

丁苯酞联合阿替普酶对急性缺血性脑卒中患者凝血功能及生活质量的影响

杨秦予, 齐锦茹, 周美宁

(陕西省友谊医院 神经内科, 陕西 西安, 710068)

摘要:目的 探讨丁苯酞联合阿替普酶对急性缺血性脑卒中(AIS)患者凝血功能及生活质量的影响。方法 选取 AIS 患者 90 例,随机分为对照组 42 例和观察组 48 例。对照组在常规治疗基础上采用阿替普酶,观察组在对照组的基础上采用丁苯酞治疗。比较 2 组患者的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、临床疗效、凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)]、功能独立性评定量表(FIM)和 Spitzer 生活质量指数评分表(QLI)评分。结果 治疗 14 d 后,观察组 NIHSS 评分显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组总有效率 93.75%,显著低于对照组 78.57% ($P < 0.05$)。治疗后,2 组 APTT、D-D 及 FIB 水平显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组 APTT、D-D 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。在 FIM 评分方面,对照组认知功能评分、运动功能评分和总评分显著低于观察组($P < 0.05$)。对照组 QLI 各项评分显著低于观察组($P < 0.05$)。结论 丁苯酞联合阿替普酶可有效降低 NIHSS 评分,改善凝血功能,提高 FIM 和 QLI 评分。

关键词: 丁苯酞; 阿替普酶; 缺血性脑卒中; 凝血功能; 生活质量

中图分类号: R 743.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2018)21-013-03 DOI: 10.7619/jcmp.201821004

Effect of butylphthalide combined with adefoenzyme on coagulation function and quality of life in patients with acute ischemic stroke

YANG Qinyu, QI Jinru, ZHOU Meining

(Department of Neurology, Shaanxi Friendship Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068)

ABSTRACT: Objective The explore effect of butylphthalide combined with adefoenzyme on coagulation function and quality of life in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Totally 90 patients with AIS were randomly divided into control group ($n = 42$) and observation group ($n = 48$). The control group was treated with adefoenzyme on the basis of conventional treatment, while the observation group was treated with butylphthalide based on the control group. The NIHSS score, efficiency, blood coagulation function indexes [including prothrombin time (PT), antithrombin III (AT-III), fibrinogen (FIB), activated partial thrombin time (APTT), D-dimer (D-D)], FIM and QLI scores were compared between the two groups. **Results** After treatment for 14 days, the NIHSS score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 93.75%, which was significantly lower than 78.57% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of APTT, D-D and FIB in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of APTT and D-D in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of cognitive function, motor function and total score in the control group were significantly lower than those in the observation group ($P < 0.05$). The score of QLI in the control group was significantly lower than that in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with adefovir can effectively reduce the NIHSS score, improve coagulation function, and improve the FIM and QLI scores.

KEY WORDS: butylphthalide; adefoenzyme; acute ischemic stroke; coagulation function; quality of life

急性缺血性脑卒中(AIS)是一种致死率、致残率及复发率都极高的疾病,血管内各种原因导致的脑动脉阻塞是其发生的主要原因^[1]。丁苯酞是治疗脑卒中的新药,可以改善由 AIS 造成的中枢神经系统损伤,具有较强的抗脑血栓形成以及抗脑缺血作用。研究^[2]表明丁苯酞对缺血性脑卒中治疗的有效率可达到 70.3%。阿替普酶是国际上公认的治疗 AIS 的标准药物,时间窗内进行的阿替普酶溶栓治疗是目前 AIS 最有效的治疗方法^[3]。研究^[4]表明机体的凝血、纤溶平衡机制的改变与缺血性脑卒中的发生关系密切。本研究探讨丁苯酞与阿替普酶联合应用对 AIS 患者凝血功能及生活质量的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月—2017 年 6 月在本院进行 AIS 治疗的患者 90 例,其中男 58 例,女 32 例,平均年龄(63.78 ± 3.45)岁。将患者随机分为 2 组。对照组 42 例,其中男 28 例,女 14 例,平均年龄(62.58 ± 3.35)岁;观察组 48 例,其中男 30 例,女 18 例,平均年龄(64.98 ± 3.67)岁。2 组患者一般资料比较无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均对本研究知情,并签署知情同意书。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》中的诊治标准^[5];美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分 4~25 分;CT 检查排除颅内出血和缺血性梗死;发病时间 ≤ 4.5 h。排除标准:有脑出血症状或者出血倾向者;严重心、肝、肾功能障碍者;严重造血系统及内分泌系统疾病者;合并恶性肿瘤者;近期进行过大型外科手术者;7 d 内使用过抗血小板或抗凝药物。

