

丁苯酞序贯疗法联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

邵路荣, 陈焕玲, 程配, 黄石仁*

上海市第一人民医院嘉定医院 上海市嘉定区江桥医院 神经内科, 上海 201803

摘要: **目的** 分析丁苯酞序贯疗法联合阿替普酶溶栓对急性脑梗死患者的治疗作用。**方法** 选择 2021 年 1 月—2023 年 12 月上海市第一人民医院嘉定医院诊治的急性脑梗死患者 80 例, 以随机抽签法分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组静脉滴注注射用阿替普酶, 0.9 mg/kg, 首先静脉推注药液总剂量的 10%, 60 s 内推注完成, 其余药液需 1 h 内静脉滴注完毕。在对照组基础上, 治疗组静脉滴注丁苯酞注射液 2 周, 25 mg/次, 2 次/d, 患者病情稳定后口服丁苯酞软胶囊, 0.2 g/次, 3 次/d。两组患者不间断用药 3 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血液流变学功能, 凝血功能, 神经功能缺损情况, 认知功能、炎症反应和神经影像学功能。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率明显高于对照组 (97.50% vs 80.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血小板抑制率、凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、相对表观扩散系数值 (rADC) 水平明显升高, 而血小板黏附率、全血黏度、红细胞沉降率、血浆纤维蛋白原 (FIB)、血小板 (PLT)、白细胞计数、中性粒细胞比率、C 反应蛋白 (CRP)、梗死灶体积则明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这些指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NIHSS 评分明显低于治疗前, 而 MMSE 各评分明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 NIHSS 和 MMSE 各评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞序贯疗法与阿替普酶溶栓相结合, 可改善急性脑梗死患者的神经功能、血流动力学与凝血功能状态, 促使认知功能恢复, 降低炎症反应。

关键词: 注射用阿替普酶; 丁苯酞软胶囊; 序贯疗法; 急性脑梗死; 血液流变学; 凝血指标; 神经功能缺损

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)09-2286-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.012

Clinical study on butylphthalide sequential therapy combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

SHAO Lurong, CHEN Huanling, CHENG Pei, HUANG Shiren

Department of Neurology, Jiading Branch of Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201803, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect of butylphthalide sequential therapy combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (80 cases) with acute cerebral infarction in Jiading Branch of Shanghai General Hospital from January 2021 to December 2023 were divided into control and treatment group by random draw, and each group had 40 cases. Patients in the control group were iv administered with Alteplase for injection, 0.9 mg/kg, first, 10% of the total dose was injected intravenously, and the bolus was completed within 60 s, and the rest medicine was injected intravenously within 1 h. Patients in the treatment group were iv administered with Butylphthalide Injection on the basis of the control group for 2 weeks, after the condition stabilized, they were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules, 0.2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the hemorheological function, coagulation function, neurological deficits, cognitive function, inflammatory response, neuroimaging function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group (97.50% vs 80.00%, $P < 0.05$). After treatment, the platelet inhibition rate, APTT, PT, and rADC were significantly increased in two groups, while the platelet adhesion rate, whole blood viscosity, red blood cell sedimentation rate, FIB, PLT, white blood cell count, neutrophil ratio, CRP, and infarction volume were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores in

收稿日期: 2024-02-27

作者简介: 邵路荣, 女, 硕士, 住院医师, 研究方向为神经病学。E-mail: lurongshao0924@163.com

*通信作者: 黄石仁

two groups were significantly lower than those before treatment, while the MMSE scores were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS and MMSE scores in the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The combination of butylphthalide sequential therapy with alteplase thrombolysis can improve neurological function, hemodynamics and coagulation status in patients with acute cerebral infarction, promote the recovery of cognitive function, and reduce inflammatory response.

