临床研究

超早期溶栓治疗急性脑梗死的临床效果及安全性

李刚[1],吉萍[2*],赵东刚[1],陈少军[1],闫俊[1],汤华[1],姜莱[1],管玉华[1],郑刚[1],黄鑫[1]
([1]三峡大学人民医院神经外科,宜昌 443000;[2]三峡职业技术学院医学院,宜昌 443003)

【摘 要】 **目的** 探讨超早期静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床效果及安全性。**方法** 回顾性分析三峡大学人民医院神经外科2014年1月至2017年4月收治的260例急性脑梗死患者的临床资料。依据是否超早期溶栓分为2组:溶栓组和对照组,每组130例。溶栓组患者采用重组人组织型纤溶酶原激活物在4.5 h时间窗内进行超早期溶栓治疗;对照组患者采用常规的抗凝、降压等常规治疗。对比2组患者在治疗后不同时间点的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数、远期预后及患者的凝血功能[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]。采用SPSS 16.0软件进行数据处理。依据数据类型,组间比较分别采用 t 检验或 χ^2 检验。**结果** 治疗24 h后,溶栓组患者的APTT[(32.9±2.8) *vs* (30.1±3.0)s]、PT[(13.7±1.6) *vs* (12.8±1.5)s]、TT[(17.3±1.0) *vs* (16.1±1.3)s]均高于对照组($P<0.05$),溶栓组患者的FIB水平低于对照组[(2.6±0.4) *vs* (2.9±0.6)g/L,$P<0.05$]。治疗前,溶栓组和对照组的NIHSS评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后24 h、7 d、14 d、28 d后,溶栓组患者的NIHSS评分均显著低于同期对照组($P<0.05$)。治疗后1、3、6个月,溶栓组患者的Barthel指数均显著高于同期对照组($P<0.05$)。治疗6个月后,溶栓组患者预后良好率显著高于对照组(76.15% *vs* 64.62%,$P<0.05$)。溶栓组治疗过程中出现1例牙龈出血,2例鼻出血,13例静脉输液部位皮下出血,余未见其他严重不良反发生。**结论** 超早期静脉溶栓治疗可有效改善急性脑梗死患者的神经功能缺损症状,对远期康复具有重要意义。

【关键词】 静脉溶栓;超早期;急性脑梗死;凝血功能
【中图分类号】 R743.33 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.097

Clinical efficacy and safety of ultra-early intravenous thrombolytic therapy for acute cerebral infarction

LI Gang[1], JI Ping[2*], ZHAO Dong-Gang[1], CHEN Shao-Jun[1], YAN Jun[1], TANG Hua[1], JIANG Lai[1], GUAN YU-Hua[1], ZHENG Gang[1], HUANG Xin[1]
([1]Department of Neurosurgery, the People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443000, China; [2]Medical School of the Three Gorges Career Technical College, Yichang 443003, China)

【**Abstract**】 **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of ultra-early intravenous thrombolytic therapy in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A retrospective study was performed on 260 patients with acute cerebral infarction in the Department of Neurosurgery from January 2014 to April 2017. Their clinical data were collected and analyzed. According to ultra-early thrombolysis or not, they were divided into thrombolytic group and control group, 130 cases in each group. Thrombolytic group was treated with recombinant human tissue plasminogen activator within a therapeutic window of 4.5 h, and the control group was given with conventional anticoagulation and antihypertensive therapy. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Barthel index, long term prognosis and coagulation function, including activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) at different time points after treatment were used to compare the efficacy of the 2 groups. SPSS statistics 16.0 was used for data processing. According to the data type, Students't test or Chi-square test was used in the comparison between groups. **Results** After treatment for 24 h, the patients in the thrombolysis group had significantly longer APTT [(32.9±2.8) *vs* (30.1±3.0) s], PT [(13.7±1.6) *vs* (12.8±1.5) s] and TT [(17.3±1.0) *vs* (16.1±1.3) s] (all $P<0.05$), but obviously lower FIB level [(2.6±0.4) *vs* (2.9±0.6) g/L, $P<0.05$] when compared with those in the control group. Before treatment, there was no significant difference in NIHSS scores between the 2 groups ($P>0.05$), but the scores were notably lower in the thrombolysis group than the control group in 24 h, and 7, 14 and 28 d after treatment ($P<0.05$). At 1, 3, and 6 months after treatment, the Barthel index of patients in the thrombolysis group was significantly higher than that in the control group at the same time ($P<0.05$). After 6 months of treatment, the rate of good prognosis was significantly higher in the thrombolysis group than in the control

收稿日期:2018-01-10;**修回日期**:2018-04-03
通信作者:吉萍,E-mail:995366017@qq.com

group (76.15% *vs* 64.62%, $P<0.05$). In the thrombolysis group, there was 1 case of gingival bleeding, 2 cases of epistaxis, and 13 cases of subcu-taneous hemorrhage at the site of intravenous infusion, but no other serious adverse events occurred. **Conclusion** Ultra-early intravenous thrombolytic therapy can effectively improve the symptoms of neurological deficits in the patients with acute cerebral infarction, and is of great significance for long-term rehabilitation.