表 1 2 组患者 NHISS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	42	12.78 ± 3.52	11.55 ± 4.26	9.97 ± 3.22*	8.05 ± 3.57*
观察组	48	12.94 ± 3.35	10.73 ± 3.88*	8.54 ± 3.41**	6.23 ± 2.54**

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 2 2 组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	42	16(38.09)	17(40.48)	9(21.43)	33(78.57)
观察组	48	27(56.25)	18(37.50)	3(6.25)	45(93.75)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者的凝血功能分析

治疗后,2 组 APTT、D-D 及 FIB 水平显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组 APTT、D-D 水平

1.2 研究方法

入院后采取常规治疗方法,对照组使用注射用阿替普酶(注册证号 S20110052),静脉注射剂量为 0.9 mg/kg,最大使用剂量 90 mg。观察组在对照组的基础上使用丁苯酞注射液(国药准字 H20100041),25 mg/次,2 次/d,静滴时间 > 50 min,连续治疗 14 d。

1.3 评价标准

① 治疗后 1、7、14 d 使用 NHISS 量表评价患者的神经功能,评分越低表示恢复越好^[6],并根据临床症状对疗效进行分析。评价标准:NIHSS 评分降低 90%,无病残视为显效;NIHSS 评分降低 50%~90%,病残程度 < 3 级视为有效;NIHSS 评分降低 < 50%,病残程度 ≥ 3 级视为无效。② 发病 24 h 内及治疗 14 d 时采集静脉血,使用 XN06 血凝仪(武汉艾尔夫分析仪器有限公司)测定凝血酶原时间(PT)、抗凝血酶 III(AT-III)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D),比较治疗前后凝血功能指标的差异。③ 入院 14 d 后,使用功能独立性评定量表(FIM)对患者的日常生活能力(运动功能和认知功能)进行评分。使用 Spitzer 生活质量指数评分表(QLI)对患者的活动能力、日常生活、健康、支持和前景进行评分。

2 结果

2.1 2 组患者的临床疗效比较

与治疗前相比,2 组 NHISS 评分均显著降低($P < 0.05$),且治疗 14 d 后观察组 NHISS 评分显著低于对照组($P < 0.05$),见表 1。观察组总有效率 93.75%,显著高于对照组的 78.57%($P < 0.05$),见表 2。

显著低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.3 2 组患者的生活质量评价

在 FIM 量表评价方面,对照组认知功能评分、运动功能评分和总评分显著低于观察组($P < 0.05$),见表 4。在 QLI 量表评价方面,观察组活动能力、日常生活、健康、支持和前景评分显著高于对照组($P < 0.05$),见表 5。

表 3 2 组患者的凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	AT-Ⅲ/%	PT/s	FIB/(g/L)	APTT/s	D-D/($\mu\text{g/mL}$)
对照组($n=42$)	治疗前	92.12 \pm 3.45	13.16 \pm 0.11	3.47 \pm 0.24	35.28 \pm 0.28	0.70 \pm 0.28
	治疗后	93.28 \pm 2.58	13.08 \pm 0.14	3.05 \pm 0.32*	33.45 \pm 0.27*	0.49 \pm 0.12*
观察组($n=48$)	治疗前	92.31 \pm 3.24	13.12 \pm 0.13	3.59 \pm 0.27	35.44 \pm 0.46	0.73 \pm 0.32
	治疗后	93.78 \pm 3.12	13.06 \pm 0.12	2.91 \pm 0.22*	32.98 \pm 0.32*#	0.28 \pm 0.14**

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

AT-Ⅲ: 抗凝血酶Ⅲ; PT: 凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原; APTT: 活化部分凝血酶时间; D-D: D-二聚体。

表 4 2 组患者的 FIM 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	认知功能	运动功能	总评分
对照组	31.13 \pm 16.23	41.22 \pm 16.79	72.35 \pm 15.68
观察组	34.84 \pm 17.32*	48.61 \pm 15.14*	83.45 \pm 16.23*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 2 组患者 QLI 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