Key words: Alteplase for injection; Butylphthalide Soft Capsules; sequential therapy; acute cerebral infarction; hemrheology; coagulation indicators; neurological deficits

急性脑梗死是血液循环障碍导致局部脑组织发生变性、坏死,致使患者出现偏瘫、失语、失明、昏迷等症状。缺血性脑血管病多发生于老年人群,疾病的致死率与死亡率较高^[1-2]。第 3 次全国死因调查显示,急性脑梗死年死亡人数高达 200 万,患病人数以每年 8.7% 的增幅增加,严重危害了我国国民的生命健康^[3-4]。阿替普酶溶栓疗法为治疗急性脑梗死的常用方法之一,阿替普酶与赖氨酸残基和纤维蛋白结合,在体内转化为纤溶酶,溶解血栓,改善脑部血液循环,恢复缺血区域灌注,但不能挽救已经坏死的神经细胞,限制了临床使用效果^[5-6]。丁苯酞为神经保护类药物,具有改善机体颅内微循环与能量代谢的作用,保护神经细胞功能与血管,可用于急性脑梗死的治疗^[7-8]。为了探讨丁苯酞序贯疗法联合阿替普酶溶栓对急性脑梗死患者的效果,本研究以 80 例该病患者为研究对象进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2021 年 1 月—2023 年 12 月在上海市嘉定区江桥医院诊治的 80 例急性脑梗死患者为研究对象,其中男 43 例,女 37 例;年龄 51~87 岁,平均(69.01±7.52)岁;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 4~22 分,平均评分(13.42±2.80)分。

纳入标准:(1)符合急性脑梗死相关诊断标准者^[9];(2)首次发病,发病时间<6h 者;(3)NIHSS 评分≥4 分者;(4)患者或家属知情同意者。排除标准:(1)近 3 个月内存在脑出血史者;(2)2 周内接受大型手术或 1 周内进行动脉穿刺者;(3)严重昏迷者。

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 20200611、20210430、202201104、20230816;丁苯酞软胶囊由石药集团恩必普药业有限公司生产,规格

0.1 g/粒,产品批号 20200215、20211245、20220714、20230225;丁苯酞注射液由石药集团恩必普药业有限公司生产,规格 25 mg/瓶,产品批号 6182309204。

1.3 分组及治疗方法

以随机抽签法将患者分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中对照组男 21 例,女 19 例;年龄 51~86 岁,平均年龄(68.51±7.40)岁;NIHSS 评分 4~22 分,平均(13.52±2.78)分。治疗组男 22 例,女 18 例;年龄 51~87 岁,平均年龄(68.40±7.27)岁;NIHSS 4~22 分,平均评分(13.47±2.62)分。两组临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用阿替普酶,0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg),首先静脉推注药液总剂量的 10%,60 s 内推注完成,其余药液需 1 h 内静脉滴注至患者体内。在对照组基础上,治疗组静脉滴注丁苯酞注射液 2 周,25 mg/次,2 次/d,患者病情稳定后口服丁苯酞软胶囊,0.2 g/次,3 次/d。两组患者不间断用药 3 周。

1.4 疗效评价标准

参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[9]。基本痊愈:治疗后,患者 NIHSS 评分减少≥90%;显效:治疗后,46%≤NIHSS 评分减少<90%;有效:治疗后,17%≤NIHSS 评分减少<46%;无效:上述评分减少<17%。

总有效率=(基本痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血液流变学指标 在治疗前后,采集患者空腹静脉血,利用全自动生化分析仪(重庆天海, MVIS-2045A)测定血小板抑制率、血小板黏附率、全血黏度、红细胞沉降率。

1.5.2 凝血指标 在治疗前后,采集患者空腹静脉血,离心处理(3 000 r/min, 20 min),通过放射免疫分析法检测血浆纤维蛋白原(FIB),血液凝固分

析仪测定凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT), 血小板聚集仪测定血小板 (PLT)。

1.5.3 神经功能缺损情况 在治疗前后, 利用 NIHSS 量表评估, 包括意识、凝视、感觉、语言等 11 项内容, 取分范围 0~42 分, 评估分数越高, 神经功能缺损越严重^[10]。

