

## 胞二磷胆碱联合尿激酶治疗急性脑梗死的临床研究

陈彬, 徐成婷, 沈伟\*

襄阳市中心医院 湖北文理学院附属医院 神经外科, 湖北 襄阳 441021

**摘要:** **目的** 探讨急性脑梗死应用胞二磷胆碱联合尿激酶治疗的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2018年6月襄阳市中心医院收治的102例急性脑梗死患者,运用随机数字表法随机分成对照组和治疗组,每组各51例。对照组静脉滴注注射用尿激酶,100万U注射用尿激酶溶于100 mL生理盐水,持续静脉滴注30 min,单次给药。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注胞二磷胆碱注射液,0.75 g加入150 mL生理盐水充分稀释,给药时间应大于40 min,1次/d。两组均治疗两周。观察两组的临床疗效,比较两组患者治疗前后血小板参数、国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、凝血-纤溶指标、脑血流动力学参数的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.5%、92.2%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血小板计数(PLC)显著增加,但血小板最大聚集率(PAGT<sub>max</sub>)值和NIHSS评分均较治疗前显著减少,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组PLC值高于对照组,PAGT<sub>max</sub>值和NIHSS评分低于治疗组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、外周阻力( $R_v$ )水平均显著下降,两组平均血流速度( $V_{mean}$ )和平均血流量( $Q_{mean}$ )值较治疗前均显著增高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组FIB、D-D、 $R_v$ 水平显著低于对照组, $V_{mean}$ 和 $Q_{mean}$ 显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 胞二磷胆碱联合尿激酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可有效抑制患者体内血小板活性,纠正凝血-纤溶系统紊乱,维持脑血流动力学稳定,减少神经功能缺损,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 胞二磷胆碱注射液;注射用尿激酶;急性脑梗死;血小板计数;血小板最大聚集率;纤维蛋白原;平均血流速度;和平均血流量;外周阻力

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)12-3123-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.009

## Clinical study of citicoline combined with urokinase in treatment of acute cerebral infarction

CHEN Bin, XU Cheng-ting, SHEN Wei

Department of Neurosurgery, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang 441021, China

**Abstract: Objective** to investigate the clinical effect of citicoline combined with urokinase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** 102 patients with acute cerebral infarction in Xiangyang Central Hospital from January 2016 to June 2018 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Urokinase for injection,  $1 \times 10^6$  U was dissolved in normal saline 100 mL, and continued intravenous infusion for 30 min with a single dosage. Patients in the treatment group were iv administered with Citicoline Injection on the basis of the control group, 0.75g was diluted with normal saline 150 mL, and the dosage time should be more than 40 min, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of platelet parameters, NIHSS score, coagulation-fibrinolysis indexes, and cerebral hemodynamic parameters in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 76.5% and 92.2%, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, PLC in the two groups were significantly increased, but PAGT<sub>max</sub> and NIHSS score were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, PLC in the treatment

收稿日期: 2018-09-30

作者简介: 陈彬, 主治医师, 研究方向是神经外科疾病的诊疗。E-mail: chenbin44k@163.com

\*通信作者 沈伟

group was higher than those in the control group, but PAGTmax and NIHSS score were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, FIB, D-D, and Rv in the two groups were significantly decreased, but  $V_{\text{mean}}$  and  $Q_{\text{mean}}$  were significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, FIB, D-D, and Rv in the treatment group was lower than those in the control group, but  $V_{\text{mean}}$  and  $Q_{\text{mean}}$  were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Citicoline combined with urokinase has significant clinical effect in treatment of acute cerebral infarction, and can effectively inhibit the platelet activity, and also can correct the disorder of coagulation-fibrinolysis system, maintain the stability of cerebral hemodynamics, and reduce the neurological defects, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Citicoline Injection; Urokinase for injection; acute cerebral infarction; PLC; PAGTmax; FIB;  $V_{\text{mean}}$ ;  $Q_{\text{mean}}$ ; Rv

急性脑梗死是临床常见病, 占我国脑梗死 69.6%~70.8%, 临床表现为突然出现的一侧口角歪斜或面部麻木、双眼向一侧凝视、眩晕伴呕吐、抽搐或意识障碍、一侧肢体无力或麻木等<sup>[1]</sup>。此类脑血管病的致死、残疾率较高, 且急性期并发症较多(颅内压增高、癫痫、梗死后出血性转化等), 若处理不当会严重影响患者预后。当前以“一般处理+特异性治疗+防治并发症”等为主的综合性方案是脑梗死急性期临床治疗的重要手段<sup>[2]</sup>。尿激酶是纤维蛋白溶酶原激活剂, 能直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统, 促进纤溶, 加速血块溶解, 是目前临床使用的主要溶栓药<sup>[3]</sup>。胞二磷胆碱属脑代谢激活剂, 有改善脑组织能量代谢、增加脑血流量、促进大脑功能恢复等作用, 适用于脑血管疾病所致的意识及智能障碍<sup>[4]</sup>。因此, 本研究对急性脑梗死采取胞二磷胆碱联合尿激酶进行治疗, 取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 6 月襄阳市中心医院收治的 102 例急性脑梗死患者, 其中男 57 例, 女 45 例; 年龄 45~75 岁, 平均年龄 (59.8±6.2) 岁; 发病至入院时间 0.5~6 h, 平均时间 (3.1±0.7) h; 体质量指数 (BMI) 19.2~30.5 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI (24.6±2.3) kg/m<sup>2</sup>。

