

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.021

阿替普酶溶栓联合奥拉西坦治疗缺血性小卒中临床观察*

庄俊鸿,夏 鹰,杨国帅

(中南大学湘雅医学院附属海口医院,海南 海口 570208)

摘要:目的 探讨阿替普酶溶栓联合奥拉西坦治疗缺血性小卒中(MIS)的临床疗效。方法 选取医院2017年1月至2021年12月收治的MIS患者102例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各51例。两组患者均予阿司匹林肠溶片口服,观察组患者加予注射用阿替普酶溶栓联合注射用奥拉西坦静脉滴注。结果 观察组治疗有效率为88.24%,明显高于对照组的70.59%($P < 0.05$);两组早期神经功能恶化发生率无显著差异(3.92%比13.73%, $P > 0.05$)。观察组患者治疗后的蒙特利尔认知量表总评分明显高于对照组,美国国立卫生研究院卒中量表评分明显低于对照组($P < 0.05$);血浆黏度、血小板聚集率、全血黏度(高切、低切)均明显低于对照组($P < 0.05$);血清C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(11.76%比5.88%, $P > 0.05$)。结论 阿替普酶溶栓联合奥拉西坦治疗MIS,能有效改善患者血液流变学及炎症因子水平。

关键词:缺血性小卒中;阿替普酶;奥拉西坦;炎症因子;血液流变学;临床疗效

中图分类号:R969.4 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)24-0089-04

Clinical Observation of Alteplase Thrombolysis Combined with Oxiracetam in the Treatment of Minor Ischemic Stroke

ZHUANG Junhong, XIA Ying, YANG Guoshuai

(Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College, Central South University, Haikou, Hainan, China 570208)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of alteplase thrombolysis combined with oxiracetam in the treatment of minor ischemic stroke (MIS). **Methods** A total of 102 patients with MIS admitted to the hospital from January 2017 to December 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 51 cases in each group. The patients in the two groups were given Aspirin Enteric-Coated Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were given thrombolysis of Alteplase Injection combined with an intravenous drip of Oxiracetam Injection. **Results** The effective rate in the observation group was 88.24%, which was significantly higher than 70.59% in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the incidence of early neurological deterioration (3.92% vs. 13.73%, $P > 0.05$). After treatment, the total score of the Montreal Cognitive Scale (MoCA) in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the score of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The plasma viscosity, platelet aggregation rate and whole blood viscosity (high-shear rate and low-shear rate) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in the observation group were significantly lower than those 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 (11.76% vs. 5.88%, $P > 0.05$). **Conclusion** Alteplase thrombolysis combined with oxiracetam in the treatment of MIS can effectively improve the level of hemorheology and inflammatory factors.

Key words: ischemic stroke; alteplase; oxiracetam; inflammatory factors; hemorheology; clinical efficacy

缺血性小卒中(MIS)约占脑卒中的30%,其临床症状轻微^[1],但易反复发作,可能发展为大卒中,神经功能恶化风险较高。阿替普酶是卒中指南推荐的脑梗死早期治疗一线药物,对缺血性脑卒中急性期的疗效较好。但小卒中患者由于入院时症状较轻,临床多给予阿司匹林治疗,故对小卒中早期溶栓治疗方案还存在一定争议^[2-3]。奥拉西坦属脑保护剂,能促进神经功能的修复和重建,改善学习和记忆功能,多用于血管性痴呆和

认知功能障碍的治疗^[4]。本研究中观察了阿替普酶溶栓联合奥拉西坦治疗早期MIS的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合MIS诊断标准^[5];美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≤ 5 分;首次发病,发病至溶栓时间 ≤ 4.5 h;接受静脉溶栓治疗,依从性良好。研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200077)。

第一作者:庄俊鸿,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为脑血管病、神经介入,(电子信箱)zjh19830112@163.com。

排除标准:多发性梗死,大血管病变;有脑出血、脑外伤等影响认知功能疾病病史;严重心、肝、肾等脏器功能不全;严重感染、恶性肿瘤、血液疾病或精神障碍;已服用其他抗凝药物治疗或接受血管内治疗;对拟用药物过敏或不耐受;不能积极配合治疗,中途退出或临床资料不完整。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2021年12月收治的MIS患者102例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各51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。

表1 两组患者一般资料比较($n = 51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 51$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	发病至溶栓 时间($\bar{X} \pm s$,h)	基础病史(例)		
					高血压	糖尿病	冠心病
观察组	26/25	65.86 ± 5.58	22.11 ± 2.65	3.08 ± 0.75	33	15	5
对照组	29/22	65.63 ± 5.69	22.32 ± 2.58	3.27 ± 0.81	31	16	3
χ^2/t 值	0.355	0.141	0.460	1.346	0.168	0.403	0.543
P 值	0.551	0.888	0.647	0.181	0.682	0.525	0.461

