

重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死合并心房颤动患者的临床研究

沙娟娟¹, 侯沛红¹, 任 蓓², 张爱香²

1. 西电集团医院 神经内科, 陕西 西安 710077

2. 西安市第四医院 神经内科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 探讨重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗急性脑梗死合并心房颤动患者的价值。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2015年2月—2016年8月在西电集团医院进行诊治的急性脑梗死患者74例,根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组各37例。对照组应用尿激酶静脉溶栓治疗,观察组应用rt-PA静脉溶栓治疗,均治疗7d。观察两组临床疗效、mRS评分及治疗后症状性脑出血与非症状性脑出血情况。**结果** 观察组与对照组的治療有效率分别为94.6%和75.7%,观察组的治療有效率明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后观察组与对照组的mRS评分分别为(5.22±1.83)分和(7.29±1.45)分,都明显低于治疗前的(10.24±1.31)分和(10.19±1.52)分($P<0.05$),且观察组评分明显低于对照组($P<0.05$)。观察组的症状性脑出血与非症状性脑出血分别为5.4%和2.7%,都明显低于对照组的18.9%和16.2%($P<0.05$)。**结论** rt-PA静脉溶栓治疗急性脑梗死合并心房颤动患者是安全有效的,能促进神经功能的改善,有很好的应用价值。

关键词: 重组组织型纤溶酶原激活剂; 静脉溶栓; 急性脑梗死; 心房颤动; 神经功能

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)04-0525-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.017

Values of recombinant tissue type plasminogen activator in the treatment of acute cerebral infarction complicated with atrial fibrillation

SHA Juan-juan¹, HOU Pei-hong¹, REN Bei², ZHANG Ai-xiang²

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

2. Department of Internal Neurology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To investigate the values of recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute cerebral infarction complicated with atrial fibrillation. **Methods** Used the prospective research methods, 74 patients of acerebral infarction complicated with atrial fibrillation in Xi'an XD Group Hospital from February 2015 to August 2016 were selected and were equally divided into the observation group and the control group accorded to the principle of random envelope drawing. The control group was treated with urokinase intravenous thrombolytic therapy, the observation group was treated with rt-PA intravenous thrombolytic therapy, and the prognosis of the two groups were observed. **Results** There were no significant differences in gender, age, time window, disease, systolic blood pressure and diastolic blood pressure compared between the two groups. The treatment efficiency in the observation group and control group were 94.6% and 75.7%, the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the mRS scores in the observation group and the control group were (5.22±1.83) points and (7.29±1.45) points, were significantly lower than those before treatment of (10.24±1.31) points and (10.19±1.52) points ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). In the observation group, the symptomatic intracerebral hemorrhage and non symptomatic cerebral hemorrhage were 5.4% and 2.7% respectively, so that were 18.9% and 16.2% in the control group that the observation group were significantly lower than those of the control group

收稿日期: 2016-10-18

作者简介: 沙娟娟(1983—),女,陕西西安人,汉族,硕士,主治医师,研究方向为脑血管疾病和神经痛的诊治。

Tel: 18991173003 E-mail: shajuanjuan_1983@medicinepaper.com.cn

*通信作者: 任 蓓(1983—),女,陕西西安人,汉族,硕士,主治医师,研究方向为脑血管疾病方面。

Tel: 18192126866 E-mail: renbei_1983@medicinepaper.com.cn

($P < 0.05$). **Conclusion** Intravenous thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator of patients with acute cerebral infarction combined with atrial fibrillation is safe and effective, it can promote the improvement of neurological function, and has good application value.