【**Key words**】 intravenous thrombolysis; ultra-early stage; acute cerebral infarction; coagulation function

Corresponding author: *JI Ping*, *E-mail*: *995366017@qq.com*

脑梗死是临床上发病率相对较高的疾病,流行病学研究显示,脑梗死的发病率可达345/10万~566/10万,特别是在慢性高血压或动脉粥样硬化的人群中,脑梗死的发病率更高[1,2]。现阶段临床主要采用溶栓方式治疗脑梗死,可在短时间内使得患者阻塞血管再通,改善缺血脑组织的血流灌注,促进细胞功能恢复,进而改善并发症的发生情况[3-5]。为了进一步指导临床脑梗死的药物溶栓治疗,本研究选取三峡大学人民医院神经外科收治的260例急性脑梗死患者进行回顾性分析,探讨在脑梗死发病超早期采取溶栓治疗的临床效果,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析本院2014年1月至2017年4月收治的260例急性脑梗死患者的临床资料。急性脑梗死的诊断参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010年》标准[5]。纳入标准:(1)入院后经CT、MRI检查证实病情;(2)起病至溶栓治疗时间<4.5 h;(3)治疗方案获得研究对象家属同意。排除标准:(1)颅内肿瘤、血管瘤破裂、脑出血;(2)既往具有头颅外伤病史、手术病史;(3)伴有消化道溃疡及出血;(4)血小板减少或凝血功能异常;(5)腔隙性脑梗死、心肌梗死;(6)合并严重的肝肾功能障碍。依据是否超早期溶栓分为2组:溶栓组和对照组,每组130例。

1.2 方法

溶栓组患者采用重组人组织型纤溶酶原激活物阿替普酶(使用剂量0.9 mg/kg,最大剂量90 mg),加入生理盐水100 ml中,给予静脉注射。对照组患者采用抗凝、降压等常规治疗,包括使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)类药物、抗血小板药物等,并给予静脉营养、补液等对症支持治疗。

对比2组患者治疗前、治疗24 h后的凝血功能指标[活化部分凝血活酶时间(activated partial thrombin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)];治疗前、治疗24 h、7 d、14 d、28 d后的美国国立研究院脑卒中量表(National Institute of Stroke Ccale, NIHSS)评分;治疗1、3、6个月后患者的Barthel指数;治疗6个月后患者的预后情况,采用格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome score, GOS)进行评价(5分为恢复良好,能够正常生活,存在轻度缺陷;4分为轻度残疾,但是可以独立生活;3分为重度残疾,但是清醒,需要人照料;2分为植物生存状态,仅有微小反应;1分为死亡。5分和4分的患者为恢复良好)。

所有患者均于入院24 h内采集空腹静脉血约5 ml并分作两份:一份自然抗凝后以3000转/min离心10 min,取上清液采用酶联免疫吸附法测定血清中APTT、PT、TT水平,检测试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作;另一份置于枸橼酸钠抗凝管内,加入FIB检测试剂盒后,利用胶体金法检测FIB水平,试剂盒购自上海奥普生物医药有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用SPSS 16.0统计软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者一般资料比较

溶栓组男性72例,女性58例,年龄49~81(65.4±13.2)岁,入院时患者NIHSS评分为(15.46±2.91)分,起病至治疗时间为(139.8±42.0)min;对照组男性78例,女性52例,年龄51~81(64.2±11.8)岁,入院时患者NIHSS评分为(15.90±3.11)分,起病至治疗时间为(135.7±38.7)min。2组患者的年龄、性别、NIHSS评分、起病至治疗时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 2组患者的凝血相关指标比较

治疗前,2组患者的APTT、PT、TT、FIB水平差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗24 h后,溶栓组患者的APTT、PT、TT均高于对照组($P<0.05$),溶栓组患者的FIB水平均低于对照组($P<0.05$;表1)。

表1 2组患者凝血相关指标比较

Table 1 Comparison of coagulation-related indices between two groups ($n=130$, $\bar{x}\pm s$)

