

阿替普酶静脉溶栓治疗高龄急性轻型脑梗死的有效性与安全性

唐毅华 秋超 蒋庆雨 张卓一

阿替普酶是目前治疗发病4.5 h内急性脑梗死的理想药物,但高龄脑梗死患者接受静脉溶栓治疗的比例却很低^[1]。人们对静脉溶栓的接受程度低,多是认为静脉溶栓可使出血风险明显增高,但获益却可能不明显。为了探讨注射用阿替普酶静脉溶栓治疗高龄轻型脑梗死的临床疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月1日至2020年5月30日在杭州市富阳区第一人民医院神经内科收治的发病4.5 h内入院的高龄(年龄 ≥ 75 岁)急性轻型脑梗死患者共54例,其中男性34例、女性20例;年龄76~92岁,平均年龄(80.94 \pm 3.66)岁;合并高血压

病史38例、糖尿病病史10例、冠心病史9例、脑梗死病史10例、心房颤动病史12例;吸烟史20例,饮酒史13例;美国国立卫生研究院卒中量表评分(national institute of health stroke scale, NIHSS) ≤ 3 分。所有患者诊断标准参照《中国急性缺血性脑梗死诊治指南2018》^[2],经头颅CT/MRI证实存在新发脑梗死;并剔除合并严重心脏、肝脏、肾脏等脏器功能损害患者。本次研究经本院伦理委员会审核并通过,所有研究患者或家属均签署知情同意书。随机分为静脉溶栓组(28例)和药物治疗组(26例)。两组患者的一般资料和入院时NIHSS、改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评分比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄 /岁	入院时 NIHSS 评分/分	入院时 mRS评分 /分	高血压 /例	糖尿病 /例	冠心病 /例	脑梗死 /例	心房颤 动/例	吸烟 /例	饮酒 /例
静脉溶栓组	28	15/13	80.14 \pm 2.98	2.32 \pm 0.72	1.68 \pm 1.02	19	8	6	4	8	11	7
药物治疗组	26	19/7	81.81 \pm 4.16	2.00 \pm 0.89	1.62 \pm 1.06	19	2	3	6	4	9	6

1.2 方法 两组均给予阿托伐他汀钙强化降脂及其他常规治疗。静脉溶栓组应用阿替普酶静脉溶栓治疗。具体用法为:阿替普酶0.9 mg/kg,最大剂量不超过90 mg,先1 min内静推总剂量的10%,剩余剂量1 h内静脉微泵泵入。溶栓后即刻和24 h均

需复查头颅CT,若2次均无颅内出血,开始予拜阿司匹林肠溶片200~300 mg口服,每日一次。2周后改为拜阿司匹林肠溶片100 mg口服,每日一次,疗程为6个月。药物治疗组:第1天给予拜阿司匹林肠溶片100 mg和硫酸氢氯吡格雷片300 mg口服,每日一次;第2天,给予拜阿司匹林肠溶片100 mg和硫酸氢氯吡格雷片75 mg口服,每日一次。21 d后改为拜阿司匹林肠溶片100 mg口服,每日一次,疗程为6个月。两组患者治疗中若出现颅内出血等情况,立即停用抗血小板药物。

1.3 检测指标 ①比较两组患者入院时、治疗后1 d、7 d、90 d的NIHSS评分。②比较两组患者的不

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.009.021

基金项目:浙江省自然科学基金青年项目(Q20H270085)

作者单位:310000 浙江杭州,杭州市富阳区第一人民医院神经内科(唐毅华);浙江中医药大学附属第一医院神经内科(秋超);浙江中医药大学附属第一医院急诊科(蒋庆雨、张卓一)

通讯作者:张卓一,Email:185671714@qq.com

良反应的发生情况。③比较两组患者发生颅内出血情况及脑梗死相关性肺炎情况。④比较两组患者治疗90 d后预后情况。mRS预后评价标准:mRS评分0~2分,结局良好;mRS评分3~6分,结局不良^[4]。⑤比较两组患者治疗90 d后脑梗死复发情况。⑥比较两组治疗后1 d、7 d的临床疗效:根据NIHSS评分^[5]的变化情况评定。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS 22.0进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗后1 d,静脉溶栓组患者的临床总有效率为60.71%,明显高于药物治疗组(23.08%),差异有统计学意义($\chi^2=7.81, P<0.05$)。治疗后7 d,静脉溶栓组的临床总有效率为71.43%,高于药物治疗组(46.15%),但差异无统计学意义($\chi^2=3.57, P>0.05$)。

