

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.22.022

阿替普酶超早期静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中临床评价*

陆明佳^{1,2}, 党辉^{1,2}, 景燕^{1,2}, 仲婷^{1,2}, 李红燕^{1,2,Δ}

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院神经内科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆脑卒中与神经系统罕见病临床研究中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨阿替普酶超早期(发病后<6h)静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的临床疗效。方法 选取医院2019年5月至2021年5月收治的AIS患者218例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各109例。两组患者均常规给予阿司匹林肠溶片口服及丁苯酞氯化钠注射液静脉滴注,观察组患者加予注射用阿替普酶行超早期静脉溶栓。结果 观察组总有效率为32.11%,明显高于对照组的20.18%($P<0.05$)。观察组患者治疗后的美国国立卫生研究院卒中量表、改良Rankin量表及神经功能缺损量表评分均明显低于对照组,Barthel指数量表评分明显高于对照组($P<0.05$);丙二醛、氧化低密度脂蛋白、可溶性细胞间黏附分子1、血管性血友病因子水平均明显低于对照组,对氧磷酶-1水平明显高于对照组($P<0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(2.75%比1.83%, $P>0.05$)。结论 阿替普酶超早期静脉溶栓,可进一步提升对AIS的疗效,有助于恢复患者神经功能,减轻机体氧化应激及血管内皮损伤,恢复日常活动能力。

关键词:阿替普酶;超早期静脉溶栓;急性缺血性脑卒中;临床疗效;血管内皮损伤;神经功能;氧化应激;日常生活活动能力

中图分类号:R969.4;R743.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)22-0084-04

Clinical Evaluation of Ultra-Early Intravenous Thrombolysis with Alteplase in the Treatment of Acute Ischemic Stroke

LU Mingjia^{1,2}, DANG Hui^{1,2}, JING Yan^{1,2}, ZHONG Ting^{1,2}, LI Hongyan^{1,2}

(1. Department of Neurology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 2. Xinjiang Clinical Research Center for Stroke and Nervous System Rare Diseases, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ultra-early (<6 h after onset) intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 218 patients with AIS admitted to the hospital from May 2019 to May 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 109 cases in each group. The patients in the two groups were routinely given the oral administration of Aspirin Enteric-Coated Tablets and intravenous drip of Butylphthalide Sodium Chloride Injection, on this basis, the patients in the observation group were given ultra-early intravenous thrombolysis with Alteplase for Injection. **Results** The total effective rate in the observation group was 32.11%, which was significantly higher than 20.18% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Ranking Scale (mRS) and Neurological Functional Defect Scale (NFDS) in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the score of Barthel Index (BI) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of malondialdehyde (MDA), oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and von-Willebrand factor (vWF) in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the level of paraoxonase-1 (PON-1) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (2.75% vs. 1.83%, $P>0.05$). **Conclusion** Ultra-early intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of AIS can further improve the therapeutic effect, help to restore the patients' neurological function, reduce the patients' oxidative stress and vascular endothelial injury, and restore the patients' ability of daily activities.

Key words: alteplase; ultra-early intravenous thrombolysis; acute ischemic stroke; clinical efficacy; vascular endothelial injury; nerve function; oxidative stress; ability of daily activity

急性缺血性脑卒中(AIS)起病急,致死率与致残率均较高^[1],治疗关键为尽早恢复脑血管灌注,缩小缺血半暗带范围,进而减轻疾病病残程度。既往临床治疗多

从脱水、脑血管扩张、脑保护、抗凝等方面入手,难以有效改善预后^[2]。近年来,静脉溶栓逐渐被应用于AIS的治疗,特异性溶栓药品的使用,可及时促进闭塞、狭窄

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金[2019D01C149]。

第一作者:陆明佳,女,硕士,主治医师,研究方向为脑血管病、癫痫的治疗,(电子信箱)lmjsjnk@163.com。

Δ通信作者:李红燕,女,博士,主任医师,研究方向为帕金森病、脑血管病的治疗,(电子信箱)lhxyxy@163.com。

的脑血管再通,恢复脑部血流灌注,进而改善预后^[3]。我院近年来采用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)阿替普酶超早期(发病后<6 h)静脉溶栓的方案治疗 AIS,取得较好疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准^[4]:急性起病,出现局灶性神经功能缺损现象,体征、症状持续数小时,头颅 CT、磁共振成像(MRI)检查可见明显梗死灶,且排除其他脑部病变。

纳入标准:符合上述诊断标准;发病时间<6 h;脑梗死面积<1/3。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:颅内出血;合并严重基础性疾病、脏器功能障碍及恶性肿瘤;有颅内肿瘤、动脉瘤及颅内手术史;近2周有外科手术史;近4周曾应用凝血酶抑制剂、抗凝药物;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院 2019 年 5 月至 2021 年 5 月收治的 AIS 患者 218 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 109 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

