尿激酶联合低分子肝素对脑梗死患者氧化应激相关指标的影响

赵玉燕¹, 李世敬¹, 山媛^{2*}

1. 西安市杨凌示范区医院神经内科, 陕西 杨凌 712100

2. 陕西省人民医院神经内科, 陕西 西安 710068

摘要: **目的** 探讨尿激酶联合低分子肝素(LMWH)对脑梗死患者氧化应激相关指标的影响。**方法** 针对2015年1月—2018年1月在西安市杨凌示范区医院接受治疗的104例脑梗死患者进行回顾性分析,将采用LMWH治疗纳入对照组($n=52$),采用尿激酶联合LMWH治疗纳入观察组($n=52$),连续治疗7 d。比较两组疗效,氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、D-二聚体、氧化修饰低密度脂蛋白(Ox-LDL)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平等相关因子水平及不良反应情况。**结果** 观察组总有效率为90.38%,高于对照组的73.08%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组NT-proBNP、D-二聚体、Ox-LDL、GSH-Px水平均无统计学差异。两组治疗后NT-proBNP、D-二聚体水平均显著下降($P<0.05$);同时观察组治疗后NT-proBNP、D-二聚体水平显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组Ox-LDL水平显著下降($P<0.05$);且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组GSH-Px水平显著上升($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后均出现皮下瘀斑等不良反应,两组差异无统计学意义。**结论** 尿激酶联合LMWH临床疗效显著,可有效降低NT-proBNP、D-二聚体及Ox-LDL水平,提高患者GSH-Px水平。

关键词: 低分子肝素;尿激酶;脑梗死;氨基末端脑钠肽前体;D-二聚体;氧化修饰低密度脂蛋白;谷胱甘肽过氧化物酶

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)10-1855-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.021

Effect of LMWH combined with urokinase on ox-LDL and GSH-Px levels in patients with cerebral infarction

ZHAO Yuyan¹, LI Shijing¹, SHAN Yuan²

1. Department of Neurology, Yang Ling demonstration District Hospital, Yangling 712100, China

2. Department of Neurology, Shaanxi Provincial people's Hospital, Xi'an 710068, China

Abstract: Objective To investigate the effect of LMWH combined with urokinase on ox-LDL and GSH-Px levels in patients with cerebral infarction. **Methods** A retrospective analysis of 104 patients with cerebral infarction received treatment in our hospital from January 2015 to January 2018. LMWH was used in the control group, and LMWH combined with urokinase was used in the observation group. The curative effect and the level of related factors were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.38% higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of NT-proBNP, D-dimer in both groups decreased significantly ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). And the level of Ox-LDL in the two groups decreased significantly ($P < 0.05$), and the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The level of GSH-Px in the two groups increased significantly after treatment, and the level of GSH-Px in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The adverse reactions such as subcutaneous ecchymosis appeared in both groups after treatment, but there was no significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** LMWH combined with urokinase the he clinical curative effect is remarkable. It can effectively reduce the level of NT-proBNP, D-dimer and ox-ldl, and increasing the level of GSH-Px.

Key words: Low Molecular Heparin; urokinase; cerebral infarction; NT-proBNP; D-dimer; ox-LDL; GSH-Px

收稿日期: 2018-06-14

第一作者: 赵玉燕(1983—),女,汉族,大学本科,主治医师,研究方向为脑血管病、眩晕、癫痫。E-mail: zhaoyuyan_198311@163.com

*通信作者: 山媛(1984—),女,陕西人,汉族,硕士,主治医师,研究方向为脑血管病、癫痫。E-mail: slsdxw@163.com

脑梗死是脑卒中疾病之一,占脑卒中所有类型的80%以上,是一种致残率、致死率较高的疾病,常见的临床表现为突发性意识缺失、语言障碍、智力障碍;对人体生命健康造成极大威胁^[1-3]。研究表明,脑栓塞发病过程与炎症反应和氧化应激反应密切相关^[4-5]。氧化修饰低密度脂蛋白(Ox-LDL)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)是参与氧化应激反应的重要因子^[6-7]。在治疗急性或进展性脑梗死时,Ox-LDL、GSH-Px均发挥重要作用,本研究旨在分析尿激酶联合低分子肝素(LMWH)对脑梗死患者氧化应激相关指标水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年1月—2018年1月,在西安市杨凌示范区医院接受治疗的104例脑梗死患者病例资料进行回顾性分析,均经脑部CT等影像学检查,纳入标准:年龄48~76岁;GCS>8分;经诊断无脑出血,发病时间≤24 h。其中采用LMWH治疗为对照组($n=52$),采用尿激酶联合LMWH治疗为观察组($n=52$)。两组患者的临床资料具有可比性(表1)。