**纳入标准** (1) 既往无脑梗死病史; (2) 满足急性脑梗死诊断标准<sup>[5]</sup>; (3) 年龄 18~75 岁; (4) 无凝血功能障碍; (5) 症状出现≤6 h; (6) 受试者或其家属签订知情同意书; (7) 入院时国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 4~20 分, 嗜睡或意识清楚。

**排除标准** (1) 伴脑部器质性病变者; (2) 哺乳或妊娠期妇女; (3) 合并颅内出血或肿瘤、活动性内脏出血、大面积梗死等静脉溶栓禁忌证或痴呆、近 3 个月内有心肌梗死史、近 2 周内严重外伤等相

对禁忌证者; (4) 有药物过敏史或过敏体质者; (5) 短暂性脑缺血发作者; (6) 脑梗死症状出现时间无法确知者; (7) 合并肝肾不全或精神疾病者; (8) 有脑外伤病史者。

### 1.2 药物

胞二磷胆碱注射液由吉林百年汉克制药有限公司生产, 规格 2 mL: 0.25 g, 产品批号 20150812、20170203; 注射用尿激酶由天津生物化学制药有限公司生产, 规格 50 万 U/支, 产品批号 20150902、20170305。

### 1.3 分组和治疗方法

运用随机数字表法将 102 例患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 51 例。其中对照组男 31 例, 女 20 例; 年龄 45~74 岁, 平均年龄 (59.5±6.0) 岁; 发病至入院时间 1~6 h, 平均时间 (3.2±0.5) h; BMI 19.2~30.3 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI (24.2±2.5) kg/m<sup>2</sup>。治疗组男 26 例, 女 25 例; 年龄 47~75 岁, 平均年龄 (60.2±6.5) 岁; 发病至入院时间 0.5~6 h, 平均时间 (3.0±0.8) h; BMI 19.7~30.5 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI (24.8±2.0) kg/m<sup>2</sup>。两组基线资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

每位患者均予以相同的一般处理(呼吸与吸氧、体温与血压控制、血糖调节、心脏监测等)及改善脑血循环。对照组患者静脉滴注注射用尿激酶, 100 万 U 注射用尿激酶溶于 100 mL 生理盐水, 持续静脉滴注 30 min, 单次给药。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注胞二磷胆碱注射液, 0.75 g 加入 150 mL 生理盐水充分稀释, 给药时间应大于 40 min, 1 次/d。两组均治疗两周后观察疗效。用药期间应对患者进行严密监护。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[6]</sup>

**基本痊愈:** 病残程度 0 级 (能恢复工作或操持家务), NIHSS 评分减少 (NR) ≥90%; **显著进步:** 45% < NR < 90%, 病残程度 1~3 级 (部分工作,

生活基本或部分自理，能完全或基本独立生活，小部分需人帮助)；进步：18%<NR≤45%；无变化：即NIHSS评分增加(NI)或NR≤18%；恶化：NI>18%。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 血小板参数** 由血常规报告单读取血小板计数(PLC)，选用血小板聚集仪(北京普利生，型号LBY-NJ4A)测定血小板最大聚集率(PAGT<sub>max</sub>)。

**1.5.2 NIHSS评分<sup>[7]</sup>** 包含意识、面瘫、共济失调、水平凝视功能、上下肢运动等15个项目，总分0~42分，分数越高则说明神经功能缺损越严重。

**1.5.3 D-二聚体(D-D)和纤维蛋白原(FIB)** 患者于治疗前后采2 mL静脉血，经离心后收集血浆样本待测，仪器采取血凝仪(深圳雷杜，型号RAC-020)，D-D、FIB均使用免疫比浊法(四川迈克生物)检测，操作按说明书。

**1.5.4 血流动力学参数** 患者于安静状态下取平卧位，运用脑循环动力学检测仪(上海仁和医疗，型号CVA-LH3000)分析平均血流速度( $V_{mean}$ )和血流量( $Q_{mean}$ )、外周阻力( $R_v$ )。

### 1.6 不良反应观察

统计两组患者治疗过程中出现的不良反应(面部潮红、注射部位水肿、失眠等)。

### 1.7 统计学分析

使用统计软件SPSS 20.0处理数据，计数资料以百分比表示，运用 $\chi^2$ 检验；计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表

