

阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床观察

武国君*,王晋朝#,孔令军,王磊,张生,汪立燕,甄志刚,郑富霞(河北玉田县医院神经内科,河北玉田 064100)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3711-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.36

摘要 目的:观察阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死(ACI)患者的出血情况、临床疗效及不良反应。方法:选取ACI患者140例,按随机数字表法分为A组和B组,各70例。A组患者给予阿替普酶0.6 mg/kg行静脉溶栓治疗,B组患者给予阿替普酶0.9 mg/kg行静脉溶栓治疗。对比两组患者溶栓后的出血情况、出血时间、临床疗效及不良反应。结果:A组和B组患者治疗后皮下瘀斑、牙龈出血、消化道出血、颅内出血发生率分别为4.29%和14.29%、2.86%和12.86%、2.86%和11.43%、2.86%和11.43%,出血时间分别为(6.04±0.75)和(7.22±0.56)h、(24.63±10.24)和(35.22±9.87)min、(3.04±0.11)和(4.08±0.25)h、(3.12±0.48)和(4.53±0.66)h,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者疗效及不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对ACI患者通过阿替普酶实施静脉溶栓时需严格监测其出血情况,采用较低剂量的阿替普酶实施溶栓治疗,能降低患者出血的发生率。

关键词 急性脑梗死;阿替普酶;静脉溶栓;出血

Clinical Observation of Alteplase Intravenous Thrombolysis in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

WU Guo-jun, WANG Jin-chao, KONG Ling-jun, WANG Lei, ZHANG Sheng, WANG Li-yan, ZHEN Zhi-gang, ZHENG Fu-xia(Dept. of Neurology, Hebei Yutian County Hospital, Hebei Yutian 064100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the bleeding, therapeutic efficacy and ADR of patients with acute cerebral infarction (ACI) treated by alteplase intravenous thrombolysis. METHODS: 140 ACI patients were randomly divided into group A and B with 70 cases in each group. Group A was give alteplase 0.6 mg/kg for intravenous thrombolytic therapy, and group B was given alteplase 0.9 mg/kg for intravenous thrombolytic therapy. The bleeding after thrombolysis, bleeding time, therapeutic efficacy and ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The incidence of Subcutaneous ecchymosis, gingival bleeding, bleeding of digestive tract and intracranial hemorrhage of group A were 4.29%, 2.86%, 2.86% and 2.86%; those of group B were 14.29%, 12.86%, 11.43% and 11.43%; the bleeding time of those symptoms in 2 groups were (6.04±0.75) and (7.22±0.56)h, (24.63±10.24) and (35.22±9.87)min, (3.04±0.11) and (4.08±0.25)h, (3.12±0.48) and (4.53±0.66)h respectively, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in therapeutic efficacy and ADR between 2 groups after treatment ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The bleeding should be monitored strictly when ACI patients receive alteplase intravenous thrombolysis, and low-dose alteplase thrombolysis can ultimately reduce the incidence of bleeding.

KEYWORDS Acute cerebral infarction; Alteplase; Intravenous thrombolysis; Bleeding

示,与异氟烷相比,应用低流量七氟烷吸入麻醉的患儿术后苏醒时间和拔管时间显著缩短,发生躁动的比例显著降低,说明采用七氟烷麻醉患儿苏醒较快。

综上所述,低流量七氟烷和低流量异氟烷麻醉均可应用于小儿腹腔镜手术,其中低流量七氟烷对患儿血压、HR的影响较小,患儿术后苏醒时间和拔管时间较快,副作用小,麻醉深度易于控制,具有良好的临床疗效。然而,由于本研究样本较小,此结论仍需大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 凤旭东,钟成跃,鲍乐乐,等.七氟烷吸入麻醉在小儿腹腔镜手术中的应用[J].重庆医学,2010,39(3):376.
- [2] 毕林,牟崇明,卓庆亮,等.脑电双频指数调控下的七氟烷吸入麻醉在小儿腹腔镜手术中的应用[J].临床和实验医学杂志,2012,11(11):869.
- [3] 张新花,王丽.七氟烷用于小儿腹股沟斜疝全麻的临床观察[J].医学理论与实践,2011,24(8):926.

