

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.011
文章编号: 1005-8982 (2021) 09-0056-04

脑血管疾病专题·论著

时间窗内阿替普酶溶栓治疗急性 脑梗死的疗效分析*

孟伟建¹, 卢蕾¹, 高倩¹, 崔永健¹, 张宏博², 秦会敏³, 魏琰¹

(衡水市人民医院 1. 神经内二科, 2. 心内科, 3. CT检查科, 河北 衡水 053000)

摘要: **目的** 探讨时间窗内阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的效果及神经功能恶化的危险因素。**方法** 选取2016年8月—2017年12月在衡水市人民医院就诊的急性脑梗死患者143例为研究对象。收集患者的性别、年龄、体重指数、个人史、合并症、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 发病至溶栓时间, 基线血压、血糖、低密度脂蛋白水平, 观察上述指标与患者溶栓结局的关系。**结果** 143例患者中84例(58.74%)结局良好(结局良好组), 结局不良患者59例(41.26%) (结局不良组)。单因素分析显示, 两组的饮酒、房颤史、基线收缩压和基线舒张压比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组的性别、年龄、体重指数、吸烟、发病至溶栓时间、高血压、糖尿病、高脂血症、基线NIHSS评分、基线血糖、基线低密度脂蛋白比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。发病至溶栓时间 [$\hat{OR}=4.274(95\% CI: 2.085, 8.169)$]、基线NIHSS评分 [$\hat{OR}=1.459(95\% CI: 1.238, 2.054)$]、基线血糖 [$OR=1.794(95\% CI: 1.317, 2.576)$]和基线低密度脂蛋白 [$\hat{OR}=2.246(95\% CI: 1.872, 3.417)$] 是导致溶栓结局不良的危险因素。**结论** 发病至溶栓时间、基线NIHSS评分、基线血糖、基线低密度脂蛋白是导致溶栓结局不良的独立危险因素, 对急性脑梗死患者静脉溶栓前应综合考虑这些因素, 并进行针对性干预, 以改善静脉溶栓的预后。

关键词: 急性脑梗死; 阿替普酶; 静脉溶栓; 危险因素

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

Therapeutic effect of alteplase thrombolytic therapy in time window*

Wei-jian Meng¹, Lei Lu¹, Qian Gao¹, Yong-jian Cui¹, Hong-bo Zhang², Hui-min Qin³, Yan Wei¹

(1. Department of Neurology; 2. Department of Cardiology; 3. Department of Radiology,
Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Ateppase thrombolysis in the treatment of acute cerebral infarction (ACI) and the risk factors of neurological deterioration in the time window. **Methods** From August 2016 to December 2017, 143 patients with acute cerebral infarction were selected as the subjects. The sex, age, body mass index, personal history, complications, pre-treatment NIHSS score, and onset to thrombolysis time were collected. Baseline blood pressure, blood glucose, and low density lipoprotein (LDL) levels were observed. The correlation of the above indexes with prognosis and thrombolytic outcome were observed. **Results** Among the 143 patients, 84 had good outcomes, accounting for 58.74%, and 59 patients with poor outcomes, accounting for 41.26%. Univariate analysis showed no significant differences in drinking, history of atrial fibrillation, baseline systolic blood pressure, and baseline diastolic blood pressure ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in gender, age, body mass index, smoking, onset to thrombolytic time, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, baseline NIHSS score,

收稿日期: 2020-11-12

* 基金项目: 衡水市科技计划项目 (No: 2016014084Z); 河北省科学技术研究发展计划项目 (No: 2015K07-02)

baseline blood glucose, and baseline low density lipoprotein ($P < 0.05$). Time from onset to thrombolysis [$\hat{OR} = 4.274$ (95% CI: 2.085, 8.169)], baseline NIHSS score [$\hat{OR} = 1.459$ (95% CI: 1.238, 2.054)], baseline blood glucose [$\hat{OR} = 1.794$ (95% CI: 1.317, 2.576)], and toxic low-density lipoprotein [$\hat{OR} = 2.246$ (95% CI: 1.872, 3.417)] are risk factors that lead to poor thrombolytic outcomes ($P < 0.05$). **Conclusion** The time from onset to thrombolysis, baseline NIHSS score, baseline blood glucose, and baseline low-density lipoprotein are independent risk factors that lead to poor thrombolytic outcome. Clinically, these factors should be considered comprehensively before clinical thrombolysis of patients with acute cerebral infarction and focused to make interventions to improve the prognosis of intravenous thrombolysis.