1.5.4 认知功能 在治疗前后, 利用 MMSE 量表进行评价, 包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力, 分值分别为 10、3、5、3、9, 总分 30 分, 获得的分数越高, 认知功能受到的影响越小^[11]。

1.5.5 炎症反应相关指标 在治疗前后, 采集患者空腹静脉血, 利用血细胞分析仪测定 (希森美康 XN9100) 白细胞计数、中性粒细胞比率, 免疫透射比浊法测定 C 反应蛋白 (CRP)。

1.5.6 神经影像学指标 在治疗前后, 利用超导磁共振成像系统 (联影 1.5 T) 测定梗死灶体积、相对表观扩散系数值 (rADC)。

1.6 不良反应观察

不良反应包括恶心呕吐、皮疹、头痛等症状。

1.7 统计学分析

数据分析工具为 SPSS 22.0 软件, 计数资料采用百分数表示, 当 $n > 30$ 且 $n < 5$ 用校正 χ^2 检验; 年龄、血液流变学指标等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 实施 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

治疗后, 治疗组患者总有效率较对照组明显升高 (97.50% vs 80.00%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血液流变学指标比较

治疗后, 两组患者血小板抑制率明显升高, 而血小板黏附率、全血黏度、红细胞沉降率明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组血液流变学指标明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组凝血指标比较

治疗后, 两组患者 FIB、PLT 水平明显降低, 而 APTT、PT 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组 FIB、PLT、APTT、PT 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 基本痊愈/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|------|------|------|--------|
| 对照 | 40 | 11 | 16 | 5 | 8 | 80.00 |
| 治疗 | 40 | 16 | 20 | 3 | 1 | 97.50* |

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 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on hemorheological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | 血小板抑制率/% | 血小板黏附率/% | 全血黏度/(mPa·s) | 红细胞沉降率/(mm·h ⁻¹) |
|----|-----|------|----------------|----------------|---------------|------------------------------|
| 对照 | 40 | 治疗前 | 34.27 ± 2.15 | 45.37 ± 2.43 | 6.42 ± 0.84 | 33.52 ± 2.46 |
| | | 治疗后 | 51.43 ± 4.44* | 41.55 ± 2.10* | 5.10 ± 0.81* | 26.78 ± 1.45* |
| 治疗 | 40 | 治疗前 | 34.14 ± 2.05 | 45.23 ± 2.77 | 6.39 ± 0.77 | 33.29 ± 2.71 |
| | | 治疗后 | 62.73 ± 4.50*▲ | 36.97 ± 2.03*▲ | 4.26 ± 0.63*▲ | 22.12 ± 1.41*▲ |

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 两组凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on coagulation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | FIB/(g·L ⁻¹) | APTT/s | PT/s | PLT/(× 10 ⁹ ·L ⁻¹) |
|----|-----|------|--------------------------|----------------|----------------|---|
| 对照 | 40 | 治疗前 | 3.41 ± 0.30 | 24.07 ± 1.20 | 9.57 ± 0.68 | 320.97 ± 10.55 |
| | | 治疗后 | 2.98 ± 0.26* | 26.78 ± 1.20* | 10.76 ± 0.81* | 179.52 ± 8.52* |
| 治疗 | 40 | 治疗前 | 3.40 ± 0.29 | 24.01 ± 1.23 | 9.52 ± 0.63 | 321.41 ± 10.78 |
| | | 治疗后 | 2.26 ± 0.22*▲ | 27.59 ± 1.16*▲ | 11.75 ± 0.84*▲ | 169.53 ± 8.44*▲ |

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 两组神经功能缺损情况比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 NIHSS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组认知功能比较

治疗后, 两组定向力评分、记忆力评分、注意力和计算力评分、回忆能力评分、语言能力评分明显好于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 MMSE 各评分明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组炎症反应相关指标比较

