· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.018

动静脉联合溶栓对急性中、重度脑梗死患者临床预后及炎症因子的影响

张 涛, 韩耀国[△], 钱冰菁, 孙晶晶, 丁 健, 胡 敏

(上海市第七人民医院重症医学科 200137)

摘要:目的 观察动静脉联合溶栓治疗对急性中重度脑梗死临床预后及炎症因子的影响。方法 选择 2013 年 6 月至 2016 年 6 月该院收治的 167 例急性中重度脑梗死患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组、观察组。对照组 78 例患者接受静脉溶栓治疗,观察组 89 例患者接受动静脉联合静脉溶栓治疗,溶栓后 2 组患者给予阿司匹林 200 mg 口服治疗,疗程均为 14 d。治疗 3、7、14 d 后,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和日常生活活动能力(ADL)评价 2 组患者的恢复情况。治疗 14 d 后,检测患者血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达水平;比较 2 组患者发生不良反应情况;治疗 90、180 d 进行回访。**结果** 与治疗前相比,2 组患者在溶栓 3、7、14 d 后,NIHSS 及 ADL 评分较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者的 NIHSS 及 ADL 评分明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后总有效率(96.6%)及痊愈率(36.0%)明显高于对照组的总有效率(91.0%)及痊愈率(17.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 14 d 后,观察组患者血清 CRP、TNF- α 和 MMP-9 的恢复明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗 90、180 d 后的 ADL 评分明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 动静脉联合溶栓是治疗急性中重度脑梗死患者安全有效的治疗方法。

关键词: 静脉溶栓; 动脉溶栓; 脑梗死; 炎症因子

中图分类号:R743.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2251-04

Impact of intravenous combined with intra-arterial thrombolysis on clinical outcome and inflammatory factors in acute cerebral infarct patients

ZHANG Tao, HAN Yaoguo[△], QIAN Bingjing, SUN Jingjing, DING Jian, HU Min

(Department of Critical Care Medicine, the Seventh People's Hospital of

Shanghai, Shanghai 200137, China)

Abstract: Objective To investigate the impact of intravenous combined with intra-arterial thrombolysis on clinical outcome and inflammatory factors in acute cerebral infarct patients. **Methods** One hundred sixty seven cerebral infarction patients were collected in this study, and divided into control group and observation group according to random number table method. Seventy eight patients in control group were treated with intravenous thrombolysis, and eighty nine patients in observation group were treated with intravenous combined with intra-arterial thrombolysis. National institute of health stroke scale (NIHSS) score and activity of daily life (ADL) score were used to evaluate the recovery of two groups after 3, 7, 14 d. The levels of serum C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- α and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) after receiving therapy 14 d were detected, and the adverse reactions were recorded in the two groups, following up was performed after 90 and 180 d after treatment. **Results** After treatment, the NIHSS and ADL score of patients in observation group were significantly better than those in control group ($P < 0.05$). The total efficiency of treatment group (96.6%) was significantly higher than that of control group (91.0%, $P < 0.05$). The recovery rate of treatment group (36.0%) was significantly higher than that of control group (17.9%, $P < 0.05$). Inflammatory factors showed that patients in observation group were significantly better than those in control group ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions in two groups had no significant difference ($P > 0.05$). ADL score in observation group after treatment 90, 180 d were better than that in the control group, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Intravenous combined with intra-arterial thrombolysis is good to treat for patients with acute moderate to severe cerebral infarction.

Key words: intravenous thrombolysis; arterial thrombolysis; cerebral infarction; inflammatory factor

