

阿替普酶与尿激酶初始溶栓对中老年急性脑梗死患者凝血功能与神经功能的影响

张建勋¹, 吴保鑫^{2*}

(1. 沛县人民医院药剂科; 2. 沛县人民医院神经内科, 江苏 徐州 221600)

摘要: **目的** 探讨阿替普酶与尿激酶初始溶栓治疗中老年急性脑梗死对患者血浆凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、D-二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶时间 (TT) 及神经功能的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2018 年 3 月至 2019 年 9 月沛县人民医院收治的 55 例中老年急性脑梗死患者分为对照组 (27 例) 和观察组 (28 例)。对照组患者采用常规尿激酶溶栓治疗, 观察组患者采用阿替普酶溶栓治疗, 1 周为 1 个疗程, 两组患者均连续治疗 2 个疗程。比较两组患者治疗前后 PT、APTT、D-D、FIB、TT、C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平、Barthel 指数 (BI)、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分, 以及治疗期间并发症发生情况。**结果** 治疗后, 两组患者 PT、APTT、TT 均延长, 且观察组长于对照组; D-D 水平与 BI 均升高, 且观察组高于对照组; FIB、CRP、TNF- α 、IL-6 水平及 NIHSS 评分均降低, 且观察组低于对照组; 治疗期间, 观察组患者的并发症总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 阿替普酶相较于尿激酶初始溶栓治疗中老年急性脑梗死, 可更有效地改善患者机体的凝血与神经功能, 降低炎症反应, 提升生活质量, 且安全性较高。

关键词: 中老年急性脑梗死; 阿替普酶; 尿激酶; 神经功能; 凝血功能

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.01.0077.03

急性脑梗死是神经科的常见疾病, 该疾病主要由动脉急性与持续性缺氧、缺血而造成, 对患者的生命安全构成了严重威胁。尿激酶作为第一代溶栓药物, 不仅可以激活血栓中的纤溶酶, 还能够进一步激活血液循环中的纤溶酶原, 促进血栓溶解, 降解血液循环中的凝血因子, 进而发挥预防溶栓后再梗死的作用, 但该药物在溶栓治疗期间易增加全身系统出血的发生风险, 治疗安全性较差, 且其对于急性脑梗死患者的神经功能无较大改善^[1]。阿替普酶属于重组组织型纤溶酶原激活剂, 其定向作用主要体现在对血栓部位的溶解, 促使纤溶酶激活后转变为纤溶酶原, 形成水溶性降解片段, 进而发挥溶栓作用, 在挽救半暗带脑细胞的同时可促进神经功能尽早康复^[2]。鉴于此, 本研究旨在探讨阿替普酶与尿激酶溶栓治疗中老年急性脑梗死对患者血浆凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、D-二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶时间 (TT) 及神经功能的影响, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2019 年 9 月沛县人民医院收治的中老年急性脑梗死患者 55 例作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组 (27 例) 和观察组 (28 例)。对照组患者中男性 16 例, 女性 11 例; 年龄 47~70 岁, 平均 (65.23 \pm 4.60) 岁; 病程 2~5 h, 平

均 (4.12 \pm 0.58) h; 病变部位: 基底节区 12 例, 小脑 4 例, 颞叶 2 例, 枕叶 3 例, 额叶 2 例, 多部位 4 例。观察组患者中男性 14 例, 女性 14 例; 年龄 48~72 岁, 平均 (66.17 \pm 5.20) 岁; 病程 1~5 h, 平均 (4.25 \pm 0.70) h; 病变部位: 基底节区 9 例, 小脑 3 例, 颞叶 2 例, 枕叶 5 例, 额叶 3 例, 多部位 6 例。纳入标准: 符合《神经内科诊疗常规》^[3] 中急性脑梗死的相关诊断标准, 且经临床影像学检查确诊者; 无早期大面积脑梗死者; 意识清晰, 可准确配合治疗者; 既往无脑出血史者; 3 个月内未服用过激素类药物者等。排除标准: 凝血功能障碍者; 合并心、肺、肾等严重性器官疾病者; 对本研究药物具有过敏症状者; 入组前 3 个月内接受过其他外科手术者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 入组后嘱两组患者绝对卧床休息, 并对患者进行 24 h 常规生命体征监测。予以对照组患者注射用尿激酶 (武汉人福药业有限责任公司, 国药准字 H42021792, 规格: 10 万 U/瓶) 初始静脉溶栓治疗, 取 150 万 U 的注射用尿激酶, 将其溶解于 100 mL 0.9% 的氯化钠溶液中, 于 30 min 静脉滴注完毕, 1 次/周。观察组患者采用注射用阿替普酶 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 注册证号 SJ20160054, 规格: 20 mg/支)

