

## • 急危重症科专题

# 阿替普酶早期静脉溶栓在急性脑梗死患者中的应用研究

俞海青<sup>1</sup>, 徐序然<sup>2</sup>, 王永伟<sup>2</sup>

(1. 南京市高淳人民医院急诊医学科; 2. 南京市高淳人民医院神经内科, 江苏 南京 211300)

**摘要:** **目的** 研究阿替普酶早期静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者凝血功能与神经功能的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于南京市高淳人民医院进行治疗的 80 例急性脑梗死患者分为参照组(40 例,在发病 3~4.5 h 内进行阿替普酶静脉溶栓治疗)和研究组(40 例,在发病 3 h 内进行阿替普酶静脉溶栓治疗),两组患者均治疗 2 周。比较两组患者治疗后临床疗效,治疗前后凝血功能及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与参照组相比,研究组患者的临床总有效率(97.50%)升高;治疗后两组患者凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)]均较治疗前延长,且研究组长于参照组;治疗后两组患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异性蛋白(S-100 $\beta$ )水平均较治疗前降低,且研究组低于参照组,而两组患者血清神经生长因子(NGF)水平均较治疗前升高,且研究组高于参照组;治疗期间研究组患者不良反应总发生率低于参照组(均 $P<0.05$ )。**结论** 急性脑梗死患者早期进行阿替普酶静脉溶栓治疗,能够更显著改善凝血功能与神经功能,提高治疗效果,且安全性较高。

**关键词:** 急性脑梗死;阿替普酶;凝血功能;神经功能

**中图分类号:** R743.3

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2021.17.0015.03

急性脑梗死是临床常见的脑血管疾病,具有疾病发展迅速、致残率和致死率高等特点,且容易导致多种严重并发症的发生,危及患者生命,因此及时予以患者有效的治疗措施十分重要。常规治疗虽然能够在一定程度上使患者的病情得到控制,但难以纠正患者神经功能缺损的情况,且在短期内复发率较高,预后较差<sup>[1]</sup>。临床提倡应用静脉溶栓治疗因脑动脉阻塞引起的脑血管疾病,但其疗效存在明显的时间依赖性,不同时间窗进行溶栓治疗所取得的疗效存在差异。有研究认为,急性脑梗死发病后在时间窗内越早应用阿替普酶治疗,效果越明显,预后越好<sup>[2]</sup>。基于此,本研究旨在探讨阿替普酶早期静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者凝血功能与神经功能的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按照随机数字表法将 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于南京市高淳人民医院进行治疗的 80 例急性脑梗死患者分为两组。参照组(40 例)患者中男、女患者分别为 26、14 例;年龄 50~74 岁,平均(62.52 $\pm$ 3.08)岁;合并疾病:高血压 14 例,高血脂 10 例,糖尿病 6 例;梗死部位:丘脑梗死 6 例,脑干梗死 7 例,额颞叶梗死 12 例,内囊梗死 15 例。研究组(40 例)患者中男、女患者分别为 27、13 例;年龄为 51~75 岁,平均(62.60 $\pm$ 3.12)岁;合并疾病:高血压 12 例,高血脂 11 例,糖尿病 7 例;梗死部位:丘脑梗死 5 例,脑干梗死 6 例,额颞叶梗死 13 例,内囊梗死 16 例。两组患者性别、年龄、合并疾病、

梗死部位等一般资料相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间具有可比性。**诊断标准:**参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[3]</sup>中的相关诊断标准。**纳入标准:**符合上述诊断标准者;结合临床症状体征、影像学检查结果确诊者;近 3 个月内未接受过抗凝治疗者;首次发病者等。**排除标准:**存在溶栓治疗禁忌证者;存在凝血机制障碍者;存在头部严重外伤史、颅内出血情况等。本研究经院内医学伦理委员会批准,且患者家属知情并签署知情同意书。

**1.2 方法** 两组患者入院后均卧床休息,并立即对其实施补液、控糖、血压控制、降脂、降颅压、吸氧、营养神经、抗血小板聚集、改善微循环等常规治疗。参照组患者在发病 3~4.5 h 内进行阿替普酶静脉溶栓治疗;研究组患者在发病 3 h 内进行阿替普酶静脉溶栓治疗。具体步骤如下:将注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG,注册证号 S20160054,规格:20 mg/支)按 0.09 mg/kg 体质量的剂量加入至 20 mL 0.9% 的氯化钠溶液中,1 min 内完成静脉推注,然后再将注射用阿替普酶按 0.81 mg/kg 体质量的剂量溶于 250 mL 0.9% 的氯化钠溶液中,先以总量的 10% 进行缓慢静脉推注 1 min,剩下的 90% 进行静脉滴注,60 min 内完成静脉溶栓。两组患者均治疗 2 周。