- [4] 孟瑞霞,李宁.低流量异氟烷及七氟烷在小儿腹腔镜手术中的应用[J].中国现代医学杂志,2013,12(23):67.
- [5] 丁称生,毕生龙,邱小娟.小儿腹腔镜治疗疝气麻醉体会[J].中外医疗,2012,32(9):73.
- [6] 赵莲.小儿疝气腹腔镜手术的麻醉分析[J].当代医学,2014,2(20):45.
- [7] 张宏.七氟烷与异氟烷全身麻醉用于小儿腹腔镜下疝气手术的比较[J].中国医药导报,2012,9(4):81.
- [8] 李聚禧.两种麻醉方式在小儿短小腹腔镜手术中的临床应用比较[J].临床医学,2012,32(8):67.
- [9] 杨家军.低流量循环紧闭异氟烷吸入复合麻醉的临床应用[J].中国医药导报,2009,6(11):31.
- [10] 黄光梅.不同浓度七氟烷吸入在小儿腹腔镜手术麻醉诱导中的应用比较[J].医学理论与实践,2014,27(18):2460.
- [11] Khatib AM, El-Seify ZA, Shaaban A, et al. Sevoflurane-emergence agitation: effect of supplementary low-dose oral ketamine premedication in preschool children undergoing dental surgery[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(4):353.

* 主治医师。研究方向:脑血管病。电话:0315-6158316。E-mail:yutianiyuan@aliyun.com

通信作者:主任医师。研究方向:脑血管病。电话:0315-6158263。E-mail:wangjinchao@sina.com

(收稿日期:2015-04-05 修回日期:2015-08-07)

(编辑:黄欢)

阿替普酶作为一类重组组织性的纤溶酶原激活药物,为当前仅有的被批准用于急性脑梗死(ACI)患者实施治疗的药物^[1]。国内外报道均指出^[2-5],利用阿替普酶实施静脉溶栓治疗具有较好的疗效。然而,在治疗过程中对于阿替普酶的具体使用剂量有所争议,且有关ACI患者在溶栓后出血的研究报道较少^[6]。因此,笔者观察了ACI患者使用阿替普酶行溶栓治疗后的出血情况,目的在于帮助临床医务人员在治疗过程中尽可能地防止出血并发症的产生。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年1月—2014年12月在我院接受治疗的ACI患者140例,按随机数字表法分成A组和B组,各70例。其中A组患者男性46例,女性24例;年龄29~80岁,平均年龄(50.7±2.2)岁;基础疾病:高血压15例,糖尿病12例,高脂血症10例,卒中病史2例。B组患者男性45例,女性25例;年龄30~81岁,平均年龄(50.5±1.8)岁;基础疾病:高血压14例,糖尿病13例,高脂血症11例,卒中病史3例。两组患者性别、年龄、基础疾病比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案已获医院医学伦理委员会批准,患者或其家属均已知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准^[7]:①满足世界卫生组织(WHO)关于ACI的相关诊断标准;②年龄>25岁;③脑功能损害超过1h,且情况较为严重。排除标准:①CT显示的颅内出血、有出血病史者;②有早期大面积的脑梗死CT影像变化者;③收缩压>180 mm Hg或舒张压>100 mm Hg者(1 mm Hg=0.133 kPa);④有凝血功能障碍者;⑤心、肝、肾等器官的严重功能障碍者。

1.3 治疗方法

A组与B组患者分别给予阿替普酶(上海勃林格殷格翰药业有限公司,批准文号:进口药品注册证号S20110051,规格:20 mg/支)0.6 mg/kg与0.9 mg/kg行溶栓治疗,首先应用总剂量的10%行内静脉注射,时间为1 min,剩余90%用微量注射泵自静脉泵入,时间为60 min内,统计患者溶栓后的出血等并发症情况。

1.4 观察指标

观察并比较溶栓后两组患者的出血情况、出血时间、临床

疗效及不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。组间计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶栓后患者的出血情况统计

所有患者经溶栓治疗后总计52例发生出血,占37.14%。其中,皮下瘀斑的发生率最高,为9.29%,其次为牙龈出血(7.86%)、消化道出血(7.14%)及颅内出血(7.14%)。溶栓后患者的出血情况见表1。