作者简介: 张建勋, 大学本科, 副主任药师, 研究方向: 心脑血管疾病。

通信作者: 吴保鑫, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 心脑血管疾病。E-mail: shouji3369@163.com

静脉溶栓治疗,按0.9 mg/kg 体质量给药,首先将10%剂量的注射用阿替普酶在10 s内静脉推注,在注射过程中若患者未发生异常情况,则将剩余的90%剂量的药物溶解于100 mL 0.9%的氯化钠溶液中,于1 h内静脉滴注完毕,1次/周,同时保证在治疗过程中阿替普酶的总剂量不能超过90 mg。两组患者均以1周为1个疗程,均进行2个疗程的治疗。

1.3 观察指标 ①凝血功能。在患者空腹状态下,采集治疗前后静脉血5 mL,以3 000 r/min的转速离心10 min取血清,采用血凝分析仪检测血清PT、APTT、FIB及TT水平;采用全自动生化分析仪检测血清D-D水平。②炎症因子。血液采集与制备方式同①,采用免疫比浊法检测C-反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。③生活质量与神经功能。治疗前后分别采用Barthel指数(BI)^[4]与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]评估两组患者生活质量与神经功能缺损程度,其中BI总分为100分,分值越高表示患者日常生活活动能力恢复得越好;NIHSS总分为42分,分数越高表示患者神经功能缺损越严重。④并发症。比较两组患者治疗期间的并发症发生情况,包括消化道出血、颅内出血、蛛网膜下腔出血等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量与计数资料分别以 $(\bar{x}\pm s)$ 、[例(%)]表示,分别采用 t 、 χ^2

检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能 与治疗前比,治疗后两组患者血清PT、APTT及TT均延长,且观察组长于对照组;D-D水平均升高,且观察组高于对照组;FIB水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

2.2 炎症因子水平 与治疗前比,治疗后两组患者血清CRP、TNF- α 、IL-6水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 生活质量与神经功能 与治疗前比,治疗后两组患者BI均升高,且观察组高于对照组;NIHSS评分均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 并发症 治疗期间,观察组患者的并发症总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

3 讨论

急性脑梗死的发病机制较为复杂,多数患者常由血管、血流动力学等异常造成脑动脉梗塞或狭窄,进而发生急性的脑梗死,一旦发病,患者将出现脑出血、单个或一侧肢体发生麻木等症状,严重者甚至昏迷不醒、并发脑水肿等,且多数患者的血液呈现高凝聚状态,血液浓度上升会使红细胞受压变大,沉降率变快,在一定程度上减少了患者的血流量,发病后应及时治疗,以免延误最佳治疗时机。尿激酶属于溶栓性物质,能够刺激机体溶栓中的纤溶酶,从

表1 两组患者凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PT(s)		APTT(s)		D-D($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	27	6.24 \pm 1.09	9.67 \pm 1.26*	25.64 \pm 5.95	29.19 \pm 5.78*	2.24 \pm 0.24	2.42 \pm 0.20*
观察组	28	6.28 \pm 1.13	14.09 \pm 1.86*	25.75 \pm 5.99	32.14 \pm 4.76*	2.23 \pm 0.23	2.88 \pm 0.35*
t 值		0.134	10.280	0.068	2.069	0.158	5.955
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	FIB(g/L)		TT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	27	5.33 \pm 1.58	3.45 \pm 0.59*	14.16 \pm 1.69	16.65 \pm 1.71*
观察组	28	5.23 \pm 1.48	2.29 \pm 0.43*	14.14 \pm 1.71	18.69 \pm 1.96*
t 值		0.242	8.355	0.044	4.107
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。PT:血浆凝血酶原时间;APTT:活化部分凝血活酶时间;D-D: D-二聚体;FIB:纤维蛋白原;FIB:凝血酶时间。

表2 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	27	16.70 \pm 1.21	9.54 \pm 0.88*	56.21 \pm 8.89	30.68 \pm 6.10*	52.12 \pm 4.76	19.47 \pm 1.18*
观察组	28	16.69 \pm 1.18	6.21 \pm 0.61*	57.05 \pm 7.93	22.78 \pm 5.65*	52.01 \pm 4.80	12.13 \pm 0.95*
t 值		0.031	16.360	0.370	4.985	0.085	25.456
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。CRP: C-反应蛋白;TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白细胞介素-6。

表3 两组患者生活质量与神经功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	BI		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	27	28.01±6.39	51.25±4.45*	25.57±2.18	19.23±2.54*
观察组	28	27.69±5.45	68.41±4.39*	25.14±2.10	10.25±2.14*
t 值		0.200	14.395	0.745	14.199
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。BI: Barthel 指数; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表。

