

发病 4.5~6 h 急性脑梗死尿激酶溶栓疗效和安全性分析

童玲玲,林燕妮,朱健清,庞家容,蒋小英

(玉林市第一人民医院/广西医科大学第六附属医院神经内科,广西 玉林 537000)

摘要:目的 探讨发病 4.5~6 h 急性脑梗死(ACI)患者尿激酶(UK)溶栓疗效和安全性。方法 回顾性分析 2020 年 1 月~2022 年 12 月我院收治的 128 例 ACI 患者临床资料。根据出院时改良 Rankin 评分量表(mRS)结果分为预后良好组(mRS \leq 2分, $n=78$)和预后不良组(mRS $>$ 2分, $n=50$)。比较两组临床资料,多因素 Logistic 分析影响患者预后的危险因素。结果 两组意识障碍、血糖控制不佳、症状性颅内动脉狭窄及发病至治疗时间(OTT)比较,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 分析显示,意识障碍、血糖控制不佳及 OTT 均是导致 ACI 患者预后不良的因素。ACI 患者的出入院 mRS 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 ACI 发病 4.5~6 h 的患者进行 UK 溶栓能明显改善神经功能和减轻致残率,且出血风险低,无严重并发症,相对安全。

关键词:急性脑梗死;尿激酶;溶栓;意识障碍;血糖;症状性颅内动脉狭窄;发病-治疗时间

中图分类号:R743.33

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.018

文章编号:1006-1959(2024)07-0098-04

Analysis of Efficacy and Safety on Urokinase Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction at 4.5-6 h of Onset

TONG Ling-ling, LIN Yan-ni, ZHU Jian-qing, PANG Jia-rong, JIANG Xiao-ying

(Department of Neurology, the First People's Hospital of Yulin City/the Sixth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Yulin 537000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of urokinase (UK) thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI) 4.5-6 h after onset. **Methods** The clinical data of 128 patients with ACI admitted to our hospital from January 2020 to December 2022 were retrospectively analyzed. According to the results of modified Rankin scale (mRS) at discharge, the patients were divided into good prognosis group (mRS \leq 2 scores, $n=78$) and poor prognosis group (mRS $>$ 2 scores, $n=50$). The clinical data of the two groups were compared, and the risk factors affecting the prognosis of patients were analyzed by multivariate Logistic analysis. **Results** There were significant differences in disturbance of consciousness, poor blood glucose control, symptomatic intracranial artery stenosis and onset to treatment time (OTT) between the two groups ($P<0.05$). Logistic analysis showed that disturbance of consciousness, poor blood glucose control and OTT were all factors leading to poor prognosis in ACI patients. There was a statistically significant difference in mRS between admission and discharge of ACI patients ($P<0.05$). **Conclusion** UK thrombolysis in patients with ACI at 4.5-6 h can significantly improve neurological function and reduce disability rate, with low risk of bleeding, no serious complications, and relatively safe.

Key words: Acute cerebral infarction; Urokinase; Thrombolysis; Consciousness disorder; Blood glucose; Symptomatic intracranial artery stenosis; Onset to treatment time

在世界范围内,大约 1/6 的人一生中会中风一次,每年有超过 1370 万人中风,每年有 580 万人因此死亡^[1],中风已成为世界上第 2 大死亡原因,其死亡率高、致残率高、复发率高和治愈率低^[2]。2012 年卫生部调查结果显示缺血性脑卒中占急性脑血管病的 80%,再灌注时间每延误 30 min,90 d 良好预后可能性下降 12%,所以“时间就是大脑”^[3]。尽早开通阻塞的血管是急性脑梗死 (acute cerebral infarction,

ACI)治疗的关键,其中溶栓治疗是最重要的措施之一。溶栓剂通过改变血液流变学特性,或者可能通过直接影响梗死部位的纤维蛋白原/纤维蛋白分解代谢,溶解阻塞局部血液供应的血栓栓子,增加对梗死灶和邻近脑组织的血液供应。我国常用的溶栓药物是重组组织型纤维蛋白酶原激活剂(rt-PA)和尿激酶(urokinase, UK),4.5~6 h 内是有效抢救半暗带脑组织的时间窗,目前 ACI 3 h 内(I 级推荐, A 级证据)、3~4.5 h 之内(I 级推荐, B 级证据)推荐使用 rt-PA 溶栓治疗^[4],对于 4.5~6 h 患者使用 UK 溶栓(II 级推荐, B 级证据)^[4] 仍缺少进一步的临床研究。本研究收集发病 4.5~6 h 的 ACI 患者采取 UK 溶栓,对其疗效和安全性进行分析总结,旨在为临床诊疗提供参考。

