

替罗非班对急性脑梗死患者炎症指标水平、神经功能及肌力的影响研究

白佳楠

(南阳医学高等专科学校第一附属医院神经内科 河南南阳 473000)

摘要:目的:探究替罗非班对急性脑梗死患者炎症指标水平、神经功能及肌力的影响。方法:选取 2017 年 1 月至 2019 年 5 月就诊于南阳医学高等专科学校第一附属医院的 60 例急性脑梗死患者,按入院单双号分为对照组和研究组,各 30 例。对照组行常规治疗,研究组在此基础上采用替罗非班治疗,两组均治疗 3 个月。比较两组治疗前后致炎因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]水平、神经功能[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估]及肌力[徒手肌力评定法(MMT)评估]。结果:研究组治疗 3 个月后 TNF- α [(21.25 $\pm$ 3.20) ng/L]、hs-CRP [(9.40 $\pm$ 2.15) mg/L]、IL-6 [(54.65 $\pm$ 6.82) ng/L]、IL-8 [(6.25 $\pm$ 2.14) ng/L] 水平和 NIHSS 评分[(9.20 $\pm$ 1.34)分]均分别低于对照组的[(30.25 $\pm$ 2.45) ng/L、(15.20 $\pm$ 3.32) mg/L、(78.57 $\pm$ 6.74) ng/L、(13.25 $\pm$ 3.24) ng/L、(13.26 $\pm$ 1.31)分],MMT 评分(57.50 $\pm$ 5.10)分高于对照组的(52.50 $\pm$ 4.35)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:替罗非班可有效降低急性脑梗死患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、IL-8 水平,改善神经功能及肌力,促进康复。

关键词:急性脑梗死;替罗非班;炎症因子;神经功能;肌力

中图分类号:R743.3

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.021

急性脑梗死是因脑部血供突然中断引发的脑血管疾病,该疾病起病突然,发病率较高,会导致患者出现眩晕、头痛、耳鸣等症状,若未及时治疗,还会引发昏迷、半身不遂等严重症状,危及患者生命^[1]。目前,临床治疗急性脑梗死多采用降脂、抗血小板聚集、溶栓等方法。其中阿司匹林、氯吡格雷等为常用的抗血小板聚集药物,可促进血液循环,阻碍血栓的生成,改善患者临床症状。但部分患者用药后疗效不佳,脑功能障碍仍较明显,不利于其预后^[2]。替罗非班为血小板表面糖蛋白(GP) II b/IIIa 受体拮抗剂,可减少血小板的活化程度,抑制血小板聚集^[3]。该药已被广泛用于急性心肌梗死的治疗,对急性脑梗死可能也有较好的效果。本研究探讨急性脑梗死患者采用替罗非班治疗的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 5 月就诊于南阳医学高等专科学校第一附属医院的 60 例急性脑梗死患者,按入院单双号分为对照组和研究组,各 30 例。对照组男 17 例,女 13 例;年龄 51~72 岁,平均(63.45 $\pm$ 2.19)岁;梗死部位:脑干 3 例,脑叶 15 例,基底节区 12 例;发病至入院时间

1~6 h,平均(3.26 $\pm$ 0.13) h;合并病:高血压 6 例,糖尿病 4 例。研究组男 16 例,女 14 例;年龄 50~72 岁,平均(63.28 $\pm$ 2.17)岁;梗死部位:脑干 2 例,脑叶 17 例,基底节区 11 例;发病至入院时间 1~7 h,平均(3.29 $\pm$ 0.15) h;合并病:高血压 7 例,糖尿病 3 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦理批号:2022-xxgnk003)。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[4] 中急性脑梗死诊断标准;经头颅 CT 及 MRI 确诊;首次发作;签署知情同意书;依从性好,可配合完成本研究。(2)排除标准:颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤者;凝血功能障碍者;严重心肝肾功能障碍者;大面积脑梗死者;严重出血性脑血管疾病者;精神障碍者;无法耐受本研究药物治疗者;既往存在急性心包炎史、分割性支肺瘤史者;入院前接受手术、介入治疗、中药治疗等其他相关治疗者。(3)剔除标准:治疗时间 <3 个月者;治疗期间疾病恶化,需立即进行手术或介入治疗者;失访者;治疗期间因其他原因病死者;治疗途中自愿或家属要求放弃治疗患者。

1.3 治疗方法 对照组行常规治疗：给予患者吸氧，合并高血压者给予一定降压药物控制血压水平，合并糖尿病者进行降糖治疗。同时口服阿司匹林肠溶片(国药准字 J20130078)，100 mg/ 次，1 次 /d；口服硫酸氢氯吡格雷片(国药准字 J20080090)，75 mg/ 次，1 次 /d；口服阿托伐他汀钙片（国药准字 H20051407），20 mg/ 次，1 次 /d。疗程为 3 个月。研究组在对照组基础上采用盐酸替罗非班氯化钠注射液（国药准字 H20041165）治疗。起始剂量为 10 μg/kg，在 3 min 内静脉推注完毕，再以 0.15 μg/（kg•min）的速率静脉滴注 36 h。然后改为口服阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片、阿托伐他汀钙片，方法同对照组，疗程为 3 个月。

