

不同剂量阿替普酶联合瑞舒伐他汀治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性比较

苏 航¹, 康晓刚^{2*}, 何剑波¹

1. 西电集团医院 神经内科, 陕西 西安 710077

2. 西京医院 神经内科, 陕西 西安 710032

摘要: 目的 探讨不同剂量阿替普酶联合瑞舒伐他汀治疗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性。方法 收取2010年1月至2015年12月于西电集团医院就诊的急性缺血性脑卒中患者82例作为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组与对照组各41例, 观察组给予标准剂量阿替普酶(0.9 mg/kg)联合瑞舒伐他汀治疗, 对照组给予低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)联合瑞舒伐他汀治疗。对两组患者治疗前后神经系统功能损伤、血脂变化情况、临床疗效、患者恢复情况及不良反应进行考察。结果 治疗后两组患者NIHSS评分及CSS评分均有所下降, 与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时间点两组间差异不显著; 治疗后两组患者总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白(LDL)明显下降, 差异较治疗前有统计学意义($P < 0.05$), 观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率与对照组比较差异无显著性。治疗后两组MRS评分均较治疗前下降, 且随时间逐渐降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后MRS评分低于对照组, 自治疗后14 d开始有统计学差异($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无显著性。结论 标准剂量阿替普酶联合瑞舒伐他汀与小剂量阿替普酶相比疗效及安全性相当, 但对于改善患者血脂水平及恢复情况更具优势, 因此值得临床推广应用。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 阿替普酶; 瑞舒伐他汀; 疗效; 安全性

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)05-0810-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.020

Clinical effect and safety of different doses of rt-PA combined with rosuvastatin for treating acute ischemic stroke

SU Hang¹, KANG Xiao-gang², HE Jian-bo¹

1. Department of Neurology, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

2. Department of Neurology, Xijing Hospital, Xi'an 710032, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of different doses of atorvastatin combined with rosuvastatin in the treatment of acute ischemic stroke. **Methods** Totally 82 patients with acute ischemic stroke accepted in Xi'an XD Group Hospital from January 2010 to February 2015 were selected and randomly divided into observation group and control group with 41 cases in each group. Patients in observation group were given standard dose of rt-PA (0.9 mg/kg) combined with rosuvastatin, and patients in control group were given low dose of rt-PA (0.6 mg/kg) combined with rosuvastatin. Nervous system injury, blood lipid before and after treatment, clinical effect, recovery, and adverse reactions of two groups were observed and compared. **Results** NIHSS and CSS scores of two groups after treatment were obviously lower than those before treatment with statistically significance ($P < 0.05$), but difference between two groups of same time had no statistical significance. TC and LDL were decreasing after treatment, which had obvious difference compared to those before treatment. And observation group was lower than control group ($P < 0.05$). Total efficacy of two groups had no difference. MRS scores of two groups were decreased with time, and MRS score of observation group was lower than that of control group with statistically difference after 14 d treatment ($P < 0.05$). Adverse reaction rate of two groups had no statistical difference. **Conclusion** Different doses of rt-PA combined with rosuvastatin have similar effect and safety, but standard dose has better blood lipid level and recovery, which is worth clinical application.

Key words: acute ischemic stroke; rt-PA; rosuvastatin; effect; safety

收稿日期: 2016-04-27

作者简介: 苏 航(1977—), 陕西西安人, 男, 主治医师, 研究方向为急性脑血管疾病的诊治。Tel: 17719596730 E-mail: suhang_6730@sina.com

*通信作者 康晓刚(1978—), 陕西西安人, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为急性脑血管疾病的诊治。E-mail: kangxiaogang_730@sina.com

缺血性脑卒中是指由于脑动脉狭窄或闭塞、脑供血不足所致的脑组织坏死。急性缺血性脑卒中是临床常见的神经科疾病之一,具有较高的致残率与病死率,严重威胁人类健康^[1]。有研究报道显示,阿替普酶联合瑞舒伐他汀与瑞舒伐他汀单药相比,在急性缺血性脑卒中的治疗中具有更佳的临床疗效,但国人使用阿替普酶的剂量仍未得出统一标准^[2]。本研究以西电集团医院近年来收治的急性缺血性脑卒中患者作为研究对象,采用不同剂量阿替普酶联合瑞舒伐他汀对其进行治疗,以期对治疗方案的制定提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收取2010年1月—2015年12月于西电集团医院就诊的急性缺血性脑卒中患者82例作为研究对象,纳入标准如下:(1)年龄>18岁;(2)患者症状及影像学诊断结果均符合急性缺血性脑卒中诊断标准;(3)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为4~25分。排除标准如下:(1)合并全身其他系统严重功能障碍;(2)治疗前48 h未使用过抗凝剂;(3)有相关药物禁忌症。本研究已经过本院医学伦理委员会批准,并且与患者家属签署了知情同意书。将纳入研究的82例患者按照随机数字表法分为观察组与对照组各41例。观察组包含男性22例,女性19例,年龄分布39~78岁,平均年龄(61.0±10.1)岁,平均NIHSS评分(12.5±3.9)分;对照组包含男性20例,女性21例,年龄分布41~79岁,平均年龄(60.5±9.5)岁,平均NIHSS评分(12.7±4.1)分。两组患者在一般资料方面比较无显著差异,具有可比性。