**1.3 观察指标** ①临床疗效。参照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分<sup>[4]</sup>的下降率进行临床疗效评价,

NIHSS 下降率=(治疗前 NIHSS 评分-治疗后 NIHSS 评分)/治疗前 NIHSS 评分×100%，治疗后患者 NIHSS 评分下降率>75% 为显效；NIHSS 评分下降率在 30%~75% 之间则为有效；NIHSS 评分下降率<30% 为无效。临床疗效=显效率+有效率。②凝血功能。采集两组患者治疗前后的外周静脉血 5 mL，抗凝后，应用全自动凝血仪检测凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）和活化部分凝血活酶时间（APTT）。③神经功能。血液采集方法同②，3 000 r/min 离心 10 min，取血清，采用酶联免疫吸附实验法检测血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）、神经生长因子（NGF）、中枢神经特异性蛋白（S-100β）水平。④统计并观察两组患者治疗期间出血、皮疹、呕吐等不良反应发生情况。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 21.0 统计软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，行  $\chi^2$  检验，计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，行  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 与参照组比，研究组临床总有效率升高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

| 组别         | 例数 | 显效        | 有效        | 无效       | 总有效       |
|------------|----|-----------|-----------|----------|-----------|
| 参照组        | 40 | 17(42.50) | 14(35.00) | 9(22.50) | 31(77.50) |
| 研究组        | 40 | 27(67.50) | 12(30.00) | 1(2.50)  | 39(97.50) |
| $\chi^2$ 值 |    | 7.314     |           |          |           |
| $P$ 值      |    | <0.05     |           |          |           |

**2.2 凝血功能** 治疗后两组患者 PT、TT、APTT 均较治疗前延长，且研究组长于参照组，差异均有统计学意义（均  $P < 0.05$ ），见表 2。

**2.3 神经功能** 较治疗前，治疗后两组患者血清 NSE、S-100β 水平均降低，研究组低于参照组，而血清 NGF 水

平均较治疗前升高，研究组高于参照组，差异均有统计学意义（均  $P < 0.05$ ），见表 3。

**2.4 不良反应** 与参照组比，研究组患者的不良反应总发生率降低，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 4 两组患者不良反应总发生率比较 [例 (%)]

| 组别         | 例数 | 出血       | 皮疹      | 呕吐      | 总发生       |
|------------|----|----------|---------|---------|-----------|
| 参照组        | 40 | 6(15.00) | 2(5.00) | 2(5.00) | 10(25.00) |
| 研究组        | 40 | 1(2.50)  | 1(2.50) | 1(2.50) | 3(7.50)   |
| $\chi^2$ 值 |    | 4.501    |         |         |           |
| $P$ 值      |    | <0.05    |         |         |           |

## 3 讨论

急性脑梗死是指脑血供中断后导致脑组织坏死，主要与供应脑部血液的动脉出现粥样硬化和血栓形成引起管腔狭窄或闭塞有关，可导致患者的神经功能、语言及肢体功能等出现障碍。阿替普酶作为血栓溶解药，含有 526 个氨基酸的糖蛋白，其可通过赖氨酸残基与纤维蛋白结合，激活机体纤溶系统，抑制血小板聚集，从而有效溶解血栓，延长凝血时间，促使血小板活性下降，重建梗死区域的血液循环，实现血液再通；同时还可减少因缺血、缺氧所造成的神经功能损伤，促进部分神经元细胞活力的恢复，挽救缺血边缘区的脑组织，但不同时间窗取得的治疗效果也存在差异<sup>[5]</sup>。

在脑梗死发生初期，病变部位及周围脑组织会释放大量致炎因子，随着时间的延长，炎性因子水平会持续升高，损伤血管内皮功能，从而促进血栓的形成。在脑梗死出现不可逆损伤前，患者发病后尽快进行溶栓治疗，能够迅速溶解血栓，有助于血流动力学的恢复<sup>[6]</sup>。本研究中，治疗后研究组患者的临床总有效率高于参照组，且 PT、TT、APTT 均长于参照组，表明对急性脑梗死患者进行早期阿替普酶静脉溶栓治疗，能够显著改善患者的凝血功能，提

表 2 两组患者凝血功能指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s, s$ )

| 组别    | 例数 | PT         |             | TT        |             | APTT       |             |
|-------|----|------------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
|       |    | 治疗前        | 治疗后         | 治疗前       | 治疗后         | 治疗前        | 治疗后         |
| 参照组   | 40 | 10.42±1.43 | 12.19±1.25* | 7.53±1.80 | 13.52±1.97* | 23.20±2.61 | 26.52±2.89* |
| 研究组   | 40 | 10.46±1.47 | 13.20±1.31* | 7.58±1.84 | 16.21±1.59* | 23.25±2.65 | 32.65±3.17* |
| $t$ 值 |    | 0.123      | 3.528       | 0.123     | 6.720       | 0.085      | 9.038       |
| $P$ 值 |    | >0.05      | <0.05       | >0.05     | <0.05       | >0.05      | <0.05       |

