

发病 3 小时内阿替普酶溶栓可改善急性脑梗死患者的预后

孙青 周小燕

海安市人民医院神经内科, 江苏海安 226600

摘要 目的:探究不同时间窗应用阿替普酶溶栓对急性脑梗死(ACI)患者的疗效和安全性。方法:将 130 例 ACI 患者根据脑卒中发病至溶栓治疗的时间(OTT)分成观察组(<3 h)和对照组(3~6 h),各 65 例。在常规救治基础上给予阿替普酶溶栓治疗,观察 2 组神经营养因子、神经功能及氧化应激指标变化。结果:治疗 2 周后,观察组血清丙二醛(MDA)水平、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、S100 钙结合蛋白 B(S100B)水平及发生脑出血、心血管不良事件的患者比例低于对照组,而血超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)、日常生活活动能力(Barthel)指数、脑源性神经营养因子(BDNF)水平及改良 Rankin 量表(mRS)预后良好的患者比例高于对照组(P 均<0.05)。结论:在 ACI 发病后 3 h 内采用阿替普酶溶栓治疗,能改善神经营养因子水平,减轻炎症应激反应,促进神经功能恢复,改善疾病预后。

关键词 急性脑梗死;阿替普酶;溶栓时间窗;预后

中图分类号 R742 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240614

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是由于急性血液循环障碍导致供血区脑组织发生缺血缺氧和坏死的脑神经功能缺损,发病率、致死率和致残率均高^[1]。在 ACI 发生后 3 h 内,梗死灶中心区周围形成缺血性半暗带,大部分神经组织的功能尚可;发病 4~6 h 后半暗带区发生明显损伤,病情逐渐加重^[2]。在半暗带未发生不可逆坏死前溶栓治疗恢复缺血区血供,可降低脑神经组织功能缺损程度^[3]。阿替普酶可激活纤溶酶原再转化为纤溶酶直接溶解血栓,改善临床神经症状^[4]。本研究观察在不同时间窗采用阿替普酶溶栓治疗 ACI 患者的疗效及预后。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2018 年 1 月-2020 年 3 月海安市人民医院神经内科收治的 ACI 患者 130 例。纳入标准:①经病史和头颅 CT 检查,符合中华医学会神经病学分会颁布的急性缺血性脑卒中的诊断标准^[5];②年龄≥18 岁;③发病<6 h,具有静脉溶栓适应证。排除标准:①脑出血;②1 个月内出血性疾病;③3 个月颅内和椎管内等神经外科手术;④肝、肾功能衰竭等禁忌证。根据脑卒中发病至溶栓治疗的时间(time from onset to treatment, OTT)将患者分为观察组(<3 h)和对照组(3~6 h),各 65 例。本研究经医院伦理委员会批准(批号:20180059),

患者或家属均知情并签署同意书。

2. 治疗方法:入院后急诊查头颅 CT、心电图、血常规和凝血指标等,无明显禁忌证后立即给予阿替普酶(勃林格殷格翰公司制药;SJ20160055;50 mg/支)溶栓治疗,以 0.9 mg/kg 的总剂量使用专用稀释液稀释后,1 min 内静脉推注 10% 的剂量;剩余剂量使用静脉微泵于 1 h 内匀速静脉泵入。同时给予控制血压、颅内压,脑神经细胞营养剂等药物。第 2 天行头颅磁共振成像(MRI)扫描,确认无颅内出血后给予氯吡格雷和阿司匹林治疗。保持环境安静舒适,严格监测生命体征和血流动力学指标,观察牙龈、鼻腔、皮肤出血和便血等异常情况。

3. 观察指标:①氧化应激指标:分别于治疗前和治疗 2 周时,抽取患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法测定丙二醛(malondialdehyde, MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-px)水平,化学发光法测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平;②神经营养因子:分别于治疗前和治疗 2 周时,抽取患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附测定法检测血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和 S100 钙结合蛋白 B(S100 calcium-binding protein B, S100B)的水平;③神经功能指标:分别评价 2 组治疗前和治疗 2 周时的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分和日常

生活活动能力 (Barthel 指数)。④疗效指标:观察 2 组发生脑出血、治疗 3 个月发生心血管不良事件及疾病预后良好的患者比例等指标。血管再通和脑出血判断标准^[6]:脑出血采用海德堡标准评估,溶栓治疗 3d 内 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分,经影像学证实颅内新鲜出血灶,需要气管插管或手术干预者。预后良好的患者比例采用改良 Rankin 量表 (improve Rankin scale, mRS) 进行评估, mRS > 2 分为预后不良, ≤ 2 分为预后良好^[7]。

4. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料以百分数 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:2 组患者性别、年龄、既往史和个人史等一般情况比较,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05),见表 1。
2. 氧化应激指标:治疗前,2 组患者 MDA、SOD 及 GSH-px 水平比较,差异无统计学意义 (P 均 $>$

0.05);治疗 2 周时,观察组 SOD 及 GSH-px 水平显著高于对照组,而 MDA 水平低于对照组 (P 均 < 0.05),见表 2。

3. 神经营养因子指标:治疗前,2 组患者 BDNF 及 S100B 水平比较,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗 2 周时,观察组 BDNF 水平显著高于对照组, S100B 水平低于对照组 (P 均 < 0.05),见表 3。

4. 神经功能指标:治疗前,2 组患者 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05);治疗 2 周时,观察组 NIHSS 评分显著低于对照组, Barthel 指数高于对照组 (P 均 < 0.05),见表 4。

5. 疗效指标:观察组 mRS 预后良好的患者比例高于对照组,而发生脑出血和心血管不良事件的患者比例低于对照组 (P 均 < 0.05),见表 5。

讨 论

机体的炎症和氧化应激反应是 ACI 的危险因素,脑神经组织细胞缺血缺氧后导致细胞内离子紊乱,诱发炎症应激反应产生大量的氧自由基,加重微循环障碍,引发脑蛋白质和核酸变性^[8];其中 MDA 作为过氧化反应的产物血清水平显著升高, SOD 和

表 1 2 组一般资料比较

组别	例	男性	年龄	既往史 [例 (%)]			个人史 [例 (%)]	
		[例 (%)]	(岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压	糖尿病	血脂异常	吸烟	饮酒
观察组	65	41 (63.08)	57.53 $\pm$ 6.38	35 (53.85)	12 (18.46)	26 (40.0)	28 (43.08)	19 (29.23)
对照组	65	40 (61.54)	57.46 $\pm$ 6.34	36 (55.38)	11 (16.92)	24 (36.592)	27 (41.54)	20 (30.77)
χ^2/t 值		0.265	0.217	0.562	0.287	0.519	0.483	0.271
P 值		0.483	0.286	0.285	0.392	0.376	0.327	0.354

表 2 2 组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	MDA (mmol/mL)		SOD (U/mL)		GSH-px (mg/mL)	
		治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
观察组	65	9.28 $\pm$ 1.35	6.37 $\pm$ 0.64 *	4.12 $\pm$ 0.63	5.97 $\pm$ 0.92 *	26.75 $\pm$ 3.28	41.93 $\pm$ 5.64 *
对照组	65	9.32 $\pm$ 1.37	7.61 $\pm$ 0.95	4.09 $\pm$ 0.61	5.13 $\pm$ 0.79	25.84 $\pm$ 3.21	34.67 $\pm$ 4.38
t 值		0.174	7.763	0.517	5.837	0.236	6.852
P 值		0.752	< 0.001	0.632	0.016	0.843	0.009

注:与对照组治疗 2 周时比较, * $P < 0.05$

表 3 2 组神经营养因子指标比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	BDNF		S100B	
		治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
观察组	65	3.27 $\pm$ 0.48	4.35 $\pm$ 0.64 *	0.84 $\pm$ 0.22	0.54 $\pm$ 0.17 *
对照组	65	3.25 $\pm$ 0.46	3.78 $\pm$ 0.59	0.85 $\pm$ 0.23	0.69 $\pm$ 0.19
t 值		0.193	7.536	0.185	6.943
P 值		0.446	< 0.001	0.459	0.002

注:与对照组治疗 2 周时比较, * $P < 0.05$

表 4 2 组神经功能指标比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	NIHSS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
观察组	65	11.38 $\pm$ 2.16	3.26 $\pm$ 0.50 *	51.58 $\pm$ 6.03	67.17 $\pm$ 7.24 *
对照组	65	11.29 $\pm$ 2.14	5.41 $\pm$ 0.82	51.63 $\pm$ 6.05	62.37 $\pm$ 6.76
t 值		0.176	8.734	0.194	6.928
P 值		0.325	0.000	0.426	0.004

注:与对照组治疗 2 周时比较,* $P<0.05$

表 5 2 组疗效指标比较[例(%)]

组别	例	脑出血	心血管不良事件	mRS 预后良好
观察组	65	2(3.08)	3(4.62)	56(86.14)
对照组	65	6(9.23)	7(10.77)	48(73.85)
χ^2 值		5.54	5.26	5.03
P 值		0.04	0.04	0.04

