

纤溶酶联合阿托伐他汀治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察

梁俊英¹, 王雨谷², 程 慧³

1. 乐山市中医医院 药剂科, 四川 乐山 614000

2. 乐山市中医医院 神经内科, 四川 乐山 614000

3. 乐山市中医医院 肾病科, 四川 乐山 614000

摘要: **目的** 探讨注射用纤溶酶联合阿托伐他汀钙片治疗短暂性脑缺血发作的临床效果。**方法** 选取2015年1月—2016年7月乐山市中医医院收治的短暂性脑缺血患者90例,按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各45例。对照组静脉滴注注射用纤溶酶,首次剂量100 U加入到5%葡萄糖注射液250 mL,再次剂量加倍,输注时间60 min,1次/d。治疗组在对照组基础上睡前口服阿托伐他汀钙片,2片/次,1次/d。两组均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效,比较两组的血液流变学指标和血脂水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.6%、91.1%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组纤维蛋白原(FIB)、全血低切黏度(LBV)、全血高切黏度(HBV)、血浆黏度(SV)和血小板聚集率(PAR)明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著降低,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 注射用纤溶酶联合阿托伐他汀钙片治疗短暂性脑缺血发作具有较好的临床疗效,能改善血液流变学指标和血脂水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用纤溶酶;阿托伐他汀钙片;短暂性脑缺血发作;血液流变学;血脂

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1209-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.010

Clinical observation of fibrinogenase combined with atorvastatin in treatment of transient ischemic attack

LIANG Jun-ying¹, WANG Yu-gu², CHENG Hui³

1. Department of Pharmacy, Leshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan 614000, China

2. Department of Neurology, Leshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan 614000, China

3. Department of Nephrology, Leshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan 614000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Fibrinogenase for injection combined with Atorvastatin Calcium Tablets in treatment of transient ischemic attack. **Methods** Patients (90 cases) with transient ischemic attack in Leshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2015 to July 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were iv administered with Fibrinogenase for injection, first dose 100 U added into 5% glucose solution 250 mL, then double dose, infusion time for 60 min, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets on the basis of the control group before going to bed, 2 tablets/time, once daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood rheology indexes and blood lipid levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.6% and 91.1%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FIB, LBV, HBV, SV, and PAR in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TG, TC, and LDL-C in two groups were significantly decreased, but the

收稿日期: 2017-03-27

作者简介: 梁俊英(1967—),女,主管药师,研究方向为临床药学。Tel: 13350742088 E-mail: 277063809@qq.com

levels of HDL-C in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Fibrinogenase for injection combined with Atorvastatin Calcium Tablets has clinical curative effect in treatment of transient ischemic attack, can improve blood rheology indexes and blood lipid level, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Fibrinogenase for injection; Atorvastatin Calcium Tablets; transient ischemic attack; blood rheology; blood lipid

短暂性脑缺血指颈动脉或椎-基底动脉系统的血液供应暂时受阻而引起的大脑缺血,可导致短暂性、可逆性神经功能障碍,症状多在 1 h 内缓解^[1]。短暂性脑缺血发作患者群以老年人为主,复发率高,致残率高,若不及时治疗极易进展成脑梗死,严重影响患者的身心健康。短暂性脑缺血多由动脉粥样硬化、血流动力学变化等引起^[2],通常使用抗血小板、抗凝血药并辅以降压、降脂药物治疗。纤溶酶是预防和治疗脑梗死的常用药物,能抑制血栓形成、改善血液循环,对短暂性脑缺血发作的治疗有积极意义^[3]。阿托伐他汀是一种新型的降脂药物,能改善血脂水平,降低血压,对预防心脑血管疾病有一定的临床效果^[4]。因此本研究采用注射用纤溶酶联合阿托伐他汀钙片治疗短暂性脑缺血发作,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 7 月乐山市中医医院收治的短暂性脑缺血患者 90 例为研究对象。其中男 43 例,女 47 例;年龄 40~70 岁,平均 (61.5 ± 5.4) 岁;平均发作持续时间 (20.5 ± 6.4) min,发作频率 (3.6 ± 1.6) 次/d;病灶部位:颈内动脉系统 34 例,椎-基底动脉系统 56 例;合并高脂血症 32 例,原发性高血压 30 例,冠心病 28 例。患者症状均符合《短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版》^[5]中相关诊断标准。

纳入标准:近 1 周内发作者;无近期活动性出血史;头颅电子计算机断层扫描(CT)检查未见新发脑梗死病灶。

排除标准:脑梗死、脑出血患者;严重心肝肾疾病、脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病及其他心脏病引起的脑栓塞者;妊娠或哺乳期妇女、精神病患者;治疗前 1 个月使用过溶栓或抗凝药物者;对本文所用药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 45 例。对照组男 22 例,女 23 例;年龄 40~