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HJ20160685,规格为每片100 mg)口服,每日1次,每次1片。观察组患者加予注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 国药准字SJ20160054,规格为每支20 mg)0.9 mg/kg溶栓,最大剂量90 mg,10%静脉注射,90%加灭菌注射用水稀释至1 mg/mL静脉泵入(1 h内泵完);注射用奥拉西坦(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20100040,规格为每支1.0 g)4 g,加入氯化钠注射液250 mL静脉滴注,每日1次,治疗2周;溶栓24 h后口服阿司匹林肠溶片,用量、用法与对照组相同,治疗3周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)认知功能。采用蒙特利尔认知量表(MoCA)评估,满分为30分,得分越高表明认知功能越好。2)血液流变学指标。采用全自动血液流变检测仪检测血小板聚集率、血浆黏度、全血黏度(高切、低切)。3)炎性指标。采集患者治疗前后空腹静脉血4 mL,采用免疫比

浊法测定血清C反应蛋白(CRP)水平,酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)水平。

疗效判定^[6]:有效,NIHSS评分降低;无效,NIHSS评分不变或升高。记录患者治疗期间早期神经功能恶化(END,NIHSS评分较入院时升高超过2分)发生情况。

安全性:统计患者治疗过程中牙龈出血、皮肤瘙痒、恶心呕吐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。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

MIS属非致残性脑血管事件,临床主要指NIHSS评分 ≤ 4 分或5分的卒中^[7]。传统治疗以抗血小板药物为主,配合抗动脉硬化、改善脑循环和清除自由基,而大

表2 两组患者临床疗效比较($n = 51$)

Tab. 2 Comparison of the clinical efficacy between the two groups ($n = 51$)

组别	NIHSS评分($\bar{X} \pm s$,分)		有效 [例(%)]	END [例(%)]
	治疗前	治疗后		
观察组	3.75 ± 1.25	1.36 ± 0.51*	45(88.24)	2(3.92)
对照组	3.79 ± 1.21	2.17 ± 0.65*	36(70.59)	7(13.73)
χ^2 值	0.190	4.221	4.857	1.774
P 值	0.849	0.000	0.028	0.183

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3至表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 2-5).

表3 两组患者血清炎性指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 3 Comparison of serum inflammatory indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	CRP(mg/L)		TNF- α (μ g/L)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.93 ± 2.75	5.74 ± 1.16 [*]	26.95 ± 7.12	12.35 ± 4.46 [*]	18.12 ± 3.85	8.57 ± 1.96 [*]
对照组	13.25 ± 2.83	8.31 ± 1.25 [*]	27.38 ± 7.02	15.02 ± 4.32 [*]	18.72 ± 3.78	11.31 ± 2.39 [*]
t 值	0.500	10.524	0.299	3.140	0.769	5.671
P 值	0.618	0.000	0.765	0.002	0.443	0.000

表4 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 4 Comparison of hemorheological indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	血浆黏度(mPa·s)		血小板聚集率(%)		全血高切黏度(mPa·s)		全血低切黏度(mPa·s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.82 ± 0.48	1.46 ± 0.17 [*]	79.52 ± 13.25	35.41 ± 5.44 [*]	5.81 ± 1.17	3.79 ± 0.62 [*]	22.78 ± 2.53	15.09 ± 1.15 [*]
对照组	1.78 ± 0.43	1.60 ± 0.21 [*]	77.96 ± 11.68	49.85 ± 6.52 [*]	5.83 ± 1.12	4.63 ± 0.52 [*]	22.19 ± 2.46	16.83 ± 1.54 [*]
t 值	0.449	3.455	0.294	12.044	0.079	4.839	1.230	6.056
P 值	0.654	0.001	0.769	0.000	0.937	0.000	0.222	0.000

表5 两组患者MoCA评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 51$)

Tab. 5 Comparison of MoCA scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 51$)

组别	视空间与执行		命名		注意力		抽象	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.92 ± 0.79	4.63 ± 0.48*	2.55 ± 0.51	2.76 ± 0.42*	4.45 ± 0.64	5.39 ± 0.38*	1.47 ± 0.43	1.76 ± 0.39*
对照组	3.94 ± 0.75	4.37 ± 0.51*	2.49 ± 0.50	2.65 ± 0.43*	4.39 ± 0.71	4.91 ± 0.42*	1.50 ± 0.45	1.68 ± 0.45*
t值	0.125	2.636	0.590	1.302	0.568	3.348	0.353	0.882
P值	0.901	0.010	0.557	0.196	0.571	0.001	0.725	0.380