两组患者均予阿司匹林肠溶片(Bayer Healthcare Manufacturing S. r. l, 国药准字 HJ20160684, 规格为每片 100 mg)口服,每日 1 次,每次 100 mg;同时予丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20100041, 规格为每支 100 mL: 丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g)静脉滴注,每日 2 次,每次 100 mL,均持续治疗 2 周(观察组患者需溶栓 24 h 后头颅 CT 检查确定无出血后使用上述两药)。观察组患者加予注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 进口药品注册证号 S20160054, 规格为每支 20 mg)0.9 mg/kg, 配制后静脉注射总量的 10%(1 min 内完成),其余 90% 静脉微量泵注(1 h 内完成)。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)相关量表评分。美国国立卫生研究院

卒中量表(NIHSS),满分 42 分,得分越高表明神经功能损害程度越高^[5];改良 Rankin 量表(mRS),无症状计 0 分,轻微症状但不影响日常生活计 1 分,轻度残疾计 2 分,中度残疾计 3 分,中重度残疾计 4 分,严重残疾计 5 分,死亡计 6 分^[6];神经功能缺损量表(NFDS),满分 45 分,得分越低表明神经功能越好^[7];Barthel 指数(BI)量表,包括 10 个基本生活项目,满分 100 分,得分越高表明日常生活活动能力越好^[8]。2)氧化应激指标与内皮损伤标志物水平。采集两组患者治疗前后静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附法检测丙二醛(MDA)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、对氧磷酶-1(PON-1)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)、血管性血友病因子(vWF)水平。

疗效判定:治愈,NIHSS 评分降低 $\geq 90.0\%$ 且无残疾;显效,评分降低 46%~89%且轻度残疾;有效,评分降低 18%~45%且中度残疾;无效,评分降低<18%且生活不可自理或呈植物状态^[9]。总有效=治愈+显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者出血、皮疹、头痛、荨麻疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,正态分布时行 t 检验,非正态分布时行秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。观察组出现出血、皮疹、头痛各 1 例,对照组出现出血、皮疹各 1 例,两组不良反应发生率相当(2.75%比 1.83%, $P>0.05$)。

3 讨论

现阶段,临床主要以药物治疗 AIS。我国急性缺血性脑卒中诊治指南指出,当前恢复 AIS 患者血流供应的常用方法为静脉溶栓,尿激酶、阿替普酶为常用药物。但 AIS 患者经尿激酶溶栓时,对时间窗的要求极严格,而大众对 AIS 认知水平普遍较低,可能导致患者入院时间延长,延误溶栓时机,进而影响疾病整体转归^[10-11]。

表 1 两组患者一般资料比较($n=109$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=109$)

组别	性别	年龄	发病时间	梗死部位(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X}\pm s$,岁)	($\bar{X}\pm s$,h)	后循环	前循环	多发性
对照组	55/54	62.34 $\pm$ 5.63	2.35 $\pm$ 0.21	53	47	9
观察组	56/53	62.35 $\pm$ 5.67	2.34 $\pm$ 0.19	54	45	10
χ^2/t 值	0.018	0.013	0.062		0.048	
P 值	0.892	0.989	0.951		0.827	

表2 两组患者相关量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 109$)

Tab.2 Comparison of the scores of related scales between the two groups ($\bar{X} \pm s$,point, $n = 109$)

组别	NIHSS 量表		mRS 量表		NFDS 量表		BI 量表	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.56 ± 2.41	9.63 ± 2.47*	4.62 ± 0.32	3.21 ± 0.42*	32.31 ± 4.32	19.12 ± 2.46*	67.87 ± 5.21	74.46 ± 4.35*
观察组	12.58 ± 2.39	7.31 ± 2.26*	4.59 ± 0.28	2.26 ± 0.33*	32.33 ± 4.30	13.73 ± 2.14*	67.86 ± 5.24	87.34 ± 4.52*
t 值	0.062	7.235	0.737	18.569	0.034	17.259	0.014	6.428
P 值	0.951	< 0.001	0.462	< 0.001	0.973	< 0.001	0.989	< 0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab.2 - 3).