70 岁,平均年龄 (61.2 ± 5.7) 岁;平均发作持续时间 (20.1 ± 6.6) min,发作频率 (3.4 ± 1.5) 次/d;病灶部位:颈内动脉系统 18 例,椎-基底动脉系统 27 例;合并高脂血症 15 例,原发性高血压 15 例,冠心病 12 例。治疗组男 21 例,女 24 例;年龄 41~69 岁,平均年龄 (61.9 ± 5.5) 岁;平均发作持续时间 (20.8 ± 6.7) min,发作频率 (3.7 ± 1.4) 次/d;病灶部位:颈内动脉系统 16 例,椎-基底动脉系统 29 例;合并高脂血症 17 例,原发性高血压 15 例,冠心病 16 例。两组患者性别、发作时间、发作频率、病灶部位、合并症等比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予抗栓、营养神经等基础治疗。对照组静脉滴注注射用纤溶酶(北京赛升药业股份有限公司生产,规格 100 U/瓶,产品批号 20140918),首次剂量 100 U 加入到 5%葡萄糖注射液 250 mL,再次剂量加倍,输注时间 60 min,1 次/d。治疗组在对照组基础上睡前口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 20141128),2 片/次,1 次/d。两组均连续治疗 6 个月。

1.3 临床疗效判断标准^[6]

显效:头晕、神经功能障碍等症状显著改善,短暂性脑缺血发作得到有效控制,治疗结束 2 个月内无发作;有效:临床症状有所好转,治疗结束 2 个月内短暂性脑缺血发作次数小于 2 次;无效:病情未得到控制,观察期短暂性脑缺血发作次数较治疗前未见减少,甚至出现病情恶化或转为脑梗死。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血液流变学指标测定 治疗前后取空腹静脉血,使用 MDK-B100 VT 双转全自动血液流变仪测定,指标包括纤维蛋白原(FIB)、全血高切黏度(HBV)、全血低切黏度(LBV)、血浆黏度(SV)、血小板聚集率(PAR)。

1.4.2 血脂水平测定 治疗前后使用 Beckman CX7 全自动生化分析仪测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密

度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平。

1.6 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程中出现的药物不良反应情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 18 例, 有效 16 例, 总有效率为 75.6%; 治疗组显效 30 例, 有效 11 例, 总有效率为 91.1%, 两组总有效率比较差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组 FIB、LBV、HBV、SV、PAR 明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血脂水平比较

治疗后, 两组 TG、TC 和 LDL-C 水平均显著降低, 而 HDL-C 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	18	16	11	75.6
治疗	45	30	11	4	91.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on blood rheology indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	FIB/(g·L ⁻¹)	LBV/(mPa·s)	HBV/(mPa·s)	SV/(mPa·s)	PAR/%
对照	治疗前	3.7 ± 1.5	11.4 ± 1.3	6.6 ± 0.9	2.8 ± 0.9	70.5 ± 6.2
	治疗后	3.1 ± 1.2*	10.0 ± 1.1*	5.4 ± 0.7*	2.1 ± 0.4*	64.7 ± 5.2*
治疗	治疗前	3.9 ± 1.4	11.1 ± 1.2	6.6 ± 0.8	2.7 ± 1.0	70.1 ± 6.4
	治疗后	2.1 ± 0.6*▲	9.1 ± 1.0*▲	4.6 ± 0.7*▲	1.4 ± 0.3*▲	59.5 ± 5.4*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	3.1 ± 0.6	6.8 ± 1.4	4.3 ± 0.7	1.1 ± 0.2
	治疗后	2.9 ± 0.6*	6.0 ± 0.6*	3.8 ± 0.6*	1.2 ± 0.4*
治疗	治疗前	3.2 ± 0.7	6.9 ± 1.5	4.4 ± 0.7	1.1 ± 0.2
	治疗后	2.4 ± 0.3*▲	5.3 ± 0.5*▲	3.4 ± 0.4*▲	1.5 ± 0.3*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

