

超时间窗延迟应用尿激酶对急性脑梗死的临床疗效观察

张丽娟, 战丽萍

(昆明医科大学附属延安医院神经内科, 云南 昆明 650051)

[摘要] **目的** 观察超时间窗延迟应用尿激酶对急性脑梗死的临床观察及可能机制探讨. **方法** 将发病在 6~72 h 内 304 例急性脑梗死(前循环)患者分为治疗组和对照组, 其中对照组 155 例患者采取基础治疗, 治疗组 149 例患者在此基础上采取小剂量尿激酶静脉溶栓, 治疗 14 d 后分别观察 2 组患者神经功能缺损评分、血液指标及治疗 3 个月后综合生活能力评估. **结果** 治疗结束时 2 组患者 NIHSS 评分均较治疗前有明显改善, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 NIHSS 评分优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组与对照组治疗结束时在全血比粘度(高切)、全血比粘度(低切)、血小板聚集率和纤维蛋白原方面逐渐下降, 治疗组改善程度优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组患者在 3 个月后综合生活能力比较方面优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$). **结论** 对于超过溶栓时间窗的急性脑梗死患者, 及时的给予小剂量的尿激酶治疗, 可以显著改善其预后, 此种改善作用的机制可能与对血液相关指标如全血比粘度、纤维蛋白原、血小板聚集率等的抑制相关.

[关键词] 超时间窗; 尿激酶; 急性脑梗死; 临床疗效; 机制研究

[中图分类号] R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2015)12-0097-03

The Clinical Curative Observation and Possible Mechanism of Broadened Therapeutic Window for Acute Cerebral Infarction with Urokinase

ZHANG Li-juan, ZHAN Li-ping

(Dept. of Neurology, The Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and possible mechanism of broadened therapeutic window for acute cerebral infarction with urokinase. **Methods** 304 patients with acute cerebral infarction (anterior circulation) within 6 to 72 hours of the onset of disease were divided into the treatment and control groups. In the control group, 155 patients were treated with a basic therapy, while 149 patients in the treatment group were given a small dose of urokinase intravenous thrombolysis on the basis of basic therapy. The score of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and blood indexes after 14 days of treatment, and the modified Rankin Scale after 3 months of patients in the two groups were observed. **Results** After treatment, the NIHSS scores of patients in the two groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the NIHSS score of treatment group was better than that of control group ($P < 0.05$). At the end of the treatment, the whole blood viscosity (high shear), whole blood viscosity (low shear), platelet aggregation rate, and fibrinogen of both groups were decreased, but there was a significant difference in the improvement between the two groups ($P < 0.05$). The comprehensive life ability of patients in the treatment group was better than that of the control group after 3 months of treatment, and the difference has statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** For thrombolytic therapy with broadened therapeutic window for patients with acute cerebral infarction, small dose of urokinase treatment timely can significantly improve the prognosis. The mechanism of this effect may be associated with the blood indexes such as whole blood specific viscosity, fibrinogen, and the inhibition of platelet aggregation rate.

[作者简介] 张丽娟 (1977~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事神经内科重症及脑血管疾病的临床研究工作.

[Key words] Broadened therapeutic window; Urokinase; Acute cerebral infarction; Clinical effects; Mechanism research

脑卒中是神经内科最为常见的疾病,其中大部分为缺血性卒中(60%~80%),目前其最为有效的治疗措施为及时的溶栓治疗^[1],在一定的时间范围内如果血流及时恢复,半暗带区神经细胞仍可存活并恢复功能,否则,神经细胞将发生不可逆性的损害^[2],导致神经功能缺损并致残.由于受到溶栓时间窗的限制^[3,4],绝大多数患者失去了治疗的机会.昆明医科大学附属延安医院自2003年1月以来,对超过溶栓时间窗的急性脑梗死患者,尝试应用小剂量的尿激酶,取得了较为满意的效果,现报道如下.

