

·药物与临床·

阿替普酶早期静脉溶栓治疗急性脑梗塞对患者凝血功能、氧化炎症反应及神经功能的影响

周跃,高永超

(泗洪县分金亭医院神经内科,江苏 泗洪 223900)

摘要:目的 研究阿替普酶(rt-PA)早期静脉溶栓治疗急性脑梗死(ACI)对其神经功能的影响。方法 选取2019年4月-2021年5月泗洪县分金亭医院神经内科收治的68例ACI病例进行回顾性分析,依据治疗方案进行分组,将采用常规治疗的患者34例设为对照组,采用rt-PA早期静脉溶栓治疗患者34例则设为观察组。比较两组凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)]、氧化炎症反应[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)]、神经功能及不良反应。结果 两组PT、APTT、TT指标较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);而两组IL-1 β 、TNF- α 、MDA水平较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组NIHSS评分较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组的不良反应发生率(14.71%)与对照组(5.88%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 rt-PA静脉溶栓可有效改善ACI患者凝血功能,同时减轻其氧化炎症反应,促进机体神经功能的恢复,且不增加不良反应风险。

关键词:急性脑梗塞;阿替普酶;静脉溶栓;凝血功能;氧化反应

中图分类号:R743.32

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.041

文章编号:1006-1959(2022)03-0156-03

Effect of Early Intravenous Thrombolysis with Alteplase on Coagulation Function, Oxidative Inflammatory Response and Neurological Function in Patients with Acute Cerebral Infarction

ZHOU Yue, GAO Yong-chao

(Department of Neurology, Fenjintong Hospital, Sihong 223900, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To study the effect of early intravenous thrombolysis with alteplase (rt-PA) on neurological function in patients with acute cerebral infarction (ACI). Methods A total of 68 cases of ACI admitted to the Department of Neurology of Fenjintong Hospital of Sihong County from April 2019 to May 2021 were retrospectively analyzed. According to the treatment plan, 34 patients with conventional treatment were set as the control group, and 34 patients with rt-PA early intravenous thrombolysis were set as the observation group. The coagulation indexes [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT)], oxidative inflammatory reaction [interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), malondialdehyde (MDA)], neurological function and adverse reactions were compared between the two groups. Results The PT, APTT and TT indexes of the two groups were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). The levels of IL-1 β , TNF- α and MDA in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than the control group ($P<0.05$). The NIHSS scores of the two groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group (14.71%) and the control group (5.88%) ($P>0.05$). Conclusion rt-PA intravenous thrombolysis can effectively improve the coagulation function of ACI patients, reduce their oxidative inflammatory response, and promote the recovery of neurological function without increasing the risk of adverse reactions.

Key words: Acute cerebral infarction; Alteplase; Intravenous thrombolysis; Coagulation function; Oxidation reaction

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)属于神经内科常见的缺血性脑血管疾病,该病起病突然、进展迅速,且伴有严重的神经功能损伤,具有较高的致残、致死风险^[1]。因此,如何快速恢复ACI患者的脑组织血流灌注状态,促进其神经功能的恢复,已成为该病治疗的重要研究方向^[2]。静脉溶栓是ACI常用治疗方式,阿替普酶(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)是近年常用的第三代静脉溶栓药物,通过rt-PA溶栓治疗可有效激活血栓部位的纤溶酶原,促进血栓的快速溶解,进而改善机体的神经功能,对ACI患者治疗及预后的改善均具有积极作用^[3,4]。本研究结合2019年4月-2021年5月泗洪县分金亭医院神经内科收治的68例ACI病例资料,分析rt-PA早期静脉溶栓治疗ACI患者对其神经功能的影响,现报道如下。

作者简介:周跃(1981.6-),男,江苏宿迁人,本科,主治医师,从事神经内科临床诊疗工作

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年4月-2021年5月泗洪县分金亭医院神经内科收治的68例ACI病例进行回顾性分析。以治疗方案为分组依据,将接受常规治疗的患者34例设为对照组,将接受rt-PA早期静脉溶栓治疗的患者34例则设为观察组。对照组男22例,女12例;年龄48~72岁,平均年龄(59.36 \pm 5.75)岁;高血压病史13例,糖尿病病史9例,心房颤动病史12例。观察组男20例,女14例;年龄48~73岁,平均年龄(59.52 \pm 5.84)岁;高血压病史15例,糖尿病病史8例,心房颤动病史11例。两组性别、年龄、病史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可比。患者均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①经影像学(头部CT或MRI)确诊,符合ACI诊断标准;②发病时间不超过4.5h;③神经系统症状体征超过1h未自然缓解;④美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) ≥ 4