治疗后, 两组白细胞计数、中性粒细胞比率、CRP 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组白细胞计数、中性粒细胞比率、CRP 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.7 两组神经影像学指标比较

治疗后, 两组梗死灶体积比治疗前明显降低,

rADC 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组梗死灶体积、rADC 改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 7。

2.8 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组不良反应发生率是 10%, 治疗组是 17.50%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 8。

表 4 两组神经功能缺损情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on neurological deficits between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | NIHSS 评分 | |
|----|-----|--------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 40 | 16.35 ± 1.40 | 6.27 ± 0.75* |
| 治疗 | 40 | 16.54 ± 1.23 | 5.39 ± 0.66*▲ |

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 5 两组认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on cognitive function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | 定向力评分 | 记忆力评分 | 注意力和计算力评分 | 回忆能力评分 | 语言能力评分 |
|----|-----|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 对照 | 40 | 治疗前 | 4.08 ± 0.71 | 0.74 ± 0.07 | 1.85 ± 0.36 | 0.86 ± 0.07 | 3.58 ± 0.44 |
| | | 治疗后 | 5.77 ± 0.70* | 1.39 ± 0.21* | 2.89 ± 0.39* | 1.62 ± 0.10* | 4.87 ± 0.60* |
| 治疗 | 40 | 治疗前 | 4.05 ± 0.66 | 0.72 ± 0.06 | 1.84 ± 0.32 | 0.88 ± 0.06 | 3.69 ± 0.45 |
| | | 治疗后 | 6.25 ± 0.69*▲ | 1.66 ± 0.23*▲ | 3.74 ± 0.44*▲ | 1.91 ± 0.09*▲ | 5.23 ± 0.62*▲ |

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 6 两组炎症反应相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on inflammatory response-related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | 白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | 中性粒细胞比率 | CRP/($mg \cdot L^{-1}$) |
|----|-----|------|--------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 对照 | 40 | 治疗前 | 10.29 ± 0.71 | 0.78 ± 0.07 | 6.39 ± 0.31 |
| | | 治疗后 | 8.11 ± 0.47* | 0.58 ± 0.06* | 2.76 ± 0.30* |
| 治疗 | 40 | 治疗前 | 10.33 ± 0.74 | 0.76 ± 0.06 | 6.41 ± 0.36 |
| | | 治疗后 | 7.02 ± 0.45*▲ | 0.51 ± 0.05*▲ | 2.03 ± 0.26*▲ |

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 7 两组神经影像学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison on neuroimaging indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 梗死灶体积/ cm^3 | | rADC | |
|----|-----|---------------|---------------|-------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 40 | 10.36 ± 1.32 | 7.23 ± 0.98* | 0.63 ± 0.07 | 0.87 ± 0.09* |
| 治疗 | 40 | 10.32 ± 1.41 | 6.05 ± 0.77*▲ | 0.60 ± 0.08 | 1.04 ± 0.11*▲ |

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 8 两组不良反应比较

Table 8 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 恶心呕吐/例 | 皮疹/例 | 头痛/例 | 发生率/% |
|----|-----|--------|------|------|-------|
| 对照 | 40 | 2 | 1 | 1 | 10.00 |
| 治疗 | 40 | 3 | 2 | 2 | 17.50 |

3 讨论

急性脑梗死的发生主要和动脉梗阻、动脉狭窄、血液原因等有关，危险因素包括高血压、高血糖、肥胖、抽烟喝酒等。目前对于急性脑梗死主要采用阿替普酶溶栓治疗，可刺激血栓部位纤溶酶原，达到溶栓效果，还能发挥抗血小板聚集作用，降低侧支循环受到的阻力，促使急性脑梗死患者闭塞的血管恢复血流灌注，改善脑部组织缺血缺氧症状，达到治疗效果^[12-13]。但是阿替普酶溶栓治疗对急性脑梗死患者的脑组织坏死、炎症反应等效果不佳，需要寻找更有效的治疗方式。丁苯酞是从芹菜中提取的有效成分，可阻断急性脑梗死引发的多个病理环节，调节机体的能量代谢，促使机体的缺血区微循环与血流量得到改善，保护患者的神经细胞^[14-15]。另外丁苯酞还可抑制花生四烯酸的表达，降低谷氨酸的含量，增强抗氧化酶活性，降低急性脑梗死对脑组织的损伤，增加局部血流量，还能抑制血小板聚集，与阿替普酶溶栓治疗联合，可提升急性脑梗死的治疗效果^[16-17]。

