

• 临床研究 •

依洛尤单抗联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

常虹, 李雁翔, 王琳, 吴小玉

天津市北辰医院 神经内科, 天津 300400

摘要: **目的** 探讨依洛尤单抗联合阿替普酶治疗大动脉粥样硬化性、Fazekas 量表评分为重度的急性脑梗死患者的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月—2022 年 11 月天津市北辰医院脑神经科收治的 112 例大动脉粥样硬化性、Fazekas 量表评分为重度的急性脑梗死患者, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 56 例。对照组患者给予注射用阿替普酶, 按照 0.9 mg/kg 计算, 最高剂量不超过 90 mg, 总剂量的 10% 静脉慢推 1 min, 其余 90% 药物静脉点滴 1 h。治疗组在对照组的基础上皮下给药依洛尤单抗注射液, 140 mg/次, 1 次/2 周。两组治疗 2 周。观察两组的临床疗效和症状缓解时间, 比较两组治疗前后血脂指标和血清细胞因子的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率是 92.86%, 显著高于对照组的 80.36% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组偏侧肢体无力、口角歪斜、吞咽异常、偏侧肢体麻木缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平较同组治疗前显著降低, 而高密度脂蛋白 (HDL-C) 水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血脂水平改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组神经损伤 100 β 蛋白 (S100 β)、血清细胞间黏附因子-1 (ICAM-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平均低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 S100 β 、ICAM-1、NSE、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 依洛尤单抗联合阿替普酶治疗大动脉粥样硬化性、Fazekas 量表评分为重度的急性脑梗死具有较好的临床疗效, 可加快缓解患者的临床症状, 并可有效调节患者血脂水平, 降低机体炎症反应, 值得借鉴应用。

关键词: 依洛尤单抗注射液; 注射用阿替普酶; 大动脉粥样硬化性急性脑梗死; Fazekas 量表; 总胆固醇; 三酰甘油; 低密度脂蛋白; 细胞间黏附因子; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0106-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.014

Clinical study of evolocumab combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

CHANG Hong, LI Yanxiang, WANG Lin, WU Xiaoyu

Department of Neurology, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To explore the clinical study of evolocumab combined with alteplase in treatment of severe acute cerebral infarction with large atherosclerosis and Fazekas. **Methods** A total of 112 patients with severe acute cerebral infarction with large atherosclerosis and Fazekas scale were selected from the Department of Brain and Neurology of Tianjin Beichen Hospital from January 2021 to November 2022. All patients were divided into control group and treatment group according to random number table method, with 56 cases in each group. Patients in control group were given Alteplase for injection, calculated according to 0.9 mg/kg, the highest dosage should not exceed 90 mg, 10% of the total dosage should be slowly pushed intravenously for 1 min, and the remaining 90% should be intravenous dribbled for 1 h. Patients in the control group were sc administered Evolocumab Injection on the basis of the control group, 140 mg/time, once 2 weeks. Both groups were treated for 2 weeks. The clinical efficacy and symptom remission time of the two groups were observed, and the changes of lipid indexes and serum cytokines before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.86%, which was significantly higher than that of control group (80.36%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time of hemilimb weakness, mouth skew,

收稿日期: 2023-10-16

基金项目: 天津市北辰区科技计划项目 (SHGY-2020005)

作者简介: 常虹, 副主任医师, 研究方向是脑血管病的诊疗。E-mail: Ch19791216@163.com

swallowing abnormality and hemilimb numbness in the treatment group were significantly shorter than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein (LDL-C) in two groups were significantly decreased compared with before treatment, but the level of high density lipoprotein (HDL-C) was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the blood lipid level in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of nerve injury 100 β protein (S100 β), serum intercellular adhesion factor (ICAM-1), neuron-specific enolase (NSE) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in two groups were lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of S100 β , ICAM-1, NSE and TNF- α in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Evolocumab combined with alteplase has a good clinical effect in treatment of severe acute cerebral infarction with large atherosclerosis and Fazekas scale, and can accelerate the relief of clinical symptoms of patients, and can effectively regulate the blood lipid level of patients, reduce the inflammatory response of the body, which is worthy of reference.

