

静脉溶栓与双抗治疗急性脑梗死疗效观察

张召平¹,王莉²

1.凤翔县医院神经内科,陕西 宝鸡 721400;

2.宝鸡市第二中医医院神经内科,陕西 宝鸡 721300

【摘要】 目的 评估静脉溶栓与双抗治疗急性脑梗死(ACI)的临床疗效。方法 回顾性分析2016年3月至2018年3月凤翔县医院收治的85例发病4.5 h内的ACI患者的临床资料,根据治疗方式分为静脉溶栓组[重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗, $n=51$]和双抗组(阿司匹林+氯吡格雷抗血小板治疗, $n=34$)。比较两组患者治疗前、治疗4 h及治疗24 h时相关实验室指标[血小板计数(PLT)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)],以及两组患者治疗前及治疗后24 h、7 d、14 d时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的差异,并比较两组患者的临床疗效和治疗期间的不良反应情况。**结果** 治疗前至治疗24 h时,两组患者的相关实验室指标(PLT、D-D、PT、APTT、Fib)组间效应、时间点效应及组间与时间点交互效应差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗4 h及治疗24 h时,静脉溶栓组患者的PLT、D-D、PT、APTT水平均先升高后降低,且均高于同时间双抗组,差异均有统计学意义($P<0.05$);静脉溶栓组Fib水平均先降低后升高,且均低于同时间双抗组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后24 h、7 d、14 d时,两组患者的NIHSS评分均较治疗前降低,且治疗后各时间点静脉溶栓组低于双抗组,差异均有统计学意义($P<0.05$);静脉溶栓组患者的治疗总有效率为86.27%,明显高于双抗组的52.94%,差异有统计学意义($P<0.05$);静脉溶栓组患者的死亡率为3.92%,略低于双抗组的8.83%,总不良反应率为21.56%,略高于双抗组的14.70%,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** ACI发病4.5 h内予静脉溶栓治疗效果优于双抗治疗,疗效显著且安全性良好。

【关键词】 静脉溶栓;双重抗血小板;急性脑梗死;疗效;出血风险

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)08-0976-04

Efficacy of intravenous thrombolysis and dual anti-platelet therapy in the treatment of acute cerebral infarction.

ZHANG Zhao-ping¹, WANG Li². 1. Department of Neurology, Fengxiang County Hospital, Baoji 721400, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Neurology, Baoji Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji 721300, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of intravenous thrombolysis and dual anti-platelet therapy in the treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** The clinical data of 85 ACI patients with a time of onset within 4.5 hours were retrospectively analyzed, who were admitted to the Fengxiang County Hospital from March 2016 to March 2018. According to the treatment methods, the patients were divided into intravenous thrombolysis group (recombinant tissue plasminogen activator [rt-PA] intravenous thrombolytic therapy, $n=51$) and dual anti-platelet group (anti-platelet therapy of aspirin & clopidogrel, $n=34$). The relevant laboratory parameters, including blood platelet count (PLT), D-dimer (D-D), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and fibrinogen (Fib), between the two groups were compared before treatment at 4 h and 24 h after treatment, as well as the difference in the

通讯作者:王莉,E-mail:1152380345@qq.com

[12] 孟冬梅, 张国顺, 刘斌, 等. 乙型肝炎病毒标志物及DNA定量检测在乙型肝炎肝硬化患者中的临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(29): 4115-4118.

[13] DIMZOVA M, KONDOVA-TOPUZOVSKA I, BOSILKOVSKI M, et al. Noninvasive biomarkers in assessment of liver fibrosis in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(6): 1052-1058.

[14] 赵川, 陈虹, 范铁艳, 等. HBeAg 阴性乙型肝炎未经治疗表面抗原转阴并发展至肝硬化肝癌行肝移植1例[J]. 肝脏, 2016, 21(3): 235-236.

[15] AKBAL E, KOÇAK E, KOKLV S, et al. Serum Toll-Like Receptor-2, Toll-Like Receptor-4 Levels in Patients with HBeAg-Negative Chronic Viral Hepatitis B [J]. Viral Immunol, 2017, 30(4): 278-282.