本研究中，治疗组总有效率明显升高(97.50% vs 80.00%， $P < 0.05$)，说明丁苯酞序贯疗法结合阿替普酶溶栓可提升急性脑梗死的治疗效果。谢涛波等^[18]等研究提出，丁苯酞序贯疗法结合阿替普酶可提升对急性缺血性脑卒中患者的临床效果，和本研究观点相似。另外急性脑梗死患者受到疾病的影响，可能会出现脑水肿，压迫周围未发生病变的组织，破坏神经组织传导通路；另外疾病发生后，机体脑组织会出现缺血缺氧状态，破坏血脑屏障，引起应激反应，导致机体电解质、酸碱失衡，影响机体的血液流变学状态^[19-20]。本研究中，治疗后两组血液流变学指标对比差异明显($P < 0.05$)，说明丁苯酞序贯疗法结合阿替普酶溶栓可改善急性脑梗死患者的血液流变学指标。阿替普酶能与纤溶酶原进行选择性结合，刺激纤溶系统，抑制血栓的形成，减小血液黏稠度，抑制血小板聚集，促使血管再通，改善血液流变学指标。丁苯酞能抑制血小板的聚集，促使脑部缺血区域的微循环得到改善，刺激血管再生，

提升血流速度，以阿替普酶相结合，进一步改善急性脑梗死患者的血液流变学状态^[21-22]。

缺血性脑血管病疾病发生后，会产生组织凝血活酶，增加血液中的凝血活性，影响抗凝血酶的消耗性，导致机体的纤溶活性代偿性升高，影响机体的凝血功能^[23-24]。FIB 是在肝脏合成的蛋白，具有促凝血的效果，其水平升高，会影响患者的凝血功能。APTT、PT 均可反映机体的凝血功能状况，当其水平下降可见于血栓性脑血管疾病中。PLT 水平升高，机体凝血功能出现障碍，存在血栓风险。本研究中，治疗后治疗组 FIB、PLT 水平降低($P < 0.05$)，APTT、PT 水平升高($P < 0.05$)，提示本研究治疗组所用方式可改善急性脑梗死患者的凝血指标。丁苯酞能增加急性脑梗死患者的缺血区域毛细血管数量，促使脑缺血区域的微循环与血流量得以改善，提升脑灌注量，并能拮抗血小板聚集，改善血液的高凝状态，与阿替普酶溶栓治疗相结合，进一步改善急性脑梗死病患者的凝血功能^[25-26]。

急性脑梗死由于脑部组织缺血缺氧，会导致机体出现急性神经功能损伤，若机体的脑组织及细胞坏死面积较大，患者可能出现一定的神经损伤症状，如认知功能障碍等。本研究中治疗后，治疗组 NIHSS 评分降低($P < 0.05$)，MMSE 各评分水平升高($P < 0.05$)，反映了丁苯酞序贯疗法与阿替普酶溶栓治疗相结合可减少急性脑梗死的神经功能损伤，改善其认知功能。丁苯酞能刺激线粒体磷酸腺苷酶的活性，改善机体的能量代谢，并增强脑细胞三磷酸腺苷的表达，提升其利用率，使本研究患者受损的神经功能与认知功能得以改善^[27-28]。阿替普酶能改善脑部血流灌注，与丁苯酞相联合，进一步提升对急性脑梗死患者的神经功能作用。