Key words: Evolocumab Injection; Alteplase for injection; large atherosclerotic acute cerebral infarction; Fazekas scale; TC; TG; LDL-C; ICAM-1; NSE

急性脑梗死具有高发病率和死亡率的特点,是较常见的神经系统疾病^[1]。该病的诊断主要以临床表现结合影像学检查为主,但发病时间不确定、症状不典型、影像学检查延迟或阴性患者的诊断仍较为困难^[2]。寻找急性脑梗死超早期的生物学标志物,有助于缩短血管再通时间,改善患者预后^[3]。动脉粥样硬化被认为是急性脑梗死的主要病因,并且大动脉粥样硬化型急性脑梗死的死亡率和复发率较高,Fazekas 量表评分为重度的患者,提示血脑屏障严重破坏,静脉溶栓可能预示着出血转化的发生,严重危害急性脑梗死患者的健康^[4]。阿替普酶是血栓溶解药,能激活血栓中的纤溶酶原,并溶解堵塞血管部位的纤维蛋白,从而达到解离血栓的作用^[5]。依洛尤单抗是调脂药,可降低血管内丝氨酸蛋白酶水平,达到有效强化调脂的作用^[6]。为此,本研究采用依洛尤单抗联合阿替普酶静脉溶栓治疗大动脉粥样硬化性、Fazekas 量表评分为重度的急性脑梗死患者,取得了较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月—2022 年 11 月天津市北辰医院脑神经科收治的 112 例大动脉粥样硬化性、Fazekas 量表评分为重度的急性脑梗死患者,其中男性 51 例,女性 61 例;年龄 56~79 岁,平均年龄为 (66.45 $\pm$ 7.58) 岁;身体质量指数 (BMI) 23.91~29.43 kg/m²,平均 (25.44 $\pm$ 7.58) kg/m²;合并症:高血压病 61 例,冠心病 38 例,糖尿病 13 例。本研究经过天津市北辰医院伦理委员会批准 (BCYY-20-05)。

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]诊断标准;经 CT/MR 检查证实,发病至入院时间 $\leq$ 4.5 h;家属签订知情同意书;同时满足病

因为大动脉粥样硬化且 Fazekas 量表评分为重度。

排除标准:《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》静脉溶栓禁忌证患者;对本研究药物或其中成份过敏者;患有免疫性疾病者;既往脱髓鞘、视神经脊髓炎等神经免疫性疾病患者;颅内出血者。

1.2 药物

注射用阿替普酶由 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 生产,规格 50 mg/支,产品批号 202005029、202112018;依洛尤单抗注射液由 Amgen Manufacturing, Limited (AML) 生产,规格 1 mL:140 mg,产品批号 202006011、202208017。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 56 例。其中对照组男性 26 例,女性 30 例;年龄为 56~73 岁,平均年龄为 (66.18 $\pm$ 8.26) 岁;BMI 23.91~29.43 kg/m²,平均 (25.51 $\pm$ 6.08) kg/m²;合并症:高血压病 31 例,冠心病 18 例,糖尿 7 例。治疗组男性 25 例,女性 29 例;年龄为 59~79 岁,平均年龄为 (66.29 $\pm$ 6.40) 岁;BMI 23.35~28.79 kg/m²,平均 (25.68 $\pm$ 5.49) kg/m²;合并症:高血压病 30 例,冠心病 20 例,糖尿病 6 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予注射用阿替普酶,按照 0.9 mg/kg 计算,最高剂量不超过 90 mg,总剂量的 10% 静脉慢推 1 min,其余 90% 药物静脉点滴 1 h。治疗组在对照组的基础上皮下给药依洛尤单抗注射液,140 mg/次,1 次/2 周;溶栓过程中动态监测心率、血压等情况,24 h 后进行头颅 CT 检查 (脑内无出血)。两组用药 2 周观察治疗情况。

1.4 临床疗效评价标准^[8]

显效:治疗后,患者症状 (偏侧肢体无力、吞

咽异常等)基本消失,治疗 2 周的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分为 0 分,血脂水平趋向正常。有效:治疗后,患者口角歪斜、偏侧肢体麻木等症状有所缓解,治疗 2 周的 NIHSS 评分比发病时 NIHSS 评分减少 ≥ 4 分,血脂水平有所改变。无效:治疗后,患者临床症状无好转迹象,有患者病情加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 治疗期间,观察患者偏侧肢体无力、口角歪斜、吞咽异常、偏侧肢体麻木症状缓解情况,并记录相应缓解时间。

