

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.009

❖ 临床研究 ❖

# 尤瑞克林联合丁苯酞治疗对老年脑梗死患者神经功能恢复和血液流变学的影响

李宁, 吴珂

(兵器工业五二一医院, 陕西 西安 710065)

**【摘要】目的:** 探究尤瑞克林联合丁苯酞治疗对老年脑梗死患者神经功能恢复和血液流变学的影响。**方法:** 选取80例老年脑梗死患者为研究对象, 按照不同治疗方式分为对照组( $n=43$ )和试验组( $n=37$ ), 对照组采用尤瑞克林治疗; 试验组采用尤瑞克林联合丁苯酞进行治疗。比较两组患者疗效、神经功能、血液流变学指标、凝血功能、不良反应发生情况。**结果:** 试验组治疗有效率高于对照组( $P<0.05$ ); 治疗后, 两组患者美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、血小板聚集率、全血粘稠度、血小板计数、纤维蛋白原(FIB)、同型半胱氨酸(Hcy)均下降, 且试验组低于对照组( $P<0.05$ ); 两组患者活化部分凝血活酶时间(APTT)均增加, 且试验组高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:** 采用尤瑞克林联合丁苯酞氯化钠注射液治疗老年脑梗死患者可提高疗效, 改善患者神经功能、血液流变学与凝血功能, 安全性高, 具有临床推广价值。

**【关键词】** 脑梗死; 神经功能; 血液流变学; 尤瑞克林; 丁苯酞

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标志码】** A

## Effect of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide on neurological function recovery and hemorheology in elderly patients with cerebral infarction

LI Ning, WU Ke

(521 Hospital of Norinco Group, Xi'an 710065, Shaanxi, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide on neurological function recovery and hemorheology in elderly patients with cerebral infarction. **Methods:** 80 elderly patients with cerebral infarction were selected as the research subjects. They were divided into a control group ( $n=43$ ) and an treatment group ( $n=37$ ) according to different treatment methods. The control group were treated with urinary kallidinogenase and the treatment group were treated with urinary kallidinogenase combined with butylphthalide. The efficacy, neurological function, hemorheological indicators, coagulation function and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The response rate in treatment group was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, platelet aggregation rates, whole blood viscosity, platelet count, fibrinogen (FIB) and homocysteine (Hcy) in the two groups decreased, and the treatment group was lower than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, activated partial thromboplastin time (APTT) in the two groups increased, and the treatment group was higher than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Urinary kallidinogenase combined with butylphthalide sodium chloride injection can improve the curative effect, neurological function, hemorheology and coagulation function in elderly patients with cerebral infarction, with high safety and clinical promotion value.

**【Key words】** Cerebral infarction; Neurological function; Hemorheology; Urinary kallidinogenase; Butylphthalide

相关数据调查<sup>[1]</sup>显示, 恶性肿瘤、脑血管疾病已成为我国居民死亡的两大原因, 脑血管疾病中脑梗死为较严重的慢性疾病。脑梗死为神经内科疾病, 在老年群体中具有较高致残率、发病率以及致死率<sup>[2]</sup>, 对人类生命健康及生活质量造成严重威胁。目前对于脑梗死的治疗无特效药物, 虽临床常用溶

栓药物在治疗方面具有一定效果但受时间限制, 应用存在一定局限性。尤瑞克林为一种人尿激肽原酶, 可通过对缺血部位微小血管扩张促进微循环(脑组织), 进而对梗死灶内供血情况有一定程度的改善作用<sup>[3]</sup>, 同时采用尤瑞克林治疗还可促进患者损伤部位新血管生成<sup>[4]</sup>。丁苯酞氯化钠注射液为

基金项目: 陕西省卫生健康科研项目(2020D139)

作者简介: 李宁(1980-), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: llee2023@163.com

