

## 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清炎性因子水平、血液流变学的影响研究

朝 浩, 尹晓新, 刘煜敏

**【摘要】 目的** 探究尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清炎性因子、血液流变学的影响。**方法** 选取 2013 年 4 月—2015 年 4 月武汉市汉阳医院收治的急性脑梗死患者 106 例, 随机分为治疗组和对照组, 各 53 例。对照组患者给予基础治疗, 治疗组患者在基础治疗基础上给予注射用尤瑞克林; 两组患者均治疗 14 d。比较两组患者临床疗效, 治疗前后日常生活能力评定量表 (ADL) 评分、神经功能缺损程度评分、血清炎性因子 [超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] 及 N 末端 B 型钠尿肽前体 (NT-proBNP) 水平、血液流变学指标 (血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度), 观察两组患者不良反应发生情况。**结果** 治疗组患者临床疗效优于对照组 ( $u = 2.932$ ,  $P = 0.003$ )。治疗前两组患者 ADL 评分和神经功能缺损程度评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后治疗组患者 ADL 评分高于对照组, 神经功能缺损程度评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前两组患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、NT-proBNP 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后治疗组患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、NT-proBNP 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前两组患者血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后治疗组患者血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者均未发生明显不良反应。**结论** 尤瑞克林治疗急性脑梗死患者的临床疗效确切, 能有效改善其日常生活能力、神经功能及血液流变学指标, 降低血清炎性因子及 NT-proBNP 水平。

**【关键词】** 脑梗死; 尤瑞克林; 治疗结果; 炎症趋化因子类; 血液流变学

**【中图分类号】** R 743.33 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.01.007

朝浩, 尹晓新, 刘煜敏. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清炎性因子水平、血液流变学的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (1): 25-28. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

Chao H, Yin XX, Liu YM. Clinical effect of urinary kallid on acute cerebral infarction and the impact on serum inflammatory cytokines levels and hemorheology [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (1): 25-28.

**Clinical Effect of Urinary kallid on Acute Cerebral Infarction and the Impact on Serum Inflammatory Cytokines Levels and Hemorheology** CHAO Hao, YIN Xiao-xin, LIU Yu-min. The First Department of Neurology, Hanyang Hospital of Wuhan, Wuhan 430050, China

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical effect of urinary kallid on acute cerebral infarction, to investigate the impact on serum inflammatory cytokines levels and hemorheology. **Methods** A total of 106 patients with acute cerebral infarction were selected in Hanyang Hospital of Wuhan from April 2013 to April 2015, and they were randomly divided into control group and treatment group, each of 53 cases. Patients of control group received basic treatment, while patients of treatment group received extra urinary kallid injection; both groups treated for 14 days. Clinical effect, ADL score, neural function defect score, serum levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$  and NT-proBNP, hemodynamic index (including plasma viscosity, haematocrit and whole high-shear blood viscosity) before and after treatment were compared, and the incidence of adverse reactions was observed. **Results** The clinical effect of treatment group was statistically significantly better than that of control group ( $u = 2.932$ ,  $P = 0.003$ ). No statistically significant differences of ADL score or neural function defect score was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ); after treatment, ADL score of treatment group was statistically significantly higher than that of control group, while neural function defect score of treatment group was statistically significantly lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of serum level of hs-CRP, TNF- $\alpha$  or NT-proBNP was found between the two

作者单位: 430050 湖北省武汉市汉阳医院神经内一科 (朝浩, 尹晓新); 武汉大学中南医院神经内科 (刘煜敏)

通信作者: 尹晓新, 430050 湖北省武汉市汉阳医院神经内一科; E-mail: 4953317@qq.com

groups before treatment ( $P > 0.05$ ), while serum levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$  and NT-proBNP of treatment group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of plasma viscosity, haematocrit or whole high - shear blood viscosity was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), while plasma viscosity, haematocrit and whole high - shear blood viscosity of treatment were statistically significantly lower than those of control group after treatment ( $P < 0.05$ ). No one of the two group occurred any obvious adverse reactions during treatment. **Conclusion** Urinary kallid has certain clinical effect in treating acute cerebral infarction, can effectively improve the ability of daily living, neural function and hemodynamic index, reduce the serum levels of inflammatory cytokines and NT-proBNP.