1.2 方法

两组患者均给予抗血小板凝集、电解质平衡,神经保护等常规治疗。

对照组给予低分子肝素钙注射液(国药准字H20020470,天津红日药业股份有限公司,规格6000 IU/mL;生产批号:1404011、1503251、1601211、1606161)0.4 mL,腹部皮下注射,2次/d,连续治疗7 d。

观察组在对照组的基础上给予尿激酶(国药准字H10920040;南京南大药业有限责任公司;规格10万U/支;生产批号:20150203、20160229、20170219、20170416)30万U,加5%葡萄糖注射液200 mL,静脉滴注1次/d,连续治疗7 d。

治疗期间,两组均给予脑梗死常规护理,密切关注患者各项生命指征,并给予不良反应患者对症治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准 采用美国国立卫生研究院

卒中量表(NIHSS)评估两组临床疗效。治愈:患者意识完全恢复,并且NIHSS评分下降≥90%;显效:患者的意识基本恢复,NIHSS评分下降>45%且<90%;有效:患者意识部分恢复,且NIHSS评分下降≥20%且≤45%;无效:患者临床症状无明显变化,甚至加重,且NIHSS评分下降<20%。

总有效率=(治愈+显效+有效)/例数

1.3.2 指标检测 观察并统计两组治疗后不良反应;采集两组患者治疗前后空腹静脉血5 mL,检测两组治疗前后氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、D-二聚体、Ox-LDL、GSH-Px水平。

1.4 数据分析

采用SPSS22.0软件,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料数据以%表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组的总有效率为90.38%,显著高于对照组的73.08%($P<0.05$),见表2。

2.2 两组治疗前后NT-proBNP、D-二聚体水平的变化

治疗前,两组NT-proBNP、D-二聚体水平无明显差异。与治疗前相比,两组治疗后NT-proBNP、D-二聚体水平均显著下降($P<0.05$);同时观察组治疗后NT-proBNP、D-二聚体水平显著低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗前后Ox-LDL、GSH-Px水平变化

治疗前,两组Ox-LDL、GSH-Px水平无明显差异。与治疗前相比,治疗后两组Ox-LDL水平显著下降($P<0.05$),且研究组显著低于对照组($P<0.05$);治疗后两组GSH-Px水平显著上升($P<0.05$),且研究组显著高于对照组($P<0.05$),见表4。

2.4 两组不良反应比较

两组治疗后观察组共出现5例不良反应,分别为恶心呕吐2例、皮下瘀斑2例、消化道出血1例,对照组出现7例不良反应,分别为恶心呕吐3例、皮下瘀斑2例、消化道出血1例,血尿1例,两组相比差异

表1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison on clinical data in two groups of patients

组别	n /例	性别(男/女)	年龄/岁	GCS评分	NIHSS评分
对照	52	33/19	57.53±8.21	10.23±2.39	25.06±4.25
观察	52	28/24	56.11±9.09	10.11±2.51	24.33±5.11

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	6	13	18	14	73.08
观察	52	13	15	12	5	90.38 [*]

与对照组比较: * $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group

表3 两组治疗前后NT-proBNP、D-二聚体水平的变化

Table 3 Changes of NT-proBNP, D-dimer levels before and after treatment in two groups

组别	n/例	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)		D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	472.08±77.16	330.26±51.09 [*]	417.54±61.09	349.24±43.57 [*]
观察	52	453.16±72.74	236.14±45.36 [#]	429.06±62.14	306.11±41.29 [#]

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 两组治疗前后Ox-LDL、GSH-Px水平变化

Table 4 Changes of Ox-LDL, GSH-Px levels before and after treatment in two groups

组别	n/例	Ox-LDL/(μg·L ⁻¹)		GSH-Px/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	772.26±47.66	610.26±49.29 [*]	27.03±6.39	34.24±9.21 [*]
观察	52	763.39±48.94	576.14±40.26 [#]	25.87±6.06	40.13±10.20 [#]

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

无统计学意义。

3 讨论

LMWH是一种临床常用的经典抗凝剂,在全球范围内脑血管疾病防治指南中被认为是预防短暂性脑缺血的有效药物^[8],同时尿激酶是人体自身组织的一类酶蛋白,是一种纤溶酶激活剂,参与机体纤维蛋白代谢过程,促进纤溶酶降解纤维蛋白凝块,降低凝血因子水平^[9-10]。大量研究表明,尿激酶可有效抑制溶栓后残留血栓的凝集作用,减少溶栓后在栓塞的现象。本研究以40例脑栓塞患者为研究对象,探讨LMWH联合尿激酶对脑梗死的临床疗效及安全性分析。

研究结果显示:观察组的总有效率高于对照组($P < 0.05$),表明LMWH联合尿激酶可有效提高临床疗效,同样何志聪等^[11]发现在急性脑梗死发病后6~12 h给予小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗可提高临床效果,改善患者神经功能。