示，采取 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组患者基本痊愈8例，显著进步13例，进步18例，总有效率是76.5%；治疗组基本痊愈10例，显著进步15例，进步22例，总有效率是92.2%，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 两组血小板参数和NIHSS评分比较

治疗后，两组患者PLC值显著增加，但PAGT<sub>max</sub>值和NIHSS评分均较治疗前显著减少，同组治疗前后比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )；治疗后，治疗组患者PLC值高于对照组，PAGT<sub>max</sub>值和NIHSS评分低于治疗组，两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )，见表2。

### 2.3 两组FIB、D-D水平比较

治疗后，两组FIB、D-D水平均显著下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )；治疗后，治疗组FIB、D-D水平显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )，见表3。

### 2.4 两组脑血流动力学参数比较

治疗后，两组患者 $V_{mean}$ 和 $Q_{mean}$ 值较治疗前均显著增高， $R_v$ 值均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )；治疗后，治疗组患者 $V_{mean}$ 和 $Q_{mean}$ 值显著高于对照组， $R_v$ 值显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )，见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	51	8	13	18	11	1	76.5
治疗	51	10	15	22	4	0	92.2*

与对照组比较：\* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表2 两组血小板参数和NIHSS评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on platelet parameters and NIHSS scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	PLC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )		PAGT <sub>max</sub> /%		NIHSS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	195.28±30.73	210.47±35.88*	67.34±11.27	61.26±9.33*	14.08±2.96	5.74±1.42*
治疗	51	189.79±32.57	224.18±29.64* <sup>▲</sup>	65.28±10.06	57.34±7.34* <sup>▲</sup>	14.37±3.10	4.11±0.95* <sup>▲</sup>

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

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 FIB 和 D-D 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison on FIB and D-D between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	FIB/(g·L <sup>-1</sup> )		D-D/(mg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	7.58±2.19	4.47±1.20*	0.33±0.08	0.21±0.06*
治疗	51	7.72±2.06	3.56±0.83*▲	0.31±0.09	0.18±0.04*▲

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 两组脑血流动力学参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison on cerebral hemodynamic parameters between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	V <sub>mean</sub> /(cm·s <sup>-1</sup> )		Q <sub>mean</sub> /(mL·s <sup>-1</sup> )		R <sub>v</sub> /(kPa·s·m <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	13.25±2.73	15.01±3.18*	8.07±2.23	9.12±2.49*	114.20±23.87	101.69±19.25*
治疗	51	12.87±3.06	16.24±2.53*▲	8.30±2.16	10.03±1.82*▲	109.67±25.82	93.46±16.38*▲

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

### 2.5 两组不良反应比较

对照组有 1 例注射部位血肿, 2 例牙龈出血, 不良反应发生率是 5.9%; 治疗组发生 1 例面部潮红, 1 例注射部位血肿, 1 例牙龈出血, 1 例失眠, 不良反应发生率是 7.8%, 两组比较差异没有统计学意义。

### 3 讨论

我国住院急性脑梗死患者发病后 1、3 个月及 1 年的病死率分别为 2.3%~3.2%、9%~9.6%、14.4%~15.4%, 同时 3 个月、1 年的致死、残疾率依次为 33.4%~33.8%、34.5%~37.1%。本病的诊断要点包括急性起病、症状、体征持续大于 24 h 或影像学出现责任病灶、排除脑出血及非血管性病因、以局灶神经功能缺损为主等。静脉溶栓作为特异性治疗手段是目前恢复急性脑梗死患者血流的最主要措施, 常用药物包括尿激酶、重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 及替奈普酶<sup>[8]</sup>。现认为发病 4.5 h 内或 6 h 内是挽救半暗带组织的有效时间窗。早在我国“九五”攻关课题中就已证实急性脑梗死发病 6 h 内接受尿激酶静脉溶栓治疗是相对安全、有效的。尿激酶作为血栓溶解剂, 主要可通过诱导纤溶酶产生, 促进纤维蛋白凝块及 FIB、相关凝血因子等降解, 继而发挥溶栓作用; 此外本品还具有抑制血小板聚集、改善血流动力学状态、预防血栓形成等作用<sup>[9]</sup>。