[16] 田娜, 贾思公. HBsAg和HBV DNA在乙型肝炎及肝硬化患者中的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(9): 1265-1267.

[17] 高媛娇, 申戈, 路遥, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物序贯干扰素治疗疗效的相关因素研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(5): 533-537.

[18] MALIK A, KUMAR D, KHAN AA, et al. Hepatitis B virus precore G1896A mutation in chronic liver disease patients with HBeAg negative serology from North India [J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(7): 1257-1262.

[19] 曹鸿挺, 姚尚彦, 罗海波, 等. 不同HBV感染自然史状态及肝硬化患者抗-HBc水平及其临床意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(21): 307-310.

[20] 鲍腾, 胡庆刚, 叶珺, 等. HBsAg水平在慢性HBV感染者疾病进展中的动态监测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1475-1478.

(收稿日期:2018-12-17)

score of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) between the two groups before treatment and at 24 h, 7 d and 14 d after treatment, and the clinical efficacy of the two groups and the adverse reactions during treatment. **Results** Before treatment to 24 h after treatment, the relevant laboratory parameters (PLT, D-D, PT, APTT, Fib) between the two groups had statistically significant differences on inter-group effects, time-point effects, and interactions between inter-groups and time-point ($P < 0.05$). At 4 h and 24 h after treatment, the levels of PLT, D-D, PT and APTT in the intravenous thrombolysis group increased first and then decreased, and were higher than those in the simultaneous dual anti-platelet group ($P < 0.05$). The Fib level in the intravenous thrombolysis group decreased first and then increased, and both were lower than that in the simultaneous dual anti-platelet group ($P < 0.05$). At 24 h, 7 d and 14 d after treatment, the NIHSS scores in the two groups were lower than that before treatment, and the scores in the intravenous thrombolysis group were lower than those in the dual anti-platelet group at each time point after treatment ($P < 0.05$). The total effective rate of treatment in the intravenous thrombolysis group was 86.27%, which was higher than 52.94% in the dual anti-platelet group ($P < 0.05$). In the intravenous thrombolysis group, the mortality rate was slightly lower than that in the dual anti-platelet group (3.92% vs 8.83%), and the total adverse reaction rate was slightly higher than that in the dual anti-platelet group (21.56% vs 14.70%), both differences were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Intravenous thrombolytic therapy for ACI with a time of onset within 4.5 hours has better treatment effects than dual anti-platelet therapy, with remarkable efficacy and good safety.

【Key words】 Intravenous thrombolysis; Dual anti-platelet; Acute cerebral infarction; Efficacy; Bleeding risk

急性脑血管病是神经系统疾病在发病率、死亡率均居首位的一组疾病,其中急性脑缺血性疾病占70%~80%,以脑梗死较为常见^[1]。近年来,国内外医疗界越来越重视急性脑梗死(ACI)的超早期溶栓治疗,ACI早期给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓可及时改善缺血性半暗带供血,改善循环,减轻脑损伤,对ACI治疗有重要意义^[2]。但受静脉溶栓导致出血并发症担忧、经济负担等多方面因素影响,静脉溶栓治疗的应用受到一定限制。阿司匹林+氯吡格雷双重抗血小板(双抗)治疗也是ACI常用治疗方法,在临床应用较为广泛^[3]。本研究拟分析对比静脉溶栓与双抗治疗对ACI患者的临床疗效及出血风险的发生情况,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年3月至2018年3月凤翔县医院和宝鸡市第二中医医院收治的85例发病4.5 h内的ACI患者的临床资料。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[4]中诊断标准者;年龄18~80岁;知情同意者。排除标准:合并恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、肺栓塞、白血病等病史者;相关治疗禁忌者;临床资料不全者。根据治疗方式分为静脉溶栓组[阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓治疗, $n=51$]和双抗组(阿司匹林+氯吡格雷抗血小板治疗, $n=34$)。静脉溶栓组中男性32例,女性19例;年龄38~77岁,平均(65.83±7.38)岁;发病至给药时间0.5~4.5 h,平均(2.73±0.58) h;梗死部位前循环36例,后循环15例;合并高血压26例,糖尿病25例,高脂血症33例,心脏病14例。双抗组中男性21例,女性13例;年龄40~78岁,平均(66.27±8.04)岁;发病至给药时间0.7~4.5 h,平均(2.85±0.61) h;梗死部位前循环24例,后循环10例;合并高血压22例,糖尿病19例,高脂血症24例,心脏病10例。