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选病例为2003年1月至2014年1月以来入住昆明医科大学附属延安医院神经内科、发病在6~72 h内的急性脑梗死(前循环)患者共304例,其中治疗组中149例患者及家属知情同意溶栓,对照组中155例未进行溶栓;2组患者基线资料如性别、年龄、临床症状等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$).

1.2 纳入标准

(1)急性脑梗死诊断符合2010年全国脑血管病学术会议制定的标准;(2)符合溶栓治疗标准;(3)年龄在18~75岁之间;(4)签署知情同意书.

1.3 排除标准

(1)既往有颅内出血(包括蛛网膜下腔出血)史,3个月内有头颅外伤史,3周内行有胃肠或泌尿系统出血,或2周内行外科手术治疗者;(2)3个月内有脑梗死或心肌梗死病史者;(3)心房纤颤、瓣膜病等心源性脑栓塞及其他少见栓子引起的脑栓塞;(4)口服抗凝药物,且凝血酶原国际化标准比值 >1.5 ,48 h内接受过肝素治疗者;(5)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$,血糖 $<2.7 \text{ mmol/L}$ 者;(6)收缩压 $>180 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)和/或舒张压 $>100 \text{ mmHg}$ 者;(7)严重心、肺、肾等重要脏器功能障碍.

1.4 治疗方法

治疗组在基础治疗上自入院首日开始加用尿激酶(天津生物化学制药厂)50万U,每日静脉滴注1次,连用5 d,同时予以脑保护剂及钙离子拮抗剂等药物治疗;对照组给予基础治疗,包括阿司匹林、脑保护剂及钙离子拮抗剂等.

1.5 观察指标

(1)神经功能缺损评分:采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,于入院时、治疗后14 d各计分1次;(2)血液指标测定:患者于入院时、治疗后14 d,取静脉血标本进行血全血比粘度(高切)、全血比粘度(低切)、纤维蛋白原和血小板聚集率测定,前3者系血液流变学的主要指标;(3)2组患者治疗3个月后,采用改良Rankin量表进行综合生活能力评估.

1.6 统计学方法

所有数据采用SPSS统计软件进行统计学处理.计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计量资料先做正态性分析,计数资料采用率或者构成比表示,对于符合正态性分布且方差齐性资料采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用非参数检验.2组临床疗效比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者治疗前后NIHSS评分比较

结果显示,治疗前2组患者NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性.治疗结束时2组患者NIHSS评分均较治疗前有明显改善,差异具有统计学意义($P<0.05$),且治疗组患者NIHSS评分优于对照组($P<0.05$),见表1.

2.2 2组患者血液指标测定

2组患者全血比粘度(高切)、全血比粘度(低切)、血小板聚集率和纤维蛋白原在治疗后均逐渐下降,且此种趋势在治疗组愈加明显,治疗后的组内比较,表现为治疗组显著低于相应的对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2.

2.3 治疗3个月后2组患者Rankin评分比较

2组患者治疗3个月后Rankin评分比较,治疗组患者在综合生活能力方面优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3.

表1 2组患者治疗前后NIHSS评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]
Tab. 1 Comparison of NIHSS scores of patients between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, score]

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗结束时
治疗组	149	15.33 ± 2.24	6.28 ± 4.12*
对照组	155	15.05 ± 3.16	10.10 ± 3.97

与对照组比较, * $P<0.05$.

表 2 2 患者血液指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of blood indexes of patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	全血比粘度 (高切)	全血比粘度 (低切)	血小板聚集率 (%)	纤维蛋白原 (g/L)
治疗前				
治疗组	7.63 ± 1.01	11.56 ± 1.34	0.78 ± 0.28	4.17 ± 0.33
对照组	7.58 ± 1.07	10.88 ± 1.24	0.76 ± 0.27	4.08 ± 0.32
治疗后				
治疗组	5.20 ± 0.93*	6.89 ± 1.07*	0.55 ± 0.27*	2.44 ± 0.25*
对照组	6.31 ± 1.06	8.98 ± 1.36	0.63 ± 0.28	3.67 ± 0.31

与对照组比较, * $P < 0.05$.

