

# 阿替普酶联合丁苯酞治疗老年急性脑梗死患者血清 Fibulin-5、NO、S100B 表达影响

Effect of alteplase combined with butylphthalide on the expression of serum Fibulin-5, NO and S100B in elderly patients with acute cerebral infarction

全 力 Quan li

(桂林市人民医院 神经内科 541002)

(Department of Neurology, Guilin People's Hospital 541002)

**【摘 要】**目的: 探讨阿替普酶联合丁苯酞治疗老年急性脑梗死 (ACI) 患者血清 Fibulin-5、NO、S100B 表达影响。方法: 选择 2020 年 6 月~2022 年 6 月于我院接受治疗的 ACI 患者共 138 例。依据治疗方法的不同, 将患者分为联合组与对照组, 联合组接受阿替普酶联合丁苯酞治疗, 对照组给予单纯阿替普酶治疗。比较两组疗效以及血清衰老关键蛋白抗原-5 (Fibulin-5)、一氧化氮 (NO) 以及 S100B 蛋白表达水平。结果: 联合组总有效率 92.75% 高于对照组总有效率 81.16%, ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 NO 水平逐步升高, Fibulin-5、S100B 水平逐步降低。在治疗后 7d 与治疗 14d 时, 联合组 NO 水平高于对照组, Fibulin-5、S100B 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论: 阿替普酶联合丁苯酞能够下调 ACI 患者 Fibulin-5、NO 以及 S100B 水平, 疗效满意。

**【Abstract】** Objective: To investigate the effect of alteplase combined with butylphthalide on the expression of serum Fibulin-5, NO and S100B in elderly patients with acute cerebral infarction (ACI). Methods: 138 patients with ACI who were treated in our hospital from June 2020 to June 22 were selected. According to the different treatment methods, the patients were divided into the combination group and the control group. The combination group was treated with alteplase and butylphthalide, while the control group was treated with alteplase alone. The therapeutic effect and the expression level of serum key aging protein antigen-5 (Fibulin-5), nitric oxide (NO) and S100B protein were compared between the two groups. Results: The total effective rate of the combined group was 92.75% higher than that of the control group (81.16%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the level of NO in the two groups increased gradually, and the levels of Fibulin-5 and S100B decreased gradually. At 7 days and 14 days after treatment, the level of NO in the combined group was higher than that in the control group, and the levels of Fibulin-5 and S100B were lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Alteplase combined with butylphthalide can down-regulate the levels of fibulin-5, NO and S100B in patients with ACI, and the curative effect is satisfactory.

**【关键词】** 阿替普酶; 丁苯酞; 急性脑梗死; 血清衰老关键蛋白抗原-5; 一氧化氮; S100B

**【Key words】** Alteplase; Butyl phthalide; Acute cerebral infarction; Serum aging key protein antigen-5; Nitric oxide; S100B

急性脑梗死 (ACI) 严重影响着中老年群体的生命健康安全。临床流行病学统计显示, 脑梗死发病占整个脑血管病患者群体的 70% 左右, 男女比例均等, 且目前发病年龄逐渐出现年轻化趋势<sup>[1]</sup>。临床对于 ACI 的药物治疗方案以溶栓、扩张血管等为主, 代表药物如阿司匹林肠溶片、氯吡格雷等, 治疗后患者血管闭塞状态可得到缓解, 脑血管再灌注逐渐恢复<sup>[2]</sup>。Fibulin-5 作为一种细胞外基质蛋白, 其在人体血管内起到了增强内皮细胞以及基底膜黏附性的作用, 近年来逐渐进入 ACI 研究者的视线中; NO 是一种血管舒张剂, 在 ACI 患者中往往存在下降现象; S100B 蛋白作为一种神经细胞毒性蛋白, 也有研究认为其参与了患者神经损伤过程。本研究