表1 溶栓后患者的出血情况

Tab 1 Bleeding of patients after thrombolysis

出血情况	发生率,例(%)	最短时间,h	最长时间,h
牙龈出血	11(7.86)	6	1
鼻出血	2(1.43)	5	24
出血性梗死	3(2.14)		25
颅内出血	10(7.14)	2	5
消化道出血	10(7.14)	1	6
血尿	3(2.14)	4	6
皮下瘀斑	13(9.29)	5	8
总计	52(37.14)		

2.2 两组患者溶栓后出血情况比较

B组患者在溶栓后的牙龈出血、颅内出血、消化道出血及皮下瘀斑的比例均显著高于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组患者鼻出血、出血性梗死及血尿等出血症状的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者溶栓后出血情况比较见表2。

2.3 两组患者溶栓后出血时间比较

B组患者发生牙龈出血、颅内出血、消化道出血及皮下瘀斑的出血时间均显著长于A组,差异均有统计学意义($P<0.001$),但两组患者鼻出血、出血性梗死及血尿的出血时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者溶栓后出血时间比较见表3。

2.4 两组患者的疗效与不良反应比较

表2 两组患者溶栓后出血情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the bleeding between 2 groups after thrombolysis[case(%)]

组别	n	牙龈出血	鼻出血	出血性梗死	颅内出血	消化道出血	血尿	皮下瘀斑
A组	70	2(2.86)	1(1.43)	2(2.86)	2(2.86)	2(2.86)	2(2.86)	3(4.29)
B组	70	9(12.86)	1(1.43)	1(1.43)	8(11.43)	8(11.43)	1(1.43)	10(14.29)
χ^2		4.834	0.000	0.341	3.877	3.877	0.341	4.155
P		0.028	1.000	0.559	0.049	0.049	0.559	0.042

表3 两组患者溶栓后出血时间比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of bleeding time between 2 groups after thrombolysis($\bar{x} \pm s$)

组别	n	牙龈出血,min	鼻出血,h	出血性梗死,h	颅内出血,h	消化道出血,h	血尿,h	皮下瘀斑,h
A组	70	24.63±10.24	5.23±2.13	12.64±5.32	3.12±0.48	3.04±0.11	5.13±0.28	6.04±0.75
B组	70	35.22±9.87	5.60±3.25	12.82±4.11	4.53±0.66	4.08±0.25	5.15±0.37	7.22±0.56
t		6.230	0.797	0.224	14.455	31.858	0.361	10.548
P		<0.001	0.427	0.823	<0.001	<0.001	0.719	<0.001

治疗后,A组共计65例患者成功恢复梗死区血流,有效率为92.9%;B组共计68例患者成功恢复梗死区血流,有效率为

97.1%,差异无统计学意义($P>0.05$)。A组患者血管损伤处出血2例,心律失常3例;B组患者血管损伤处出血5例,心律

失常6例,均给予止血处理及心律监测后症状逐渐消失,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

临床上,ACI十分常见,其对患者的预后可造成十分重要的影响。对于ACI的临床治疗,国内外的共识均为尽早为患者实施血管再通,并挽救其受损的缺血半暗带区,最终改善患者的临床预后^[8-9]。目前,溶栓疗法已被认为是临床治疗ACI最为有效的措施之一。国外有报道指出,溶栓治疗能够迅速地帮助患者恢复其梗死区血流情况,同时可较好地改善其神经功能^[10-11]。但实施静脉溶栓后,可能导致一定程度的出血并发症,严重时甚至可危及患者生命。因此,对静脉溶栓后的出血症状观察十分必要。