急性脑梗死发生后，血液流变学出现改变，血液的剪应力增强，导致机体更易出现炎症反应。CRP 可反映机体的炎症反应，若机体出现炎症反应，CRP 水平异常升高，当机体发生急性脑梗死后，CRP 水平升高^[29-30]。本研究中，治疗后治疗组白细胞计数、中性粒细胞比率、CRP 水平降低($P < 0.05$)，提示

治疗组所用的联合治疗能改善急性脑梗死患者的炎症反应。丁苯酞序贯疗法结合阿替普酶溶栓治疗能缓解急性脑梗死患者的脑部组织缺血缺氧状态,促使血管再生,降低机体的炎症反应,改善白细胞计数、中性粒细胞比率、CRP水平。

近年来随着医疗技术的发展,影像学检查已成为急性脑梗死早期诊断与治疗的主要手段之一。临床研究发现,急性脑梗死患者梗死体积与神经缺损程度和患者预后密切相关,患者梗死体积越大,神经缺损越严重,预后效果越差。rADC能反映机体水分子的扩散情况,来评估缺血性脑血管病患者的疾病严重程度。当急性脑梗死发生时,缺血区域的毛细血管血容量减少,脑组织细胞缺氧,造成正常的细胞代谢中断,水分子由细胞外转向细胞内,致使病灶区域出现细胞毒性水肿改变,物质转移导致细胞外空间缩小,水分子弥散受到影响。本研究中,治疗后治疗组患者梗死灶体积减小,rADC水平升高($P<0.05$),反映了本研究联合治疗可改善急性脑梗死患者的神经影像学指标水平。丁苯酞能与急性脑梗死患者的缺血低灌注区域脑细胞的线粒体,改善患者脑组织缺血缺氧状态,从而改善患者的梗死灶体积、rADC水平。本研究中,两组不良反应发生率对比无差异,提示治疗组联合用药的安全性较高,可在临床上进行使用及推广。

因此,丁苯酞序贯疗法结合阿替普酶溶栓可改善急性脑梗死患者血液流变学指标、凝血指标,降低神经功能损伤与炎症反应,促使患者的认知功能恢复,改善患者的神经影像学指标水平,提升治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lun R, Dhaliwal S, Zitikyte G, et al. Comparison of ticagrelor vs clopidogrel in addition to aspirin in patients with minor ischemic stroke and transient ischemic attack: A network meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 141-148.
- [2] 鲁庆波, 王雪梅, 汪鸿浩, 等. MR筛选下4.5~9h缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓联合标准II级预防治疗的效果及安全性分析 [J]. *中国医学装备*, 2021, 18(6): 64-67.
- [3] 向祥龙, 王琦琦, 李俊琦, 等. 2009—2019年中国心脑血管疾病死亡率趋势分析 [J]. *中国预防医学杂志*, 2021, 22(11): 811-818.
- [4] 姜申易, 于晓松. 2004—2015年中国循环系统疾病死亡谱特征分析 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(7): 815-821.
- [5] 刘仲秋, 初建峰, 尤瑞克林联合阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对神经功能与炎症因子的影响 [J]. *临床荟萃*, 2021, 36(6): 509-512.
- [6] 郑海燕, 路屹, 骆嵩. 阿替普酶静脉溶栓后急性缺血性脑卒中患者早期疗效与长期预后的影响因素分析 [J]. *安徽医学*, 2021, 42(2): 157-161.
- [7] 张宝瑞, 王龙安, 秦历杰. 丁苯酞联合溶栓治疗老年人急性脑梗死的疗效分析 [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(9): 1126-1129.
- [8] 王华强, 李迪, 凌军, 等. 醒脑通络开窍汤联合丁苯酞注射液对急性脑梗死神经恢复以及炎症介质的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(10): 226-229.
- [9] 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.
- [10] Kwah L K, Diong J. National institutes of health stroke scale (NIHSS) [J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61.
- [11] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用 [J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(6): 694-696.
- [12] Li S Y, Pan Y S, Wang Z R, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): A multicentre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(1): 47-53.
- [13] 石叶军, 荆玉雷, 李超生, 等. 阿替普酶静脉溶栓后联合替罗非班治疗急性缺血性脑卒中安全性及有效性的Meta分析 [J]. *临床神经病学杂志*, 2022, 35(1): 24-29.
- [14] 周璇, 薛艺东, 郭杰. 丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板对急性脑梗死患者血清HMGB1、MMP-9、3-MST、Fibulin-5的影响 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(8): 498-503.
- [15] 李慧滢, 孙博谦, 李威, 等. 丁苯酞对缺血性脑卒中静脉溶栓后24h内序贯治疗的有效性及其安全性研究 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2020, 21(3): 358-361.
- [16] 张永亮, 张亚楠, 赵萌, 等. 针灸联合丁苯酞序贯疗法治疗急性缺血性脑卒中疗效及对侧支循环的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(6): 806-809.
- [17] 舒燕燕. 丁苯酞序贯疗法对缺血性脑卒中患者神经功能缺损以及血清同型半胱氨酸和低密度脂蛋白胆固醇的影响 [J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(2): 321-326.
- [18] 谢涛波, 钟纯正, 符尧天, 等. 丁苯酞序贯疗法联合阿替普酶对急性缺血性脑卒中患者血清UCH-L1、GFAP水平及病情预后的影响 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(11): 2421-2426.
- [19] 王璨, 侯焕喜, 黄卫, 等. 丁苯酞序贯疗法联合双抗血小板治疗急性脑梗死合并颈动脉粥样硬化患者的效果