Key words: Recombinant tissue type plasminogen activator; intravenous thrombolysis; acute cerebral infarction; atrial fibrillation; neurological function

急性脑梗死又称急性缺血性脑卒中,是指由于血液循环障碍造成局部脑组织缺血、缺氧而发生的软化坏死^[1]。急性脑梗死是全球范围内具有高死亡率、高致残率和复发率的疾病之一,严重影响患者的身心健康,也会对家庭和社会造成巨大的经济负担^[2-3]。现代研究表明急性脑梗死主要是在颅内动脉粥样硬化的基础上导致管腔狭窄、闭塞,形成血栓而造成的局部脑组织的缺血引起的神经损害,在治疗上需要恢复再灌注与促进血管的再通^[4-5]。心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上比较常见的心律失常之一,是急性脑梗死最重要的独立危险因素之一^[6-7]。有研究显示住院患者房颤的脑卒中发生率达 25.0%左右,且有明显随年龄增加的趋势,且心房颤动可增加静脉溶栓后出血转化^[8]。尿激酶作为第一代静脉溶栓药物,早期广泛应用于临床。但是由于其非特异性纤维溶解作用而使其容易引起全身或颅内出血,应用安全性不佳^[9]。重组组织型纤维蛋白酶原激活剂(recombinant tissue type fiber proteasert-PA, rt-PA)是一种合成生物制剂,其利用与纤维蛋白较强的亲和力,激活血栓中的纤溶酶

原,将其转化为纤溶酶,使血栓溶解;并且其对于全身纤溶系统影响小,特异性高,安全性也比较好^[10]。本文具体探讨了 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死合并心房颤动患者的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性研究方法,选择 2015 年 2 月—2016 年 8 月在西电集团医院进行诊治的急性脑梗死合并心房颤动患者 74 例,纳入标准:在发病 4.0 h 内达到医院并接受静脉溶栓治疗;年龄 18 岁以上;首次发病;心电图或心电监护发现心房颤动者;脑 CT 排除脑出血且无大面积脑梗死早期征象;患者或家属签署知情同意书;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:最近 3 个月内有明显的头部创伤或卒中;合并颅内肿瘤、动静脉畸形或蛛网膜下腔出血等疾病;严重心功能不全、肾功能不全;凝血功能障碍者;妊娠期或者哺乳期者。根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组各 37 例。两组患者的性别、年龄、时间窗、合并疾病、收缩压、舒张压对比无明显差异。见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of the general data between the two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	时间窗/h	合并疾病/例			收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
		男	女			高血压	糖尿病	高脂血症		
对照	37	22	15	62.98±4.14	2.41±1.24	11	/13/	13	127.92±11.84	81.49±10.44
观察	37	20	17	62.24±3.95	2.48±1.33	10	/12/	15	129.89±13.04	81.76±10.53

1 mmHg=0.133 kPa

1.2 治疗方法

对照组应用尿激酶(广东天普生化医药股份有限公司,生产批号 201502011)治疗,选择尿激酶 125 万 U 溶于生理盐水 100 mL,持续静脉滴注 30 min。观察组应用 rt-PA(德国勃林格殷格翰公司生产,生产批号 201501965)治疗,标准使用剂量为 0.9 mg/kg,最大剂量 90 mg,其中 10.0%剂量在 1 min 内静注,余下 90.0%剂量持续静脉微泵 60 min。两组同时给予抗血小板、抗凝、扩张脑血管、保护及营养脑细胞、适当脱水、活血化瘀等治疗。两组均

治疗 7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 根据脑卒中神经功能缺损评分标准进行疗效评价,治愈:神经功能评分减少 91%~100%,病残程度 0 级;显著进步:神经功能评分减少 46%~90%,病残程度 1~3 级;进步:神经功能评分减少 18%~45%;无效:无达到上述标准甚或恶化。有效率=(治愈+显著进步+进步)/总例数。

1.3.2 mRS 评分 所有患者在治疗前与治疗 14 d 采用 mRS(modified Rankin scale,改良 Rankin

量表)对神经功能缺损情况进行评分,分数越高,神经功能缺损越严重。

1.3.3 安全性 记录两组患者在治疗后14 d出现的并发症情况,包括症状性脑出血与非症状性脑出血,症状性脑出血为影像学证实的颅内出血,非症状性脑出血为除外症状性出血的溶栓后颅内出血。