Keywords: stroke, acute; atepase; intravenous thrombolysis; risk factors

急性脑梗死占全部脑卒中发病率的60%~80%,具有高发病率、高病死率和高致残率等特征,严重威胁患者的生命安全^[1]。急性脑梗死的治疗目标是阻止或逆转脑损害。缺血半暗带理论认为急性脑梗死病灶由中心坏死区及周围缺血半暗带组成,在时间窗内及时恢复血供,缺血半暗带的大部分脑细胞可避免缺血性坏死,基于此,临床对时间窗内患者以静脉溶栓作为主要治疗方案^[2]。既往研究认为半暗带仅存在于3h内,发病3h内给予静脉溶栓治疗可显著改善患者神经功能缺损症状,2008年欧洲协作急性脑卒中研究将静脉溶栓时间窗扩展为4.5h,目前多数学者认为急性脑梗死发病后4~5h可提高治疗有效性,本研究选择4.5h为溶栓时间窗^[3-4]。因为脑梗死的病因受多种因素影响,这些因素共同作用可能影响溶栓的临床效果和预后,虽然有众多研究对影响急性脑梗死患者溶栓效果的因素进行研究,但不同研究的结论尚存在一定差异^[5-6]。本研究探讨时间窗内阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的效果及神经功能恶化的危险因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年8月—2017年12月在衡水市人民医院就诊的急性脑梗死患者143例作为研究对象。其中,男性81例,女性62例。纳入标准:①综合临床症状、影像学检查符合急性缺血性脑卒中的诊断标准^[1];②发病4.5h内入院;③美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 4 ,符合溶栓指征,并接受阿替普酶溶栓治疗;④年龄18~80岁,性别不限;⑤患者或直系家属签署知情同意书。排除标准:①近3个月有重大头颅外伤史或卒中史、可疑蛛网膜下腔出血、近1周内不易压迫止血部位的动脉穿刺、既往有颅内出血史者;②颅内肿瘤、动静脉畸形、

动脉瘤者;③近期颅内或椎管内手术者;④合并活动性内出血者;⑤已口服抗凝药INR >1.7 或PT >15 s、48h内接受过肝素治疗者、血小板 $<100 \times 10^9/L$ 、正在使用凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂者;⑥血糖 <2.7 mmol/L者;⑦收缩压 >180 mmHg和/或舒张压 >100 mmHg者;⑧CT提示多脑叶梗死(低密度影 $>1/3$ 大脑半球)者。剔除标准:①脑梗死后出血转化者;②溶栓后症状性脑出血者;③合并严重急性疾病,如心肌梗死、不能控制的高血压、糖尿病严重并发症、电解质紊乱出现危急值者。

1.2 研究方法

所有患者均接受阿替普酶溶栓治疗,均采用0.9mg/kg阿替普酶静脉滴注,10%在开始1min内滴注完,剩余的1h内持续滴注完。用药24h内严格监控患者的基本生命体征情况。以患者90d为终点评价改良Rankin量表(mRS)评分,mRS ≤ 2 分为结局良好组,mRS >2 分为结局不良组。收集患者的性别,年龄,体重指数,个人史,合并症,基线NIHSS评分,发病至溶栓时间,基线血压、血糖、低密度脂蛋白水平,观察上述指标与患者溶栓结局的关系。

1.3 溶栓后治疗

溶栓后24h内复查头颅CT,排除颅内出血后给予阿司匹林肠溶片100mg/d抗血小板凝集治疗,低分子肝素钙5000u皮下注射,2次/d,并给予甘露醇、抗自由基、营养神经、对症支持等治疗,对合并高血压、糖尿病患者控制血压和血糖,待患者病情稳定后制订患者康复计划。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;影响因素的分析采用二分类多因素Logistic模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶栓结局及影响溶栓结局的单因素分析

143 例患者中 84 例结局良好, 占 58.74%, 结局不良患者 59 例, 占 41.26%。单因素分析显示, 两组饮酒、房颤病史、基线收缩压和基线舒张压比

较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组的性别、年龄、体重指数、吸烟、发病至溶栓时间、高血压、糖尿病、高脂血症、基线 NIHSS 评分、基线血糖、基线低密度脂蛋白比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 影响溶栓结局的单因素分析