**【Key words】** Brain infarction; Urokinase; Treatment outcome; Chemokines; Hemorheology

急性脑梗死是一种常见的神经内科疾病,且随着我国人口老龄化进程的不断加剧,急性脑梗死发病率呈不断上升趋势<sup>[1-2]</sup>。急性脑梗死病情复杂,易导致患者言语不清以及肌力进行性下降,严重者可能会出现意识障碍等,严重威胁患者的生命安全<sup>[3]</sup>。因此,采用积极正确的药物治疗对急性脑梗死患者尤为重要<sup>[4-5]</sup>。尤瑞克林是由男性尿液中提取出的一种糖蛋白制品,治疗脑卒中疗效良好,且安全性较高。本研究旨在探究尤瑞克林治疗急性脑梗死患者的临床疗效及对血清炎症因子、血液流变学的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)符合第四次全国脑血管病学术会议制定的急性脑梗死诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)经颅脑CT或MRI确诊;(3)发病至就诊时间 $< 48$  h;(4)患者签署知情同意书。排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)脑出血及伴明显低密度改变者;(3)过敏体质者;(4)伴有造血系统或肝、肾功能严重异常者。

**1.2 一般资料** 选取2013年4月—2015年4月武汉市汉阳医院收治的急性脑梗死患者106例,其中男75例,女31例;年龄40~79岁,平均年龄( $59.8 \pm 9.4$ )岁;病程1~48 h,平均病程( $25.2 \pm 4.4$ ) h。将所有患者随机分为治疗组和对照组,各53例。两组患者性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见表1),具有可比性。本研究经武汉市汉阳医院伦理委员会批准。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , h)
对照组	53	36/17	$60.7 \pm 9.0$	$25.7 \pm 4.6$
治疗组	53	39/14	$59.2 \pm 10.0$	$24.7 \pm 4.2$
$t(\chi^2)$ 值		0.410 <sup>a</sup>	0.772	1.116
P值		$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$

注:<sup>a</sup>为 $\chi^2$ 值

**1.3 治疗方法** 对照组患者给予基础治疗,包括降脂、抗凝、抗血小板、改善脑循环等,颅内压升高、脑水肿者给予脱水降颅压治疗。治疗组患者在对照组基础上联合注射用尤瑞克林(生产厂家:广东天普生化医药股份有限公司;批准文号:国药准字H20052065)治疗,尤瑞克林0.15 PNA单位加入0.9%氯化钠溶液100 ml中静脉滴注,1次/d。两组患者均治疗14 d。

**1.4 观察指标** 分别于治疗前后采集患者外周静脉血3 ml,离心分离血清, $-20$  °C下保存待测,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定超敏C反应蛋白(hypersensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor -  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ );采用北京LBY-6NC普利生全自动血液流变学检测仪测定血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度;采用胶体金法检测N末端B型钠尿肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP);操作过程均严格按照试剂盒说明书进行。

比较两组患者临床疗效及不良反应发生情况,治疗前后日常生活能力评定量表(activities of daily living, ADL)评分、神经功能缺损程度评分、血清炎症因子(hs-CRP、TNF- $\alpha$ )、NT-proBNP水平、血液流变学指标(血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度)。

**1.5 临床疗效评价标准**<sup>[7]</sup> 治愈:神经功能缺损程度评分降低 $\geq 90\%$ ,病残程度为0级;显效:神经功能缺损程度评分降低50%~89%,病残程度为1~3级;好转:神经功能缺损程度评分降低25%~49%;无效:神经功能缺损程度评分 $< 25\%$ ,病情恶化或死亡。

**1.6 统计学方法** 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 治疗组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $u = 2.932$ ,  $P = 0.003$ ,见表2)。

**2.2 两组患者治疗前后ADL评分和神经功能缺损程度评分比较** 治疗前两组患者ADL评分和神经功能缺损

程度评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后治疗组患者 ADL 评分高于对照组, 神经功能缺损程度评分低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 3)。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	治愈	显效	好转	无效
对照组	53	4 (7.6)	13 (24.5)	20 (37.7)	16 (30.2)
治疗组	53	8 (15.1)	22 (41.5)	16 (30.2)	7 (13.2)

表 3 两组患者治疗前后 ADL 评分和神经功能缺损程度评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 3 Comparison of ADL score and neural function defect score between the two groups before and after treatment

组别	例数	ADL 评分		神经功能缺损程度评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	13.92 ± 4.52	45.19 ± 9.13 <sup>a</sup>	11.91 ± 3.28	7.41 ± 1.92 <sup>a</sup>
治疗组	53	13.27 ± 4.24	57.19 ± 10.35 <sup>a</sup>	11.39 ± 3.32	5.36 ± 1.45 <sup>a</sup>
t 值		0.763	6.329	0.811	6.203
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: ADL = 日常生活能力评定量表; 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子及 NT-proBNP 水平比较 治疗前两组患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、NT-proBNP 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后治疗组患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、NT-proBNP 水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子及 NT-proBNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum levels of inflammatory cytokines and NT-proBNP between the two groups before and after treatment