1.4 观察指标 (1)炎症指标水平：抽取两组治疗前、治疗 3 个月的晨起空腹静脉血 5 ml，采用 3 000 r/min 速度离心 15 min，离心半径 10 cm，取上层血清检测。肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α)、白细胞介素(Interleukin，IL)-6、IL-8 以酶联免疫吸附法检测，试剂盒购自北京晶美生物医学有限公司。超敏 C 反应蛋白(Hypersensitive C-reactive Protein，hs-CRP)以免疫发光法检测，试剂盒厂家为基蛋生物科技股份有限公司，均按说明书检测。(2)神经功能：治疗前、治疗 3 个月后，采用美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale，NIHSS）^[9]进行评估，该量表共 11 个维度，总分 42 分，得分越低则神经功能越好。该量表 Cronbach's α 为 0.865。(3)肌力：治疗前、治疗 3 个月，采用徒手肌力评定法（Manual Muscle Testing，MMT）评估，将 1~5 级肌力对应分值 0~100 分，1 级正常，100 分；2 级轻度无力，75 分；3 级中度无力，50

分；4 级重度无力，25 分；5 级无法完成对应动作，0 分。检测患者的臀大肌、股四头肌、髂腰肌、腓绳肌，取平均值，得分越高则肌力越好。

1.5 统计学方法 采用 SPSS25.0 软件处理数据。计数资料用%表示，采用 χ² 检验；全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验，符合正态分布以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间用独立样本 *t* 检验，组内用配对样本 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组神经功能及肌力对比 治疗前，两组 NIHSS 及 MMT 评分比较，差异无统计学意义 (*P*>0.05)；治疗 3 个月后，两组 NIHSS 及 MMT 评分均较治疗前有改善，且研究组 NIHSS 评分低于对照组，MMT 评分高于对照组，差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组 NIHSS 及 MMT 评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)				
时间	组别	<i>n</i>	NIHSS 评分	MMT 评分
治疗前	对照组	30	17.25± 1.26	44.58± 4.32
	研究组	30	17.23± 1.22	44.56± 4.33
	<i>t</i>		0.063	0.018
	<i>P</i>		0.950	0.986
治疗 3 个月后	对照组	30	13.26± 1.31*	52.50± 4.35*
	研究组	30	9.20± 1.34*	57.50± 5.10*
	<i>t</i>		11.867	4.086
	<i>P</i>		0.000	0.000

注：与同组治疗前对比，**P*<0.05。

2.2 两组致炎因子水平对比 治疗前，两组 TNF-α、hs-CRP、IL-6、IL-8 水平比较，差异无统计学意义 (*P*>0.05)；治疗 3 个月后，两组 TNF-α、hs-CRP、IL-6、IL-8 水平均低于治疗前，且研究组各致炎因子均低于对照组，差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组致炎因子水平对比($\bar{x} \pm s$)						
时间	组别	<i>n</i>	TNF-α (ng/L)	hs-CR (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
治疗前	对照组	30	41.58± 5.34	23.57± 4.85	112.54± 8.42	20.48± 5.75
	研究组	30	41.55± 5.29	23.58± 4.70	114.25± 6.43	20.47± 5.63
	<i>t</i>		0.022	0.008	0.884	0.007
	<i>P</i>		0.983	0.994	0.380	0.995
治疗 3 个月后	对照组	30	30.25± 2.45*	15.20± 3.32*	78.57± 6.74*	13.25± 3.24*
	研究组	30	21.25± 3.20*	9.40± 2.15*	54.65± 6.82*	6.25± 2.14*
	<i>t</i>		12.231	8.032	13.664	9.874
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

注：与同组治疗前对比，**P*<0.05。

3 讨论

急性脑梗死的发病主要与脑血栓形成有关,脑血管粥样硬化、内皮细胞的损伤均会引发该病的发生,对患者生命安全造成严重威胁。抗血小板聚集是抑制血栓生成、治疗急性脑梗死的重要方式^[6]。阿司匹林、氯吡格雷等为抗血小板聚集的基础药物,其中阿司匹林可以促进血小板环氧化酶乙酰化,抑制血栓烷 A₂ 的生成,进而抵抗血小板聚集^[7]。氯吡格雷可结合二磷酸腺苷(ADP)受体,抑制血小板活性,减少 ADP 释放以及 ADP 介导的 GP II b/IIIa 复合物的活化,阻碍血栓形成^[8-9]。但患者长期服用阿司匹林、氯吡格雷疗效不佳,容易产生血小板抵抗,引发消化道出血,不利于患者康复。因此,寻求新型的抗血小板药物十分必要。替罗非班也能抑制血小板聚集,已被广泛用于心肌梗死、心绞痛等患者的治疗,推测其对急性脑梗死也有一定的效果。

