

阿替普酶联合抗血小板聚集治疗可影响急性缺血性脑卒中患者 miR-150-5p 及 miR-199a 表达水平^{*}

吴有林¹ 祝秀蓉¹ 梁世福¹ 赵洪¹ 郑燕学¹ 吴文斌^{2*}

¹ 崇州市人民医院神经内科, 四川崇州 611230

² 四川省医学科学院 四川省人民医院神经内科, 四川成都 610072

摘要 目的: 观察阿替普酶联合抗血小板聚集治疗对急性缺血性脑卒中(AIS)患者 miR-150-5p 及 miR-199a 表达的影响。方法: 选取 150 例 AIS 患者, 随机分为对照组和观察组, 每组 75 例。对照组予阿替普酶溶栓治疗, 观察组在对照组的基础上联合抗血小板聚集治疗。比较 2 组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、改良 Rankin 评分量表(mRS)、Barthel 指数、miR-150-5p 及 miR-199a 表达变化情况。比较 2 组患者早期神经功能恶化的发生率。结果: 2 组患者治疗 14 d 后 Barthel 指数较治疗前升高, NIHSS、mRS 评分较治疗前降低(P 均 < 0.05)。与对照组比较, 观察组治疗 14 d 后的临床总有效率、Barthel 指数、血清 miR-150-5p 及 miR-199a 表达更高, 而 NIHSS、mRS 评分更低(P 均 < 0.05)。2 组患者早期(1 周内)神经功能恶化总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 阿替普酶联合抗血小板聚集治疗 AIS 患者, 可减轻神经功能损害, 提高患者生活自理能力, 还可上调 miR-150-5p 及 miR-199a 表达。

关键词 阿替普酶; 抗血小板聚集; 急性缺血性脑卒中; miR-150-5p; miR-199a

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230609

Effect of alteplase combined with antiplatelet aggregation therapy on expression levels of miR-150-5p and miR-199a in patients with acute ischemic stroke WU You-lin¹, ZHU Xiu-rong¹, LIANG Shi-fu¹, ZHAO Hong¹, ZHENG Yan-xue¹, WU Wen-bin^{2*}. ¹Department of Neurology, Chongzhou People's Hospital, Chongzhou 611230, China; ²Department of Neurology, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Chengdu 610072, China

Corresponding author: WU Wen-bin, E-mail: wwb9925h@163.com

Abstract Objective: To observe the effect of alteplase combined with antiplatelet therapy on the expression of micro ribonucleic acid-150-5p (miR-150-5p) and miR-199a in patients with acute ischemic stroke (AIS). Methods: A total of 150 patients with AIS were randomly divided into control group ($n = 75$, receiving alteplase thrombolysis) and observation group ($n = 75$, given alteplase thrombolysis combined with antiplatelet therapy). The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Modified Rankin Scale (mRS), Barthel index score, and the expression of miR-150-5p and miR-199a were compared between the two groups. The incidence of early neurological deterioration was compared between the two groups. Results: After 14 days of treatment in the two groups, the Barthel index score was higher than that before treatment, and the NIHSS and mRS scores were lower than those before treatment (all $P < 0.05$). The total clinical effective rate, Barthel index score, and serum miR-150-5p and miR-199a expression levels in the observation group were higher after 14 days of treatment, while the NIHSS and mRS scores were lower after 14 days of treatment than the control group (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of early neurological deterioration (within 1 week) between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Alteplase combined with antiplatelet therapy in the treatment of AIS patients can reduce the neurological damage, improve the self-care ability of patients, and upregulate the expression levels of miR-150-5p and miR-199a.

Key words Alteplase; Antiplatelet therapy; Ischemic stroke; miR-150-5p; miR-199a

临床有关急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)的治疗主要为早期静脉溶栓,阿替普酶是一种血栓溶解药,可促进机体血流恢复^[1,2]。但静脉溶栓后部分患者会出现血管再度闭塞,不利于早期神经功能恢复^[3,4]。阿司匹林为常见的抗血小板药物,治疗 AIS 的疗效得到广泛认可^[5,6]。以往

研究认为检测 miR-150-5p^[7] 及 miR-199a^[8] 表达的变化有助于病情评估。本研究观察阿替普酶联合抗血小板聚集治疗对 AIS 患者的疗效和安全性。

资料与方法

一般资料 前瞻性选取 2018 年 5 月-2021 年 1

* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No:18PJ338)