1.5.2 血脂指标 检测前 12 h 禁食禁水,在晨时抽取患者静脉血 3 mL,采用美国飞利浦 4160 型全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酯甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)水平,遵照试剂标准严格操作。

1.5.3 血清炎症因子 于治疗前后采集患者肘部静脉血 5 mL,并进行离心机分离后采用酶联免疫吸附法测定神经损伤 100 β 蛋白(S100 β)、血清细胞间黏附因子-1(ICAM-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,按照实验试剂盒标准进行操作。

1.6 不良反应观察

在治疗过程中,记录所有患者发生药物不良反应情况,包括肝功能异常、牙龈出血、脑出血、皮疹等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示;计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 92.86%,显著高于对照组的 80.36% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后,治疗组偏侧肢体无力、口角歪斜、吞咽异常、偏侧肢体麻木缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血脂水平比较

治疗后,两组患者 TC、TG、LDL-C 水平均较同组治疗前显著降低,而 HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者血脂水平改善优于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清炎症因子比较

治疗后,两组 S100 β 、ICAM-1、NSE、TNF- α 水平均显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组 S100 β 、ICAM-1、NSE、TNF- α 水平均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组发生肝功能异常 2 例,牙龈出血 1 例,皮疹 1 例,不良反应发生率是 7.14%;治疗组发生肝功能异常 1 例,牙龈出血 1 例,皮肤瘙痒 1 例,不良反应发生率是 5.36%;两组不良反应无差异。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	26	19	11	80.36
治疗	56	41	11	4	92.86*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom remission time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状缓解时间/d			
		偏侧肢体无力	口角歪斜	吞咽异常	偏侧肢体麻木
对照	56	7.48 $\pm$ 2.26	7.77 $\pm$ 1.84	6.83 $\pm$ 1.86	7.65 $\pm$ 2.12
治疗	56	5.57 $\pm$ 1.71*	6.09 $\pm$ 1.41*	4.43 $\pm$ 1.09*	5.36 $\pm$ 1.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组患者血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	56	治疗前	6.43±1.67	4.87±1.71	5.87±1.25	0.84±0.34
		治疗后	4.29±0.34*	3.22±0.45*	4.63±0.46*	1.28±0.17*
治疗	56	治疗前	6.57±1.45	4.76±1.65	5.86±1.38	0.85±0.33
		治疗后	3.43±0.22*▲	2.98±0.23*▲	4.27±0.53*▲	1.49±0.85*▲

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 4 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	S100β/(μg·L ⁻¹)	ICAM-1/(ng·mL ⁻¹)	NSE/(μg·L ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
对照	56	治疗前	1.76±0.57	861.42±57.34	43.67±12.73	48.67±11.72
		治疗后	0.81±0.44*	702.53±47.24*	26.74±9.55*	35.61±8.47*
治疗	56	治疗前	1.69±0.65	861.36±56.19	43.58±12.45	48.73±10.68
		治疗后	0.42±0.12*▲	560.18±25.86*▲	15.38±5.64*▲	24.83±7.49*▲

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.

3 讨论

急性脑梗死指脑部血液供应障碍所致的局部脑组织缺血、缺氧性坏死,从而出现相应神经功能缺损症状的疾病^[11]。该病占脑血管病发病的 60%以上,有效控制其危险因素(高血压、糖尿病、血脂异常等)是预防急性脑梗死发生、发展和改善其预后的关键^[12]。随着老龄化进程的加速,心血管疾病的患病率持续升高,血脂异常是心血管疾病的主要危险因素,高血脂状态刺激动脉内皮功能,从而导致动脉粥样硬化^[13]。而大动脉粥样硬化性急性脑梗死的患病率、早期复发率及病死率均较高,且临床并发症也较多,因此对该病进行积极的预防与治疗至关重要^[14]。另有研究证实,动脉粥样硬化是脂质代谢紊乱、慢性炎症等多种机制导致的进展性疾病,其中血脂中 LDL-C 水平升高与动脉粥样硬化之间存在明确关系^[15]。阿替普酶是重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂,对机体内的纤维蛋白有特异性亲和力,并有能促进降解纤维蛋白凝块、纤维蛋白原的作用^[16]。依洛尤单抗属人单克隆免疫球蛋白 G2,能迅速降低体内脂质水平,并充分调节脑内病变部位的脂质物质,降低脑血管疾病的发生^[17-18]。