两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 溶栓组给予rt-PA(生产企业:Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,规格:20 mg/支,批准文号:S20160054),剂量0.9 mg/kg,最大量≤90 mg;1 min内静脉推注1/10的量,后续1 h内持续静脉滴注剩余9/10量。双抗组给予阿司匹林肠溶片(生产企业:Bayer Vital GmbH,规格:100 mg,批准文号:H20130340)100 mg+氯吡格雷(生产企业:深圳信立泰药业股份有限公司,规格:75 mg,批准文号:国药准字H20120035)75 mg口服。两组均予以改善脑循环、稳定斑块等后续治疗。

1.3 观察指标与检测方法 (1)于治疗前、治疗4 h及治疗24 h时采用抗凝管采集患者静脉血6 mL,取4 mL离心取上层血浆,采用日本Sysmex CA-1500全自动凝血分析仪及配套试剂检测D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib);余2 mL血液采用日本Sysmex XS-800i全自动血细胞分析仪及配套试剂检测血小板计数(PLT)。(2)于治疗前及治疗后24 h、7 d、14 d时采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]评估患者神经功能,该量表总分42分,得分越高表示神经功能缺损越严重。(3)治疗期间不良反应情况。

1.4 疗效判定^[6] 治疗14 d后评估疗效。基本治愈:NIHSS评分减少91%~100%;显著进步:NIHSS评分减少46%~90%;进步:NIHSS评分减少18%~45%;无变化:NIHSS评分减少0~17%或增加不足18%;恶化:NIHSS评分增加18%以上;死亡;总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0软件进行数据统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多时

间点采用两因素重复测量方差分析,组间两两比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前、治疗4 h及治疗24 h时相关实验室指标比较 治疗前至治疗24 h时,两组相关实验室指标(PLT、D-D、PT、APTT、Fib)组间效应、时间点效应及组间与时间点交互效应差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗4 h及治疗24 h时,静脉溶栓组PLT、D-D、PT、APTT水平均先升高后降低,均高于同时间双抗组;静脉溶栓组Fib水平均先降低后升高,均低于同时间双抗组,差异均有统计学意义($P<$

0.05),见表1。

2.2 两组患者治疗前后的NIHSS评分比较 治疗后24 h、7 d、14 d时,两组患者的NIHSS评分均较治疗前降低,且治疗后各时间点静脉溶栓组低于双抗组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者的临床治疗效果比较 两组患者的死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$);静脉溶栓组患者的治疗总有效率高于双抗组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者的不良反应比较 两组患者的总不良反应率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.629, P>0.05$),见表4。