利用阿替普酶联合丁苯酞对 ACI 进行治疗, 而患者在上述 3 种指标中表现出了改善, 故报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 6 月~2022 年 6 月于我院接受治疗的 ACI 患者共 138 例, 男 71 例、女 67 例, 年龄 46 岁~79 岁, 平均年龄 ( $59.24 \pm 9.69$ ) 岁。纳入标准: 符合《中国脑血管病一级预防指南 2015 版》中的诊断标准; 治疗前无神经损伤; ACI 首发; 无先天性的凝血功能障碍。排除标准: 严重



的肝功能和或肾功能损伤；药代动力学异常患者；药物依从性差，无法完成疗程患者。依据治疗方法的不同，将患者分为联合组与对照组两组，各 69 例，患者一般资料无明显差异 ( $P>0.05$ )，详见表 1。

表 1 一般资料的比较

资料	联合组 (n=69)	对照组 (n=69)	$\chi^2/t$	P
年龄 (岁)	60.03 ± 9.86	59.69 ± 10.04	0.201	0.841
性别 (男/女)	38/31	33/36	0.725	0.394
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.59 ± 3.02	22.71 ± 2.88	0.239	0.812
发病至入院治疗时间 (h)	4.02 ± 1.23	3.94 ± 1.26	0.377	0.707
基础性疾病 (例)		-		
糖尿病	5	6	0.099	0.753
高血压	8	10	0.256	0.613
高脂血症	4	3	0.150	0.698

1.2 方法

对照组患者给予单纯阿替普酶治疗，第一次给药时，在 1min 内向患者外周静脉血管注射 0.9mg/kg 的 10%浓度阿替普酶注射液 (Boehringer Ingelheim PharmaGmbH&Co.KG, 国药准字 S20160055)；等待 10min，进行第二次注射，3min 内静脉推注 5  $\mu$ g/kg；随后以 0.07  $\mu$ g/(kg·min)剂量持续静脉泵入 48h。联合组在对照组的基础上加用丁苯酞氯化钠注射液 (石家庄石药集团恩必普药业有限公司，国药准字 H201000041)，采用静脉滴注的方式给药，100ml/次，2次/d。所有患者疗程 14d。

1.3 观察指标

(1) 疗效判定标准：采用《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》<sup>[6]</sup>于患者治疗前后评价。基本痊愈：评分减少>91%，0 级病残程度。显效：评分减少 46%~90%，1~3 级病残程度。有效：评分减少 18%~45%，4~6 级病残程度。无效：评分减少<18%。恶化：评分增加>18%或死亡。

(2) 实验室检查：取患者空腹外周静脉血 2mL，低速离心后获得血清样本。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定 Fibulin-5 水平。采用硝酸还原法测定 NO 水平。采用酶联免疫吸附法测定 S100B 水平。实验室检查指标在治疗前，7d 以及 14d 时分别进行测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件，计量资料以均数 ± 标准差表示，计数资料以例数(百分比)表示。组间比较采用独立样本 t 检

验，所有的计数资料采用  $\chi^2$  检验， $P<0.05$  评价为差异具有显著性。

2 结果

2.1 总有效率的比较

联合组总有效率明显高于对照组 ( $P<0.05$ )，详见表 2。

表 2 总有效率的比较(n(%))

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	恶化	总有效率
联合组	69	12(17.39)	32(46.38)	20(28.98)	4(5.80)	1(1.45)	64/69(92.75)
对照组	69	3(4.35)	27(39.13)	26(37.68)	10(14.49)	3(4.35)	56/69(81.16)
$\chi^2$							4.089
P							0.043

2.2 实验室检查结果

治疗后 7d 与治疗后 14d 时，联合组患者 NO 水平高于对照组，Fibulin-5、S100B 水平低于对照组 ( $P<0.05$ )，详见表 3。

表 3 实验室检查结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	n	治疗前	治疗后 7d	治疗后 14d	
Fibulin-5 ( $\mu$ g/L)	联合组	69	132.85 ± 24.26	105.91 ± 17.24	91.51 ± 12.09	
			对照组	69	128.32 ± 28.35	114.15 ± 21.33
	t	1.009			2.496	7.294
	P	0.315	0.014	0.000		
	NO ( $\mu$ mol/L)	联合组	69	48.21 ± 7.12	69.37 ± 8.02	78.61 ± 8.42
				对照组	69	47.85 ± 7.25
t		0.294	10.261			12.520
P		0.769	0.000	0.000		
S100B ( $\mu$ g/L)		联合组	69	4.64 ± 1.15	3.83 ± 0.97	2.67 ± 0.78
				对照组	69	4.72 ± 1.08
	t	0.421	2.877			8.585
	P	0.674	0.005	0.000		