本研究通过对ACI患者经阿替普酶行静脉溶栓治疗后的出血情况进行观察分析,结果发现,经溶栓治疗后总计52例患者发生出血,其中皮下瘀斑的发生率最高,其次分别为牙龈出血、消化道出血及颅内出血。提示使用阿替普酶为ACI患者实施静脉溶栓后具有较低的出血发生率,其主要集中在皮肤、消化道及颅内等区域,这符合Suresh Chandran CJ等^[12]的相关报道结果。同时,通过对比使用不同剂量的阿替普酶患者出血并发症发生情况显示,B组患者在溶栓后的牙龈出血、颅内出血、消化道出血及皮下瘀斑的比例及出血时间均显著高于A组,表明使用阿替普酶溶栓治疗的药物剂量越高,则出血并发症的发生率及出血时间亦越高或越长。笔者认为这主要与以下因素有关:(1)阿替普酶作为第三代溶栓类药物,为内源性酶,尽管处于无纤维蛋白的状态时较难将纤溶酶原予以激活,但是其在血栓部位易激活机体内的纤溶酶原,进而转化成纤溶酶将血栓溶解,最终发挥出较强的局部性溶栓效果^[13]。(2)在溶栓过程中,阿替普酶的药物剂量越大,其产生的溶栓作用越强,形成的溶栓效果理论上应越好。但与此同时,溶栓时形成的血压局部性增大将对本已损伤的血管壁产生一定程度的损伤,在患者机体血管再通及血流恢复之后容易引发血液外渗而导致出血症状的产生。Ahmetgjkaj I等^[14]报道指出,应用阿替普酶实施静脉溶栓后产生出血的主要原因为血管壁损伤而导致的一系列生化反应。在溶栓后的1~24 h内,患者皮肤是最为常见的出血部位,其次是牙龈。提示临床医护人员在实施溶栓治疗时需高度重视患者的身体情况,不仅应针对颅内出血进行早期识别,同时对于其他部位的出血亦需强化监测,迅速识别,并尽早进行止血处理,以尽量减少对患者的伤害。

综上所述,在ACI患者通过阿替普酶实施静脉溶栓时需严格监测其出血情况,充分评估患者实际病情后采用较低剂量的阿替普酶实施溶栓治疗,从而尽可能地降低出血的发生率。然而本研究样本量较小,尚需大样本、多中心进一步研究。

参考文献

[1] Liu M, Wang HR, Liu JF, et al. Therapeutic effect of recombinant tissue plasminogen activator on acute cerebral infarction at different times[J]. *World J Emerg Med*, 2013, 4(3):205.

[2] Hametner C, Kellert L, Ringleb PA, et al. Impact of sex in stroke thrombolysis: a coarsened exact matching study [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15(1):262.

[3] Larrue V. Brain CT signs and the effect of alteplase after stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 26(15):13.

[4] 陈胡萍,曾宪容,高椿,等.无症状颅内动脉瘤的急性脑梗死患者静脉溶栓治疗安全性的系统评价[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(9):643.

[5] Liu X, Liu M, Chen M, et al. Serum uric acid is neuroprotective in Chinese patients with acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(15):15.

[6] Ramani L, Huang X, Cheripelli B, et al. Intravenous thrombolysis for acute stroke: current standards and future directions [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2015, 17(4):373.

[7] 欧阳取平,李亚梅.不同时间窗阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(9):984.

[8] Singh K, Mowla A, Mehla S, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with preexisting intracranial neoplasms: a case series [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(3):29.

[9] 于群涛,梁辉.急性脑梗死静脉溶栓的管理和实施[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(7):781.

[10] Seo JH, Jeong HW, Kim ST, et al. Adjuvant tirofiban injection through deployed solitaire stent as a rescue technique after failed mechanical thrombectomy in acute stroke [J]. *Neurointervention*, 2015, 10(1):22.

[11] 王少君,刘建,马海,等.重组型组织纤溶酶原激活剂联合他汀扩大时间窗溶栓治疗急性脑梗死研究[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2014, 1(12):2246.

[12] Suresh Chandran CJ. Safe and successful intravenous thrombolysis for acute stroke in a menstruating woman [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015, 18(1):124.

[13] 张焱,贡京京,宋华森,等.封面陈述与框架信息清晰度对脑梗死患者溶栓风险决策的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(9):829.

[14] Ahmetgjkaj I, Kabashi-Muçaj S, Lascu LC, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in hyperacute cerebral infarction [J]. *Curr Health Sci J*, 2014, 40(2):111.

(收稿日期:2015-04-16 修回日期:2015-06-08)

(编辑:黄 欢)