注：与治疗前比，\* $P < 0.05$ 。PT：凝血酶原时间；TT：凝血酶时间；APTT：活化部分凝血活酶时间。

表 3 两组患者神经功能指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | NSE(ng/mL) |             | NGF(ng/L)  |              | S-100β(ng/mL) |            |
|-------|----|------------|-------------|------------|--------------|---------------|------------|
|       |    | 治疗前        | 治疗后         | 治疗前        | 治疗后          | 治疗前           | 治疗后        |
| 参照组   | 40 | 22.52±2.75 | 16.85±1.60* | 76.58±4.92 | 102.41±8.65* | 1.80±0.41     | 1.38±0.30* |
| 研究组   | 40 | 22.55±2.81 | 12.46±1.08* | 76.62±5.03 | 117.29±9.78* | 1.84±0.45     | 1.10±0.11* |
| $t$ 值 |    | 0.048      | 14.383      | 0.036      | 7.208        | 0.416         | 5.542      |
| $P$ 值 |    | >0.05      | <0.05       | >0.05      | <0.05        | >0.05         | <0.05      |

注：与治疗前比，\* $P < 0.05$ 。NSE：神经元特异性烯醇化酶；NGF：神经生长因子；S-100β：中枢神经特异性蛋白。

高治疗效果。

NSE 由神经细胞分泌,是评价神经功能恢复的重要指标,当脑组织受损时,其将大量释放;NGF 为重要的神经营养因子,可发挥促进神经再生和修复损伤的作用,在脑梗死的发生、发展过程中起到保护神经元的作用;S-100 $\beta$  是脑组织内神经胶质细胞液中的重要活性物质,其高水平表达可诱导神经细胞死亡,促进梗死面积扩大<sup>[7]</sup>。脑出血是溶栓治疗急性脑梗死的主要并发症,随着缺血时间的延长,缺血脑组织周边的半暗带区将出现不可逆性损伤,此时能量代谢逐渐衰竭,将导致细胞酸中毒和细胞膜去极化,从而导致自由基生成和脂质过氧化,若患者不及时进行溶栓治疗,缺血区将出现缺血再灌注损伤,此时缺血区氧供急骤增多,而细胞已丧失生物氧化功能,可造成氧自由基大量生成,最终导致脑损伤加重,发生脑水肿,增加脑出血的发生率。因此,发病后尽快进行溶栓治疗,能够促使缺血与缺氧组织再通,恢复梗死区域血流动力性,恢复脑代谢障碍,改善受损的缺血半暗带,促使患者神经功能的恢复,并减轻再灌注损伤,改善预后效果<sup>[8]</sup>。本研究中,研究组患者血清 NSE、S-100 $\beta$  水平及不良反应总发生率均低于参照组,而治疗后研究组患者血清 NGF 水平高于参照组,表明早期阿替普酶静脉溶栓治疗能够更有效改善脑梗死患者的神经功能,不良反应少,安全性较高。

综上,急性脑梗死患者早期进行阿替普酶静脉溶栓治疗,能够显著改善患者凝血功能和神经功能,提高治疗效

果,且安全性较高,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 武智斌.急性脑梗死不同时间窗内阿替普酶静脉溶栓治疗效果观察[J].中国药物与临床,2020,20(24):4128-4130.
- [3] 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):666-682.
- [4] 蔡业峰,贾真,张新春,等.美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究:附 537 例缺血性中风多中心多时点临床测评研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(7):494-498.
- [5] 马灿灿,张熙斌,李晓波,等.高龄急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓有效性、安全性及预后影响因素分析[J].中国卒中杂志,2020,15(9):972-977.
- [6] 冯丽娜,王宏.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.
- [7] 徐瑰翎,万治平,廖涛.阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清 NSE、S-100 $\beta$  及神经生长因子的影响[J].海南医学,2020,31(8):962-965.
- [8] 李克良,耿直.不同时间窗不同剂量阿替普酶治疗急性脑梗死的预后和安全性分析[J].现代仪器与医疗,2018,24(2):24-27.

## 《现代医学与健康研究电子杂志》声明

尊敬的作者和读者:

近期,有不法中介和虚假网站冒用本刊之名,非法对外征稿,骗取作者审稿费和版面费,严重损害了本刊的权益和声誉。为防止广大读者和作者上当受骗,本刊在此郑重声明:

本刊从未以任何方式委托和授权任何机构与个人进行征稿, <http://xdyx.bjzzcb.com> 为本刊唯一的投稿平台,本刊不接受纸质稿件、电子邮箱或其他渠道的投稿。

本刊不单独收取审稿费,版面费和审稿费是在文章初审录用后收取,如作者需发票,本刊将提供主办单位——北京卓众出版有限公司的正规发票,不额外收取任何费用。

本刊从未使用个人账号或其他公司账户收取版面费,本刊汇款账号如下:

开户银行:中国工商银行北京东升路支行

户名:北京卓众出版有限公司

银行账号:0200 0062 0900 4633 979

请广大读者和作者提高警惕,仔细甄别,以免上当受骗,如有任何问题和疑问,请及时与编辑部联系,电话:010-64882183,邮箱:xdyx2020@vip.163.com。

特此声明!

《现代医学与健康研究电子杂志》编辑部

2021 年 1 月