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数/(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	吸烟 (是/否)/例	饮酒 (是/否)/例	发病至溶栓时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	高血压 (是/否)/例	糖尿病 (是/否)/例
结局良好组	84	39/45	63.58 \pm 9.25	24.02 \pm 4.16	21/63	43/41	2.38 \pm 1.24	41/43	43/41
结局不良组	59	42/17	68.05 \pm 8.24	25.73 \pm 3.85	32/27	39/20	3.48 \pm 0.72	41/18	44/15
t/ χ^2 值		8.650	-2.231	-2.374	12.701	3.150	-2.705	6.061	7.955
P值		0.003	0.030	0.024	0.000	0.076	0.009	0.014	0.005

组别	高脂血症 (是/否)/例	基线 NIHSS 评分/ ($\bar{x} \pm s$)	房颤史 (是/否)/例	基线收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	基线舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	基线血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	基线低密度脂蛋白/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
结局良好组	34/50	11.32 \pm 5.82	11/73	151.37 \pm 21.35	93.47 \pm 12.36	5.87 \pm 0.42	2.97 \pm 0.56
结局不良组	38/21	15.47 \pm 6.48	12/47	152.08 \pm 26.47	95.06 \pm 14.49	7.73 \pm 0.93	3.42 \pm 0.45
t/ χ^2 值	7.939	-2.126	1.347	-0.468	-0.528	-5.032	-2.554
P值	0.005	0.038	0.246	0.642	0.600	0.000	0.014

2.2 影响溶栓结局的多因素分析

以结局不良为因变量, 将性别(女=0, 男=1)、年龄、体重指数、吸烟(否=0, 是=1)、发病至溶栓时间、高血压(否=0, 是=1)、糖尿病(否=0, 是=1)、高脂血症(否=0, 是=1)、基线 NIHSS 评分、基线血糖、基线低密度脂蛋白为自变量, 进行二分类多

因素 Logistic 分析, 结果显示, 发病至溶栓时间[$\hat{OR}=4.274$ (95% CI: 2.085, 8.169)]、基线 NIHSS 评分[$\hat{OR}=1.459$ (95% CI: 1.238, 2.054)]、基线血糖[$\hat{OR}=1.794$ (95% CI: 1.317, 2.576)]和基线低密度脂蛋白[$\hat{OR}=2.246$ (95% CI: 1.872, 3.417)]是导致溶栓结局不良的独立危险因素。见表 2。

表 2 影响溶栓结局的多因素 Logistic 分析相关参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
发病至溶栓时间	1.792	0.372	17.085	0.000	4.274	2.085	8.169
基线 NIHSS 评分	0.873	0.165	8.441	0.003	1.459	1.238	2.054
基线血糖	0.912	0.193	9.153	0.002	1.794	1.317	2.576
基线低密度脂蛋白	0.742	0.128	7.720	0.005	2.246	1.872	3.417

3 讨论

阿替普酶是纤维蛋白特异性溶栓剂, 可选择性与血栓表面纤维蛋白结合, 将无活性的纤溶酶原激活为纤溶酶, 使血栓溶解, 时间窗内给予阿替普酶静脉溶栓, 具有快捷、简单、方便等优点, 在急性脑卒中救治中的临床价值已得到循证医学证实^[7]。静脉溶栓的目的是挽救半暗带中处于可逆性损伤状态的神经细

胞, 临床溶栓是以发病至溶栓时间作为时间窗, 但半暗带的存在受多种因素影响, 静脉溶栓的效果也不尽相同^[8]。研究^[9]显示, 在静脉溶栓的基础上分析影响预后的因素, 可一定程度上预测预后效果, 提高临床效果, 减轻患者的神经功能损伤。

本研究结果显示, 在时间窗内静脉溶栓患者发病至溶栓时间仍然是预后不良的独立危险因素。时间

窗内溶栓是为更多患者争取溶栓时间,时间窗内溶栓仍需要“越早越好”,越早溶栓患者获益越大,应严格控制人为延迟溶栓时间的因素。文献^[10]报道,时间窗内(发病4.5 h内)溶栓预后比时间窗外(发病超过4.5 h)溶栓预后明显提高,认为溶栓具有时间依赖性,越早期介入溶栓效果越好。本研究结果亦显示,基线血糖水平是预后不良的独立危险因素,这提示,急性脑梗死患者静脉溶栓前应关注患者糖尿病、基线血糖水平。研究^[11]显示,梗死面积中等患者中,血糖明显升高者较血糖正常者再灌注后梗死灶面积扩大3倍,血糖升高的急性脑梗死患者早期静脉溶栓再灌注风险增加。也有研究^[12]显示,溶栓前血糖升高是症状性颅内出血的独立危险因素。

