

不同阿替普酶溶栓时间对急性缺血性脑卒中患者神经功能及不良反应的影响

赵东慧,王楠,杨思远

(佳木斯市中心医院神经内二科,黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 研究不同阿替普酶溶栓时间对急性缺血性脑卒中(AIS)患者神经功能及不良反应的影响。方法 选取2019年1月—2022年1月佳木斯市中心医院收治的90例AIS患者,按照随机数字表法分为A组(45例)和B组(45例),两组均给予阿替普酶静脉溶栓治疗,A组溶栓治疗时间为发病3h内,B组溶栓治疗时间为发病3~4.5h内,比较两组神经功能[美国卫生部卒中评分(NHSS)、中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)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)]、氧化与炎症反应指标[丙二醛(MDA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、不良反应、预后情况[改良Rankin量表(mRS)、改良Barthel指数(MBI)]。结果 两组治疗后NHSS、CSS评分低于治疗前,且A组低于B组($P<0.05$);两组治疗后PT、APTT、TT高于治疗前,且A组高于B组($P<0.05$);两组治疗后MDA、IL-1 β 、TNF- α 低于治疗前,且A组低于B组($P<0.05$);A组不良反应发生率与B组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);A组mRS评分低于B组,MBI评分高于B组($P<0.05$)。结论 AIS发病3h内给予阿替普酶溶栓治疗可获得理想效果,对患者神经功能、凝血功能、氧化及炎症反应均具有积极改善作用,且不增加不良反应。

关键词:急性缺血性脑卒中;阿替普酶;溶栓时间;神经功能

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.14.021

文章编号:1006-1959(2023)14-0108-04

Effect of Different Alteplase Thrombolysis Time on Neurological Function and Adverse Reactions in Patients with Acute Ischemic Stroke

ZHAO Dong-hui, WANG Nan, YANG Si-yuan

(The Second Department of Neurology, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of different alteplase thrombolysis time on neurological function and adverse reactions in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 90 patients with AIS admitted to Jiamusi Central Hospital from January 2019 to January 2022 were selected and divided into group A (45 cases) and group B (45 cases) according to the random number table method. Both groups were given intravenous thrombolysis with alteplase. The time of thrombolysis in group A was within 3 hours of onset, and that in group B was within 3–4.5 hours of onset. The neurological function [National Institutes of Health Stroke Scale (NHSS), Chinese Stroke Scale (CSS)], coagulation indexes [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT)], oxidation and inflammatory response indexes [malondialdehyde (MDA), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], adverse reactions and prognosis [modified Rankin Scale (mRS), modified Barthel index (MBI)] were compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores of NHSS and CSS in the two groups were lower than those before treatment, and those in the group A were lower than the group B ($P<0.05$). After treatment, PT, APTT and TT in the two groups were higher than those before treatment, and those in the group A were higher than the group B ($P<0.05$). After treatment, MDA, IL-1 β and TNF- α in the two groups were lower than those before treatment, and the group A was lower than the group B ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between group A and group B ($P>0.05$). The mRS score of group A was lower than that of group B, and the MBI score was higher than that of group B ($P<0.05$). **Conclusion** Thrombolytic therapy with alteplase within 3 hours of onset of AIS can achieve ideal results. It has a positive improvement effect on neurological function, coagulation function, oxidation and inflammatory response, and does not increase adverse reactions.

Key words: Acute ischemic stroke; Alteplase; Thrombolysis time; Neurological function

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)为卒中常见类型,是由脑组织供血障碍引起的临床综合征,其发病率高、起病急、进展快,可引发神经功

能损害,具有较高的致残、致死风险^[1,2]。目前,临床多推荐阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓作为AIS首选治疗方案,旨在激活纤溶酶原,溶解血栓,恢复局部血流动力学水平,促使病情转归^[3,4]。但其治疗效果与溶栓时间存在密切关系,在溶栓时间窗内(发病4.5h内),不同溶栓治疗时间对AIS患者血管再通及预后情况的影响亦存在较大差异^[5,6]。基于此,本研究结