1.4 统计方法

选择 SPSS 14.00 软件进行分析,计量数据采用

$\bar{x} \pm s$ 表示,对比采用配对 t 检验或者样本 t 检验;而计数资料采用百分比表示,对比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效对比

经过判定,观察组与对照组的治疗有效率分别为 94.6%和 75.7%,观察组的治疗有效率明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗有效率对比

Table 2 Comparison on therapeutic efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	有效率/%
对照	37	8	10	10	9	75.7
观察	37	19	10	6	2	94.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 mRS 评分变化对比

经过评定,治疗后观察组与对照组的 mRS 评分分别为 (5.22±1.83) 分和 (7.29±1.45) 分,都明显低于治疗前的 (10.24±1.31) 分和 (10.19±1.52) 分 ($P < 0.05$),且观察组评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 mRS 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on mRS score between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	mRS 评分/分	
		治疗前	治疗后
对照	37	10.19±1.52	7.29±1.45*
观察	37	10.24±1.31	5.22±1.83*#

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

2.3 安全性情况对比

经过观察,观察组的症状性脑出血与非症状性脑出血分别为 5.4%和 2.7%,都明显低于对照组的 18.9%和 16.2% ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组安全性情况对比

Table 4 Comparison on safety between two groups

组别	n/例	症状性脑出血		非症状性脑出血	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	37	7	18.9	6	16.2
观察	37	2	5.4	1	2.7

3 讨论

急性脑梗死是急性脑循环障碍所致的局限或全

面性脑功能缺损综合征,流行病学调查预测我国急性脑梗死的患病率为 1.22%,以此估算全国 40 岁以上的人群有超过千万例罹患过卒中^[1]。缺血性脑卒中发生后,梗死区域的神经细胞发生一系列生理性及病理性变化,不过梗死周边部分的脑细胞发生可逆缺血坏死,而静脉溶栓可延缓缺血半暗带的进展^[12]。心房颤动是急性脑梗死的独立危险因素,约 50%的心源性栓塞、10%的缺血性卒中与心房颤动有关。而合并心房颤动的急性脑梗死患者是否能从 rt-PA 静脉溶栓中获益还不明确^[13]。

临床上对急性脑梗死的治疗方法包括卒中单元、溶栓、抗血小板药物治疗等,其中溶栓治疗的目的是为了早期形成血管再通以期获得脑组织再灌,早期血管再通也预示着良好神经功能结局。新发心房颤动是血管再通的独立影响因子,特别是随着心房颤动病程的延长,栓子的成分可发生变化,导致 rt-PA 静脉溶栓的敏感性降低^[14]。rt-PA 是纤溶酶原激活物,具有特异性局部溶栓作用,能水解黏着血小板的纤维蛋白原,使局部结合在血管内皮细胞和血小板表面的纤溶酶原转变为纤溶酶,抑制和解聚血小板聚集^[15]。本研究显示观察组与对照组的治疗有效率分别为 94.6%和 75.7%,观察组的治疗有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$),表明 rt-PA 的应用能提高治疗效果。

急性脑梗死的病理基础主要为动脉内膜深层的脂肪变性和胆固醇沉积,形成粥样斑块,引起血小板聚集,加重血管腔狭窄、闭塞。但是如果早期恢复梗死区域的血液灌注,缺血半暗带的脑细胞就

可以得救,能改善患者的预后^[6]。rt-PA 是应用 DNA 重组技术合成的生物制剂,能够与纤维蛋白结合,对循环系统中的游离纤溶酶原较少产生药理作用^[16]。本研究显示治疗后观察组与对照组的 mRS 评分分别为 (5.22±1.83) 分和 (7.29±1.45) 分,都明显低于治疗前的 (10.24±1.31) 分和 (10.19±1.52) 分 ($P<0.05$),观察组评分也明显低于对照组 ($P<0.05$),说明 rt-PA 的应用能促进神经功能的改善。