脑血管病具有高发病率、复发率、致死率和致残率的特点,流行病学资料显示全球每年死亡人口中约9%死于脑血管病,位居各类疾病死因的第二位,给家庭和社会带来沉重经济负担。研究显示脑梗死约占全部脑血管病的80%,目前主要采用抗血小板聚集和降脂治疗来预防和缓解脑缺血,但即使是规范的药物治疗,脑梗死的年发病率仍高达12.0%~22.1%^[1]。对急性脑梗死患者快速给予静脉溶栓治疗可取得良好的预后,但静脉溶栓为全身用药,病灶局部药物浓度水平相对低,对部分患者难以达到理想效果^[2-3]。随着血管外科和介入技术的迅速发展,经皮血管腔内介入治疗成为脑血管病治疗的重要手段之一^[4]。本研究分析了本院接受动静脉联合溶栓治疗的急性中、重症脑梗死患者的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院2013年6月至2016年6月收治的167例急性脑梗死患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄45~80岁;(1)首次发病,且发病时间小于4.5h;(3)颅脑核磁共振发现与症状相关的责任病灶,且位于前循环的供血区域;(4)入院行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分大于8分;(5)血压控制在180/100 mm Hg以内。排除标准:(1)有严重的心、肝、肾功能不全或肿瘤的病史,难以耐受溶栓治疗;(2)合并脑出血或既往颅内出血史、动静脉畸形及动脉瘤病史,或有出血倾向;(3)正在使用抗凝剂或其他影响研究结果药物的患者;(4)生命体征不平稳或大面积脑梗死需手术治疗者;(5)存在精神疾病,难以评估病情者。按照随机数字表法分为观察组(行动脉溶栓+静脉溶栓治疗)和对照组(行单纯静脉溶栓治疗)。观察组89例患者,其中男52例,女37例,年龄43~79岁,平均(59.2±15.3)岁,病程为1.8~4.5h,平均(2.6±1.4)h,主要表现为突发偏身感觉障碍、肢体麻木及口角歪斜等典型脑缺血的症状,NIHSS评分平均为(17.1±8.5)分。对照组患者78例,其中男50例,女28例,年龄45~76岁,平均(57.5±16.9)岁,病程为1.3~4.5h,平均(3.0±1.7)h,发病症状同观察组患者,NHSS评分平均为(16.9±8.8)分。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经过本院伦理委员会批准后实施。

1.2 治疗方法 观察组患者首先给予rt-PA静脉溶栓治疗(0.9 mg/kg,最大剂量90 mg),1 min内静脉快速推注总量的10%,其余剂量溶于100 mL生理盐水,持续静滴1 h,然后行全脑血管造影发现血管狭窄位置,于狭窄近端用微导管将尿激酶1 mL/min(生理盐水100 mL+尿激酶1000 000 IU)的速度缓慢泵入,初始剂量为团注2 mL,之后每次增加2 mL,总量为30~50 mL。对照组患者接受rt-PA静脉溶栓治疗,具体用法及剂量同观察组,溶栓过程严密监测血压。溶栓治疗结束后24 h给予阿司匹林肠溶片(200 mg/d,每天1次)抗血小板聚集治疗,连续用药14 d。同时给予补液、活血化瘀、营养神经等对症支持治疗。

1.3 观察指标 在治疗3、7、14 d后使用NIHSS和日常生活活动能力(ADL)进行评分,并根据治疗后14 d的NIHSS评分情况评价患者治疗效果;治疗前及治疗14 d后取患者静脉血,分离血清检测C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平作为评估患者炎性反应的指标。记录患者在治疗过程中出现的不良反应情况。治疗90、180 d后对患者进行门诊或电话随访,采用ADL评分对患者恢复情况进行评估,整个评估过程由专科医生完成。

疗效判定参照NIHSS评分减分率进行评价,分为痊愈(NIHSS评分减分率 $\geq 91\%$)、显效(46%~90%)、好转(18%~<46%)和无效(<18%)。总有效率=(痊愈例数+显效例数+好转例数)/每组总例数 $\times 100\%$;痊愈率为(痊愈/总例数 $\times 100\%$)。NIHSS评分减分率(%)=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ ^[5]。

1.4 统计学处理 采用SPSS18.0对数据进行计算与分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后NIHSS和ADL评分情况 2组患者在治疗3、7、14 d后,NIHSS和ADL评分较治疗前,均明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗3、7、14 d后观察组患者较对照组患者NIHSS评分、ADL评分改善更加明显,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者治疗前后NIHSS和ADL评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	NIHSS评分				ADL评分			
		治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后	治疗14 d后	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后	治疗14 d后
对照组	78	16.9±8.8	10.8±8.1 [#]	9.2±6.2 [#]	5.9±3.9 [#]	41.7±10.9	44.1±13.5 [#]	53.9±11.1 [#]	61.2±14.5 [#]
观察组	89	17.1±8.5	9.1±5.7* [#]	7.7±4.1* [#]	4.1±2.8* [#]	40.1±15.7	49.1±15.7* [#]	60.9±16.0* [#]	68.9±19.1* [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$

2.2 2 组患者治疗 14 d 后疗效比较 2 组患者经治疗 14 d 后均明显好转,其中观察组总有效率及痊愈率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后血清炎性因子比较 2 组患者治疗前 CRP、TNF- α 和 MMP-9 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 14 d 后,2 组患者 CRP、TNF- α 和 MMP-9 水平均明显好转,优于治疗