3 讨论

阿替普酶是临床证实的溶栓药物之一,阿替普酶进入患者病变血管后,产生赖氨酸残基,而赖氨酸残基将与血栓处的纤维蛋白进行结合,并且能够有效激活纤溶酶原向纤溶酶的转化过程,使血栓处血液纤维蛋白含量在短时间内降低,进而达到溶栓、恢复血供的治疗目的<sup>[1]</sup>。段红利等<sup>[4]</sup>在其研究中报道了阿替普酶治疗 ACI 患者的具体疗效及药物安全性,结果显示 ACI 患者通过 2 周的治疗后,患者神经损伤得到显著缓解,且不良反应少。丁苯酞是一种新的脑血管病治疗药物,越来越多的研究报道了该药物在修复脑缺血、脑组织或神经组织损伤中的作用机制。有学者发现丁苯酞使用后 ACI 患者 NO 水平将会提高,这意味着患者病处血管得到了扩张,从而患者局部血压将会降低,进而脑组织微出血现象得到缓解<sup>[5]</sup>。

本研究发现阿替普酶联合丁苯酞的用药方式进一步提高了患者 NO 水平,除了丁苯酞在其中起到的作用外,阿替普酶所起到的具体作用机制目前并未得到证实,有一种猜测是患者治疗后的梗死区域细胞活性逐渐恢复,随即开始自行产生 NO,如激活的巨噬细胞、多形核白细胞等。Fibulin-5

是一种在人体各组织中均有分布的蛋白质,尤其是在弹性蛋白含量多的组织中广泛表达。Fibulin-5 能够与交联酶、弹性蛋白原等结合,促进弹性纤维合成,进而使人体组织表现出弹性。一般的, Fibulin-5 在组织弹性成型后逐渐分解下调,但若组织受到损伤后,组织弹性受损会再次引起 Fibulin-5 升高。本研究结果我们可以发现, ACI 患者的 Fibulin-5 在治疗后逐渐下降,猜测药物对 Fibulin-5 起到的影响作用可能是间接的,即患者在阿替普酶与丁苯酞治疗后血管状况得到显著缓解。S100B 是一种小分子量的酸性钙结合蛋白,在人体中主要构成了神经胶质细胞液。S100B 不仅可以反映患者胶质细胞功能,其还可对神经元-胶质细胞间的相互作用起到调控功能。当患者脑神经组织以及神经细胞损伤形成后, S100B 将通过血脑屏障进入患者血液中,是神经损伤自主进入修复阶段的重要指标。本研究经联合治疗后 ACI 患者的 S100B 水平逐渐降低,预示着患者的神经损伤正在修复。

综上所述,阿替普酶联合丁苯酞能够下调 ACI 患者 Fibulin-5、S100B 水平,提高 NO 分泌,临床疗效满意。

#### 参考文献:

- [1]黎建乐,王莹,冯慧宇,等.广东省脑卒中流行病学调查[J].中国神经精神疾病杂志,2020,46(1):5-11.
- [2]黄文胜,梁华忠.急性脑梗死溶栓治疗研究进展[J].内科,2019,14(1):62-64+70.
- [3]单慧勇,郭春锋,袁亚楠.阿替普酶对急性脑梗死患者脑血管储备能力神经功能及生活质量的影响[J].临床心身疾病杂志,2020,26(3):30-33.
- [4]段红利,刘骅,张光伟.阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及安全性观察[J].华西医学,2017,32(8):122-124.
- [5]张文,董荣臻.丁苯酞联合他汀类药物治疗缺血性脑血管病的疗效分析[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(3):134-135.