GSH-px 作为能清除氧自由基的过氧化物分解酶,因消耗过度而水平明显下降。在 ACI 疾病的超早期使用阿替普酶溶栓治疗,能在较短时间内改善脑组织的微循环,恢复缺血区的血液再灌注,改善脑细胞缺血缺氧状况,减轻脑神经组织炎症和过氧化应激反应,促使神经功能快速恢复^[9]。本研究显示,溶栓有效改善了机体的炎症过氧化应激状态。

BDNF 是以二聚体的形式存在的神经营养因子,主要分布在中枢神经的海马和皮层组织中,能增强 5 羟色胺能和多巴胺能神经元活性,通过降低谷氨酸来促进神经元的分化和发育,提高神经再生和修复能力。S100B 是由神经胶质细胞分泌特异性蛋白,主要存在于神经星形胶质细胞的胞浆和胞核中,当脑神经组织缺血缺氧损伤时血清水平显著升高,促进蛋白质磷酸化作用来调节神经组织细胞的能量代谢水平,增强神经元细胞内循环来提高细胞骨架修饰和增殖能力,减轻脑神经组织细胞的损害程度^[10]。阿替普酶作为组织型纤溶酶原激活物,及早使用可促使 BDNF 前体蛋白迅速转化为 BDNF,使血清 BDNF 水平显著提高,调节海马区神经元的可塑性,减轻氧自由基和脂质过氧化反应对神经元的损伤;同时因脑神经组织缺损症状的减轻降低了血清 S100B 水平,减轻缺血区脑组织细胞的再灌注和血管内皮细胞功能损伤,减少脑神经组织细胞的破坏和凋亡^[11]。本研究中,观察组在发病后 3 h 内超早期使用阿替普酶溶栓治疗,血清 BDNF 水平明显提高,S100B 水平显著下降,促进了神经功能的恢复。

在 ACI 发生 3 h 内,脑神经组织细胞损伤的缺

血半暗带大多刚刚形成,及时恢复缺血区的血液灌注,轻度损伤的神经元功能得到很好的恢复^[3]。阿替普酶通过其赖氨酸残基与纤维蛋白结合,激活与纤维蛋白结合的纤溶酶原转变为纤溶酶,直接降解纤维蛋白和纤维蛋白原,并对血栓中的纤维蛋白有特异亲和性,直接作用和溶解血栓,开通闭塞的血管恢复血流再灌注,改善临床神经症状^[12]。本研究中观察组在发病后 3 h 内超早期使用阿替普酶溶栓治疗,提高了闭塞血管的再通成功率,快速恢复缺血区的血液灌注,挽救了大量处于休眠或半休眠状态的神经元细胞,减轻了神经功能缺损症状,提高了偏瘫肢体的活动能力,有效改善了 mRS 预后良好情况。

研究表明,ACI 患者发生脑出血的高危因素与血压、血糖、血脂、血浆纤维蛋白原及 OTT 等有关,OTT 越短疾病的预后越佳;发病后 4.5 h 内接受溶栓治疗的 AIS 患者,24 h 后凝血酶生成谱和凝血活性显著降低,从而有效促进血栓清除,改善脑血屏障功能,减少神经预后恶化,提高临床治疗效果^[13]。研究证实,对缺血性脑卒中合并直径 ≤ 6.0 mm 的颅内未破裂动脉瘤或合并脑内微出血的患者采用阿替普酶溶栓治疗,显著提高 NIHSS 评分及 mRS 预后良好情况,改善疾病预后,但未明显增加溶栓后出血转化风险、症状性颅内出血和非症状性颅内出血发生率及死亡率,治疗安全性较高^[14]。李晓华等^[15]对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者分别采用阿替普酶和重组人尿激酶原治疗,溶栓效果、医疗总费用和安全性指标均无差异。冯丽娜等^[16]研究表明,ACI 患者发生缺血再灌注损伤时,大量氧自由基的释放和过氧化反应导致血管内皮细胞功能损伤,可使缺血区脑细胞发生出血性转化,脑卒中 OTT <3 h 者,治疗后第 2 天的脑出血发生率为 2.22%,而 OTT ≥ 3 h 者的脑出血发生率为 14%。本研究中,观察组患者溶栓后脑出血发生率为 3.08%,显著低于对照组的 9.23%,显示出较高的安全性。