* 通信作者: 吴文斌, E-mail: wwb9925h@163.com, 四川省崇州市永康东路 318 号

月崇州市人民医院收治的 150 例 AIS 患者,诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》标准^[9],并经颅脑 CT 或磁共振成像(MRI)确诊。纳入标准:①美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)^[10]评分 ≤ 7 分;②发病 4.5 h 内入院接受治疗;③首次发病,符合溶栓治疗标准,耐受抗血小板聚集治疗。排除标准:①伴有意识障碍、昏迷不醒;②伴有严重感染、恶性肿瘤;③近 1 周在不易压迫止血部位的动脉进行穿刺操作;④近 3 个月有重大头颅外伤史或脑卒中史;⑤有颅内肿瘤、颅内出血、动脉瘤病史、动静脉畸形者;⑥合并精神疾患,无法配合治疗者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

将 150 例 AIS 患者随机分为对照组和观察组,每组 75 例。其中,对照组男 42 例,女 33 例,年龄 43~72 岁,平均 (56.9 ± 5.4) 岁;患病至入院时间 1~4.5 h,平均 (2.86 ± 0.51) h;NIHSS 评分 3~7 分,平均 (4.73 ± 0.62) 分;伴有高血压 42 例,糖尿病 28 例,高脂血症 22 例。观察组男 40 例,女 35 例,年龄 41~71 岁,平均 (56.5 ± 6.4) 岁;患病至入院时间 1~4 h,平均 (2.83 ± 0.39) h;NIHSS 评分 2~7 分,平均 (4.69 ± 0.58) 分;伴有高血压 40 例,糖尿病 31 例,高脂血症 23 例。2 组间资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

方法 入院后根据患者情况予以保护脑细胞、控制脑水肿、降颅内压、营养脑神经、降血糖、改善脑部供血等对症治疗。在此基础上,对照组患者给予阿替普酶(注册证号:S20160054,德国勃林格殷格翰制药有限公司,规格:20 mg/支)静脉溶栓治疗,剂量 0.9 mg/kg,总剂量需 ≤ 90 mg,先将 10% 的阿替普酶于 1 min 内静脉滴注,剩余的 90% 经静脉持续泵入,时间为 1 h。观察组在静脉溶栓后 3 h 内联合阿司匹林肠溶片治疗(国药准字 J20171021,拜耳医药保健有限公司,规格:100 mg),100 mg/次,1 次/d,每晚顿服,连续服用 14 d。

疗效判定依据 治疗 14 d 后,NIHSS 评分增加 18% 以上或死亡为恶化,NIHSS 评分较治疗前减少 $<18\%$ 为无变化,NIHSS 评分减少 $\geq 18\% \sim <46\%$ 为进步,NIHSS 评分减少 $\geq 46\% \sim <90\%$ 显著进步,

NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$ 为基本痊愈^[11]。总有效率 $=$ (基本痊愈+显著进步+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

观察指标 ①治疗前、治疗 14 d 后采用 NIHSS、Barthel 指数^[12]、改良 Rankin 评分量表(modified Rankin scale,mRS)^[13]评估患者的神经功能缺损程度、日常生活能力及患者回归社会的能力。其中 NIHSS 评分范围 0~42 分,分数越高,神经功能缺损越严重。Barthel 指数评分范围 0~100 分,分数越高,日常生活能力越好。mRS 评分范围 0~6 分,其中 0~1 分为预后良好,2 分为轻度残疾,3 分为中度残疾,4 分为重度残疾,5 分为严重残疾,6 分为死亡,得分越低,患者回归社会的希望越大。②观察 2 组早期(1 周内)神经功能恶化的发生率,主要包括组织水肿、脑出血等。③治疗前、治疗 14 d 后抽取 2 组患者空腹肘静脉血 5 mL,以 3 000 转/min 离心 13 min、离心半径 10 cm,分离上清液保存于 -80°C 冰箱中待测。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)法检测血清 miR-150-5p 及 miR-199a 表达。检测过程中引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,符合正态分布,且方差齐性用独立样本或配对 t 检验进行比较;计数资料以百分数(%)表示,用 χ^2 检验分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

疗效 观察组治疗 14d 后的临床总有效率高 于对照组($\chi^2 = 4.883, P = 0.027$),见表 1。

NIHSS、Barthel 指数及 mRS 评分 2 组患者治疗 14 d 后 Barthel 指数较治疗前升高,NIHSS、mRS 评分较治疗前降低(P 均 <0.05)。治疗 14 d 后,观察组 Barthel 指数评分高于对照组,NIHSS、mRS 评分低于对照组(P 均 <0.05),见表 2。

血清 miR-150-5p 及 miR-199a 表达 治疗 14d 后,2 组患者血清 miR-150-5p 及 miR-199a 表达较治疗前升高(P 均 <0.05)。治疗 14 d 后,观察组血清 miR-150-5p 及 miR-199a 表达高于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 1 2 组患者疗效比较[(例)%]