急性脑梗死静脉溶栓最常见并发症是溶栓后继发出血,血糖偏高、年龄偏大、血小板计数偏低的患者,溶栓治疗出血风险可能有所增高^[17]。心房颤动不是静脉溶栓治疗的禁忌症,相关研究认为心房颤动可增加静脉溶栓后出血转化,但合并心房颤动的脑卒中常出现严重神经功能缺损^[18-19]。本研究显示观察组的症状性脑出血与非症状性脑出血分别为 5.4%和 2.7%,都明显低于对照组的 18.9%和 16.2% ($P<0.05$),也表明 rt-PA 的应用具有更好的安全性。

总之,rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死合并心房颤动患者是安全有效的,能促进神经功能的改善,有很好的应用价值。

参考文献

- [1] 张小雪,张京芬,李锐铭,等. 急性缺血性脑卒中低溶栓率的原因分析 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 863-867.
- [2] Moise N, Khodneva Y, Richman J, et al. Elucidating the association between depressive symptoms, coronary heart disease, and stroke in black and white adults: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(8): 153-161.
- [3] 宋文明,林智君,刘菊花,等. 阿替普酶静脉溶栓在不同时间窗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(14): 1792-1793, 1794.
- [4] Baumbach H, Ahad S, Rustenbach C, et al. Conventional versus transapical aortic valve replacement: is it time for shift in indications? [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 8(12): 166-176.
- [5] 朱胜春. 伴或不伴房颤急性缺血性脑卒中临床特征分析 [J]. 浙江医学, 2016, 38(8): 580-582.
- [6] 李晓波,黄敏,陈蓓蕾,等. 急性脑梗死合并心房颤动患者的重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(1): 22-26.
- [7] 刘胜武,吴瑞. 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者预后的影响因素 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016,

19(7): 40-42.

- [8] Caraca C, Borda A, Incze A, et al. Limb ischemia, an alarm signal to a thromboembolic cascade - renal infarction and nephrectomy followed by surgical suppression of the left atrial appendage [J]. Rom J Morphol Embryol, 2016, 57(2): 547-550.
- [9] 孙雪,阳国平. 急性缺血性脑卒中的超早期溶栓治疗 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(2): 178-181.
- [10] 李娟娟. 冠心病合并心房颤动病人抗栓治疗的新进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(12): 1346-1348.
- [11] Nolte CH, Erdur H, Grittner U, et al. Impact of heart rate on admission on mortality and morbidity in acute ischaemic stroke patients -results from VISTA [J]. Eur J Neurol, 2016, 9(12): 56-62.
- [12] 郭岩,张翠宏,王海洋,等. 伴心房颤动的急性脑梗死不同时间窗行重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗的疗效观察 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(26): 2054-2058.
- [13] Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, et al. Predictors of early cerebrovascular events in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(7): 673-684.
- [14] 傅懋林,肖雪玲,戴为正,等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗心源性脑栓塞疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(07): 772-774.
- [15] Li G, Thabane L, Delate T, et al. Can we predict individual combined benefit and harm of therapy? warfarin therapy for atrial fibrillation as a test case [J]. PLoS One, 2016, 11(8): 713-720.
- [16] Fauchier L, Bisson A, Lip G Y. Response by fauchier et al to letter regarding article, "should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated?" [J]. Stroke, 2016, 47(11): 844-949.
- [17] 林友榆,胡治平,黄银辉,等. 血尿酸水平与重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者预后的关系 [J]. 中华全科医师杂志, 2016, 15(03): 198-201.
- [18] Overvad T F, Nielsen P B, Lip G Y. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations on the CHA2DS2-VASc score [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2016, 9(12): 53-62.
- [19] Khan F, Huang H, Datta Y H. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 31(12): 45-49.