- 及对神经功能、血清 Hcy、hs-CRP 水平的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(32): 84-87.
- [20] 王毅, 陈鑫华, 许天助, 等. 丁苯酞在促进缺血性烟雾病颅内血运重建术后神经功能恢复的回顾性研究 [J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19(4): 372-376.
- [21] 吴钟江, 梁赋, 黄达, 等. 观察丁苯酞软胶囊联合尼莫地平治疗老年急性缺血性脑卒中后轻度血管性认知功能障碍的临床价值 [J]. 中华保健医学杂志, 2023, 25(1): 100-101.
- [22] 刘天芳, 李红, 杨晓莉. 丁苯酞联合重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中临床疗效观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(5): 98-101.
- [23] Ferguson E, Yadav K. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischemic stroke in Canada (AcT): A pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *CJEM*, 2023, 25(2): 121-122.
- [24] Zi W J, Qiu Z M, Li F L, *et al.* Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: The DEVT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 234-243.
- [25] 郑勇, 程贝, 陈亦辉, 等. 星菱承气汤联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中疗效及对患者氧化应激、血液流变学的影响 [J]. 陕西中医, 2023, 44(2): 191-194.
- [26] 刘静, 宁慧芳, 吴琴. 高压氧辅助丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中患者的疗效及对血清 ET-1、TXB₂ 及 VEGF 水平的影响 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2022, 29(1): 32-36.
- [27] 罗昊辉, 王小蓉, 袁勇, 等. 丁苯酞联合丹参多酚治疗缺血性脑卒中的疗效及对患者认知功能的影响 [J]. 川北医学院学报, 2023, 38(2): 237-240.
- [28] 王秋菊. 丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者神经功能、脑血流灌注及外周血 UCH-L1、sICAM-1 水平的影响 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 216-219.
- [29] 马晓伟, 冯文霞, 王立哲, 等. 急性脑梗死不同分型病人血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 及 MMP-9 水平变化 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(15): 2870-2873.
- [30] 李海霞, 祁香兴, 张祖善. 不同 NIHSS 评分的急性脑梗死病人 Lp-PLA₂、hs-CRP、D-D 表达水平及其意义分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(11): 1804-1807.

[责任编辑 金玉洁]