作者简介:赵东慧(1984.7-),女,辽宁凌源人,硕士,主治医师,主要从事神经内科疾病的诊治工作

合 2019 年 1 月-2022 年 1 月佳木斯市中心医院收治的 90 例 AIS 患者资料,以发病 3 h 与发病 3~4.5 h 为溶栓治疗时间,观察不同阿替普酶溶栓时间对 AIS 患者神经功能及不良反应的影响,以探究其可行性与安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月-2022 年 1 月佳木斯市中心医院收治的 90 例 AIS 患者作为研究对象,按照随机数字表法分为 A 组(45 例)和 B 组(45 例)。A 组男 25 例,女 20 例;年龄 53~76 岁,平均年龄(61.58±5.39)岁;BMI 22~26 kg/m²,平均 BMI(24.35±3.14)kg/m²。B 组男 24 例,女 21 例;年龄 53~77 岁,平均年龄(61.62±5.44)岁;BMI 22~26 kg/m²,平均 BMI(24.28±3.20)kg/m²。两组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者均知情且自愿参加,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合 AIS 诊断标准^[7];②急性起病,发病时间<4.5 h;③首次发病;④无溶栓禁忌。排除标准:①颅内出血者;②近 14 d 内使用过抗凝药物者;③合并脑外伤、心肌梗死、心力衰竭等疾病者;④半年内接受手术及溶栓治疗者。

1.3 方法 两组均给予脱水降颅压、降脂、抗血小板、水电解质调节、补液以及神经营养等基础治疗。A 组于发病 3 h 内给予阿替普酶(Boehringer Ingelheim PharmaGmbH&Co.KG,注册证号 S20160055,规格:50 mg)静脉溶栓治疗,按 0.9 mg/kg 计算总药量,取

总药量的 10%进行静脉推注,将剩余 90%药量于 60 min 内进行静脉输注,连续治疗 10 d。B 组于发病 3~4.5 h 内给予阿替普酶静脉溶栓治疗,方案同上,连续治疗 10 d。

1.4 观察指标 比较两组治疗前后神经功能、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)]、氧化与炎症反应指标[丙二醛(MDA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、不良反应(皮下出血、牙龈出血、泌尿系统出血、消化道出血、血管再闭塞等)、预后情况(治疗后 6 个月)。神经功能:采用美国卫生部卒中评分(NHSS)^[8]与中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)^[9],NHSS 总分 0~42 分,CSS 总分 0~45 分,分数越高表示神经缺损程度越严重。预后情况:采用改良 Rankin 量表(mRS)^[10]与改良 Barthel 指数(MBI)^[11],mRS 总分 0~6 分,分数越高表示预后越差;MBI 总分 0~100 分,分数越高代表独立程度越高、预后越好。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 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;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组神经功能比较 两组治疗后 NHSS、CSS 评分低于治疗前,且 A 组低于 B 组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组凝血指标比较 两组治疗后 PT、APTT、TT 高于治疗前,且 A 组高于 B 组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组神经功能比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	NHSS		CSS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	45	18.95±2.37	11.75±2.15*	21.06±3.64	15.48±3.80*
B 组	45	19.03±2.41	13.06±2.80*	21.55±3.58	17.26±3.95*
t		0.159	2.489	0.644	2.179
P		0.874	0.015	0.521	0.032

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

表 2 两组凝血指标比较($\bar{x}\pm s$,s)

组别	n	PT		APTT		TT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	45	9.20±0.89	12.79±1.64*	34.51±5.30	39.45±5.11*	8.85±0.55	13.83±1.91*
B 组	45	9.23±0.94	10.35±1.55*	34.60±5.44	37.28±4.86*	8.89±0.67	10.65±1.37*
t		0.155	7.254	0.079	2.064	0.310	9.075
P		0.877	0.000	0.937	0.042	0.758	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 两组氧化与炎症反应指标比较 两组治疗后MDA、IL-1 β 、TNF- α 低于治疗前,且A组低于B组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应发生率比较 A组不良反应发生率