前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 14 d 后,观察组患者各项指标明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗 14 d 后疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效
对照组	78	14(17.9)	30(38.5)	27(34.6)	7(9.0)	61(91.0)
观察组	89	32(36.0)*	32(36.0)	22(24.7)	3(3.4)	87(96.6)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组患者治疗 14 d 后血清炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(pg/L)		TNF- α (ng/L)		MMP-9(μ g/L)	
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
对照组	78	100.80 $\pm$ 24.54	65.09 $\pm$ 20.11*	86.09 $\pm$ 13.08	50.09 $\pm$ 16.09*	557.09 $\pm$ 87.09	438.84 $\pm$ 13.23*
观察组	89	99.68 $\pm$ 31.09	63.09 $\pm$ 19.09*#	87.09 $\pm$ 18.77	41.09 $\pm$ 14.90*#	543.65 $\pm$ 74.95	325.99 $\pm$ 11.94*#

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

2.4 安全性评价 观察组患者在治疗过程中有 3 例患者出现脑梗死的出血性转变,2 例出现黑便,不良反应发生率为 56.18%;对照组 4 例患者出现黑便,不良反应发生率为 51.28%。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组出现不良反应的患者给予对症处理后,症状均有所好转。

2.5 随访情况 采用门诊或电话随访的方式对患者进行随访,观察组患者死亡 3 例,对照组死亡 2 例,其余 162 例患者全部随访成功。2 组患者发病 90、180 d 后 ADL 评分较治疗前进一步好转,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者 ADL 评分明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者随访 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗 90 d	治疗 180 d
对照组	76	65.3 $\pm$ 12.7*	73.9 $\pm$ 11.3*
观察组	86	77.5 $\pm$ 13.6*#	89.4 $\pm$ 12.0*#

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

3 讨论

脑梗死急性期治疗常用的溶栓方式有静脉溶栓和超选择性动脉溶栓,静脉溶栓具有操作简单方便、无创、性价比高的优点,患者容易接受,但有研究资料显示静脉溶栓的血管再通率低于 40%^[6]。而超选择性动脉溶栓可将药物直接注入病变部位,增加病变部位的局部药物浓度,研究显示动脉溶栓病灶处的血药浓度约为静脉溶栓的 9 倍,可大大提高溶栓效率,恢复局部血流,从而挽救缺血半暗带,减小梗死体积^[7];同时,在动脉溶栓过程中可随时造影检查明确血管再通情况,以便及时调节药物剂量及终止溶栓,大大提高血管再通率;另外,动脉溶栓的治疗时间窗较静脉溶栓长,颈内动脉系统栓塞 6 h 内进行动脉溶栓治疗,椎基底动脉系统的梗死可在发病后 12 h 内实施^[8];另有部分患者由于大血管发生栓塞,而单纯的静脉溶栓

难以溶解血栓,恢复血流再通,而动脉溶栓就可选择性地溶栓药物注入病灶部位,达到满意的治疗效果^[9]。因此,动脉溶栓较静脉溶栓具有较大的优势。

在本研究中,观察组患者接受动脉溶栓联合静脉溶栓治疗,其短期和长期预后均较单纯静脉溶栓治疗效果良好,且达到治愈标准的患者比例也明显升高。炎症反应是加重脑梗死严重程度重要机制之一,而联合溶栓治疗可以明显降低炎症因子 CRP、TNF- α 和 MMP-9 的表达水平,说明联合治疗可以减轻患者体内的炎症反应,利于患者的预后。急性脑梗死溶栓治疗的并发症和不良反应是溶栓安全性的重要评估指标,溶栓后出血发生率相对较高^[10]。国外临床大型试验中溶栓后脑出血性转化发生率为 2.4%~10.9%^[11]。本研究中观察组患者发生颅内、外出血 5 例,对照组 4 例,2 组患者均未出现因颅内、外大出血导致死亡情况,出现并发症及不良反应后经对症支持治疗,预后较好,说明早期动静脉联合溶栓治疗对中重度脑梗死患者安全有效。

参考文献

- [1] 谭小林,杜东平. 动脉夹层与大动脉粥样硬化性脑梗死的临床特点及脑血管造影结果分析[J]. 检验医学与临床, 2017,14(19):2874-2876.
- [2] 孙丽,陈敬,贾春红,等. rt-PA 溶栓治疗急性缺血性卒中临床效果及影响因素分析[J]. 临床军医杂志, 2017,45(2):133-135.
- [3] 刘辰庚,李蕾,张雁冰,等. 缺血性脑血管病患者绿色通道标本周转时间改进与分析[J]. 检验医学与临床, 2017,14(17):2504-2506.
- [4] 杨昊翔,尹立勇,于丹军,等. 阿司匹林抵抗与缺血性卒中复发相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2017,45(9):957-959.
- [5] 巫嘉陵,王纪佐,王世民,等. 卒中中患 (下转第 2257 页)