组别	例数	hs-CRP (mg/L)		TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)		NT-proBNP (pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	16.9 ± 4.6	15.6 ± 4.1	16.7 ± 4.5	15.7 ± 4.4	371.9 ± 72.7	357.6 ± 71.9
治疗组	53	17.4 ± 4.4	9.4 ± 2.3 <sup>a</sup>	17.6 ± 5.0	8.9 ± 2.5 <sup>a</sup>	365.5 ± 69.7	179.5 ± 39.4 <sup>a</sup>
t 值		0.545	9.477	0.968	9.886	0.463	15.830
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: hs-CRP = 超敏 C 反应蛋白, TNF- $\alpha$  = 肿瘤坏死因子  $\alpha$ , NT-proBNP = N 末端 B 型钠尿肽前体; 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 治疗前两组患者血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后治疗组患者血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 5)。

表 5 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of hemodynamic index between the two groups before and after treatment

组别	例数	血浆黏度 (mPa·s)		血细胞比容 (%)		全血高切黏度 (mPa·s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	1.93 ± 0.28	1.87 ± 0.25	0.50 ± 0.14	0.47 ± 0.13	5.59 ± 1.05	5.43 ± 1.13
治疗组	53	1.97 ± 0.24	1.59 ± 0.13 <sup>a</sup>	0.54 ± 0.12	0.35 ± 0.10 <sup>a</sup>	5.47 ± 1.17	4.28 ± 0.92 <sup>a</sup>
t 值		0.790	7.234	1.579	5.326	0.556	5.745
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.5 不良反应 两组患者治疗期间均未发生明显不良反应。

### 3 讨论

急性脑梗死是一种常见的脑血管疾病, 其发病率和病死率均较高<sup>[8]</sup>。急性脑梗死主要是由动脉供血不足导致的脑组织缺血性损害, 病理学研究发现, 脑梗死病灶由周围缺血半暗带及中心坏死区组成, 其中中心坏死区脑细胞严重缺血且功能完全丧失, 缺血半暗带仍有侧支循环与尚存活神经元, 但目前对于急性脑梗死的确切发病机制尚未完全明确。

尤瑞克林是一种丝氨酸蛋白水解酶, 又为组织型激肽原酶, 能直接作用于激肽原酶而产生具有血管活性作用的激肽<sup>[9]</sup>。而激肽可与相关受体结合进而激活前列腺素-环磷酸腺苷及一氧化氮-环磷酸腺苷等信号通路, 触发广泛性生物效应, 通过多种途径使脑组织循环异常状态下的脑血管储备改善, 进一步保护缺血脑组织<sup>[10]</sup>。尤瑞克林注射液是由健康男性尿液中提取出的糖蛋白精制而成, 因此不存在人体抗原性, 能在血浆中水解激肽原, 释放具有血管活性作用的激肽, 与  $\beta_1$  激肽受体相互结合并激活多种信号通路, 从而发挥血管舒缩调节作用, 改善脑组织代谢、缺血、缺氧等<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 治疗组患者临床疗效优于对照组, 表明尤瑞克林治疗脑梗死的临床疗效确切。治疗前两组患者 ADL 评分和神经功能缺损程度评分间无差异, 治疗后治疗组患者 ADL 评分高于对照组, 神经功能缺损程度评分低于对照组; 提示尤瑞克林可有效提高脑梗死患者的日常生活能力, 改善神经功能缺损情况。

有临床研究显示, 炎症因子与脑梗死的发生发展及预后关系密切<sup>[12]</sup>。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种急性时相蛋白, 机体受到感染或组织损伤时其含量急剧上升。TNF- $\alpha$  是一种由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子<sup>[13]</sup>。臧志忠等<sup>[14]</sup>研究结果显示, 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平明显高于正常健康组, 且治疗后 1 周与正常健康组间无差异。本研究结果显示, 治疗前两组患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、NT-proBNP 水平间无差异, 治疗后治疗组血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、NT-proBNP 水平均低于对照组; 表明尤瑞克林

可有效降低急性脑梗死患者血清炎性因子及NT-proBNP水平,与上述研究结果相符。

有临床研究显示,血小板聚集、血液黏稠度增加、脑动脉粥样硬化以及脑血管病理学改变均会导致脑组织能量代谢障碍、缺氧及血液灌注不足,从而促进血栓的形成,最终导致急性脑梗死的发生<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,治疗前两组患者血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度间无差异,治疗后治疗组患者血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度均低于对照组;表明尤瑞克林能有效降低急性脑梗死患者的血浆黏度、血细胞比容、全血高切黏度,改善脑组织血流,从而改善患者预后。两组患者均未发生明显不良反应,但因本研究样本量较小,疗程较短,所得结论可能存在一定偏倚,因此有待进一步研究证实。