表3 两组患者氧化应激指标及内皮损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 109$)

Tab.3 Comparison of oxidative stress indicators and endothelial injury markers levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 109$)

组别	MDA(mmol/L)		ox-LDL(U/ml)		PON-1(U/L)		sICAM-1(μg/L)		vWF(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.65 ± 1.42	5.57 ± 1.47*	119.78 ± 6.32	93.68 ± 5.76*	102.12 ± 6.33	126.47 ± 5.32*	80.94 ± 4.31	73.16 ± 3.18*	84.12 ± 4.33	63.65 ± 3.41*
观察组	9.67 ± 1.40	3.63 ± 0.58*	119.76 ± 6.35	82.48 ± 5.54*	102.14 ± 6.31	164.58 ± 7.65*	80.92 ± 4.32	57.37 ± 3.15*	84.11 ± 4.34	55.43 ± 3.35*
t 值	0.105	12.817	0.023	14.631	0.023	42.700	0.040	18.692	0.011	15.125
P 值	0.917	< 0.001	0.981	< 0.001	0.981	< 0.001	0.969	< 0.001	0.992	< 0.001

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 109$]

Tab.4 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case(%), $n = 109$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	5(4.59)	7(6.42)	10(9.17)	87(79.82)	22(20.18)
观察组	16(14.68)	14(12.84)	5(4.59)	74(67.89)	35(32.11)
χ^2 值					4.170
P 值					0.041

阿替普酶属 rt-PA 特异性溶栓药,正常生理状态下存在于血浆、血凝块中,对纤溶酶原产生的活化作用极低,但当血栓出现时,在纤维蛋白及其复合物的刺激下会快速增强纤溶酶原产生的活化作用,并与血栓表面纤维蛋白进行选择联合,促进纤维蛋白溶解,可快速清除血栓,及时再通闭塞血管^[12]。本研究结果显示,观察组治疗后的 NIHSS 及 mRS 量表评分均明显低于对照组,且观察组总有效率明显高于对照组,提示阿替普酶超早期静脉溶栓可进一步提升对 AIS 的疗效。脑组织对缺血、缺氧有极高的敏感性,AIS 患者动脉阻塞、狭窄供血区域脑细胞坏死,神经功能出现缺损,相关研究显示,脑缺血、缺氧时间超过 8 min,脑组织即发生不可逆损伤,导致残疾^[13]。而阿替普酶超早期静脉溶栓可快速将血栓部位的纤维蛋白溶酶原激活为纤维蛋白溶酶,促进血栓快速清除,使闭塞、狭窄的脑血管在短时间内恢复再通,恢复脑组织正常血氧供应,避免缺血半暗带脑组织坏死,缩小梗死面积,进而减轻对神经功能的损伤,提升疗效,降低患者病残程度^[14]。

AIS 发生后,患者受损的神经细胞释放大量的自由基,增加了脂质过氧化产物,促进炎症因子释放,加重脑组织损伤^[15],是导致脑缺血再灌注损伤的主要病理机制^[16]。MDA,ox-LDL 均为常见脂质过氧化产物,MDA 可加剧氧化细胞损伤程度,ox-LDL 可抑制血管舒张因子活性,促进炎症因子释放,加重缺血性损伤^[17-18]。PON-1 属钙离子依赖性酶,具有抗氧化作用,并可改善血管抗黏附能力,减轻氧化应激损伤^[19]。AIS 患者血管内皮细胞中一氧化氮水平下降,可导致血管内皮功能下降,致使 sICAM-1、vWF 水平升高^[20]。vWF 反映血管内皮损伤和功能障碍,其水平与 AIS 严重程度呈正相关^[21]。sICAM-1 广泛存在于血管内皮细胞、神经细胞、粒细胞表面,其水平异常升高会促进白细胞、中性粒细胞、单核细胞等炎症细胞聚积,造成血管内皮损伤,进而促进动脉粥样硬化的发生进展^[22]。

本研究中,观察组患者治疗后的 MDA、ox-LDL、sICAM-1、vWF 水平均明显低于对照组,PON-1 水平明显高于对照组,提示阿替普酶超早期静脉溶栓可快速恢复 AIS 患者的脑部血供,改善大脑微循环,进而减轻氧化应激损伤,改善血管内皮细胞功能,促进神经功能恢复。观察组患者治疗后的 NFDS 量表评分明显低于对照组,BI 量表评分明显高于对照组,原因为 AIS 患者接受阿替普酶超早期静脉溶栓治疗后,脑部缺血、缺氧有效改善,氧化应激反应对脑组织、神经细胞产生的损伤减轻,神经细胞死亡减少,从而可促进其神经功能、

日常生活活动能力有效恢复。

综上所述,阿替普酶超早期静脉溶栓治疗 AIS 可进一步提升临床有效性,促进机体氧化应激与血管内皮功能指标及患者的神经功能、日常生活活动能力改善。但本研究仍存在不足,如样本量及观察指标较少,未做远期随访观察用药不良反应及预后水平,均可能影响研究结果的精准性。后续需继续开展多中心、大规模的研究,增加样本数量、观察指标等进行客观分析。