通讯作者: 吴珂。E-mail: wuke981378@163.com

我国自主研发的新型药物,具有抑制神经细胞凋亡、改善脑能量代谢、调节氧化反应等作用<sup>[5]</sup>。两种药物联合对于脑梗死患者的应用效果尚待探究。本研究拟探讨两种药物联合应用对老年脑梗死患者的应用效果,并分析其对两者神经功能恢复及血液流变学的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年4月至2023年4月于兵器工业五二一医院收治的80例老年脑梗死患者为研究对象。纳入标准:(1)患者的临床症状与脑梗死诊断标准相符合<sup>[6]</sup>;(2)首次发病且病情稳定的老年患者(年龄 $\geq 60$ 岁);(3)入院前3d未使用相关治疗药物者。排除标准:(1)合并肾、心等脏器功能不全者;(2)对治疗所用药物过敏或不耐受者;(3)合并有严重精神疾病、意识障碍或痴呆病史者;(4)有脑损伤

史者。按照不同治疗方法分为对照组( $n=43$ )和试验组( $n=37$ )。对照组采用尤瑞克林治疗;试验组采用尤瑞克林联合丁苯酞进行治疗。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会审批。见表1。

### 1.2 方法

两组患者均依据相关指南<sup>[7]</sup>进行常规基础治疗,包括降血压、血脂、维持机体酸碱状态及电解质平衡等。对照组采用尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,H20052065,0.15PNA单位/瓶)治疗。具体操作:将药物放入浓度为0.9%的氯化钠溶液中对患者进行输注,时间控制在50min之内。试验组加用丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,H20100041,100mL:丁苯酞25mg与氯化钠0.9g)进行治疗。具体操作:25mg/次进行静脉滴注,2次/d,单次滴注时间控制在50min内。两组均连续治疗14d。

表1 两组患者的一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

| 组别            | 性别        |           | 年龄(岁)            | 梗死部位      |           |          |         | 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) |
|---------------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|----------|---------|---------------------------|
|               | 男         | 女         |                  | 丘脑-基底节    | 脑叶        | 放射冠区     | 其他      |                           |
| 对照组( $n=43$ ) | 25(58.14) | 18(41.86) | 72.43 $\pm$ 4.12 | 22(51.16) | 9(20.93)  | 9(20.93) | 3(6.98) | 23.07 $\pm$ 1.68          |
| 试验组( $n=37$ ) | 27(72.97) | 10(27.03) | 72.81 $\pm$ 4.07 | 18(48.65) | 13(35.14) | 5(13.51) | 1(2.70) | 23.22 $\pm$ 1.41          |
| $\chi^2/t$ 值  | 1.923     |           | 0.414            | 2.836     |           |          |         | 0.428                     |
| $P$ 值         | 0.165     |           | 0.680            | 0.418     |           |          |         | 0.670                     |

### 1.3 疗效评定

疗效<sup>[8]</sup>:根据美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)变化情况对两组疗效进行评价,NIHSS评分减少 $\geq 90\%$ 为基本痊愈,NIHSS评分减少46%~89%为显著进步,NIHSS评分减少18%~45%为进步,NIHSS评分减少 $< 18\%$ 或增加 $\leq 18\%$ 为无变化,NIHSS增加 $> 18\%$ 为恶化。有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.4 观察指标

1.4.1 神经功能 采用NIHSS评分<sup>[9]</sup>评价两组神经功能恢复情况,NIHSS评分包括定向力提问、凝视、面部运动等11个指标,每个指标分值范围不同,分别为0~4分、0~3分、0~2分,总分为0~42分,分数越高神经功能恢复情况越差。

1.4.2 血液流变学指标 采用生化仪(SYSMEX50)与比浊法检测两组患者治疗前后的血液流变学指标,包括血小板聚集率及全血粘稠度。

1.4.3 凝血功能 分别采用全自动血细胞分析仪(MEK26318)、全自动凝血仪以及酶联免疫吸附试剂盒,检测两组患者治疗前后的凝血功能指标:血小

板计数、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、血清同型半胱氨酸(Hcy)。

1.4.4 不良反应 记录治疗期间不良反应发生情况并计算总发生率。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 28.0软件进行数据处理与分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较使用独立样本 $t$ 检验,组内比较用配对样本 $t$ 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用独立样本 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