近几年,大量研究表明脑血管疾病患者血浆NT-proBNP浓度升高,与脑卒中、冠心病等发生发

展密切相关,但具体作用机制不明^[12]。而D-二聚体是机体高凝状态和纤溶亢进的标志物,与患者脑卒中病情进展密切相关^[13-14]。在本研究中,与治疗前相比,两组治疗后NT-proBNP、D-二聚体水平明显下降($P < 0.05$);同时观察组治疗后NT-proBNP、D-二聚体水平显著低于对照组($P < 0.05$),表明LMWH联合尿激酶治疗后可有效降低患者血浆NT-proBNP、D-二聚体水平。同时两组治疗后均出现恶心呕吐、皮下瘀斑、消化道出血等不良反应,两组间差异无统计学意义。李润生^[15]发现尿激酶联合低分子肝素钙溶栓治疗急性脑梗死治疗有效率较高,预后较好,能够降低患者的致残率与致死率,与本研究结果相似。

临床研究表明Ox-LDL可激活巨噬细胞、平滑肌细胞等细胞的表面受体,导致机体内炎症反应,进一步加快病情进展。当机体收到炎症反应刺激引起氧化反应,机体将激活氧化应激反应以保护机体组织,GSH-Px是氧化应激反应重要指标之一,对保护患者脑组织,平衡机体氧化反应具有重要作用^[16-17]。在本研究中,治疗后两组Ox-LDL水平显著

下降($P<0.05$);且研究组显著低于对照组($P<0.05$),治疗后两组GSH-Px水平显著上升,且研究组显著高于对照组($P<0.05$),表明LMWH联合尿激酶可降低患者血清Ox-LDL水平,提高患者GSH-Px水平。

综上所述,LMWH联合尿激酶临床疗效显著,无严重不良反应,可有效降低NT-proBNP、D-二聚体及Ox-LDL水平,提高患者GSH-Px水平。

参考文献

- [1] 杜桂香.缺血性进展性脑卒中危险因素临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2015(3):11-13.
- [2] 鲁淑谨,王巧燕,牟英峰,等.NOTCH3基因rs1043996位点多态性与小动脉闭塞型卒中的相关性[J].脑与神经疾病杂志,2015(5):334-339.
- [3] 陆弘盈,谭适,覃重桥,等.经造影导管血管内注入尼莫地平治疗脑血管痉挛的疗效观察[J].华夏医学,2016,29(4):13-16.
- [4] 陈雪侠,陈峰,丛丽.降纤酶联合低分子肝素钠治疗进展型脑梗死的效果观察[J].中国现代药物应用,2007,1(11):43-44.
- [5] Zang Y, Hou J, Wang L Y. Therapeutic effect of tenecteplase on treatment of cerebral arterial thrombosis: a meta-analysis [J]. Eur Rev Med Pharmac Sci, 2016, 20(20): 4369.
- [6] 朱林,王治国,王树桢,等.低分子肝素钙联合氯吡格雷治疗进展性缺血性脑卒中的临床研究[J].广西医科大学学报,2016,33(2):280-282.
- [7] Gleichgerricht E, Lim M Y, Turan T N. Cerebral venous sinus thrombosis due to low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia [J]. Neurologist, 2017, 22(6): 241.
- [8] 李雪雁.低分子肝素钙联合血管通治疗进展性缺血性脑卒中116例临床观察[J].世界中医药,2016(b06):2057-2057.
- [9] 宋亦飞,朱丹,丛林,等.影响尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死预后因素的初步分析[J].现代生物医学进展,2016,16(19):3687-3691.
- [10] 李慧芳.银杏达莫中药制剂在急性脑梗死治疗中的药效评估[J].北方药学,2013(10):32-33.
- [11] 何志聪,范燕明,陈赟,等.急性脑梗死发病后6~12h应用小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗的临床效果研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(9):43-46.
- [12] 葛慧娟.重组人脑利钠肽对于急性心肌梗死后老年心力衰竭患者疗效及预后的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(3):602-604.
- [13] 杨广龙.麝香保心丸治疗高龄心肌梗死病人的效果分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(12):1382-1384.
- [14] 蔡德建,田玫玲,卢庆乐.D-二聚体、NT-proBNP及脂蛋白(a)在急性缺血性脑卒中患者的水平及临床意义[J].国际检验医学杂志,2016,37(18):2550-2552.
- [15] 李润生.尿激酶联合低分子肝素钙溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(8):159-160.
- [16] 云永利,陈萍,杨雷.静脉溶栓联合亚低温治疗对急性脑梗死患者氧化应激反应及对炎症因子TNF- α 、IL-1 β 的影响[J].贵州医药,2017,41(5):476-478.
- [17] 赵宏,汪立松,童巧文.阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能、炎症及氧化应激反应的影响[J].中华全科医学,2017,15(8):1345-1347.