与B组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.5 两组预后情况比较 A组mRS评分低于B组,MBI评分高于B组($P<0.05$),见表5。

表3 两组氧化与炎症反应指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MDA($\mu\text{mol/L}$)		IL-1 β (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	45	8.90 \pm 1.55	4.19 \pm 0.47*	70.86 \pm 6.89	38.77 \pm 5.83*	34.52 \pm 5.36	15.60 \pm 1.86*
B组	45	8.98 \pm 1.46	5.28 \pm 0.63*	71.24 \pm 6.75	57.85 \pm 6.79*	34.61 \pm 5.43	19.48 \pm 2.11*
t		0.252	9.303	0.264	14.302	0.079	9.253
P		0.802	0.000	0.792	0.000	0.937	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

表4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	皮下出血	牙龈出血	泌尿系统出血	消化道出血	血管再闭塞	发生率
A组	45	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	0	5(11.11)*
B组	45	0	1(2.22)	0	0	1(2.22)	2(4.44)

注:*与B组比较, $\chi^2=1.394$, $P=0.238$

表5 两组预后情况比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	mRS	MBI
A组	45	3.07 \pm 0.58	64.18 \pm 6.79
B组	45	3.42 \pm 0.61	58.72 \pm 7.05
t		2.789	3.742
P		0.007	<0.001

3 讨论

AIS为神经内科常见脑血管疾病,其发病机制可概括为血栓形成、血管闭塞及血流动力学紊乱^[12],因此该病治疗关键在于溶解血栓、开通血管、恢复血流,以重建缺血区循环,促使病情转归^[13]。现阶段,阿替普酶静脉溶栓为AIS主要治疗手段,该方案可通过阿替普酶与纤维蛋白的选择性结合,促使纤溶酶合成,发挥血栓溶解作用,达到疏通血管目的^[14,15]。据《急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018版)》^[16]建议,AIS发病4.5h内可作为缺血治疗的最佳时间窗。而在其时间窗内,溶栓时间是影响患者临床效果的关键因素,其溶栓时间越早,循环恢复越早,患者脑细胞损伤越少,预后越好^[17]。但溶栓治疗存在一定的危险性,过早溶栓易增加出血风险,引发多种不良反应的产生^[18]。基于此,选择AIS溶栓时间窗,需充分考虑其对溶栓疗效及治疗安全性的影响,

保证患者的临床获益。

本研究结果显示,A组NHSS、CSS评分低于B组($P<0.05$),提示不同溶栓时间对患者神经功能的改善效果存在较大差异,其中发病3h内溶栓方案更有利于患者神经功能的恢复。分析原因,AIS患者的脑组织细胞损伤程度与其缺血缺氧时间存在密切关系,及早进行溶栓治疗可促进血管再灌注的快速恢复,减少神经细胞损伤,减轻缺血缺氧引起的神经功能缺损情况,加快其恢复速度^[19,20]。据研究指出^[21,22],凝血机制失衡是引发AIS的重要诱因之一,该现象可引起凝血功能亢进,导致凝血时间缩短,造成局部血栓,致使AIS形成,其中PT、APTT、TT均是评定体内凝血机制平衡的主要指标。本研究结果显示,A组PT、APTT、TT高于B组($P<0.05$),表明发病3h内溶栓方案可有效改善患者的凝血功能,其效果优于发病3~4.5h内溶栓方案。此外,AIS可引起

