效果观察[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(3):24-26.
- [3] 何菁,王芳,熊璐璐,等. 脑卒中并发静脉血栓栓塞症的发生情况及危险因素分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(3):638-641.
- [4] 赵海燕. 直接凝血酶抑制剂辅助应用对行静脉溶栓急性进展性脑梗死患者临床疗效的影响[J]. *四川医学*, 2019, 40(2):49-53.
- [5] 司肖曼,李小梅,程坤,等. 注射用丹参多酚酸对进展性脑梗死患者血清 MMP-9、S100B、MBP 的影响[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2):23-26.
- [6] 王广强,李本夫,王炳国,等. 丁苯酞联合双联抗血小板药治疗急性进展性脑梗死对侧支循环建立及脑血流灌注量的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2021, 22(4):206-210.
- [7] 甄诚,曹宾,刘明,等. 丁苯酞和尤瑞克林联合治疗老年脑梗死进展期患者疗效及对患者凝血功能和神经功能缺损的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(2):116-119.
- [8] 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.
- [9] Eskioglu E, Huchmandzadeh Millotte M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes[J]. *Stroke*, 2018, 49(12):3057-3059.
- [10] 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.
- [11] 汪佳月,李德岩,沈毅,等. 血清 ESR、hs-CRP 及 cTnI 在急性脑梗死患者中的表达及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(10):1762-1765.
- [12] 马岱朝,陈文博,陈亮,等. 进展性脑梗死的高危因素及对不同中医证型病情进展的影响[J]. *山东中医杂志*, 2020, 39(8):814-819.
- [13] 胡龙,黄毅勇,喻多多. 脑卒中标准化病人结合 SOAP 评估记录法在《物理治疗学》教学中的应用研究[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2023, 22(9):1369-1372.
- [14] Gorabi AM, Aslani S, Barreto GE, et al. The potential of mitochondrial modulation by neuroglobin in treatment of neurological disorders[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162(1):471-477.
- [15] Van Acker ZP, Luyckx E, Dewilde S. Neuroglobin Expression in the Brain: a Story of Tissue Homeostasis Preservation[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3):2101-2122.
- [16] 李一民. 依达拉奉联合醒脑静注射液对重症颅脑损伤病人血清脑红蛋白、血红蛋白表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(5):617-620.
- [17] 贾小佼,辛晓琼. 胱抑素 C 与急性脑梗死患者预后的相关性分析[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(5):476-477.
- [18] 于翔,温慧军. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与胱抑素