表1 两组患者治疗前、治疗4 h及治疗24 h时相关实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	PLT ($\times 10^9/L$)	D-D (mg/L)	PT (s)	APTT (s)	Fib (g/L)
静脉溶栓组	51	治疗前	218.21 \pm 36.03	0.83 \pm 0.13	11.12 \pm 1.75	21.48 \pm 3.76	2.93 \pm 0.62
		治疗4 h	387.29 \pm 62.16 ^{ab}	3.82 \pm 0.76 ^{ab}	44.84 \pm 12.68 ^{ab}	35.79 \pm 5.64 ^{ab}	0.59 \pm 0.11 ^{ab}
		治疗24 h	248.35 \pm 46.27 ^{ab}	1.09 \pm 0.24 ^{ab}	12.31 \pm 2.15 ^{ab}	25.84 \pm 4.33 ^{ab}	2.54 \pm 0.47 ^{ab}
双抗组	34	治疗前	220.22 \pm 38.04	0.86 \pm 0.15	10.89 \pm 1.67	21.93 \pm 3.97	3.04 \pm 0.65
		治疗4 h	274.26 \pm 51.52 ^a	0.87 \pm 0.18	11.24 \pm 1.81	22.79 \pm 4.11	3.01 \pm 0.58
		治疗24 h	228.31 \pm 39.05	0.83 \pm 0.13	10.63 \pm 1.72	22.94 \pm 4.18	3.06 \pm 0.66
F值	组间		54.565	36.831	42.724	35.468	47.344
	时间点		295.34	317.816	289.071	354.216	382.471
	组间 \times 时间点		115.481	85.493	97.538	90.747	106.526
P值	组间		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	时间点		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	组间 \times 时间点		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同时间对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表2 两组患者治疗前及治疗后24 h、7 d、14 d时NIHSS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后24 h	治疗后7 d	治疗后14 d	F值	P值
静脉溶栓组	51	9.87 \pm 2.48	4.81 \pm 1.13 ^a	4.32 \pm 1.01 ^a	3.98 \pm 0.75 ^a	173.856	<0.05
双抗组	34	9.93 \pm 2.53	6.30 \pm 1.45 ^a	6.14 \pm 1.32 ^a	5.63 \pm 1.12 ^a	46.087	<0.05
t值		0.108	5.312	7.190	8.143		
P值		0.914	<0.05	<0.05	<0.05		

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者的临床治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	基本治愈	显著进步	进步	无效	恶化	死亡	总有效率
静脉溶栓组	51	16 (31.37)	17 (33.33)	11 (21.57)	4 (7.84)	1 (1.96)	2 (3.92)	44 (86.27)
双抗组	34	5 (14.71)	4 (11.76)	9 (26.47)	9 (26.47)	4 (11.76)	3 (8.82)	18 (52.94)
χ^2 值							0.885	11.484
P值							0.347	0.001

表4 两组患者的不良反应比较[例(%)]

组别	例数	颅内出血	应激性溃疡出血	牙龈出血	黏膜出血	尿血	总不良反应率
静脉溶栓组	51	5 (9.80)	2 (3.92)	2 (3.92)	1 (1.96)	1 (1.96)	11 (21.57)
双抗组	34	3 (8.82)	1 (2.94)	1 (2.94)	0 (0)	0 (0)	5 (14.71)

3 讨论

随老龄化加剧及人们生活条件、方式的改变,ACI发病率呈上升趋势,并趋于年轻化,严重影响患者身体健康和生命安全^[7]。

血栓由不溶性纤维蛋白、沉积血小板等组成。

ACI发病时因血小板活化导致血小板消耗增加,PLT下降^[8]。D-D是来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,可反映纤维蛋白溶解情况。PT、APTT可反映凝血因子的水平,纤维蛋白水平下降将引起PT、APTT延长。Fib是一种凝血功能蛋白质,可促进血小板聚集,

增加血液黏滞性,在ACI患者中高水平存在^[9]。阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗有效性和安全性已被循证医学所证实,且写入2010年中国缺血性卒中防治指南,临床应用广泛。rt-PA是由血管内皮细胞等组织合成的一种丝氨酸蛋白酶,是纤溶系统的主要生理性激活剂,自然情况的t-PA是单链形式,经纤溶酶作用后,裂解成双链t-PA,其可激活纤溶酶原,促进纤维蛋白降解,并具有良好特异性^[10]。本研究中,治疗4 h及治疗24 h时,静脉溶栓组PLT、D-D、PT、APTT水平均先升高后降低,高于同时间双抗组;静脉溶栓组Fib水平均先降低后升高,低于同时间双抗组,差异均有统计学意义,表明在治疗后24 h内rt-PA静脉溶栓比双重抗血小板治疗更好的溶解血栓,对血栓作用更强。治疗24 h时PLT、D-D、PT、APTT及Fib恢复至接近治疗前水平,显示rt-PA在此时溶栓作用已显著下降,也可降低rt-PA治疗后血小板活性降低、凝血功能下降可能引起的出血风险。杨舒畅等^[11]研究也发现,rt-PA可选择性激活血栓中的纤溶酶原,对于新鲜形成的血栓溶栓作用良好,与本研究基本一致。