组别	例	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效率
对照组	75	8(10.67)	20(26.67)	33(44.00)	10(13.33)	4(5.33)	61(81.33)
观察组	75	12(16.00)	23(30.67)	35(46.67)	4(5.33)	1(1.33)	70(93.33)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 2 组患者 NIHSS、Barthel 指数及 mRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	NIHSS		Barthel 指数		mRS	
		治疗前	治疗 14d 后	治疗前	治疗 14d 后	治疗前	治疗 14d 后
对照组	75	6.31 $\pm$ 0.42	4.52 $\pm$ 0.38 *	53.65 $\pm$ 6.23	69.72 $\pm$ 4.25 *	2.97 $\pm$ 0.26	1.87 $\pm$ 0.21 *
观察组	75	6.34 $\pm$ 0.39	2.81 $\pm$ 0.27 **	53.39 $\pm$ 6.31	82.16 $\pm$ 5.22 **	2.93 $\pm$ 0.22	1.33 $\pm$ 0.19 **

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗 14 d 后比较,** $P < 0.05$

表 3 2 组患者血清 miR-150-5p 及 miR-199a 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	miR-150-5p		miR-199a	
		治疗前	治疗 14d 后	治疗前	治疗 14d 后
对照组	75	2.24 $\pm$ 0.39	3.46 $\pm$ 0.42 *	1.27 $\pm$ 0.23	1.64 $\pm$ 0.35 *
观察组	75	2.26 $\pm$ 0.44	4.58 $\pm$ 0.49 **	1.29 $\pm$ 0.31	2.06 $\pm$ 0.44 **

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗 14 d 后比较,** $P < 0.05$

早期神经功能恶化发生率 2 组患者早期神经功能恶化总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 2 组患者早期神经功能恶化发生率比较[(例)%]

组别	例	组织水肿	脑出血	共计
对照组	75	5(6.67)	1(1.33)	6(8.00)
观察组	75	3(4.00)	3(4.00)	6(8.00)
χ^2		0.132	0.257	0.000
P 值		0.716	0.612	1.000

讨 论

NIHSS 量表是临床用于评估 AIS 患者病情的常用量表,但存在一定的主观性,导致无法准确、权威的评估患者病情,指导临床治疗^[14]。AIS 的治疗主要原则为恢复血流通畅,而侧支循环的建立可有效缓解脑组织缺血状态^[15]。miRNA 可通过参与降解细胞外基质、调节血管内皮功能、调控斑块内细胞凋亡、血管重塑、影响动脉粥样硬化斑块的形成和破裂等病理过程参与心脑血管疾病的发生、发展^[16]。miR-199a 位于人染色体 19q13.2 上,以往研究发现,miR-199a 可促进血管内皮细胞血管新生^[8]。miR-150-5p 也是近年来发现在 AIS 患者中呈异常表达的基因,同时也有研究证实 miR-150-5p 的下调与 AIS 患者神经功能缺损相关^[17]。

阿替普酶主要通过 与纤维蛋白结合,激活与纤维蛋白结合的纤溶酶原转变为纤溶酶溶解血栓,恢复局部脑组织供血和供氧^[2]。阿替普酶可引起血小板聚集增加,导致血管再次闭塞^[18~21]。阿司匹林是临床常见的抗血小板药物,在多种梗死性疾病的治疗中具有一定疗效^[4]。miR 在内皮细胞中表达丰富,同时参与保持内皮稳态和血管完整的过程,当内皮功能发生障碍时,miR 释放减少从而导致表达水平的下降。阿司匹林具有稳定动脉粥样硬化斑块、

调节血管内皮功能的作用,延缓 AIS 的生理病理的各项进程,可以刺激 miR-150-5p 及 miR-199a 表达^[22]。本研究显示,阿替普酶联合抗血小板聚集治疗 AIS 患者,可减轻神经功能损害,改善患者生活自理能力,上调 miR-150-5p 及 miR-199a 表达。考虑可能是因为阿司匹林可发挥良好的抗血栓作用,减轻阿替普酶所致血小板聚集增加,减少血小板在血管内的聚集与黏附,达到抑制血栓形成的作用^[23]。2 组患者治疗后发生脑组织水肿和脑出血无明显差异,可见阿替普酶联合抗血小板聚集治疗具有一定安全性。本研究中,在 AIS 患者溶栓后 3h 左右予以抗血小板聚集治疗,预后较对照组改善,提示阿替普酶早期联合抗血小板聚集治疗具有一定的可行性。本研究为单中心研究,病例来源单一且纳入病例偏少,另有关抗血小板聚集治疗上调 miR-150-5p 及 miR-199a 表达的具体机制未明确,有待进一步的分子实验、基础实验证实。

参 考 文 献

1 Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke background and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18):6454.

2 Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transition after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2017, 48(12):e343-e361.

3 Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis[J]. Acta Neurol Belg, 2019, 119(3):359-367.