1.2 治疗方法

观察组给予常规剂量阿替普酶联合瑞舒伐他汀治疗,具体用法如下:注射用阿替普酶(商品名为爱通立,德国博瑞有限公司生产,生产批号507726,规格50 mg)0.9 mg/kg,10 min内静脉注射10%,1 h内滴完剩余90%,每疗程仅第1天使用。瑞舒伐他汀钙片(商品名为京诺,浙江京新药业股份有限公司生产,生产批号44151108,规格10 mg)10 mg/d口服。对照组给予小剂量阿替普酶联合瑞舒伐他汀治疗,将阿替普酶剂量调整为0.6 mg/kg,其他用量及用法均不变。两组治疗周期均为14 d。

1.3 观察指标

对两组患者治疗前后神经系统功能损伤、血脂

变化情况、临床疗效、患者恢复情况及不良反应进行考察。

1.3.1 神经系统功能损伤 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及中国卒中量表(CSS)进行评价,分数越高神经功能损伤越严重。

1.3.2 血脂变化情况 在治疗开始日及治疗结束后次日分别抽取患者空腹静脉血进行检测,主要观察指标为总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白(LDL)。

1.3.3 临床疗效 根据中华医学会全国脑血管病学术会议中通过的脑卒中患者疗效评价标准^[3],可将临床疗效分为基本治愈(神经功能缺损评分减少超过90%)、显著进步(神经功能缺损评分减少45%~90%)、进步(神经功能缺损评分减少18%~45%)以及无效(神经功能缺损评分减少低于17%)。总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数。

1.3.4 患者恢复情况 采用改良Rankin量表(MRS)进行评价,分数越高神经功能恢复越差。

1.4 不良反应

观察患者出现心绞痛、恶心呕吐、胸闷、发热等不良反应情况。

1.5 统计学分析

本研究采用SPSS17.0统计学软件进行分析处理,对于NIHSS、CSS、MRS评分以及血脂变化情况等计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 的形式进行表示,检验方法选择 t 检验;对于临床疗效以及不良反应等计数资料,以率的形式进行表示,检验方法选择 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后神经功能损伤情况比较

治疗前两组患者NIHSS评分及CSS评分均无显著差异,治疗后两组患者NIHSS评分及CSS评分均有所下降,与治疗前相比有统计学差异($P < 0.05$)。同时间点两组间差异不显著。见表1。

2.2 两组患者治疗前后血脂变化情况比较

治疗前两组患者TC和LDL均无显著差异,治疗后两组患者均明显下降,差异较治疗前有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组患者TC及LDL均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者疗效比较

观察组治疗总有效率为95.12%,对照组治疗总有效率为92.68%,两组总有效率比较无显著差异。见表3。

2.4 两组患者MRS评分比较

治疗前两组患者 MRS 评分无显著差异, 治疗后均较治疗前下降, 且随时间逐渐降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 MRS 评分低于对照组, 自治疗后 14 d 开始有统计学差异 ($P <$

0.05)。见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

观察组不良反应发生率为 17.02%, 对照组为 14.63%, 两组比较差异无显著性。见表 5。

表 1 两组患者治疗前后神经功能损伤情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on nerve function injury before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分				CSS 评分			
		治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 1 d	治疗 7 d	治疗 14 d
对照	41	12.7±4.1	9.8±3.6*	6.9±3.1*	4.7±2.0*	36.1±13.2	33.0±10.9	29.6±10.0*	27.4±9.5*
观察	41	12.5±3.9	9.5±3.2*	6.5±2.6*	4.2±1.8*	35.9±12.3	32.7±10.6	29.3±9.8*	25.2±8.7*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$;

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 2 两组患者治疗前后血脂变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood lipid changes before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC		LDL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	5.8±1.3	4.6±1.6*	3.9±0.6	3.6±0.2*
观察	41	5.9±1.4	3.4±1.4*#	3.9±0.5	3.1±0.4*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between the two groups

组别	例数	基本治愈		显著进步		进步		无效		总有效率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	
对照	41	8	19.51	14	34.15	16	39.02	3	7.32	92.68
观察	41	13	31.70	15	36.59	11	26.83	2	4.88	95.12

表 4 两组患者 MRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on MRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MRS 评分				
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 30 d	治疗后 90 d
对照	41	2.5±0.7	2.3±0.5	2.1±0.4*	1.8±0.3*	1.4±0.3*
观察	41	2.6±0.7	2.0±0.5*	1.6±0.3*#	1.2±0.3*#	0.8±0.2*#

与同组治疗前比较: $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组患者不良反应发生情况比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	例数	心绞痛		恶心呕吐		胸闷		发热		不良反应发生率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	
对照	41	1	2.44	2	4.88	1	2.44	2	4.88	14.63
观察	41	1	2.44	3	7.32	1	2.44	2	4.88	17.02