指标	对照组	观察组
活动能力	1.44 \pm 0.34	1.85 \pm 0.42*
日常生活	1.43 \pm 0.39	1.78 \pm 0.35*
健康	1.49 \pm 0.25	1.89 \pm 0.39*
支持	1.38 \pm 0.29	1.65 \pm 0.31*
前景	1.27 \pm 0.41	1.73 \pm 0.51*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

AIS 是由于脑部血流障碍而引起的脑部供血及供血不足,造成局部脑组织缺氧,可对患者神经功能和生活质量产生严重的影响^[7]。研究^[8]表明,随着年龄的增长,脑血管逐渐硬化,血流速度减慢,AIS 的发生率增高。丁苯酞可以抑制低糖、低氧条件下神经细胞内钙离子的释放,明显改善 AIS 患者缺血性脑部的微循环,修复受损神经功能,缩小缺血性脑部的梗死面积,起到较好的脑保护和血管重建功能^[9]。同时,丁苯酞安全性较高,对血管内皮及神经元不会产生毒性^[10]。在 AIS 发生 4.5 h 内使用阿替普酶进行溶栓治疗是最有效的方法,阿替普酶能够及时挽救缺血性半暗带,减少脑梗死面积,但可能会引发出血性并发症^[11]。丁苯酞可以有效地弥补阿替普酶在扩张血管中的功能性不足,并可以改善神经功能损伤,二者联合使用可以起到良好的互补功能^[12]。

机体中凝血与纤溶系统的失衡是 AIS 发生的重要原因之一,在急性缺血性脑卒中患者中,凝血功能指标会发生显著变化,甚至会早于影像学变化,这有利于 AIS 的早期判断^[13-14]。FIB 在机体凝血过程中起着非常重要的作用,研究^[15]表明血浆中 FIB 升高与 AIS 中血栓的形成有较高的相关

性。血液高凝是 AIS 发生的征兆之一,研究^[16]发现健康人群 D-D 水平很低,当有血栓形成时, D-D 水平会显著增高,因此 D-D 指标可以作为机体凝血和纤溶功能增强的一种特异性生理标志。潘君枝等^[17]研究表明,丁苯酞能够通过减轻血管内皮损伤,提高患者体内 NO 水平,减少血栓素 A₂ (TXA₂) 的产生,提高血管通透性等生理功能,从而有效改善 AIS 患者的脑部血液循环。杜磊等^[18]研究表明,丁苯酞能够通过控制细胞内 Ca²⁺ 浓度及体内炎症因子水平,增加细胞内抗氧化酶等的活性,改善脑部血液循环和凝血功能,减少脑梗死面积。本研究结果表明,治疗后 2 组中 FIB、APTT 和 D-D 水平均显著降低,其中观察组降低程度显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

研究^[19]发现,超过 90% 的脑卒中患者日常生活能力会受到一定的影响。FIM 是评估患者实际残疾程度及日常生活能力的常用量表,可以反映患者的功能情况变化^[20]。QLI 可以简单、方便地评测脑卒中患者的生活质量^[21]。本研究结果表明,观察组治疗后的认知功能、运动功能得分以及 QLI 评分显著高于对照组,说明观察组的恢复情况优于对照组。

综上所述,丁苯酞与阿替普酶联合应用可以有效地降低 NHSS 评分,改善凝血功能,提高 FIM 和 QLI 评分。

参考文献

- [1] 谢晓川, 饶莉. 急性缺血性脑卒中溶栓治疗研究进展[J]. 华西医学, 2016(9): 1610-1613.
- [2] 赵嘉, 李玲, 裴中, 等. 丁苯酞对缺血性脑损伤作用的细胞靶点研究[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 123-129.
- [3] 贺新荣, 郭磊. 阿替普酶与尿激酶治疗急性心肌梗死 60 例对比观察[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(5): 602-603.
- [4] 梁红英, 张淑玲, 张志忠. 凝血、纤溶系统功能与脑卒中关系的研究[J]. 吉林医学, 2011, 32(02): 238-239.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 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.