4 陈勇,冷辉林,曾瀛. TEG 指导下应用阿司匹林、氯吡格雷双抗治疗老年急性缺血性脑卒中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9):2094-2096.

5 向乾才,罗廷福,张娟,等. 氯吡格雷片联合阿司匹林肠溶片治疗急性冠状动脉综合征患者的预后与对氧磷酶 1Q192R 基因多态性的相关性[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(12):1487-1490.

- 6 Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(2):156-166.
- 7 郝玉青, 刘艳丽, 王芳芳, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者血清 miR-150-5p 及 miR-148b-3p 的表达及其临床意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(2):116-120.
- 8 唐蕾, 肖巨雄, 曾飞跃. 血清音猬因子和 miR-199a 与缺血性脑卒中患者侧支循环形成的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(2):176-180.
- 9 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):666-684.
- 10 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(1):79.
- 11 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):381-383.
- 12 吴炜, 倪波业, 施加加. 扩展 Barthel 指数在脑卒中患者中的信度与效度[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(3):261-268.
- 13 李宏建. 发病前改良 Rankin 量表评分 3 分和 4 分的卒中患者血栓切除术后的临床转归[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(3):186.
- 14 Amalia L, Dalimonthe NZ. Clinical significance of platelet-to-white blood cell ratio (PWR) and national institute of health stroke scale (NIHSS) in acute ischemic stroke[J]. Heliyon, 2020, 6(10):e05033.
- 15 李晗, 王希明. 基于多模态 MRI 评估缺血性脑卒中侧支循环的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(4):444-447.
- 16 李吉博, 刘文萍, 蒋佩琴, 等. 血清 miRNA-124、miRNA-221 在缺血性脑卒中患者中的临床应用价值分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(24):39-41.
- 17 He QW, Li Q, Jin HJ, et al. MiR-150 regulates poststroke cerebral angiogenesis via vascular endothelial growth factor in rats[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(6):507-517.
- 18 Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet, 2020, 396(10262):1574-1584.
- 19 王嘉晶, 况杰, 涂江龙, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林精准用药与脑卒中患者短期预后的关系[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(13):1737-1741.
- 20 彭伟, 汪慧, 乔向亮. 替罗非班可减少脑梗死静脉溶栓后进展性脑梗死的发生率[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(2):137-140.
- 21 苏俊, 李鑫海. 肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓减轻急性脑梗死患者神经功能缺损并改善预后[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(6):493-496.
- 22 杨涛, 田月婷. 拜阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(3):402-403.
- 23 谢涛波, 钟纯正, 符尧天, 等. 丁苯酞联合阿司匹林肠溶片治疗对老年缺血性脑卒中患者神经功能及神经递质水平的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(4):554-557.

(2021-08-27 收稿 2023-08-10 修回)

(上接第 479 页)

- 5 Omar M, Jensen J, Ali M, et al. Associations of empagliflozin with left ventricular volumes mass and function in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a substudy of the empire HF randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(7):836-840.
- 6 Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJM, et al. Effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodeling in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction late after myocardial infarction[J]. Circulation, 2021, 144(3):199-209.
- 8 Walsh R, Offerhaus JA, Tadros R, et al. Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(3):151-167.
- 9 Abozenah M, Kadado AJ, Aljamal A, et al. Concurring hypertrophic cardiomyopathy and takotsubo cardiomyopathy: assessment and management[J]. Heart Lung, 2021, 50(4):546-557.
- 10 Bonaventura J, Polakova E, Vejtasova V, et al. Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):10401.
- 11 Kittleson MD, Côté E. The feline cardiomyopathies: 2. Hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Feline Med Surg, 2021, 23(11):1028-1051.
- 12 Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(4):390-414.
- 13 关正宇, 洪林巍, 张光华, 等. 心肌声学造影超声心动图评估经皮冠状动脉介入治疗后合并 2 型糖尿病 ST 段抬高心肌梗死患者心肌功能及微循环[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(1):32-36.
- 14 梁萌萌, 吕伟扬, 田家玮, 等. MCE 评估不同时机植入支架对急性 STEMI 患者微循环灌注的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(5):527-530.
- 15 刘天宇, 张力维, 安娜. 心肌超声造影在急性心肌梗死大鼠心功能和心肌血流灌注中的评估价值分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(17):1815-1818.
- 16 Ma S, Jiang W, Liu X, et al. Efficient correction of a hypertrophic cardiomyopathy mutation by ABEmax-NG[J]. Circ Res, 2021, 129(10):895-908.
- 17 Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, et al. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(25):2505-2517.
- 18 Chou C, Chin MT. Pathogenic mechanisms of hypertrophic cardiomyopathy beyond sarcomere dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16):8933.

(2022-09-05 收稿 2023-08-05 修回)