综上所述,尤瑞克林治疗急性脑梗死患者的临床疗效确切,能有效改善患者的日常生活能力、神经功能及血液流变学指标,降低血清炎性因子及NT-proBNP水平,值得临床借鉴。

作者贡献:朝浩进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;尹晓新进行实验实施、评估、资料收集;刘煜敏进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] Nomura T, Kusaba T, Kodama N, et al. Clinical characteristics of silent myocardial ischemia diagnosed with adenosine stress 99mTc - tetrofosmin myocardial scintigraphy in Japanese patients with acute cerebral infarction [J]. *Heart Vessels*, 2013, 28 (1): 27 - 33.

[2] 徐永红,周红霞.依达拉奉治疗急性脑梗死临床分析[J].*河北医药*, 2012, 34 (12): 1854 - 1855.

[3] 肖文,李仓霞,薛海龙,等.急性脑梗死患者血清纤维蛋白原、D - 二聚体与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J].*中华神经*

医学杂志, 2012, 11 (3): 266 - 268.

[4] 姚恺, 郭军锋, 杨晓波, 等. 神经保护剂治疗急性脑梗死患者的疗效及安全性 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32 (19): 4137 - 4139.

[5] 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.

[6] 中华医学会全国第四次脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *临床荟萃*, 1988, 29 (8): 367 - 368.

[7] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评分标准 (1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29 (6): 381 - 382.

[8] Tamarelle S, Achour H, Amirian J, et al. Left ventricular unloading before reperfusion reduces endothelin - 1 release and calcium overload in porcine myocardial infarction [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136 (2): 343 - 351.

[9] 王亮, 张扬, 董强, 等. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36 (10): 627 - 629.

[10] 韦朝霞, 祁风, 刘祖佑, 等. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性 [J]. *山东医药*, 2013, 53 (5): 79 - 80.

[11] 孔德权. 尤瑞克林治疗急性脑梗死 90 例 [J]. *中国药业*, 2012, 21 (17): 92 - 93.

[12] 沈建成. 急性脑梗死患者血清 D - 二聚体水平和高敏 C - 反应蛋白水平检测的临床意义 [J]. *检验医学*, 2011, 26 (3): 202 - 203.

[13] 袁祥印. ACI 患者血清hs-CRP、IL-6、IL-8、TNF-α水平检测及分析 [J]. *山东医药*, 2011, 51 (3): 83 - 84.

[14] 臧志忠, 潘生英, 徐树平, 等. 急性脑梗死患者治疗前后血清 Hcy 和hs-CRP检测的临床意义 [J]. *放射免疫学杂志*, 2007, 20 (5): 458 - 460.

[15] 李道佩, 宋志彬. 甘油果糖滴速对急性脑梗死患者血液流变学的影响 [J]. *中国药房*, 2010, 21 (4): 354 - 356.

(收稿日期: 2015 - 09 - 23; 修回日期: 2016 - 01 - 10)  
(本文编辑: 毛亚敏)

(上接第 19 页)

[15] Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, et al. No - reflow: again prevention is better than treatment [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (20): 2449 - 2455.

[16] Ahn SG, Choi HH, Lee JH, et al. The impact of initial and residual thrombus burden on the no - reflow phenomenon in patients with ST - segment elevation myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26 (3): 245 - 253.

[17] Boghdady A, Elbadry MI. Comparison of Successful Myocardial Reperfusion and Adverse Events in Patients With ST - Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Rescue Percutaneous Coronary Intervention After Failed Fibrinolytic Therapy With Versus Without Manual Coronary Thrombus Aspiration [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 26 (3): 245 - 253.

[18] Zhou SS, Tian F, Chen YD, et al. Combination therapy reduces the incidence of no - reflow after primary per - cutaneous coronary intervention in patients with ST - segment elevation acute myocardial infarction [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12 (2): 135 - 142.

[19] Toth PP, McCullough PA, Wegner MS, et al. Lipoprotein - associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8 (3): 425 - 438.

[20] Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein - associated phospholipase A (2), platelet - activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 150 (2): 413 - 419.

[21] Maiolino G, Pedon L, Cesari M, et al. Lipoprotein - associated phospholipase A2 activity predicts cardiovascular events in high risk coronary artery disease patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10): e48171.

[22] Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, et al. High lipoprotein - associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients [J]. *Clin Chem*, 2006, 52 (7): 1331 - 1338.

(收稿日期: 2015 - 10 - 23; 修回日期: 2016 - 01 - 14)  
(本文编辑: 谢武英)