表4 两组患者并发症发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	消化道出血	颅内出血	蛛网膜下腔出血	总发生
对照组	27	4(14.81)	1(3.70)	2(7.41)	7(25.93)
观察组	28	1(3.57)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.57)
t 值					3.874
P 值					<0.05

而水解纤维蛋白, 发挥溶解血栓的作用, 但该药物使用期间出血风险较大, 且使用剂量较高时可引发静脉穿刺部位、口鼻、皮肤或黏膜等部位出血, 缺乏治疗安全性^[6]。

阿替普酶是一种强效血栓溶解药, 作用机理主要是通过促进赖氨酸残基与纤维蛋白的结合, 来激发体内与纤维蛋白进行结合的纤溶酶原转变为纤溶酶, 显著增强纤溶酶原。急性脑梗死可使患者继发凝血功能障碍, 血清 PT、APTT、D-D、FIB 及 TT 是检测患者凝血功能的重要指标, 可直观反映患者的凝血功能是否出现异常。相较于尿激酶, 阿替普酶的促斑块消失、降低凝血因子的持续性消失等能力更强, 且阿替普酶对纤溶酶原的亲合力较高, 可通过减少侧支循环阻力达到改善微循环的效果, 使凝血功能逐渐恢复正常^[7]。本研究结果显示, 治疗后, 观察组患者 PT、APTT 及 TT 均长于对照组, D-D 水平高于对照组, 血清 FIB 水平低于对照组, 提示阿替普酶治疗中老年急性脑梗死可更有效地改善患者的凝血功能, 控制疾病进展。

炎症反应加重是急性脑梗死的重要病理改变之一, 炎症因子水平的异常与血栓的形成、脱落等联系密切, 可进一步加重神经功能的损伤; 而在急性脑梗死的早期治疗中, 应以疏通患者的血管为主要治疗原则, 使大部分神经细胞得到恢复, 同时预防脑损伤的再次发生。相关临床研究表明, 阿替普酶可以促使急性脑梗死患者重建缺血区循环, 进而增加灌注量, 在缩小梗死面积的同时使神经功能尽早恢复, 减轻炎症反应^[8]。本研究中, 治疗后观察组患者 BI 评分高于对照组, NIHSS 评分、血清炎症因子水平均低于对照组, 说明采用阿替普酶溶栓治疗能够提升中老年急性脑梗死患者的神经功能与日常生活能力, 减轻炎症反应, 促进病情恢复。尿激酶虽然对血栓具有溶解作用, 但其临床治疗安全性较差, 易产生多种并发症。本研究结

果显示, 治疗期间, 观察组患者并发症总发生率低于对照组, 提示阿替普酶治疗急性脑梗死可有效减少并发症的发生, 安全性较高, 分析其原因在于, 阿替普酶作为一种血栓溶解药物, 成分主要为糖蛋白, 并含有大量的氨基酸, 在临床应用期间可以通过赖氨酸残基与纤维蛋白的结合, 选择性地激活纤溶酶, 且不会产生链激酶, 进而降低治疗期间患者的出血风险^[9]。

综上, 阿替普酶相较于尿激酶初始溶栓治疗中老年急性脑梗死可更有效地改善患者机体凝血功能, 降低炎症反应, 提升生活质量与神经功能, 安全性良好, 建议临床推广与应用。

参考文献

- [1] 高宏章, 陈荣平, 林鸣. 尿激酶对高龄急性脑梗死患者的静脉溶栓效果及其安全性 [J]. 海南医学, 2018, 29(13): 1798-1801.
- [2] 宋爱晶, 李野, 于浩光. 前列地尔联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 801-804.
- [3] 崔丽英. 神经内科诊疗常规 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 18-20.
- [4] 张雅静, 张小兰, 马延爱, 等. Barthel 指数量表应用于急性脑卒中患者生活能力测量的信度研究 [J]. 中国护理管理, 2007, 7(5): 181-183.
- [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] 黄才英, 刘本德, 刘金平. 尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(32): 4502-4504.
- [7] 李瑞, 李斯琴. 阿替普酶溶栓序贯低分子肝素钠对急性脑梗死患者凝血系统的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(8): 614-616.
- [8] 张恒建, 王勇胜. 阿替普酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能、凝血功能及炎症应激反应的影响 [J]. 海南医学, 2018, 29(19): 2752-2754.
- [9] 纪芳, 李彬, 王晓娟, 等. 小剂量阿替普酶治疗急性脑梗死患者的临床疗效及安全性评价 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(18): 3592-3595, 3600.