参考文献

- [1] ZHENG T, MOU X, ZHANG J, et al. Clinical effect and changes of ET - 1, FMD and NO levels in the treatment of acute cerebral infarction with acanthopanax injection[J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(4): 3600 - 3608.
- [2] ZHANG Y, LIU WJ. Association between non - alcoholic fatty liver and acute cerebral infarction: a protocol of systematic review and meta - analysis[J]. Medicine, 2020, 99(24): e20351.
- [3] GUO J, REN DQ, CHANG XH. Therapeutic Effect of Yiqi Tongnao Decoction on Acute Cerebral Infarction of Qi Deficiency and Blood Stasis Type[J]. E3S Web of Conferences, 2021, 271(5): 3011.
- [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] YANG NH, LI X, YUN XH, et al. Risk factors analysis of nosocomial pneumonia in elderly patients with acute cerebral infarction[J]. Medicine, 2019, 98(13): e15045.
- [6] WARTENBERG KE, HENKNER J, BRANDT S, et al. Effect of Recanalization on Cerebral Edema, Long - Term Outcome, and Quality of Life in Patients with Large Hemispheric Infarctions[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020, 29(12): 105358.
- [7] YANG Y, MU AP, WANG YW. Early path nursing improves neurological function recovery in patients with intracerebral hemorrhage: Protocol for a randomized controlled trial[J]. Medicine, 2021, 100(1): e24020.
- [8] WOJTUSIAK J, ASADZADEHZANJANI N, LEVY C, et al. Computational Barthel Index: an automated tool for assessing and predicting activities of daily living among nursing home patients[J]. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2021, 21(1): 1 - 15.
- [9] XIN MY, HAO YL, HUANG G, et al. The efficacy and safety of salvianolic acids on acute cerebral infarction treatment: A protocol for systematic review and meta analysis[J]. Medicine, 2020, 99(23): 20059.
- [10] HUANG P, HE XY, XU M. Effect of Argatroban Injection on Clinical Efficacy in Patients with Acute Cerebral Infarction: Preliminary Findings[J]. European Neurology, 2021, 84(1): 1 - 5.
- [11] 顾亚会, 张新晶, 徐文韬, 等. 基于神经细胞凋亡信号通路探讨针刺延长脑硬死的溶栓时间窗效应[J]. 针刺研究, 2020, 45(3): 209 - 214.
- [12] ZHOU B, HE Y, CHEN J, et al. Treatment of the acute thromboembolic event during endovascular embolization of intracranial aneurysm[J]. Journal of Interventional Medicine, 2020, 3(4): 53 - 57.
- [13] ESKANDARANI R, SAHLI S, SAWAN S, et al. Simultaneous cardio - cerebral infarction in the coronavirus disease pandemic era: A case series[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(4): e24496.
- [14] 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]. Journal of International Medical Research, 2020, 48(5): 300060519895352.
- [15] OCHIAI H, KANEMARU K, MATSUDA S, et al. A case of acute cerebral infarction with a favorable prognosis after rt - PA administration by a general physician with telestroke support[J]. Journal of Rural Medicine, 2021, 16(2): 119 - 122.
- [16] AL DERA H. Neuroprotective effect of resveratrol against late cerebral ischemia reperfusion induced oxidative stress damage involves upregulation of osteopontin and inhibition of interleukin - 1 β [J]. J Pharmacol, 2017, 68(1): 47 - 56.
- [17] BOUCHAL S, LAMRANI YA, CHTAOU N, et al. Repeated intravenous thrombolysis in early recurrent stroke secondary to carotid web: Case report[J]. Radiology Case Reports, 2021, 16(4): 843 - 846.
- [18] ZENG JQ, WANG F, FENG HS, et al. Influencing Factors of Recanalization after Intravenous Thrombolysis with Urokinase in Acute Cerebral Infarction Patients[J]. European Neurology, 2020, 83(2): 1 - 5.
- [19] 陈燕, 张秋, 尤年兴, 等. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后神经功能恢复及脑出血转化发生的影响因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(11): 1340 - 1345.
- [20] 朱克, 郭晓芳, 杨杨. 涤痰熄风通络汤辅助治疗急性脑梗死效果及对脂代谢, 脑血流动力学和血清 sICAM - 1, sVCAM - 1 和 TNF - α 水平的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(5): 162 - 164.
- [21] SILVA JCE, POTTS BM, GILMOUR AR, et al. Genetic - based interactions among tree neighbors: identification of the most influential neighbors, and estimation of correlations among direct and indirect genetic effects for leaf disease and growth in *Eucalyptus globulus*[J]. Heredity (Edinb), 2017, 119(3): 125 - 135.
- [22] GALGANI M, INSABATO L, CALI G, et al. Regulatory T cells, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in women with defective endometrial receptivity[J]. Fertil Steril, 2015, 103(6): 1579 - 1586.

(收稿日期: 2021 - 12 - 06; 修回日期: 2022 - 05 - 10)