神经保护是急性脑梗死特异性治疗的重要内容, 理论上缺血性脑卒中采用神经保护药物治疗有助于改善患者预后。研究显示采取尿激酶静脉溶栓

的急性脑梗死患者使用神经保护剂辅助治疗能改善患者早期神经功能, 提高溶栓疗效<sup>[10]</sup>。胞二磷胆碱为细胞膜稳定剂, 具有促进卵磷脂合成、增强脑干网状结构、改善脑血液循环、保护和修复受损神经元细胞膜、改善脑脂质代谢和能量代谢、拮抗脂质过氧化、促进神经递质合成及神经功能恢复等药理作用, 同时该核苷衍生物还能抑制血小板活性、催醒、降血脂、调节脑内递质或受体功能、改善微循环等作用, 是常用的神经保护药物<sup>[11]</sup>。NIHSS 是目前国际上评估脑卒中患者病情严重程度最常用的量表。中文版 NIHSS 的克朗巴哈系数是 0.796, 说明其内部一致性信度较高, 同时本量表中文版具有良好的结构效度及预测效度, 适用于脑根梗死患者神经功能缺损情况的评定<sup>[7]</sup>。本研究中治疗组治疗后总有效率 (92.2%) 较对照组 (76.5%) 显著增加, 而 NIHSS 评分则显著更低; 且两组药物不良反应发生率均较低, 都为轻微注射部位血肿、面部潮红、牙龈出血等症状。提示急性脑梗死采取胞二磷胆碱联合尿激酶治疗能够安全有效地降低患者神经功能缺损。

血小板异常活化与急性脑梗死的发病密切相关, 患者表现为血小板聚集功能增强 (PAGT<sub>max</sub> 值升高), 进而加速了血小板之间的黏附, 促进局部血栓形成, 导致血小板被大量消耗, PLC 值明显减少<sup>[12]</sup>。凝血-纤溶系统紊乱是急性脑梗死重要的病理变化, FIB 是一种由肝脏合成的糖蛋白, 不仅直接参与凝血, 还具有刺激血小板活化、增加血液黏滞性、

促进血栓形成等作用<sup>[13]</sup>。*D-D* 为纤维蛋白降解产物，能反映体内纤溶功能，其血浆水平上升，表明急性脑梗死患者体内有血栓形成及继发性纤溶活性亢进，且此标志物血浆水平升高与患者预后不良密切相关<sup>[14]</sup>。急性脑梗死患者脑部血管因粥样硬化、血栓等因素影响而造成脑血管功能异常，患者呈现为血流速度减慢、血流量不足， $R_v$  升高。 $V_{mean}$ 、 $Q_{mean}$  主要反映脑血流状况，而  $R_v$  可体现大脑小血管阻力变化<sup>[15]</sup>。本研究中治疗组治疗后  $PAGT_{max}$  值、 $R_v$  值及血浆 FIB、*D-D* 水平较对照组同期均显著更低，PLC 值和  $V_{mean}$ 、 $Q_{mean}$  值均显著更高；说明胞二磷胆碱联合尿激酶治疗急性脑梗死的效果确切。

综上所述，胞二磷胆碱联合尿激酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效，可有效抑制患者体内血小板活性，纠正凝血 - 纤溶系统紊乱，维持脑血流动力学稳定，减少神经功能缺损具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 吕 干. 急性脑梗死 102 例临床分析 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(33): 13-14.  
 [2] 邓 丽, 刘晓冬, 张拥波, 等. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(8): 825-829.  
 [3] 范 凌, 陈立锋. 尿激酶在心脑梗死中的应用 [J]. 张家口医学院学报, 2003, 20(6): 28.  
 [4] 倪秀石. 胞二磷胆碱治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 1990, 17(2): 72-74.  
 [5] 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.  
 [6] 全国第四届脑血管病学术会议. 卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.  
 [7] 侯东哲, 张 颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生院卒中量表的信度与效度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5): 372-374.  
 [8] 李娜娜, 丰宏林. 急性脑梗死患者静脉溶栓治疗及预后的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(16): 3221-3225.  
 [9] 范亚平. 尿激酶的生化性质、药理与临床应用及其体内过程 [J]. 医药工业, 1986, 17(9): 32-35.  
 [10] 周宏斌, 常丽英, 郭凡荣, 等. 超早期溶栓联合神经保护剂治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 卒中与神经疾病, 1999, 6(4): 213-215.  
 [11] 董孝慈, 施 谦, 石奇龙. 脑代谢激活剂—胞二磷胆碱的药理及临床 [J]. 新药与临床杂志, 1984, 3(2): 29-32.  
 [12] 但 刚, 江忠勇, 刘 媛, 等. 急性脑梗死血小板聚集及活化指标的变化及临床意义 [J]. 西南国防医药, 2015, 25(2): 124-126.  
 [13] 李 娜, 任长虹, 孙 菲, 等. 脑梗死急性期患者血浆纤维蛋白原和 *D*-二聚体及抗凝血酶III水平的变化 [J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(5): 268-272.  
 [14] 王 晶, 刘晶晶, 刘金凤, 等. 血浆 *D*-二聚体水平与急性脑梗死患者预后的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(2): 123-124.  
 [15] 张建斌, 张丽玲, 王素芳, 等. 急性脑梗死患者脑血管血流动力学改变及其临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(6): 664-665.