脑缺血坏死区周围组织血流灌注水平不足以维持正常脑功能,但尚不至于引起脑形态结构改变,即为缺血半暗带(IP)^[12]。ACI起病后,脑组织侧枝循环代偿机制使其对缺血有一定耐受性,一定时间后才进展为不可逆脑损伤,在此期间内若能恢复血供,脑细胞功能仍可恢复^[13]。ACI早期治疗的关键在于尽快恢复梗死区域血供,抢救IP,减轻灌注损伤。早期给予溶栓治疗,能迅速畅通闭塞脑血管,挽救半暗带脑细胞,缩小脑梗死面积,对改善患者预后具有重要意义^[14]。本研究中,治疗后24 h、7 d、14 d时,两组NIHSS评分均较治疗前降低,且治疗后各时间点静脉溶栓组低于双抗组,静脉溶栓组总有效率大于双抗组,差异均有统计学意义,显示rt-PA静脉溶栓在减轻ACI患者神经功能缺损方面较双抗治疗更具优势。此外,BERROUSCHOT等^[15]研究表明,rt-PA是应用DNA重组技术生产的具有人体组织型纤溶酶原激活剂氨基酸序列的糖蛋白,其具有纤维蛋白特异性,仅结合血栓中纤维蛋白,对全身纤溶系统影响较小,因而不容易出现出血倾向,显示rt-PA静脉溶栓治疗具有良好安全性。本研究中两组死亡率、总不良反应差异无统计学意义,与上述研究一致。

综上所述,rt-PA具有选择性局部溶栓作用,于ACI发病4.5 h内予静脉溶栓治疗效果优于双抗治疗,疗效显著且安全性良好,对改善ACI患者预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 兰天,呼日勒特木尔. 脑卒中流行病学现状及遗传学研究进展[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(9): 986-989.
- [2] THOREN M, AZEVEDO E, DAWSON J, et al. Predictors for cerebral edema in acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis [J]. Stroke, 2017, 48(9): 2464-2471.
- [3] 蒲应香,邢成文,李玉鹏,等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(2): 161-162.
- [4] 中医学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.
- [5] 谈颂,常思远,宋波,等. 早期改良美国国立卫生研究院卒中量表评分对缺血性卒中预后的预测作用[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(3): 154-157.
- [6] 欧阳取平,安婷. rt-PA静脉溶栓治疗50例急性脑梗死疗效及安全性分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2014, 22(3): 206-209.
- [7] 晏小琼,谭倩,余丹芳,等. 急性脑梗死患者静脉溶栓后出血性转化的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(5): 432-433.
- [8] 杨才弟,汪正於,杨明,等. 急性脑梗死感染患者抗氧化能力与血小板参数的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8): 1727-1729.
- [9] 朱明慧,王辉,徐艳,等. 脑出血、脑梗死急性发作期患者血压、血脂、凝血纤溶功能差异及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(4): 66-68.
- [10] 赵秀欣,穆利春,马丽芳. rt-PA静脉溶栓治疗急性脑梗死临床分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(4): 486-488.
- [11] 杨舒畅,路亚,卜渊,等. rt-PA静脉溶栓治疗急性大脑中动脉脑梗死的临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6132-6134, 6127.
- [12] TIAN Z, LIAO G, LI S, et al. Comparison of multimodal intra-arterial treatment versus intravenous thrombolysis for hypertensive patients with severe large vessel cerebral infarction [J]. J Investig Med, 2017, 65(7): 1033-1040.
- [13] DUMITRASCU OM, SHEN JF, KURLI M, et al. Is intravenous thrombolysis safe and effective in central retinal artery occlusion? a critically appraised topic [J]. Neurologist, 2017, 22(4): 153-156.
- [14] 闫纪琳. rt-PA静脉溶栓对脑梗死后认知功能障碍的保护作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(2): 114-115, 144.
- [15] BERROUSCHOT J, STOLL A, HOGH T, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab [J]. Stroke, 2016, 47(7): 1936-1938.

(收稿日期:2018-12-05)