TNF-α 是巨噬细胞及单核细胞产生的促炎细胞因子,在炎症的发生、发展中有重要作用。hs-CRP 是急性时相蛋白,当机体损伤或受到微生物入侵时会异常升高,可反映炎症反应程度。IL-6、IL-8 是机体重要的炎症细胞因子,可参与炎症反应的发生与发展。四者水平上升可反映急性脑梗死患者的炎症反应激活程度,并能破坏神经鞘膜组织,影响机体神经功能。本研究结果显示,研究组治疗后 TNF-α、hs-CRP、IL-6、IL-8 水平和 NIHSS 评分均低于对照组,MMT 评分高于对照组,说明替罗非班可有效降低急性脑梗死患者的血清 TNF-α、hs-CRP、IL-6、IL-8 水平,改善患者的神经功能与肌力。分析原因在于,GP II b/IIIa 受体结合 VW 因子或纤维蛋白原是血小板凝聚的主要途径,会促进急性脑梗死的发生。替罗非班属于高效选择性的非肽 GP II b/IIIa 受体拮抗剂,可阻碍该受体与纤维蛋白原的结合,阻断血小板聚集的最后通路,从而在短期内快速抵抗血小板聚集,减少血栓发生率^[10]。其次,替罗非班还能阻止血小板释放氧自由基、血栓素 A₂ 和血清素,抑制血管收缩,促使冠脉血管保持舒张反应,从而提高罪犯血管前向血流量,改善局部脑组织细胞缺血性损伤程度,进而促进患者神经功能恢复,提高神经系统对肌肉组织的支配能力,促进患者肌力恢复^[11]。此外,

替罗非班可减轻患者的脑组织缺氧缺血性损伤程度,减轻血小板聚集程度,抑制血小板膜上可溶性 CD40 配体的释放,并能抑制血小板激活过程中 hs-CRP、IL-6 等致炎因子的释放,减轻炎症所致的易损斑块破裂,改善患者脑组织血液循环,增加脑组织血液供应,减轻神经组织损伤程度,改善患者神经功能^[10,12]。将替罗非班与阿司匹林、氯吡格雷联合用于急性脑梗死患者治疗中,可通过不同机制发挥协同作用,相辅相成,在一定程度上减轻机体炎症反应程度,促进患者神经功能改善,促进肌力恢复。

综上所述,替罗非班可有效降低急性脑梗死患者血清 TNF-α、hs-CRP、IL-6、IL-8 水平,改善患者神经功能与肌力,促进康复。但本研究也存在一定局限性,如本研究为单中心研究,且未比较替罗非班不同给药剂量及给药方式对急性脑梗死患者炎症指标、神经功能及肌力的影响,今后还需纳入多中心样本,分析替罗非班不同给药方式及剂量对急性脑梗死患者的治疗效果。

参考文献

[1]Song TJ,Chang Y,Chun MY,et al.High dietary glycemic load is associated with poor functional outcome in patients with acute cerebral infarction[J].J Clin Neurol,2018,14(2):165-173.
[2]龙章玲,胡晓.阿司匹林和氯吡格雷在急性脑梗死中的应用进展[J].中国医药,2019,14(8):1262-1265.
[3]洪春永,李清金,曾友福,等.替罗非班联合机械取栓治疗脑梗死合并颅内血管狭窄的疗效观察[J].神经损伤与功能重建,2019,14(9):472-473,476.
[4]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,2018,51(9):666-682.
[5]冯真,刘鹏.阿司匹林联合氯吡格雷对急性脑梗死患者血小板活化及神经功能的影响[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(6):803-804,807.
[6]郝静,赵娜,孔孟丹,等.替罗非班治疗进展性缺血性卒中的疗效和安全性观察[J].解放军医学院学报,2017,38(5):409-413.
[7]谢静,叶明,刘东亮,等.氯吡格雷联合拜阿司匹林对老年急性脑梗死病人疗效及对细胞炎症因子、凝血功能的影响[J].蚌埠医学院学报,2019,44(8):1009-1011.
[8]王挺刚,桂树华,狄美琪,等.阿司匹林、氯吡格雷联合疏通注射液治疗急性脑梗死的临床效果及对血液流变学的影响[J].临床误诊误治,2019,32(1):54-57.
[9]李黎黎.阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床效果观察[J].山西医药杂志,2019,48(10):1205-1207.
[10]刘玲,陶瑞明,杨亚东,等.替罗非班治疗急性脑梗死患者的疗效及对炎症因子的影响[J].心脑血管病防治,2018,18(1):39-41.
[11]Kim SH,Kim TG,Kong MH.Intra-arterial and intravenous tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular coil embolization of cerebral aneurysm [J].J Korean Neurosurg Soc,2017,60(5):518-526.
[12]尹帅领.替罗非班对急性进展性脑梗死的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21(21):2373-2377.

(收稿日期: 2021-10-28)