Group	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
Thrombolytic				
Before treatment	27.1±2.2	11.5±1.3	14.0±1.2	3.1±0.5
After treatment	32.9±2.8*	13.7±1.6*	17.3±1.0*	2.6±0.4*
Control				
Before treatment	27.7±2.1	11.8±1.1	14.3±1.4	3.0±0.6
After treatment	30.1±3.0	12.8±1.5	16.1±1.3	2.9±0.6

APTT: activated partial thrombin time; PT: prothrombin time; TT: thrombin time; FIB: fibrinogen. Compared with control group, *$P<0.05$

2.3 2组患者治疗后各指标比较

溶栓组治疗24 h、7 d、14 d、28 d后的NIHSS评分分别为(11.40±2.90)、(8.40±2.86)、(5.11±1.95)和(3.20±0.87)分,对照组治疗24 h、7 d、14 d、28 d后的NIHSS评分分别为(13.18±2.77)、(10.11±3.02)、(6.84±1.78)和(4.93±1.00)分,2组比较,溶栓组患者的NIHSS评分均显著低于同期对照组($P<0.05$)。溶栓组治疗1、3、6个月后的Barthel指数分别为(52.2±6.1)、(60.6±6.3)和(68.9±5.7),对照组治疗1、3、6个月后的Barthel指数分别为(48.9±5.4)、(56.0±5.4)和(64.5±6.6),2组比较,溶栓组患者的Barthel指数均显著高于同期对照组($P<0.05$)。

治疗6个月后,溶栓组和对照组患者的预后良好率分别为76.15%(99/130)和64.62%(84/130),2组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 安全性观察

溶栓组治疗过程中未出现脑出血患者,1例患者牙龈出血、2例鼻出血、13例静脉输液部位皮下出血,余未见其他严重的不良反发生。对照组未见特殊不良反应发生。

3 讨 论

脑梗死的发生和发展可导致患者病死率显著上升,特别是年龄较大的人群,脑梗死的发病率相对更高,临床预后更差[6,7]。研究显示,现阶段临床脑梗死发病后4.5 h进行溶栓治疗的临床总体有效率超过55%[8]。

超早期溶栓是指在脑梗死发病3.0~4.5 h内进行溶栓治疗,能够在血管阻塞早期促进血管再通,相对于完全溶栓治疗,早期溶栓能够及时改善早期缺血症状,降低脑组织的缺血坏死程度,促进患者局部神经元的早期修复[9,10]。近年来的相关研究发现,脑梗死发病后超早期进行溶栓治疗的时间越早,溶栓治疗的溶栓成功率、血管再通率、再次血栓形成率或脑组织功能评分等的改善越明显[11,12]。

本次研究发现,溶栓组患者超早期溶栓治疗后,患者的NIHSS评分得到明显改善,主要考虑与超早期溶栓治疗可对患者神经元完整性起保护作用有关,同时与患者局部脑组织的炎症反应或氧化应激反应程度较轻有关。研究表明,超早期溶栓治疗后患者的NIHSS评分较对照组下降25%~55%,且溶栓的时间越早,溶栓治疗后的NIHSS评分改善越明显[13,14]。Barthel指数是评估脑梗死患者生活功能的重要指标,可评估患者的生活、工作、日常活动或者社会体验等,本研究溶栓组患者的Barthel指数明显优于对照组,差异具有统计学意义,可能机制如下[15]:超早期溶栓治疗后,患者大脑皮层运动中枢的完整性较高,血流灌注快速恢复,从而改善临床结局。本研究发现,溶栓组患者的APTT、PT、TT均显著高于对照组,而FIB水平均显著低于对照组,提示溶栓组患者超早期溶栓治疗后无明显代偿性凝血功能衰竭发生,并能够抑制凝血-抗凝功能紊乱导致的FIB沉积。本次研究结果表明,采用超早期溶栓治疗脑梗死的临床预后较好,进一步表明早期溶栓的临床价值,且临床安全性较为可靠,虽然少数患者出现了鼻出血等症状,但相关临床症状较轻。

综上所述,静脉超早期溶栓治疗可有效改善急性脑梗死患者的神经功能缺损症状,对远期康复具有重要意义,但溶栓过程中应注意监测凝血功能。

【参考文献】

[1] 黄志新, 樊丽娟, 杨春水, 等. 脑微出血与脑动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(7): 502-506. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.116.
Huang ZX, Fan LJ, Yang CS, *et al*. Correlation analysis between cerebral microbleeds and cerebral atherosclerosis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(7): 502-506. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.116.