治疗后,试验组治疗有效率(94.59%)高于对照组(76.74%)( $\chi^2=4.970, P=0.026$ )。见表2。

表2 两组患者疗效比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别            | 基本痊愈      | 显著进步      | 进步       | 无变化      | 恶化      | 总有效       |
|---------------|-----------|-----------|----------|----------|---------|-----------|
| 对照组( $n=43$ ) | 11(25.58) | 13(30.23) | 9(20.93) | 8(18.61) | 2(4.65) | 33(76.74) |
| 试验组( $n=37$ ) | 16(43.24) | 14(37.84) | 5(13.51) | 2(5.41)  | 0(0.00) | 35(94.59) |

## 2.2 两组患者 NIHSS 评分比较

治疗前,两组患者 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 NIHSS 评分均下降,且试验组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

| 组别        | 治疗前          | 治疗后         | t 值    | P 值    |
|-----------|--------------|-------------|--------|--------|
| 对照组(n=43) | 18.91 ± 4.06 | 8.31 ± 2.18 | 15.084 | <0.001 |
| 试验组(n=37) | 19.07 ± 4.15 | 5.63 ± 1.97 | 19.185 | <0.001 |
| t 值       | 0.174        | 5.730       |        |        |
| P 值       | 0.862        | <0.001      |        |        |

## 2.3 两组患者血小板聚集率、全血粘稠度比较

治疗前,两组患者血小板聚集率、全血粘稠度比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者血小板聚集率以及全血粘稠度均下降,且试验组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者血小板聚集率、全血粘稠度比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 血小板聚集率( $\times 10^{-2}$ ) |                 | 全血粘稠度(mPa·s) |               |
|-----------|----------------------------|-----------------|--------------|---------------|
|           | 治疗前                        | 治疗后             | 治疗前          | 治疗后           |
| 对照组(n=43) | 64.85 ± 12.15              | 59.72 ± 11.67 * | 5.33 ± 0.37  | 5.01 ± 0.27 * |
| 试验组(n=37) | 65.07 ± 11.96              | 52.79 ± 10.83 * | 5.29 ± 0.35  | 4.26 ± 0.21 * |
| t 值       | 0.081                      | 2.737           | 0.494        | 13.699        |
| P 值       | 0.935                      | 0.008           | 0.623        | <0.001        |

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

## 2.4 两组患者血小板计数、APTT、FIB、Hcy 比较

治疗前,两组患者血小板计数、APTT、FIB、Hcy 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者血小板计数、FIB、Hcy 均下降,且试验组低于对照组( $P < 0.05$ );两组患者 APTT 均增加,且试验组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者血小板计数、APTT、FIB、Hcy 比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 血小板计数( $\times 10^9/L$ ) |                | APTT (s)     |                | FIB (g/L)   |               | Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                |
|-----------|--------------------------|----------------|--------------|----------------|-------------|---------------|---------------------------|----------------|
|           | 治疗前                      | 治疗后            | 治疗前          | 治疗后            | 治疗前         | 治疗后           | 治疗前                       | 治疗后            |
| 对照组(n=43) | 70.92 ± 7.61             | 65.97 ± 7.04 * | 22.12 ± 0.22 | 25.91 ± 3.05 * | 4.33 ± 0.47 | 3.22 ± 0.32 * | 21.88 ± 2.41              | 14.98 ± 1.67 * |
| 试验组(n=37) | 71.15 ± 7.83             | 60.73 ± 6.89 * | 22.08 ± 0.26 | 29.63 ± 3.14 * | 4.29 ± 0.43 | 2.69 ± 0.26 * | 22.05 ± 2.56              | 10.77 ± 1.32 * |
| t 值       | 0.133                    | 3.352          | 0.745        | 5.366          | 0.395       | 8.044         | 0.306                     | 12.364         |
| P 值       | 0.895                    | 0.001          | 0.458        | <0.001         | 0.694       | <0.001        | 0.761                     | <0.001         |