基金项目:玉林市科学研究与技术开发计划项目(编号:20220524)

作者简介:童玲玲(1988.8-),女,广西玉林人,硕士,主治医师,主要从事神经免疫疾病诊疗研究

通讯作者:林燕妮(1978.2-),女,广西玉林人,硕士,主任医师,主要从事神经免疫疾病诊疗研究

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 1 月-2022 年 12 月玉林市第一人民医院收治的 128 例使用 UK 溶栓治疗的 ACI 患者临床资料。根据出院时改良 Rankin 评分量表 (mRS) 结果分为预后良好组 (mRS≤2 分, n=78) 和预后不良组 (mRS>2 分, n=50)。纳入标准:①符合 ACI 相关诊断标准;②发病 4.5~6 h 内;③同意使用 UK 溶栓;④患者临床资料完整。排除标准:①有溶栓禁忌证;②不同意溶栓;③病历资料缺失,或者无法随访调查者。本研获伦理委员会批准同意,患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者临床资料,包括性别、年龄、高危因素、合并症、入院时症状、检查、发病至治疗时间 (OTT),以及到院至溶栓治疗时间 (DNT)。随访期间运用 mRS 评估患者预后情况。分析患者的临床资料,判断可能影响患者预后结局不佳的单因素,以及明确影响 UK 溶栓患者预后的独立因素。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析,计量资料服从正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,若不服从正态分布,采用 [*M*(*Q*₁, *Q*₃)] 进行统计描述,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;分类资料以 [*n*(%)]表示,配对样

本比较采用配对 Wilcoxon 符号秩检验 (Paired Samples Wilcoxon Signed-Rank Test);计数资料以 [*n*(%)]表示,两组间比较采用 χ^2 检验。对具有统计学意义的单因素再行多因素 Logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 预后情况 128 例患者出院时,其中 78 例患者预后良好 (60.94%),另 50 例患者预后不良 (39.06%)。

2.2 两组相关资料比较 两组患者意识障碍症状、血糖控制不佳、症状性颅内动脉狭窄及 OTT 比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组性别、年龄、除意识障碍外的其余临床表现、高危因素、除血糖控制不佳及症状性颅内动脉狭窄外的合并症、以及 DNT 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析显示 Logistic 回归分析显示,意识障碍症状、血糖控制不佳及 OTT 是导致 UK 溶栓患者预后不佳的独立影响因素 ($P<0.05$),见表 2。

2.4 出入院 mRS 对比分析 UK 溶栓治疗 ACI 患者,出入院 mRS 比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=-4.638$, $P<0.05$),见表 3。

表 1 两组相关资料比较 [*n*(%), *M*(*Q*₁, *Q*₃)]

项目		预后良好组 (n=78)	预后不良组 (n=50)	统计值	<i>P</i>
性别	男	57 (73.08)	32 (64.00)	$\chi^2=1.185$	0.276
	女	21 (26.92)	18 (36.00)		
年龄 (岁)		66.0 (58.0, 71.0)	66.5 (59.75, 73.25)	<i>Z</i> =-0.547	0.584
临床表现	言语障碍	33 (42.31)	20 (40.00)	$\chi^2=0.067$	0.796
	肢体无力	64 (82.05)	42 (84.00)	$\chi^2=0.081$	0.776
	肢体麻木	16 (20.51)	12 (24.00)	$\chi^2=0.217$	0.641
	吞咽功能障碍	18 (23.08)	15 (30.00)	$\chi^2=0.763$	0.382
	意识障碍	1 (1.28)	6 (12.00)	$\chi^2=4.856$	0.028
	视力下降	1 (1.28)	0	/	1.000
	头晕	17 (21.79)	13 (26.00)	$\chi^2=0.300$	0.584
	癫痫	1 (1.28)	0	/	1.000
高危因素	高血压	54 (69.23)	36 (72.00)	$\chi^2=0.112$	0.738
	高脂血症	43 (55.13)	26 (52.00)	$\chi^2=0.120$	0.729
	糖尿病	14 (17.95)	12 (24.00)	$\chi^2=0.689$	0.406
	冠心病	8 (10.26)	6 (12.00)	$\chi^2=0.095$	0.758
	脑梗死个人史	9 (11.54)	4 (8.00)	$\chi^2=0.418$	0.518
	吸烟史	18 (23.08)	14 (22.00)	$\chi^2=0.394$	0.530
	饮酒史	14 (17.95)	9 (18.00)	$\chi^2=0.000$	0.994
	肥胖	15 (19.23)	12 (24.00)	$\chi^2=0.416$	0.519