[2] Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, *et al*. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a meta-analysis (v1)[J]. Stroke, 2016, 47(9): 2364-2372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014096.

[3] 林艳, 刘金之, 刘杰, 等. 超时间窗溶栓治疗对急性脑梗死体

积、微血管密度及黏附因子表达的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(5): 20-24. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2014.043.
Lin Y, Liu JZ, Liu J, *et al*. Effects of thrombolytic therapy with broadened therapeutic window on infarct volume, microvessel density and adherence factors in acute cerebral infarction[J]. J Shandong Univ (Health Sci), 2014, 52(5): 20-24. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2014.043.

[4] 郝春华, 李亚丽, 孙双勇, 等. 缺血性脑中风急性期溶栓药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(23): 2687-2691.
Hao CH, Li YL, Sun SY, *et al*. Advances of thrombolytics in acute phase of ischemic stroke[J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(23): 2687-2691.

[5] 顾亮亮, 张保朝, 付国惠. rt-PA静脉溶栓治疗不同时间窗椎-基底动脉系统脑梗死的临床疗效观察[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(1): 64-66.
Gu LL, Zhang BZ, Fu GH. The effect of rt-PA intravenous thrombolytic therapy for vertebrobasilar system cerebral infarction within different time windows[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2016, 33(1): 64-66.

[6] Xu X, Li C, Wan T, *et al*. Risk factors for hemorrhagic transformation following intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single center study[J]. World Neurosurg, 2017, 101: 155-160. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.01.091.

[7] Dong MX, Hu QC, Shen P, *et al*. Recombinant tissue plasminogen activator induces neurological side effects independent on thrombolysis in mechanical animal models of focal cerebral infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158848. DOI: 10.1371/journal.pone.0158848.

[8] Ducci RD, Lange MC, Zétola VH, *et al*. Factors related to cardioembolism as major predictors of poor survival after first-ever middle cerebral artery stroke treated with thrombolysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 43(3-4): 178-185. DOI: 10.1159/000455723.

[9] 吴晓, 徐冬娟, 李鸿飞, 等. rt-PA静脉溶栓治疗高龄急性脑梗死患者的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4534-4536. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.25.
Wu X, Xu DJ, Li HF, *et al*. Clinical observation of rt-PA intravenous thrombolytic therapy in patients with acute cerebral infarction[J]. China Pharm, 2015, 26(32): 4534-4536. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.25.

[10] 魏秀娥, 朱本亮, 陶中海, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者溶栓治疗[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(20): 5179-5180. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.20.119.
Wei XE, Zhu BL, Tao ZH, *et al*. Thrombolytic therapy in elderly patients with acute ischemic stroke[J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(20): 5179-5180. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.20.119.

[11] 戚纪胜, 符玲萍. rt-PA动脉溶栓结合丁苯酞治疗急性脑梗死的有效性及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(13): 3642-3644. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.13.061.
Qi JS, Fu LP. Efficacy and safety of rt-PA arterial thrombolysis combined with butyphthalide in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Chin J Gerontol, 2014, 34(13): 3642-3644. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.13.061.

[12] 龙汉春, 彭国光, 陈映, 等. 脑梗死患者溶栓后出血转化的影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(20): 107-110. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.20.023.
Long HC, Peng GG, Chen Y, *et al*. Influential factors analysis of hemorrhagic transformation after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction[J]. China J Mod Med, 2016, 26(20): 107-110. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.20.023.

[13] 张彤, 卢桂静. 老老年急性缺血性脑卒中溶栓治疗预后分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(2): 120-122. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2014.02.011.
Zhang T, Lu GJ. The prognosis of old elderly patients with acute ischemic stroke treated by intravenous thrombolysis[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2014, 21(2): 120-122. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2014.02.011.

[14] 张璐璐. 静脉溶栓对急性脑梗死患者氧化应激反应及神经功能的影响[J]. 河北医学, 2016, 22(8): 1262-1265. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2016.08.012.
Zhang LL. Effect of intravenous thrombolytic therapy on oxidative stress and nerve function in patients with acute cerebral infarction[J]. Hebei Med, 2016, 22(8): 1262-1265. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2016.08.012.

[15] 钟建斌, 沈庆煜, 陈炽邦, 等. 超高龄脑梗死患者超早期应用阿替普酶静脉溶栓治疗的效果及安全性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(7): 1058-1060. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.07.007.
Zhong JB, Shen QY, Chen ZB, *et al*. The efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy of atpopysin in super elderly patients with cerebral infarction[J]. J Pract Med, 2016, 32(7): 1058-1060. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.07.007.

(编辑: 吕青远)