外,有研究发现 UC 患者肠黏膜中氧自由基(OFR)水平明显升高,加重炎症反应的发生、发展^[16]。OFR 损伤是肠黏膜损伤的重要原因之一。郑小娟等^[17]研究指出机体 SOD、MDA 水平可用于评估患者的 OFR 损伤,SOD 可作为反映机体清除 OFR 能力的指标,MDA 则可有效反映机体细胞受 OFR 攻击的严重程度。本研究显示,经 2 个月治疗后,观察组 SOD 水平明显高于对照组同期,观察组 MDA 水平明显低于对照组同期;这与陈曦等^[18]的研究结论一致,表明该联合疗法更能有效清除 OFR,减少对黏膜的损伤,这可能也是其缓解 UC 患者症状、抗炎、调节肠道内环境稳定的重要作用机制之一。

综上所述,UC 应用微生态制剂联合美沙拉嗪治疗更能有效缓解患者的临床症状与体征,改善肠道菌群环境,减轻炎症反应,清除 OFR,提高治疗效果。但关于该联合用药的具体作用机制及有效性、安全性,仍需更多大样本、多中心、随机对照研究证实。

参考文献

[1] FEAGAN B G, RUTGEERTS P, SANDS B E, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 699-710.

[2] MOAYYEDI P, SURETTE M G, KIM P T, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 102-109.

[3] ANGELBERGER S, REINISCH W, MAKKRISTATHIS A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(10): 1620-1630.

[4] LI Q, ZHAI W, JIANG Q, et al. Curcumin-piperine mixtures in self-microemulsifying drug delivery system for ulcerative colitis therapy[J]. *Int J Pharm*, 2015, 490(1/2): 22-31.

[5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组, 欧阳钦, 胡品津, 等. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007 年, 济南)[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(8): 545-550.

[6] TARGOWNIK L E, SINGH H, NUGENT Z, et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(8): 1228-1235.

[7] 张红. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效及对炎症因子的影响[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(4): 553-554.

[8] SHEN J, ZUO Z X, MAO A P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(1): 21-35.

[9] 陈瑞红, 李远发, 杨新, 等. 微生态制剂对溃疡性结肠炎疗效的系统评价[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(4): 221-225.

[10] 李琨, 张彩凤, 夏永华, 等. 微生态制剂对溃疡性结肠炎的治疗效果及作用机制研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(4): 336-339.

[11] 沈春莲, 张凌云, 陆少锋. 微生态制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(5): 90-92.

[12] 车军, 贾泽博, 王永席, 等. 氨基水杨酸类联合微生态制剂维持治疗溃疡性结肠炎的效果[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(9): 1047-1049.

[13] 历娜娜, 郝微微, 温红珠, 等. 肠道菌群与溃疡性结肠炎[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 12(11): 101-103.

[14] 宋颖. 溃疡性结肠炎外周血 SOCS-3、TNF- α 、NO 水平与肠道菌群多样性关系[J]. *热带医学杂志*, 2016, 16(10): 1283-1285.

[15] 柯贤胜. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-8 及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2012, 29(12): 950-951.

[16] 屈冬冬, 金世禄. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 10(3): 3160-3165.

[17] 郑小娟, 郑海燕, 罗灵和, 等. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 15(3): 212-214.

[18] 陈曦, 夏兴洲, 孙霞, 等. 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎效果分析[J]. *中华全科医师杂志*, 1979, 13(3): 223-225.

(收稿日期: 2018-01-06 修回日期: 2018-03-16)

(上接第 2253 页)

者临床神经功能缺损程度评分的信度与效度[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(2): 75-78.

[6] 周宏, 罗光华, 谢佩含, 等. 多模态磁共振成像在缺血性脑卒中微出血的应用研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(4): 364-368.

[7] FISHER M, BASTAN B. Treating acute ischemic stroke[J]. *Opin Drug Discov Devel*, 2008, 11(5): 626-632.

[8] WANG L, SHI W, SU Z, et al. Endovascular treatment of severe acute basilar artery occlusion[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(1): 195-198.

[9] 彭文娟, 杨剑文, 刘湘玉, 等. 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注 PERK/elfR2a 通路及 Caspase-3 表达的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(1): 20-24.

[10] 刘旭, 朱瑞霞, 李瞿, 等. OLR1 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性研究[J]. *解剖学研究*, 2016, 38(2): 95-99.

[11] 李建鑫, 朱晓龙, 李建伟, 等. 关于眶额叶区 5-HT 以及 Glu 表达水平与脑梗死后抑郁症关联的实验研究[J]. *解剖学研究*, 2017, 39(1): 38-40.

(收稿日期: 2018-02-06 修回日期: 2018-05-05)