表 1(续)

项目	预后良好组(<i>n</i> =78)	预后不良组(<i>n</i> =50)	统计值	<i>P</i>
合并症				
肺部感染	5(6.41)	7(14.00)	$\chi^2=1.269$	0.260
出血转化	1(1.28)	3(6.00)	$\chi^2=0.953$	0.329
急性心肌梗死	0	1(2.00)	/	0.391
血糖控制不佳	5(6.41)	10(20.00)	$\chi^2=5.439$	0.020
血压控制不佳	15(19.23)	12(24.00)	$\chi^2=0.416$	0.519
症状性颅内动脉狭窄	9(11.54)	13(26.00)	$\chi^2=4.477$	0.034
消化道出血	0	0	/	/
牙龈出血	5(6.41)	1(2.00)	$\chi^2=0.523$	0.470
阴道出血	1(1.28)	0	/	1.000
OTT(min)	298.0(248.0,322.0)	305.5(290.0,325.5)	$Z=-2.032$	0.042
DNT(min)	41.5(31.75,53.5)	41.0(31.0,69.0)	$Z=-0.442$	0.658

表 2 多因素 Logistic 回归分析

指标	β	<i>S.E.</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
意识障碍	3.143	1.386	5.141	0.023	23.164(1.531~350.441)
血糖控制不佳	1.841	0.657	7.862	0.005	6.304(1.741~22.835)
症状性颅内动脉狭窄	-0.963	0.524	3.378	0.066	0.382(0.137~1.066)
OTT	0.011	0.004	7.756	0.005	1.011(1.003~1.019)

表 3 UK 溶栓治疗患者出入院 mRS 比较(*n*)

评分	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
入院 mRS	1	38	28	27	24	10
出院 mRS	2	42	34	21	18	11

3 讨论

脑梗死是最常见的脑血管疾病^[5-8],在缺血发作 10 min 后,局部缺血区域中心发生不可逆坏死,坏死区域周围逐渐形成缺血半暗带,随着梗死区血液灌注的早期恢复,这部分缺血损伤的脑细胞可以得到修复,患者的病情和预后可以得到改善^[5],说明脑梗死急性发作时及时有效的治疗与预后密切相关。

大量研究表明^[8-11],溶栓治疗是迄今为止 ACI 的最佳干预措施,再通是良好预后的有力预测指标,因此溶栓药物的应用至关重要。rt-PA 静脉溶栓治疗 ACI 已成为国际临床标准^[8,12]。UK 是一种内源性纤溶酶活化剂,可从人尿液中提取,和 rt-PA 一样,能减轻脑卒中患者的神经损伤症状,有效改善预后^[13];但由于出血风险增加,UK 对 ACI 患者静脉溶栓的影响存在争议。UK 在国际上没有得到广泛认可^[5,14,15],但在我国临床常用^[7],依据来源于我国的“九五”攻关课题^[16,17]。有研究结果表明^[5],急性脑梗死时间窗

内 rt-PA 和 UK 静脉溶栓治疗效果相似,但 rt-PA 可降低脑出血风险,相对于 UK 更安全。UK 虽然不是最理想的治疗药物,但它也有自己的优势,比如成本低,容易被大多数人接受,符合许多发展中国家的国情。此外,对于许多没有 rt-PA 的社区医院,UK 也是一种可选的溶栓药物。rt-PA 使用时间是在 ACI 发病 4.5 h 之内,对于 4.5~6 h 的患者,可选择 UK 溶栓^[4]。根据 2021 版欧洲卒中溶栓指南,对于持续时间为 4.5~9 h(发病时间明确),且 CT 或 MRI 核心/灌注不匹配的缺血性卒中患者,以及不适合或未计划机械取栓的患者,建议 rt-PA 静脉溶栓^[18]。本研究针对 ACI 发病 4.5~6 h 的患者采取 UK 溶栓后,评估溶栓后疗效和安全性。

赵辉等^[19]对 120 例 ACI 患者进行分组分析,发现 rt-PA 与 UK 在 ACI 静脉溶栓中均有良好的效果,但在短时间窗内进行治疗效果更加理想。也有研究证实^[6],当血糖大于 7.89 mmol/L 时,再通率降低,