分;⑤无溶栓禁忌。排除标准:①存在颅内出血及蛛网膜下腔出血病史的病例;②近 3 个月内存在颅内手术及其他外科手术的病例;③凝血功能障碍者;④消化道及泌尿系统存在活动性出血的病例。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用常规治疗,包括脱水降颅压、降脂、水电解质调节、补液、抗血小板以及神经营养等基础措施,其中降脂主要采用立普妥(国药准字 H20051408;辉瑞制药有限公司;规格:20 mg/片)治疗,10 mg/d;抗血小板治疗采用阿司匹林(国药准字 J20171021;拜耳医药保健有限公司;规格:100 mg/片)100~300 mg/d,联合波立维(Sanofi Winthrop Industrie;国药准字 J20130083;规格:75 mg/片)75 mg/d 治疗,同时依据患者自身的原发性疾病,给予相应的降压、降糖治疗,持续治疗 2 周。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上给予 rt-PA 早期静脉溶栓治疗,于发病 4.5 h 内给予注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG;注册证号 S20160055;规格:50 mg)溶栓治疗,0.9 mg/(kg·d),其中前 10%剂量需于 1 min 内进行静脉推注,剩余 90%剂量在 60 min 内进行静脉滴注治疗,持续治疗 2 周。

1.4 观察指标 比较两组神经功能评分(NHSS 评分)、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、氧化炎症反应[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、

丙二醛(MDA)]、不良反应(消化道出血、牙龈出血、泌尿系统出血、皮下出血、血管再闭塞等)。NHSS^[5]评分总分 42 分,分数越高表示神经缺损程度越严重。1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组神经功能比较 两组 NHSS 评分均较治疗前下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 NHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	34	19.05 \pm 6.78	11.23 \pm 5.24*
对照组	34	18.92 \pm 6.80	14.70 \pm 5.32*
<i>t</i>		0.079	2.710
<i>P</i>		0.937	0.009

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 两组凝血功能比较 两组 PT、APTT、TT 较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组氧化炎症指标比较 两组 IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平较治疗前下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 2 两组凝血功能比较($\bar{x} \pm s$,s)

组别	<i>n</i>	PT		APTT		TT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	9.18 \pm 0.95	13.85 \pm 1.67*	34.47 \pm 5.23	39.65 \pm 5.08*	8.79 \pm 0.47	13.79 \pm 1.85*
对照组	34	9.22 \pm 0.97	10.36 \pm 1.58*	34.50 \pm 5.50	36.87 \pm 4.72*	8.87 \pm 0.65	10.67 \pm 1.39*
<i>t</i>		0.172	8.852	0.023	2.338	0.582	7.862
<i>P</i>		0.864	0.000	0.982	0.022	0.563	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 3 两组氧化炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)		MDA(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	70.98 \pm 6.95	38.69 \pm 5.70*	34.47 \pm 5.23	13.56 \pm 1.94*	8.85 \pm 1.40	4.12 \pm 0.46*
对照组	34	71.22 \pm 6.97	57.82 \pm 6.57*	34.50 \pm 5.50	19.58 \pm 2.05*	8.93 \pm 1.38	5.61 \pm 0.68*
<i>t</i>		0.143	3.050	0.023	12.437	0.237	10.583
<i>P</i>		0.887	0.003	0.982	0.000	0.813	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 4 两组不良反应比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	消化道出血	牙龈出血	泌尿系统出血	皮下出血	血管再闭塞	总发生率
观察组	34	2(5.88)	1(2.94)	1(2.94)	1(2.94)	0	5(14.71)
对照组	34	1(2.94)	0	0	0	1(2.94)	2(5.88)

3 讨论

ACI的发病机制复杂,多与局部血供障碍引起的脑动脉堵塞等有关^[6]。脑组织缺血缺氧状态可引起神经胶质细胞及神经元细胞的破裂,进而造成神经功能缺失与损伤^[7-9]。目前,溶栓治疗已成为该病的治疗重点,对神经功能及预后状态恢复有重要意义^[10]。阿司匹林+氯吡格雷是ACI治疗常用抗血小板方案,可通过药物的联合应用,抑制凝血过程,改善局部血栓,缓解神经功能的损伤^[11,12],但部分患者存在两药连用不耐受的情况,需要更换用药方案。而rt-PA作为静脉溶栓药物,可有效激活纤溶酶原,促进血栓的快速溶解,进而挽救缺血半暗带,促进脑组织血流灌注状态的恢复,以此改善机体神经功能^[13,14]。