脑组织损伤,其过程多伴有氧自由基的大量释放,其氧化反应可造成神经元细胞的进一步损伤,同时介导多种炎症因子的释放,致使神经损害加重^[23]。其中,MDA为氧化反应的常见产物,IL-1 β 、TNF- α 则属于炎症常见指标,其水平升高多预示着氧化及炎症反应的加重。本研究中A组MDA、IL-1 β 、TNF- α 低于B组($P<0.05$),提示发病3h内溶栓方案可有效改善患者的氧化与炎症反应,有利于患者脑损伤的快速恢复。在安全性方面,A组不良反应发生率与B组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示发病3h内溶栓治疗不会引起不良反应风险的增高,其安全性可控。而在预后方面,A组mRS评分低于B组,MBI评分高于B组($P<0.05$),表明发病3h内溶栓方案可提高患者的预后质量,这与其神经功能及凝血功能的快速改善存在密切关联。

综上所述,AIS发病3h内给予阿替普酶溶栓治疗可获得理想效果,对患者神经功能、凝血功能、氧化及炎症反应均具有积极改善作用,且不增加不良反应,预后良好。

参考文献:

- [1]鲁庆波,王雪梅,汪鸿浩,等.MR筛选下4.5~9h缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓联合标准II级预防治疗的效果及安全性分析[J].中国医学装备,2021,18(6):64-67.
- [2]李小东,居靖,李令培,等.阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中药物利用评价标准的建立与应用[J].中国药师,2021,24(7):323-326.
- [3]孟伟建,卢蕾,张宏博,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].西北药学杂志,2021,36(2):279-282.
- [4]路俊芳.阿替普酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能及生活质量的影响[J].中国药物与临床,2020,20(18):3114-3115.
- [5]林玉全,王升武,辜忠灵,等.急性缺血性脑卒中患者阿替普酶溶栓不同时间窗对血管再通率的影响[J].神经损伤与功能重建,2020,15(7):402-404.
- [6]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.
- [7]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.
- [8]赵洁,朴翔宇,吴悦.丁苯酞联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床效果及对患者血清炎症因子及神经递质水平的影响[J].中国医药,2019,14(4):553-557.
- [9]施学松.阿替普酶溶栓治疗对急性脑梗死患者氧化应激相关因子水平和神经功能的影响[J].卒中与神经疾病,2019,26(1):39-42.
- [10]王蕾,姜帅,何柳,等.急性缺血性脑卒中超早期阿替普酶静脉溶栓155例临床研究[J].中国药业,2017,26(21):35-38.
- [11]宋程光,刘长喜,曹群,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性轻型缺血性脑卒中的疗效分析[J].中国医科大学学报,2019,48(2):184-187.
- [12]陈苑,张怡,张敏,等.阿替普酶溶栓治疗对缺血性脑卒中患者凝血功能及血液流变学指标的影响[J].贵州医科大学学报,2019,44(11):1344-1348.
- [13]张黎宾,胡风云,余晓岚.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者疗效研究[J].中国药物与临床,2018,18(7):1088-1092.
- [14]高娟,高阳,刘顺达,等.阿替普酶静脉溶栓治疗轻、中度急性缺血性脑卒中的疗效[J].宁夏医科大学学报,2018,40(6):714-717.
- [15]杜怀文,洪芳,毕璐洁,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中效果观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(3):287-290.
- [16]中国老年医学学会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中医学组,中国卒中学会急救医学分会.急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018版)[J].中华急诊医学杂志,2018,27(7):721-728.
- [17]何元发,曹群,高红安.阿替普酶不同溶栓时间对急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1 LPA的影响及疗效探究[J].河北医学,2019,25(1):127-131.
- [18]李旷怡,张英俭,蔡海荣,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].中国临床神经科学,2017,25(5):564-566.
- [19]孟桃,刘骅,蒋萍,等.阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效及预后影响因素分析[J].四川医学,2017,38(8):906-909.
- [20]潘成德,唐明山,邹耀兵,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效观察[J].海南医学,2017,28(8):1245-1247.
- [21]王自然,郑梅,赵广建,等.阿替普酶注射剂治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(5):391-394.
- [22]吕志强,马立芝,朱战涛,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中49例分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2017,12(12):1145-1147.
- [23]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.

收稿日期:2022-08-30;修回日期:2022-09-14

编辑/杜帆