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

## 2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者出现的不良反应包括胸闷、呕吐、皮疹、恶心,其中对照组共 7 例,试验组共 4 例,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.501, P = 0.479$ )。见表 6。

表 6 两组患者不良反应比较[n(%)]

| 组别        | 胸闷      | 呕吐      | 皮疹      | 恶心      | 合计       |
|-----------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 对照组(n=43) | 3(6.98) | 3(6.98) | 0(0.00) | 1(2.32) | 7(16.28) |
| 试验组(n=37) | 0(0.00) | 1(2.70) | 1(2.70) | 2(5.41) | 4(10.81) |

## 3 讨论

局部脑血流供应障碍导致的脑组织坏死即脑梗死。目前临床对于脑梗死的治疗方式主要包括改善循环、调节脂质、抗血栓、神经保护等。对于超急性期脑梗死的患者来说,随着病情的发展,缺血半暗带逐渐形成,及时治疗可改善脑血流,降低疾病对于脑组织的损伤程度,因此采取有效措施对患者进行干预可有效改善患者症状,提升生存质量<sup>[10]</sup>。目前对于脑梗死的治疗无统一特效药,为控制疾病进展,临床常采用多靶点或多方位联合治疗以尽快恢复患者缺血区血液供应,对微循环进行优化,延缓病情发展。

近年来,对激肽原酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS)的相关研究<sup>[11]</sup>显示,其由激肽释放酶、激肽原、激肽受体以及激肽组成,当激肽与受体结合后可产生神经保护作用,在减轻脑外伤后(或脑卒中)脑细胞炎症反应、水肿等方面具有重要作用,为治疗脑梗死的重要途径。尤瑞克林来源于尿液中的糖蛋白,有研究<sup>[12]</sup>表明,尤瑞克林可对自身 KKS 进行激活,发挥扩张微动脉活性、增加脑血流动、促进缺血区神经与血管再生等作用,在治疗脑梗死方面有较高应用价值。丁苯酞可对微循环进行改善,具有解除血管痉挛、促进血液循环的作用。本研究采用尤瑞克林联合丁苯酞氯化钠注射液对老年脑梗死患者进行治疗,试验组有效率高于对照组,提示两种药物联合可提升疗效。丁苯酞主要成分为人工合成消旋体,被人体吸收后可对导致脑梗死的多个环节进行阻断,且其可作用于脑梗死区细胞内的线粒体,改善脑氧代谢<sup>[13-14]</sup>,而尤瑞克林产生的促进损伤组织新血管生成、扩张缺血区域微血管等生物学效应<sup>[15]</sup>,患者疗效获改善。两组患者治疗后 NIHSS 评分较均下降,且联合治疗 NIHSS 评分下降更为显著,提示两种药物联合可改善老年脑梗死患者神经功能。丁苯酞氯化钠注射液通过释放谷氨酸以抑制

相关细胞凋亡,减少脑细胞损伤与神经细胞凋亡、促进血液循环进而加快患者神经功能恢复。甄诚等<sup>[16]</sup>同样联合两种药物对脑梗死进展期老年患者进行治疗,结果显示患者神经功能改善,与本研究结果一致。

血液流变学异常可造成微循环障碍、血管损伤,与脑梗死形成与发展密切相关<sup>[17]</sup>,当血液流变学治疗中的全血粘稠度、血小板聚集率上升时,血液流速变慢,血液流动阻力增加导致组织灌注量减少,进而神经细胞损伤加剧,因此降低全血粘稠度以及血小板聚集率,在脑梗死治疗中具有重要意义。治疗后,两组患者血液流变学指标、凝血功能指标均较治疗前下降,且试验组低于对照组;两组患者 APTT 较治疗前增加,且试验组高于对照组,提示两种药物联合可改善患者血液流变学指标与凝血功能,提示尤瑞克林与丁苯酞氯化钠注射液均可舒张血管、抑制血小板聚集<sup>[18-19]</sup>,两者联合共同发挥作用,因此患者血液流变学指标改善。两组患者不良反应发生率无统计学差异,提示两种药物均具备较高安全性。但由于本研究样本量较少,可能造成结果存在误差,后续将通过开展大样本前瞻性研究以增加研究可信度。