患者溶栓后高血糖可能预示预后不良。本研究中 128 例患者最常见的临床症状是肢体无力 (82.81%), 其次是言语障碍 (41.41%)。合并症中常见的是肺部感染 (9.38%)、血糖控制不佳 (11.72%)、血压控制不佳 (21.09%)、症状性颅内动脉狭窄 (17.19%); 而出血风险为 8.59%, 包括出血转化 (3.13%)、牙龈出血 (4.69%)、阴道出血 (0.78%), 说明 UK 溶栓相对是安全的, 最常见出血风险是牙龈出血。分别对临床表现、合并症及 DNT、OTT 进行单因素分析, 显示意识障碍、血糖控制不佳、症状性颅内动脉狭窄及 OTT 对预后不佳有关联。对具有统计学意义的单因素进行 Logistic 回归分析显示, 意识障碍、血糖控制不佳及 OTT 是导致 UK 溶栓患者预后不佳的独立影响因素 ($P < 0.05$), 与上述研究一致。因此有意识障碍的 ACI 患者预后不佳的风险更高, ACI 患者发病后及时就诊, 缩短 OTT 时间, 溶栓患者需要强调血糖监测和早期高血糖治疗, 有利于改善预后。ACI 的治疗重点是开通闭塞的脑血管, 恢复缺血脑组织的血供, 促进神经功能的恢复。本研究 128 例 ACI 患者, 出入院 mRS 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 UK 治疗能明显改善 ACI 患者神经功能和减轻致残率。

综上所述, 目前对于发病超过 4.5 h 的 ACI 患者, 很多医院会选择放弃溶栓。本研究发现 ACI 发病 4.5~6 h 的患者进行 UK 溶栓, 大部分是有效的, 且出血风险低, 无严重并发症, 相对安全。由于本研究是回顾性研究, 样本例数较少, 有待多中心、大样本、长时间的研究加以验证。

参考文献:

- [1] Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke [J]. BMJ, 2020, 368: l6983.
- [2] Gao L, Zhang S, Wo X, et al. Intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2022, 38(3): 498–504.
- [3] Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 567–574.
- [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] Sun F, Liu H, Fu HX, et al. Comparative study of intravenous thrombolysis with rt-PA and urokinase for patients with acute cerebral infarction [J]. J Int Med Res, 2020, 48 (5): 300060519895352.
- [6] Zeng J, Wang F, Feng H, et al. Influencing Factors of Recanalization after Intravenous Thrombolysis with Urokinase in Acute Cerebral Infarction Patients [J]. Eur Neurol, 2020, 83(2): 162–166.
- [7] Liu J, Tian L, Li N. Treatment efficacy of arterial urokinase thrombolysis combined with mechanical thrombectomy for acute cerebral infarction and its influence on neuroprotective factors and factors for neurological injury [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3380–3389.
- [8] Zeng J, Chen F, Chen Y, et al. Predictors of hemorrhagic complications after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction patients: A single-center study of 391 cases [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(37): e27053.
- [9] Alali RA. A short review of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors [J]. Rev Cardiovasc Med, 2019, 20(1): 1–8.
- [10] Sepp D, Franz D, Triftshaeuser N, et al. Mobilization of CD133⁺ progenitor cells in patients with acute cerebral infarction [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e70796.
- [11] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): 1101–1103.
- [12] 刘凯, 王伊龙, 李子孝, 等. 尿激酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中/短暂性脑缺血发作的院内死亡率及相关影响因素的多中心分析 [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(10): 1078–1082.
- [13] Bao H, Gao HR, Pan ML, et al. Comparative study on the efficacy and safety of alteplase and urokinase in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Technology and Health Care, 2021, 29(1): 85–90.
- [14] 李明. 尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(29): 35–37.
- [15] 李振华, 杨清成, 张建刚, 等. 尿激酶溶栓后序贯应用注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2469–2474.
- [16] 国家“九五”攻关课题协作组. 急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗 [J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(4): 210–213.
- [17] 国家“九五”攻关课题协作组. 急性脑梗死 (6h 以内) 静脉溶栓治疗 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2001, 18(5): 259–261.
- [18] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. European Stroke Journal, 2021, 6(1): I–LXII.
- [19] 赵辉, 张燕, 井含君, 等. rt-PA 与尿激酶静脉溶栓治疗不同时间窗急性脑梗死的临床疗效及预后观察 [J]. 贵州医药, 2022, 46(8): 1212–1214.

收稿日期: 2023-08-23; 修回日期: 2023-09-20

编辑/肖婷婷