表 3 治疗 3 个月后 2 组患者 Rankin 评分比较
 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Tab. 3 Comparison of Rankin scores of patients between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{score}]$

组 别	n	治疗 3 个月后
治疗组	149	1.53 ± 0.32*
对照组	155	2.89 ± 0.73

与对照组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

急性脑梗死主要损害源于脑血流量的急剧下降, 其病灶是由中心区域的坏死及其周围的缺血“半暗带”组成, 中心坏死区由于完全性缺血导致神经细胞的不可逆性死亡, 而缺血半暗带内因侧支循环参与供血, 尚有部分存活及濒临死亡神经元, 因此, 及时的延迟干预理论上亦有改善远期疗效可能, 并且实验研究发现超时间窗溶栓治疗可降低大鼠急性脑梗死后梗死体积, 改善微血管密度^[9].

国家九五攻关课题“急性缺血性脑卒中 6 h 内的尿激酶静脉溶栓治疗”试验结果显示^[6]: 6 h 内静脉给予尿激酶 100 ~ 150 U 位溶栓治疗, 疗效显著且相对安全, 此已被众多的学者所认可. 在此基础上, 国内外的同仁不断尝试, 对于跨时间窗的急性脑梗死患者, 是否可以进一步的扩大溶栓时间窗. 对于常规剂量的用药干预, 虽然部分研究亦取得了令人可喜的成绩^[7,8], 但由于出血等相关风险的增加^[9], 限制其临床应用的逐渐推广. 但是, 如果减少给药剂量, 不期望如同时间窗内的那样疗效显著, 是否可以取得部分疗效而又不增加风险呢, 笔者对此作出了尝试. 结果显示, 对于那部分发病超过 6 h 溶栓时间窗、72 h 内的急性脑梗死患者, 延迟应用小剂量的尿激酶的确可以改善预后, 且不会增加其额外的不良反应如出血等. 此研究的不足之处, 在于没有进一步细化不同的时间分组, 后续研究将在扩大入选病例的基础上对此作出探讨.

急性脑梗死患者, 其全血比粘度, 包括高、低切变率下的粘度, 均呈现不同程度的增高, 是造成缺血性脑血管病的重要原因^[9]; 而纤维蛋白原是由肝细胞分泌的一种凝血因子, 是血栓形成的前物质, 其值增高意味着血栓形成倾向性的增加. 我们假设, 如果在脑梗死的急性期, 任何降低上述血液

流变学指标参数的干预, 都将有可能抑制血栓的进一步形成而改善预后. 笔者的研究证实了尿激酶对血栓形成的抑制效果, 说明尿激酶对于血液流变学指标的干预效应, 可能是其发挥脑梗死急性期治疗作用的有效机制.

综上所述, 对于超过溶栓时间窗的急性脑梗死患者, 及时的给予小剂量的尿激酶治疗, 可以显著改善其预后, 此种改善作用的机制可能与对血液相关指标如全血比粘度、纤维蛋白原、血小板聚集率等的抑制相关.

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146 - 153.
- [2] KAMEL H, IADECOLA C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications [J]. Arch Neurol, 2012, 69(5): 576 - 581.
- [3] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group [J]. N Engl J Med, 1995, 333(24): 1 581 - 1 587.
- [4] HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1 317 - 1 329.
- [5] 林艳, 刘金之, 刘杰, 等. 超时间窗溶栓治疗对急性脑梗死体积、微血管密度及黏附因子表达的影响[J]. 山东大学学报: 医学版, 2014, 52(5): 20 - 24.
- [6] 国家“九五”攻关课题协作组. 急性脑梗死 6 h 以内的静脉溶栓治疗[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(4): 210 - 213.
- [7] HACKE W, FURLAN A J, AL-RAWI Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2): 141 - 150.
- [8] 孙威, 丁则昌, 张静波, 等. 急性脑梗死患者多模式 CT 指导下的静脉溶栓治疗 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(4): 256 - 260.
- [9] WARDLAW J M, KOUPELLIS P, LIU M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 5: CD000514.

(2015 - 08 - 21 收稿)