综上,尤瑞克林联合丁苯酞氯化钠注射液治疗老年脑梗死可提升疗效,改善患者神经功能与血液流变学、凝血功能,同时具备较高安全性,可用于临床推广。

#### 参考文献

[1] 陶正平,宋文灿,程元骏.非脑部恶性肿瘤患者发生脑梗死危险因素分析[J].创伤与急危重病医学,2022,10(3):228-231.

[2] Almalki WH, Alghamdi S, Alzahrani A, et al. Emerging paradigms in treating cerebral infarction with nanotheranostics: opportunities and clinical challenges[J]. Drug Discovery Today, 2021, 26(3): 826-835.

[3] 邱树勋,邹薇,吴成吉,等.通天口服液联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效研究[J].重庆医学,2022,51(23):4048-4050,4055.

[4] Guo Y, Abdoulaye IA, Liu F, et al. N-butylphthalide vs. human urinary kallidinogenase for the treatment of acute ischemic stroke: functional outcome and impact on serum VEGF and TNF- $\alpha$  expressions[J]. Annals of Clinical and Laboratory Science, 2021, 51(4):503-511.

[5] 韩玉惠,杨雅玲,卢武生.丁苯酞氯化钠注射液联合胞磷胆碱

钠注射液对老年脑梗死患者神经功能及 JAK2/STAT3 信号转导通路的影响[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(3):304-307,311.

[6] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病专家组,曹勇军,党超,等.诊断相关分组或诊断-治疗打包支付方式下急性脑梗死诊断与治疗中国专家建议[J].中国神经精神疾病杂志,2023,9(1):1-10.

[7] 中华医学会神经外科学分会,国家卫健委卒中筛查与防治工程委员会,海峡两岸医药卫生交流协会神经外科分会缺血性脑血管病学组.大面积脑梗死外科治疗指南[J].中华医学杂志,2021,101(45):3700-3711.

[8] 盛莉.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J].中国乡村医药,1995(1):45.

[9] Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, et al. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack[J]. Neurology, 2009, 72(8):688-694.

[10] 陈武泽,张振军,李应平,等.超早期神经康复疗法对急性期脑梗死患者脑组织影像学指标、肢体功能及生活品质的影响[J].癫痫与神经电生理学杂志,2020,29(1):8-13.

[11] Dong Y, Qu J, Zhang Z, et al. Human urinary kallidinogenase in treating acute ischemic stroke patients: analyses of pooled data from a randomized double-blind placebo-controlled phase IIb and phase III clinical trial [J]. Neurological Research, 2020, 42(4):286-290.

[12] 王弘.尤瑞克林(人尿激肽原酶)治疗不同 CISS 分型的急性缺血性脑卒中的临床疗效研究[D].汕头:汕头大学,2018.

[13] 纪勇顺,郭庆敏.丹参冻干粉联合丁苯酞注射液对急性脑梗死的疗效[J].川北医学院学报,2023,38(8):1062-1065.

[14] 李一才,韩国胜,窦寿坦,等.依达拉奉右莰醇联合丁苯酞注射液治疗急性进展性脑梗死患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(6):763-767.

[15] 李波,张婷,周遥,等.尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J].中国现代医学杂志,2022,32(24):74-78.

[16] 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.

[17] 邵枝定,许忠强,许利.丁苯酞联合阿司匹林、阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效[J].中国老年学杂志,2023,43(3):523-526.

[18] 陶红,张琦.穴位针刺联合脑心通胶囊对急性脑梗死患者神经功能恢复及血液流变学的影响[J].川北医学院学报,2020,35(4):648-651.

[19] 陈丽君,赵文杰,陈浩,等.胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清 Hcy、CRP 水平的影响[J].中国现代医学杂志,2023,33(16):55-59.

(收稿日期:2023-12-03

修回日期:2024-01-21)