(下转第 19 面)

- is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104: 21 - 26.
- [4] 黄庆年, 欧阳云, 罗志雄, 等. 右美托咪定联合芬太尼对颅脑外伤术后患者镇痛镇静作用的临床观察[J]. *中外医学研究*, 2014, 12(31): 65 - 67.
- [5] Ahmed S S, Unland T, Slaven J E, et al. High dose dexmedetomidine; effective as a sole agent sedation for children undergoing MRI [J]. *Int J Pediatr*, 2015, 2015: 397372 - 397378.
- [6] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会重症医学医师分会儿科学专业委员会, 等. 儿童重症监护治疗病房镇痛和镇静治疗专家共识(2013 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3): 189 - 193.
- [7] Robertsson B, Blennow K, Brane G, et al. Hyperactivity in the hypo-thalamicpituitary-adrenal axis in demented patients with delirium[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2001, 16: 39 - 47.
- [8] Traube C, Silver G, Gerber L M, et al. Delirium and mortality in critically ill children: epidemiology and outcomes of pediatric delirium[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(5): 891 - 898.
- [9] Tan W F, Guo B, Ma H, et al. Changes in postoperative night bispectral index of patients undergoing thoracic surgery with different types of anaesthesia management; a randomized controlled trial[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(3): 304 - 311.
- [10] Hernández G, Tapia P, Alegría L, et al. Effects of dexmedetomidine and esmolol on systemic hemodynamics and exogenous lactate clearance in early experimental septic shock[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 234 - 238.
- [11] Wang Y, Xu X, Liu H, et al. Effects of dexmedetomidine on patients undergoing radical gastrectomy [J]. *J Surg Res*, 2015, 194(1): 147 - 153.
- [12] 秦俊, 秦再生, 朱晨, 等. 右美托咪定对体外循环围术期炎症因子的影响及其对肝功能的保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(13): 2087 - 2089.
- [13] Fayed N A, Sayed E I, Saleh S M, et al. Effect of dexmedetomidine on hepatic ischemia-reperfusion injury in the setting of adult living donor liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(4): 470 - 482.
- [14] 郝江, 罗积慎, 翁奇, 等. 右美托咪定与异丙酚对颅脑创伤患者 β -内啡肽水平的影响及镇静疗效对比研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(6): 373 - 376.

(上接第 15 面)

- [6] 陈翔. 急性缺血性脑卒中应用丁苯酞治疗的临床疗效及安全性分析[J]. *北方药学*, 2017, 14(8): 52 - 53.
- [7] 张巍. 缺血性脑卒中患者早期神经功能障碍与患者血液高凝状态的相关性分析[J]. *血栓与止血学*, 2016, 22(4): 409 - 411.
- [8] 丁琪, 陈旭. 急性缺血性脑卒中预后影响因素研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(11): 1182 - 1185.
- [9] 马荣花. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中的保护作用[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2014(3): 217 - 218.
- [10] 赵蕊, 张桂莲. 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(11): 115 - 116.
- [11] 常红, 许亚红, 陈琳. 缺血性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓出血并发症的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2015, 50(4): 459 - 462.
- [12] 赵晶, 赵辉, 孔文基, 等. 阿替普酶联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(35): 4962 - 4965.
- [13] 张亮. D-二聚体、凝血指标检测在脑卒中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(17): 2387 - 2388, 2391.
- [14] 戴文卓, 孔岳南. 前列地尔联合丁苯酞对缺血性脑卒中患者血清炎症因子及凝血功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(12): 1276 - 1278.
- [15] 王淑芳. 急性缺血性脑卒中伴脑微出血的危险因素分析[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(1): 97 - 99.
- [16] 宋志兴. 凝血功能联合血液流变学检查对脑卒中的诊断价值[J]. *包头医学院学报*, 2016, 32(12): 29 - 30.
- [17] 潘君枝, 程超禅, 陈瑞炳. 丁苯酞治疗对急性脑梗死患者血管内皮功能与血栓形成的影响[J]. *中国老年学*, 2015(13): 3580 - 3582.
- [18] 杜磊, 张小宁, 雷晶, 等. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者凝血功能和神经功能的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018(3): 121 - 122.
- [19] 冉进. 不同抗凝血药物防治脑卒中的有效性及安全性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(08): 56 - 57.
- [20] 葛海萍, 姜海萍, 夏海鸥. 功能独立性评定在脑卒中病人日常生活活动能力评估中的应用[J]. *全科护理*, 2011, 9(10): 857 - 858.
- [21] 黄丽明, 王利芳. 依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能及生活质量的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(19): 121 - 122.