2.2 两组治疗前后NIHSS评分比较见表2

表2 两组治疗前后NIHSS评分比较/分

组别	入院时	治疗后1 d	治疗后7 d	治疗后90 d
静脉溶栓组	2.32 ± 0.72	1.50 ± 1.23*	1.71 ± 2.03	1.24 ± 1.33
药物治疗组	2.00 ± 0.89	2.19 ± 1.27	1.62 ± 1.20	1.42 ± 1.21

注:*,与药物治疗组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,入院时,两组NIHSS评分比较,差异无统计学意义($t=1.46, P>0.05$);治疗1 d后,静脉溶栓组NIHSS评分明显低于药物治疗组,差异有统计学意义($t=2.04, P<0.05$);治疗后7 d,静脉溶栓组NIHSS评分与药物治疗组比较,差异无统计学意义($t=0.22, P>0.05$)。治疗后90 d两组NIHSS评分比较,差异无统计学意义($t=0.49, P>0.05$)。

2.3 不良反应的发生情况比较 治疗后1 d内,静脉溶栓组的出血不良事件(包括颅内出血、牙龈出血、皮下出血及消化道出血)发生率为28.57%,药物治疗组未发生不良反应,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.60, P<0.05$)。治疗后7 d内,静脉溶栓组的出血不良事件发生率为21.43%,高于药物治疗组(3.85%),但差异无统计学意义($\chi^2=2.30, P>0.05$)。

2.4 两组患者发生颅内出血情况及脑梗死相关性肺炎比较 静脉溶栓组在治疗期间发生脑出血转化3例(10.71%),出现颈髓出血1例(3.57%);药物

治疗组治疗期间发生脑出血转化1例(3.85%),两组在颅内出血等严重不良反应的发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.73, P>0.05$)。在脑梗死相关性肺炎方面,静脉溶栓组有7例(25.00%),药物治疗组有1例(3.85%),差异有统计学意义($\chi^2=4.78, P<0.05$)。

2.5 治疗90 d后预后情况比较 治疗后90 d随访患者,静脉溶栓组2例失访,1例死亡;药物治疗组2例失访。静脉溶栓组患者的mRS评分为(1.00±1.04)分,药物治疗组为(1.38±1.01)分,两组mRS评分比较,差异无统计学意义($t=1.28, P>0.05$)。

2.6 出院6个月脑梗死复发情况比较 治疗后6个月随访患者,静脉溶栓组2例失访,1例死亡;药物治疗组3例失访。静脉溶栓组脑梗死复发为1例(4.00%),药物治疗组为3例(13.04%),两组脑梗死复发率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.37, P>0.05$)。

3 讨论

急性轻型脑梗死的治疗关键在于脑组织的早期再灌注,如果不及时在时间窗内静脉溶栓,阻塞的脑血管会持续阻断脑组织的血流供应,使脑组织长期缺血缺氧,发生不可逆的损伤,甚至留下严重的后遗症^[9]。但对于急性轻型脑梗死是否需静脉溶栓目前结论尚不统一,目前多针对18~80岁的急性轻型脑梗死患者,关于高龄轻型脑梗死静脉溶栓的研究鲜有报道。

本次研究结果显示,静脉溶栓组患者治疗后1 d NIHSS评分明显低于药物治疗组($P<0.05$),表明在临床疗效方面,治疗后1 d静脉溶栓组的治疗有效率明显优于药物治疗组,静脉溶栓可以明显改善高龄轻型脑梗死患者的早期功能预后。此结果与欧洲急性脑梗死协会研究大致相仿^[5]。结合现有的研究报道,其可能的原因为阿替普酶起效迅速,而口服药物起效缓慢,治疗24 h内口服药物尚未在体内达到有效的药物治疗浓度且疾病仍在进展等有关。