组别	语言		定向		记忆力		合计	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.41 ± 0.46	2.73 ± 0.46*	4.71 ± 0.66	5.43 ± 0.59*	3.79 ± 0.73	4.61 ± 0.51*	23.29 ± 1.63	27.31 ± 1.59*
对照组	2.39 ± 0.49	2.61 ± 0.46*	4.69 ± 0.62	5.11 ± 0.52*	3.84 ± 0.76	4.29 ± 0.53*	23.25 ± 1.68	25.63 ± 1.86*
t值	0.156	1.258	0.150	2.229	0.392	2.751	0.180	4.925
P值	0.877	0.211	0.881	0.028	0.696	0.007	0.857	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 51$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case(%), $n = 51$]

组别	皮肤瘙痒	恶心呕吐	头晕	牙龈出血	合计
观察组	2(3.92)	1(1.96)	0(0)	3(5.88)	6(11.76)
对照组	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	0(0)	3(5.88)
χ^2 值					1.097
P值					0.295

量临床研究发现,约40%未接受溶栓治疗的MIS患者预后欠佳,复发率较高,存在神经功能恶化风险^[8-9]。阿替普酶溶栓治疗是急性缺血性脑卒中的有效措施,但MIS患者能否据此获益有待进一步研究^[10-11]。奥拉西坦是 γ -氨基丁酸衍生物,可选择性作用于大脑皮层、海马体及纹状体,提升脑组织代谢功能,促进神经细胞修复和功能重建,增强记忆和学习能力^[12],临床多用于治疗血管性痴呆、脑外伤等引起的智力障碍,其吸收迅速、安全性高,对改善脑代谢和营养神经效果良好^[13]。

本研究中,观察组有效率明显高于对照组,提示早期阿替普酶溶栓能促进血栓溶解,帮助血管再通,辅之奥拉西坦的神经营养作用,能快速修复脑缺血所致神经损伤,提高临床疗效;而两组治疗期间END发生率无显著差异,可能由于本研究中纳入样本量较少,研究结果存在偏差,今后需扩大样本量继续研究。观察组治疗后的MoCA评分明显高于对照组,说明阿替普酶溶栓联合奥拉西坦能促进神经功能恢复,增强学习、记忆能力,提高大脑认知功能。两组患者治疗期间均未发生严重出血事件,两组不良反应发生率无明显差异,提示阿替普酶联合奥拉西坦治疗MIS具有一定的安全性(观察组牙龈出血患者按压后症状即好转)。

血液黏度增加是导致脑卒中的重要因素,还会升高血小板聚集率,减慢血流速率,导致脑组织灌注降低和血栓形成,从而诱发脑血管病变^[14-15]。本研究结果显

示,观察组治疗后的血浆黏度、全血黏度及血小板聚集率均低于对照组,说明阿替普酶的使用可改善MIS患者血流动力学状况,促进血供恢复。阿替普酶能诱导纤溶酶原转化,促进纤维蛋白降解,抑制血小板聚集,从而改善患者血流动力学。

炎症反应是缺血性脑损伤的重要病理机制之一,脑组织缺血缺氧会促进自由基产生,增加机体炎症反应程度,对机体造成不利影响^[16]。CRP, TNF- α 和IL-6是临床常用反映炎症反应程度的指标,同时与患者神经功能缺损程度有关。本研究中,观察组治疗后各项血清炎症指标水平均明显低于对照组,说明阿替普酶联合奥拉西坦能改善MIS患者的炎症状态。早期阿替普酶溶栓能快速改善MIS患者脑组织缺血、缺氧状态,缩小梗死面积,减轻氧化应激反应及炎症反应程度,从而促进神经功能恢复。

综上所述,阿替普酶溶栓联合奥拉西坦治疗MIS,能有效提高患者的认知功能,改善血液流变学指标及机体炎症情况。

参考文献

- [1] 陈科宇,余凤,何亮,等. 护脑通络方配合活血散风针刺法防治2型糖尿病伴小血管闭塞性缺血性小卒中患者早期神经功能恶化疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(29):3271-3274.
- [2] 李婧,吕晓培,梁晓雪,等. 载体动脉堵塞穿支型小卒中的静脉溶栓联合双重抗血小板聚集治疗临床观察[J]. 大连医科大学学报, 2020, 42(6):501-506.
- [3] LI ZX, XIONG Y, GU HQ, et al. P2Y12 Inhibitors Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack [J]. Stroke, 2021, 52(7):2250-2257.
- [4] 穆颖,杨茜茹,张卉. 奥拉西坦对脑卒中颈动脉粥样斑块患者认知功能及血液流变学影响[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(2):224-225.
- [5] 王伊龙,赵性泉,刘新峰,等. 高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(6):481-491.