参考文献

1 周丹虹,陈海畅,尤寿江,等.血清电解质紊乱对缺血性脑卒中患

- 者住院期间死亡的聚集效应研究[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(6):521-525.
- 2 魏丽红,张燕,郑献召,等.替罗非班联合阿替普酶对超早期脑梗死患者缺血半暗带的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2020,23(15):1328-1333.
- 3 Bluhmki E,Danays T,Biegert G,et al. Alteplase for acute ischemic stroke in patients aged >80 years:pooled analyses of individual patient data[J]. Stroke,2020,52(8):2322-2331.
- 4 王洪娟,李召晨,刘廷丽.房颤脑卒中风险评分可评估急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗的预后[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(3):196-199.
- 5 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.中国急性缺血性卒中诊疗指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- 6 白永杰,张帅,李顺,等.静脉溶栓联合颈动脉支架置入术在急性前循环大血管串线性闭塞卒中患者机械取栓治疗中的安全性和有效性分析[J]. 中国脑血管病杂志,2019,16(9):449-456.
- 7 刘爱芹,岳冬雪,张津溶,等.不同 mRS 评分的急性缺血性脑卒中患者血清 PTX3、GAL3、Npt 水平[J]. 中国老年学杂志,2021,41(21):4617-4619.
- 8 刘威鹏,郭欣,汤璐佳,等.缺血性卒中静脉溶栓后高水平的血甲状腺激素水平与良好预后相关[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(6):468-471.
- 9 黄海珊,李玲,沈继迎,等.急性脑梗死患者阿替普酶溶栓后颅内出血风险因素最佳证据总结[J]. 神经损伤与功能重建,2023,18(12):744-748,813.
- 10 高凤岩,尹惠丽,于丽,等.鼠神经生长因子对急性脑梗死患者 MCAF、HCY 及 S100B 蛋白水平的影响[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):196-197.
- 11 朱晓莉,王宜岭,许海东,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床效果[J]. 中国老年学杂志,2020,40(14):2941-2943.
- 12 吴有林,祝秀蓉,梁世福,等.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[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(6):480-483.
- 13 Goldman S,Prior SM,Bembenek JP,et al. Activation of blood coagulation and thrombin generation in acute ischemic stroke treated with rtPA[J]. J Thromb Thrombolysis,2017,44(3):362-370.
- 14 杜战锋,梁珂,谢军.缺血性脑卒中合并 UIAs 患者行 rt-PA 溶栓治疗的出血转化风险[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(5):522-525.
- 15 李晓华,王佩园,冯宗斌,等.注射用重组人尿激酶原与注射用阿替普酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的成本-效果分析[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(4):35-38.
- 16 冯丽娜,王宏石.不同时间窗阿替普酶在脑梗死患者中的疗效及对认知功能的影响[J]. 天津医药,2019,47(5):521-524.

(2021-09-15 收稿 2024-07-05 修回)

(上接第 511 页)

- 5 Schrage B,Ibrahim K,Loehn T,et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. Circulation,2019,139(10):1249-1258.
- 6 Thiele H,Zeymer U,Thelemann N,et al. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction;long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II trial[J]. Circulation,2019,139(3):395-403.
- 7 Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl,2013,3:1-150.
- 8 Mehran R,Rao SV,Bhatt DL,et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials;a consensus report from the bleeding academic research consortium[J]. Circulation,2011,123(23):2736-2747.
- 9 Marasco SF,Lukas G,McDonald M,et al. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients[J]. Heart Lung Circ,2008,17(Suppl 4):S41-47.
- 10 Jones HA,Kaliseti DR,Gaba M,et al. Left ventricular assist for high-risk percutaneous coronary intervention[J]. J Invasive Cardiol,2012,24(10):544-550.
- 11 Hryniewicz K,Sandoval Y,Samara M,et al. Percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock is associated with improved short- and long-term survival[J]. ASAIO J,2016,62(4):397-402.
- 12 Myat A,Patel N,Tehrani S,et al. Percutaneous circulatory assist devices for high-risk coronary intervention[J]. JACC Cardiovasc Inter,2015,8(2):229-244.
- 13 van den Brink FS,Zivelonghi C,Vossenbergn TN,et al. VA-ECMO With IABP is associated with better outcome than VA-ECMO alone in the treatment of cardiogenic shock in sT-elevation myocardial infarction[J]. J Invasive Cardiol,2021,33(5):E387-E392.
- 14 Russo G,Burzotta F,Aurigemma C,et al. Can we have a rationalized selection of intra-aortic balloon pump, Impella, and extracorporeal membrane oxygenation in the catheterization laboratory? [J]. Cardiol J,2022,29(1):115-132.
- 15 Stone GW,Ohman EM,Miller MF,et al. Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction;the benchmark registry[J]. J Am Coll Cardiol,2003,41(11):1940-1945.
- 16 周宁,舒鸿洋,杭伟健,等.主动脉内球囊反搏降低暴发性心肌炎患者的住院死亡率[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(6):460-463,491.
- 17 Pan CL,Zhao J,Hu SX,et al. Impact of VA-ECMO combined with IABP and timing on outcome of patients with acute myocardial infarction complicated with cardiogenic shock [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi,2023,51(8):851-858.

(2024-08-20 收稿 2024-09-13 修回)