对照组出现不良反应 4 例, 其中便秘、消化不良各 2 例; 治疗组出现不良反应 6 例, 其中便秘 2 例, 血小板计数减少、皮肤黏膜出血、牙龈出血、

皮肤瘙痒各 1 例, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

短暂性脑缺血的发病机制目前尚无统一论,

主要与动脉粥样硬化、微血栓、血管痉挛或血液流变学改变有关。统计表明,若发病期未得到彻底有效的治疗,有33%左右的患者会衍变为脑梗死,若疾病频繁发作,则约有50%的患者会在48 h内发生脑梗死^[7]。短暂性脑缺血的治疗方法多样,基于栓子栓塞学说的治疗方法最常被用于临床短暂性脑缺血的治疗,如抗血小板聚集、稳定血管内脱落的斑块等方法。在短暂性脑缺血发作过程中,纤溶系统功能障碍起关键作用。研究表明,纤溶酶在抑制血栓形成、改善微循环方面的应用已得到验证,其进入机体后能选择性地作用于血纤维蛋白原,加速纤维蛋白和纤维蛋白原分解并快速有效的随血液循环排除体外,从而降低了血栓形成底物的浓度,改变了血液流变学,抑制了血栓的形成^[8]。但单一的纤溶酶治疗效果有限,无法取得理想的治疗效果。他汀类药物不仅能显著降低血脂,还具有抗血小板聚集、抗炎、改善神经功能的作用。阿托伐他汀钙不仅能增强动脉粥样硬化的斑块的稳定性,还能改善患者内皮细胞功能、减少炎性因子的产生,提高短暂性脑缺血的疗效^[9]。

血液流变学指标水平与短暂性脑缺血发作的关系密切。有研究表明,短暂性脑缺血患者的全血黏度、FIB水平均显著高于正常人群,全血黏度增加,导致血流阻力明显提高,血流灌注的效率明显降低,可引起血管内血栓、粥样硬化斑块的脱落,增加脑部梗塞的风险^[10]。改善短暂性脑缺血患者的血液流变学指标水平对治疗短暂性脑缺血具有非常重要的意义。本研究结果显示,治疗组血液流变学指标的改善程度显著优于对照组($P<0.05$)。表明阿托伐他汀能进一步改善短暂性脑缺血患者的血液流变学水平,对改善患者预后具有十分重要的意义。目前对于阿托伐他汀改善血液流变学的作用机制尚未完全明了,可能与其抑制血栓形成、改善血管内皮功能,减轻机体炎症反应的作用有关^[11]。血脂异常是脑缺血事件的可控危险因素。病理研究表明TC、TG、LDL-C的水平升高,可促进动脉粥样硬化的形成,促进心血管事件的发生^[12]。因此改善患者血脂水平有助于提高短暂性脑缺血的治疗效果。本研究结果显示,治疗组血脂水平的改善程度显著优于对照组($P<0.05$),结果表明,阿托伐他汀能显著改善短暂性脑缺血患者的血脂水平,此作用也是治

疗组的疗效显著优于对照组的主要原因之一。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,表明阿托伐他汀未显著增加不良反应。

综上所述,注射用纤溶酶联合阿托伐他汀钙片治疗短暂性脑缺血发作具有较好的临床疗效,能改善血液流变学指标和血脂水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 黄维,毕齐.短暂性脑缺血发作新进展[J].中国卒中杂志,2014,9(10):874-879.
- [2] 丁希进,储照虎.短暂性脑缺血发作进展为脑梗死危险因素分析[J].蚌埠医学院学报,2014,39(11):1494-1496.
- [3] 张建民,王丽蓉.纤溶酶联合疏通注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(3):373-374.
- [4] 张立,艾妮.氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗短暂性脑缺血发作疗效观察[J].新乡医学院学报,2015,32(2):175-177.
- [5] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组.短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011年)[J].中华危重症医学杂志:电子版,2012,5(2):100.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):154-160.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010[J].中华神经科杂志,2010,39(2):68-74.
- [8] 海涛.纤溶酶与小剂量尿激酶治疗短暂性脑缺血发作中的临床对比分析[J].临床和实验医学杂志,2014,13(15):1260-1263.
- [9] 谭宝慧,刘健鹏.阿托伐他汀联合肠溶阿司匹林对短暂性脑缺血发作患者血压和血脂的影响[J].中国实验诊断学,2016,20(2):206-208.
- [10] 徐东升,黄伟,陈炜,等.短暂性脑缺血发作患者血液标志物的检测及其临床意义[J].海南医学,2016,27(8):1219-1221.
- [11] 邵静,赵鹏,刘敏肖.阿托伐他汀钙对TIA患者颈动脉粥样硬化斑块及脑血流指标的影响[J].海南医学院学报,2017,23(1):56-58.
- [12] 郑昌柱,任雨笙,李兰蓀,等.血脂、LP(a)及TNF- α 水平变化及在动脉粥样硬化过程中的作用[J].重庆医学,2015,42(2):171-173.