本研究中两组治疗后PT/APTT/TT均高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$),提示rt-PA溶栓治疗可有效延长ACI患者的凝血时间,调节凝血功能。分析认为,局部凝血途径激活是引起脑动脉梗死的重要机制,可导致体内凝血功能亢进,引起凝血时间缩短,局部血栓的形成^[15]。PT/APTT/TT均是判断机体凝血机制平衡的重要指标,本研究中rt-PA溶栓治疗可进一步提升机体的PT/APTT/TT指标,表明该方案更有助于ACI患者凝血功能的调节,与既往研究一致^[16]。此外,在ACI患者脑组织损伤发展过程中,局部缺氧状态可引起氧自由基的大量释放,由此介导的氧化反应可进一步导致神经胶质细胞及神经元细胞损伤,其中以MDA等产物较为常见;同时,氧自由基还可招募多种炎症细胞,促进IL-1 β 、TNF- α 等炎症介质的释放,进而引起炎症性损伤的出现^[17]。本研究中,两组治疗后IL-1 β 、TNF- α 、MDA水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),与赵宏等^[18]研究结果一致,表明rt-PA溶栓治疗可显著减轻ACI患者的氧化应激反应及炎症反应,有利于病情控制。在神经功能方面,观察组治疗后NIHSS评分低于对照组($P<0.05$),这与陈静霞^[19]研究结果相符,提示rt-PA溶栓治疗可显著减轻缺血缺氧所引起的神经功能缺损情况,有利于脑损伤的快速恢复。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可见rt-PA静脉溶栓不会增加不良反应发生的风险;分析原因对于周围纤维蛋白含量较少的部位,rt-PA的应用并不会引起纤溶酶原的激活,因而不会导致继发性出血风险的升高^[20],临床应用较安全。

综上所述,rt-PA静脉溶栓可有效改善ACI患者的凝血功能,减轻氧化炎症反应,促进机体神经功能恢复,且不会引起不良反应风险的升高,安全可行。

参考文献:

- [1]耿颂,高素颖,徐丽华,等.急性脑梗死患者出院结局的影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(9):30-34.
- [2]郭振元.神经节苷脂联合长春西汀对急性脑梗死病人脑血流

灌注、神经功能重建的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(21):3679-3682.

[3]赵迪.rt-PA静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及安全性分析[J].辽宁医学杂志,2021,35(2):49-51.

[4]黄志强.阿替普酶早期静脉溶栓治疗急性脑梗塞的疗效观察[J].中国冶金工业医学杂志,2021,38(2):220-221.

[5]齐明山,王文虎,齐金喜,等.急性轻型缺血性卒中患者rt-PA静脉溶栓治疗临床研究[J].宁夏医学杂志,2021,43(3):225-228.

[6]王科,潘英,贺文麟.急性脑梗塞危险因素及急性脑梗塞与凝血酶激活纤溶抑制物的相关性分析[J].心血管康复医学杂志,2021,30(1):18-21.

[7]张波,鲁兵,王笑蕾.低剂量阿替普酶静脉溶栓治疗对高龄急性缺血性脑卒中患者的临床研究[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(1):102-105.

[8]张璐璐,朱欣茹,李文强,等.核转录因子E2相关因子2对脑缺血再灌注大鼠脑组织中炎症因子表达和神经胶质细胞活化的影响[J].新乡医学院学报,2020,37(4):301-305.

[9]彭娟,李娟,路强.rt-PA静脉溶栓对急性脑梗死患者血清胆红素、尿酸水平与早期神经功能改善情况及预后的关系[J].贵州医药,2020,44(12):1964-1965.

[10]许昕荷,李丽,贾小影.早期应用静脉溶栓治疗急性轻型缺血性卒中疗效分析[J].北华大学学报(自然科学版),2020,21(6):765-768.

[11]叶小春,张耕,陈霄.经皮冠状动脉介入术后阿司匹林与氯吡格雷不耐受抗血小板方案选择[J].医药导报,2017,36(8):940-941.

[12]Dorado L,Ahmed N,Thomalla G,et al.Intravenous Thrombolysis in Unknown-Onset Stroke: Results From the Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry[J].Stroke,2017,48(3):720-725.

[13]何丽莉.阿替普酶早期静脉溶栓对急性期脑梗塞的疗效分析[J].国际感染病学(电子版),2019,8(2):47.

[14]李小明,章鹏,何小庆.阿替普酶溶栓治疗急性脑梗塞的疗效及不良反应发生率观察[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2019,7(15):37,40.

[15]杜真真,张灿飞,汤媛媛,等.大动脉粥样硬化性脑梗死不同发病机制的危险因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(4):394-397.

[16]张召平,王莉.静脉溶栓与双抗治疗急性脑梗死疗效观察[J].海南医学,2019,30(8):976-979.

[17]Mueller L,Pult F,Meisterernst J,et al.Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy[J].European Journal of Neurology,2017,24(8):1016-1021.

[18]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.

[19]陈静霞.阿替普酶静脉溶栓治疗与非溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能的影响研究[J].海南医学院学报,2017,23(2):244-247.

[20]石智珍,白宇,赵延欣,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及安全性[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(18):4-7.

收稿日期:2021-06-09;修回日期:2021-06-25

编辑/肖婷婷