静脉溶栓对轻型脑梗死发病3个月后功能预后的影响,目前各研究结论尚不统一。Pooja等^[6]研究指出阿替普酶治疗较抗血小板药物并未有效改善患者发病后90 d功能缺损评分。郭明洁等^[7]研究中也指出静脉溶栓不能明显减少患者的神经功能缺损评分,甚至静脉溶栓组90 d的预后不如抗血小板药物治疗组。而Isabelle等^[8]试验指出,阿替普酶静脉溶栓可能增加患者康复的可能性。本次研

究结果显示,两组患者在临床疗效、治疗后7 d及90 d的NIHSS评分、90 d的预后情况及6个月脑梗死复发率比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05),结果提示静脉溶栓治疗可使高龄轻型脑梗死患者的早期神经功能缺损症状迅速缓解,但对治疗后7 d神经功能缺损症状改善方面、治疗后90 d患者预后及脑梗死的复发情况上较药物治疗组并无明显改善。

静脉溶栓存在出血风险增加是患者未给予溶栓治疗的主要原因^[9]。Ge等^[10]研究指出溶栓治疗可增加了急性轻型脑梗死患者出血风险,但不会增加病死率。同时有研究认为,在溶栓后1 d内发生颅内出血比率高达85%~90%,仅少数患者颅内出血于脑梗死发病1 d发生。本次研究结果显示,静脉溶栓组治疗后1 d内的总出血风险(包括:牙龈出血、皮肤出血、消化道出血及脑出血等)较药物治疗组明显增高,但在严重中枢系统出血事件方面(包括:颅内出血、脊髓出血等),两组比较,差异亦无统计学意义,说明了静脉溶栓可导致高龄轻型脑梗死患者治疗早期的出血风险增加,但并不增加后期的出血发生率。同时,国内外多项研究表明,静脉溶栓的急性轻型脑梗死患者发生颅内出血的比例在2%~3%,且不会增加症状性颅内出血的风险^[11]。本次研究中,静脉溶栓组颅内出血发生率(14.28%)较既往研究明显增高。结合既往研究,高龄轻型脑梗死静脉溶栓的颅内出血风险增高的影响因素可能与研究对象为阿替普酶剂量过大、患者发病后获得溶栓治疗的时间、患者自身的状态(如年龄、梗死范围、合并其他严重疾病)等有关^[12]。同时,静脉溶栓可使脑梗死相关性肺炎的发生率较药物治疗组增高,但多为轻症肺炎,但其机制目前尚不明确。

综上所述,高龄轻型脑梗死患者行静脉溶栓治疗还是相对安全的,其虽然会增加脑梗死相关性肺炎的发生率及治疗后早期的出血风险,但多表现在牙龈出血及皮肤出血等症状轻微的出血方面,并不增加颅内出血的风险。但本次研究为单中心研究,纳入的病例较少,其临床研究结果需进一步纳入更多样本量,并进行多中心随机对照研究。

参考文献

1 Zhang S, Gao L, Wo X, et al. Clinical observation of mild

hypothermia combined with intravenous thrombolysis in treating patients with acute cerebral infarction[J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(7): 1813-1818.

- 中华医学会神经病学分会. 急性缺血性脑梗死诊治指南2018[S]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- Yamal JM, Grotta JC. national institutes of health stroke scale as an outcome measure for acute stroke trials[J]. Stroke, 2021, 52(1): 142-143.
- Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2016, 47(2): 581-641.
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): 1-13.
- Pooja K, Kleindorfer DO, Thomas D, 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.
- 郭明洁. 急性轻型非致残性缺血性脑梗死患者静脉溶栓的疗效和安全性研究[D]. 辽宁: 大连医科大学, 2021.
- Isabelle HM, Ulrike H, Baumgartner RW, et al. Impact of intravenous thrombolysis on functional outcome in patients with mild ischemic stroke without large vessel occlusion or rapidly improving symptoms[J]. Int J Stroke, 2019; 1-9.
- Zhu J, Shen X, Han C, et al. Renal dysfunction associated with symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(11): 104363.
- Ge WQ, Chen J, Pan H, et al. Analysis of risk factors increased hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(12): 3587-3590.
- Hu W, Tong J, Kuang X, et al. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(3): e9638.
- 段延龙, 张春阳, 石秋艳, 等. 急性脑梗死静脉溶栓患者出血转化及预后的危险因素研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(1): 6-10.

(收稿日期 2021-12-12)

(本文编辑 高金莲)