本研究结果显示,基线NIHSS评分是溶栓后预后不良的独立危险因素。静脉溶栓前应根据患者的基线NIHSS评分充分评估风险和收益后再决定溶栓治疗。基线NIHSS评分可反应急性脑梗死病情严重程度,评分越高意味着脑梗死越严重,研究^[8, 13]显示,NIHSS评分是急性脑梗死静脉溶栓的独立危险因素。美国心脏协会和美国卒中协会2013年指南指出,在时间窗3.0~4.5 h的急性脑梗死患者,如果基线NIHSS评分 ≥ 25 ,不推荐采用静脉溶栓方式^[14]。本研究结果亦显示,基线低密度脂蛋白是静脉溶栓预后不良的危险因素,基线低密度脂蛋白水平升高,氧化型低密度脂蛋白水平升高,导致梗死区域一氧化氮释放减少,梗死区域动脉收缩,血供减少,从而影响溶栓效果。对急性脑梗死患者早期给予他汀类药物干预,降低低密度脂蛋白水平,从而抑制氧化型低密度脂蛋白表达,有利于改善急性脑梗死静脉溶栓预后。低密度脂蛋白是动脉粥样硬化发生发展的危险因素,可影响内皮细胞、白细胞、血小板等,促进血栓形成,其与急性脑梗死的发病关系已经得到研究证实,但与溶栓效果的相关性研究目前较少^[15]。

本研究局限在于纳入样本量相对较少,低密度脂蛋白与溶栓效果的关系缺乏国内外其他研究的数据支持,仍需进一步扩大样本量进行前瞻性、多中心研究,以证实本研究结果的准确性和可靠性。

综上所述,发病至溶栓时间、基线NIHSS评分、基线血糖、基线低密度脂蛋白是导致溶栓结局不良的独立危险因素,对急性脑梗死患者静脉溶栓前应综合

考虑这些因素,并进行针对性干预,以改善静脉溶栓的预后。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [2] 张钦城, 王广文, 郭岳霖, 等. 弥散峰度成像对急性脑梗死半暗带诊断价值的临床研究[J]. 磁共振成像, 2017, 8(7): 486-492.
- [3] 贡京京, 高鸿雁, 宋华森, 等. 不同溶栓时间窗信息对脑梗死患者溶栓决策行为的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(7): 605-608.
- [4] 梅蕊, 王东升, 葛平, 等. 急性脑梗死患者静脉溶栓治疗疗效及好转后恶化的危险因素[J]. 南昌大学学报(医学版), 2018, 58(2): 77-80.
- [5] 张小倩, 李瞿, 何志义. 影响急性脑梗死静脉rt-PA溶栓早期疗效的相关因素分析[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(11): 1335-1338.
- [6] 林念童, 陈苓, 杨碧萍. 急性脑卒中溶栓后死亡影响因素临床研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(17): 2861-2863.
- [7] 谢江文, 吕国菊, 郑珍婕, 等. 不同年龄对阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效和预后的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(6): 486-488.
- [8] 李华, 梁维, 余振威. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的影响因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(1): 34-36.
- [9] 周坤元, 李水彬, 成钢卫, 等. 影响急性脑梗死静脉溶栓治疗预后的因素分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(8): 997-998.
- [10] 肖淑英, 孟繁花, 魏建朝, 等. 急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能改善的相关因素分析[J]. 北京医学, 2016, 38(3): 218-221.
- [11] ALVAREZ-SABIN J, MOLINA C A, MONTANER J, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients[J]. Stroke, 2003, 34(5): 1235-1241.
- [12] LONGSTRETH W T J, KATZ R, TIRSCHWELL D, et al. Intravenous tissue plasminogen activator and stroke in the elderly[J]. Am J Emerg Med, 2010, 28(3): 359-363.
- [13] 陈海恋, 何超明, 庞明武, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(1): 42-46.
- [14] JAUCH E C, SAVER J L, ADAMS H P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013, 44(3): 870-947.
- [15] 刘政, 贾纪荣, 任海艳, 等. 脑梗死患者氧化低密度脂蛋白的相关危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(1): 28-30.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 孟伟建, 卢蕾, 高倩, 等. 时间窗内阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(9): 56-59.

Cite this article as: MENG W J, LU L, GAO Q, et al. Therapeutic effect of alteplase thrombolytic therapy in time window[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(9): 56-59.