3 讨论

缺血性脑卒中又称脑梗死, 又称脑血管意外, 是由于脑血管阻塞或破裂而引起的脑血流循环障碍所致脑组织结构或神经功能缺损的一类疾病^[4]。急性缺血性脑卒中是一种常见的危急心血管重症, 若患者脑组织较长时间处于缺血缺氧状态, 则可能造成不可逆的脑组织坏死, 对患者预后产生相当严重的影响^[5]。因此, 对急性缺血性脑卒中中进行早期诊断与治疗具有十分重要的意义。

阿替普酶是一种以糖蛋白为主要成分的血栓溶解药, 在 2003 年发布的缺血性中风治疗指南中明确指出, 阿替普酶可有效实现缺血脑组织再灌注^[6]。其作用机制是通过赖氨酸残基与纤维蛋白结合, 并激活纤溶酶原成为纤溶酶。阿替普酶仅与血栓中的纤维蛋白结合, 而与血液中的纤维蛋白无明显作用, 因此具有选择性局部溶栓的效果, 有效的避免了非选择性溶栓可能造成的全身纤溶状态^[7]。

急性缺血性脑卒中的重要原因之一为急性动脉粥样硬化。瑞舒伐他汀是一种选择性 3-羟基-3 甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 其作用机制为降低血中 LDL 表达水平而降低急性动脉粥样硬化发生风险, 从而减少急性缺血性脑卒中的发病^[8]。此外, 瑞舒伐他汀还具有改善血管内皮细胞功能的作用, 因此常用于急性缺血性脑卒中的治疗当中, 对于患者神经功能缺损的恢复具有确切的疗效。已有研究报道显示, 采用阿替普酶联合瑞舒伐他汀治疗急性缺血性脑卒中与两种药物单用相比具有更佳的临床疗效^[9]。

然而, 关于阿替普酶的使用剂量一直未形成统一标准。国际推荐的阿替普酶标准剂量为 0.9 mg/kg, 而日本一项研究认为, 小剂量阿替普酶 (0.6 mg/kg) 也具有类似的临床疗效, 并且更加适合亚洲人使用, 此外也能减少患者的经济负担, 因此部分国内研究团队采用小剂量进行治疗^[10]。本研究对西电集团医院急性缺血性脑卒中患者分别采用了这两种剂量的阿替普酶与瑞舒伐他汀联合治疗, 以期对治疗方案的选择提供指导。

本研究结果显示, 两组患者在 NIHSS 评分、CSS 评分、临床疗效及不良反应发生率方面均无显著差异。然而在 MRS 评分及血脂改善方面, 标准

剂量阿替普酶组患者表现更佳。上述研究结果提示, 阿替普酶联合瑞舒伐他汀在治疗急性缺血性脑卒中方面具有良好的临床疗效, 标准剂量瑞舒伐他汀可以有效改善患者血脂, 并由此改善患者的恢复与预后。然而此作用机制尚不可知, 仍需采用相关实验进行论证。并且本研究样本数量较少, 在后续研究中应扩大样本量进行更加细致与深入的研究。

综上所述, 标准剂量阿替普酶联合瑞舒伐他汀与小剂量阿替普酶相比疗效及安全性相当, 但对于改善患者血脂水平及恢复情况更具优势, 因此值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 雷 辉, 常明则, 王新来. 超早期 rt-PA 动脉溶栓治疗对急性缺血性脑卒中患者神经功能影响及机制探讨 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(08): 1227-1229.
- [2] 曲 竞, 王笑丰, 蔺建文. 阿替普酶联合依达拉奉治疗急性缺血性卒中疗效观察 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(22): 53-54.
- [3] 林莹莹, 黄年斌, 高 敏, 等. 脑康颗粒治疗脑卒中后轻度认知功能障碍的临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(04): 484-487.
- [4] 李 立, 吴世政, 张淑坤. 缺血性脑卒中后相关免疫学研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(02): 219-221.
- [5] 旋 静, 杨世艳, 高金良. 脑梗死治疗的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(22): 155-156.
- [6] 杨璐萌, 程 忻, 凌倚峰, 等. 华山医院急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗依从性分析 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 845-849.
- [7] 王立姝, 刘长喜, 曹 群. 局部动脉注射阿替普酶溶栓治疗急性缺血性脑卒中的临床效果 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(10): 1204-1205.
- [8] 戴庭敏, 沈遥遥, 张杨波, 等. 他汀类药物对中枢非脑血管疾病的多效性作用及机制 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(15): 2575-2577.
- [9] 于丽君, 邱学荣, 王 兰. 阿替普酶联合他汀类药物治疗急性缺血性脑卒中 60 例临床评价 [J]. 中国药业, 2015, 24(14): 20-21, 22.
- [10] Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice, the Japan post-marketing alteplase registration study (J-MARS) [J]. Stroke, 2010, 41(1): 1984-1989.