本研究结果显示,药物干预后与对照组比较,治疗组偏侧肢体无力、口角歪斜、吞咽异常、偏侧肢体麻木好转时间均显著缩短;治疗组 TG、TC、LDL-C 水平降低更明显;治疗组治疗后 HDL-C 水

平较高,说明同时应用阿替普酶与依洛尤单抗治疗,能极大改善急性脑梗死患者肢体麻木、口角歪斜等症状,机体血脂水平得到较好调节。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组药物干预后 S100β、ICAM-1、TNF-α、NSE 水平均较低,说明运用阿替普酶与依洛尤单抗联合治疗,患者脑神经受损功能恢复加快,机体的炎性反应得到控制,整体机能好转加快。其中 S100β 蛋白在血脑屏障破坏最严重时其水平升高,与病情进展有密切关系。ICAM-1 是细胞膜表面糖蛋白,水平升高可加重脑组织细胞损伤,并一同参与加重的机体炎症反应状态^[19]。TNF-α 是重要的炎症介质,其水平升高可促进急性脑梗死患者的疾病发展,从而加重疾病恶化。NSE 在神经元细胞发生坏死的过程中,被大量释放到细胞外,参与疾病的严重程度及变化^[20]。在不良反应方面,两组患者均无脑出血并发症的发生。

综上所述,依洛尤单抗联合阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可加快缓解患者的临床症状,并可有效调节患者血脂水平,降低机体炎症反应,值得借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李小刚. 急性缺血性脑卒中的溶栓治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2020, 16(11): 406-408.
- [2] 魏岗之. 急性缺血性脑卒中的治疗 [J]. 中华内科杂志,

- 2021, 40(12): 412-405.
- [3] 刘辉, 杜卫, 王利萍, 等. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化诊治进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2020, 9(3): 526-529.
- [4] 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, 2022, 31(9): 441-445.
- [5] 林念童, 杨碧萍, 冼树清, 等. 阿替普酶动静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的比较性研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2022, 19(11): 463-465.
- [6] 田小冰, 张楠. 依洛尤单抗在缺血性卒中应用的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(12): 521-524.
- [7] 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, 2020, 48(4): 409-412
- [8] 王介明. 脑血管病学 [M]. 中国科学技术出版社, 2019: 715-723.
- [9] 王伟. 基于 Fazekas 量表 CT 对脑室旁白质高信号的诊断效能评价 [J]. 山西医药杂志, 2023, 52(3): 193-196.
- [10] 张本银, 路吾长, 杨靖. 美国国立卫生研究院卒中量表评分, 血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死的关系及危险因素分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(22): 402-405.
- [11] 张涛, 朱日华, 张秀清. 急性缺血性脑卒中的溶栓治疗 [J]. 山东医药, 2020, 40(21): 43-44.
- [12] 魏岗之. 急性缺血性脑卒中的治疗 [J]. 中华内科杂志, 2021, 19(14): 713-716.
- [13] 卢晓喆, 黄延焱. 急性缺血性脑卒中溶栓治疗 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 16(11): 413-417.
- [14] Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2022, 366(12): 1099-1107.
- [15] Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study [J]. *Stroke*, 2021, 43(17): 1125-1130.
- [16] 张载潜, 黄定良, 张会香, 等. 阿替普酶溶栓治疗急性缺血性脑卒中时静脉溶栓和动脉溶栓的有效性和安全性的比较 [J]. 北方药学, 2021, 12(7): 492-496.
- [17] 董力庆, 韩玉庆, 许阳阳, 等. 依洛尤单抗注射剂对大动脉粥样硬化性卒中患者血脂谱影响的临床观察 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2021, 30(5): 501-506.
- [18] 何蓉, 南昊宇, 李怀娜. 心通颗粒联合依洛尤单抗辅助治疗慢性心力衰竭合并高脂血症的疗效及对机体炎症介质的影响 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(8): 1648-1654.
- [19] 郝延磊, 蒲传强, 朱克, 等. 缺血性脑卒中血脑屏障内皮细胞 ICAM-1、S100 β 的实验研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 46(27): 613-618.
- [20] 步霄, 贾师捷, 周叶, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 CRP, TNF- α , IL-1 β , HIF-1 α , NSE, SAA 对神经功能损伤的诊断价值 [J]. 广东医学, 2021, 42(31): 490-495.

[责任编辑 金玉洁]