

强化药物方案对溶栓时间窗外急性脑梗死病人临床疗效、炎症相关因子及 Hcy 水平的影响



张乃保, 赵爱华, 孙艳珍

摘要:目的 探讨强化药物方案对溶栓时间窗外急性脑梗死病人临床疗效、炎症相关因子及同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。方法 选取我院 2015 年 11 月—2017 年 11 月收治的溶栓时间窗外急性脑梗死病人 108 例,随机分为对照组(54 例)和联合组(54 例)。两组常规干预基础相同,对照组给予阿司匹林+氯吡格雷;联合组给予阿司匹林+氯吡格雷+阿加曲班抗凝方案治疗。比较两组临床疗效、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良 RS 评分、Barthel 指数评分、血流动力学指标、炎症相关因子及 Hcy 水平。结果 治疗后联合组临床疗效显著优于对照组($P < 0.05$);联合组 NIHSS、改良 RS 评分及 Barthel 指数均显著优于对照组及本组治疗前($P < 0.05$);联合组治疗后脑部血流动力学指标和血液流变学指标均显著优于对照组及本组治疗前($P < 0.05$);联合组治疗后炎症相关因子和 Hcy 水平均显著低于对照组及本组治疗前($P < 0.05$)。结论 强化药物方案用于溶栓时间窗外急性脑梗死病人能够保护受损神经功能,降低总体残疾程度,增加脑部血流灌注量,并有助于下调炎症相关因子和 Hcy 水平。

关键词:急性脑梗死;临床疗效;炎症相关因子;同型半胱氨酸;阿加曲班;溶栓时间窗外

中图分类号:R743.3 R255.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.11.036

急性脑梗死是脑血管常见病与多发病之一,全球范围内发病人数逐渐增加,且致死致残率仅次于心血管疾病。世界卫生组织(WHO)相关研究指出急性脑梗死病人死亡率可达 15%~20%,即使存活残疾比例亦接近 30%^[1]。目前医学界对于溶栓时间窗外(发病时间>4.5 h)急性脑梗死病人推荐早期进行抗凝干预以改善近远期疗效,以往早期二联抗血小板方案给药后存在总体抗凝和病情改善效果不佳等问题,难以满足临床需要^[2]。近年来多项研究证实,直接凝血酶抑制剂用于缺血性脑血管疾病治疗有助于加快病灶血流再通和微血栓清除速率,促进受损神经功能恢复^[3];但

其二联抗血小板方案联用于溶栓时间窗外急性脑梗死病人早期治疗是否可增加临床收益仍存在争议。本研究探讨强化药物方案对溶栓时间窗外急性脑梗死病人临床疗效、炎症相关因子及同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响,为标准抗凝方案制定提供实践依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院 2015 年 11 月—2017 年 11 月收治的溶栓时间窗外急性脑梗死病人共 108 例,随机分为对照组和联合组,每组 54 例。两组临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组临床资料比较

| 组别 | 例数 | 性别[例(%)] | | 年龄(岁) | 发病至入院时间(h) | 病灶位置(例) | | | 高危因素(例) | | | | |
|-----|----|----------|----|------------|------------|---------|----|-----|---------|------|-----|----|----|
| | | 男 | 女 | | | 脑叶 | 脑干 | 基底节 | 高血压 | 高脂血症 | 糖尿病 | 饮酒 | 吸烟 |
| 对照组 | 54 | 33 | 21 | 64.80±5.35 | 7.71±1.06 | 16 | 5 | 33 | 26 | 14 | 11 | 33 | 24 |
| 联合组 | 54 | 30 | 24 | 64.96±5.38 | 7.75±1.09 | 14 | 4 | 36 | 28 | 12 | 10 | 35 | 21 |

注:两组各项比较, $P > 0.05$

1.1.1 纳入标准 ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》诊断标准^[4],且颅脑 CT 或核磁共振(MRI)确认梗死灶存在;②美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 4 分;③发病至入院时间为 6~48 h;④既往无脑血管疾病病史;⑤经伦理委员会批准,且病人家属知情同意。

1.1.2 排除标准 近 6 个月有脑外伤、消化道出血及

外科大手术史;严重高血压难以控制;造血系统疾病;意识障碍;全身感染;严重内分泌系统疾病;过敏体质;其他重要脏器功能不全。

1.2 治疗方法 病人入院后均接受神经内科常规对症干预,包括吸氧、降血脂血压、控制血糖、纠正内环境平衡紊乱及营养支持等对症干预;对照组给予阿司匹林+氯吡格雷口服,其中阿司匹林每次 100 mg,每日 1 次,氯吡格雷每次 75 mg,每日 1 次;联合组则在对照组基础上联合阿加曲班(泽井制药株式会社生产,国药准字 J20170024)静脉输注抗凝,治疗前 2 d 给药剂量为 60 mg/d,在 24 h 内滴注完毕,再更改剂量为每次 10 mg,2 次/日给药。两组疗程均为 7 d。

作者单位 山西省吕梁市人民医院(山西吕梁 033000), E-mail: zn-bznb68@163.com

引用信息 张乃保,赵爱华,孙艳珍.强化药物方案对溶栓时间窗外急性脑梗死病人临床疗效、炎症相关因子及 Hcy 水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(11):1726-1729.

1.3 观察指标 全部病人随访 6 个月。①神经功能近远期损伤程度评价,采用 NIHSS 和改良 RS 量表^[5];②生存质量评价采用 Bathel 指数评分量表^[5];③脑部动脉血流动力学指标检测采用 Box-4 型经颅超声多普勒全自动血流分析仪,包括动脉流速、平均流速及峰流速差;④血液黏稠度检测采用 ABL-300 型全自动血液流变学分析仪,包括全血黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数;⑤炎症相关因子检测采用 AU3800 全自动生化分析仪,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6);⑥Hcy 水平检测放射免疫法,试剂盒由广

州申宏生物技术有限公司提供。

1.4 疗效判定标准 依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》对临床疗效进行评价^[4],分为痊愈、显著进步、进步、未改变及恶化或死亡 5 级。

1.5 统计学处理 选择 SPSS 22.0 软件分析。计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以率(%)表示;检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(见表 2)

表 2 两组临床疗效比较

| 组别 | 例数 | 痊愈 | 显著进步(例) | 进步(例) | 未改变(例) | 恶化或死亡(例) | 总有效率(%) |
|-----|----|----|---------|-------|--------|----------|---------------------|
| 对照组 | 54 | 8 | 12 | 18 | 12 | 4 | 70.37 |
| 联合组 | 54 | 14 | 20 | 14 | 6 | 0 | 88.89 ¹⁾ |

与对照组比较,1) $P < 0.05$

2.2 两组 NIHSS、改良 RS 评分及 Barthel 指数评分比较 联合组治疗后 NIHSS、改良 RS 评分及 Barthel

指数评分均显著优于对照组及本组治疗前($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组 NIHSS、改良 RS 评分及 Barthel 指数评分比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | NIHSS | | 改良 RS 评分 | | Barthel 评分 | |
|-----|----|------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------|----------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 54 | 14.83 \pm 2.30 | 8.15 \pm 1.59 ¹⁾ | 3.73 \pm 0.64 | 2.56 \pm 0.49 ¹⁾ | 28.62 \pm 3.13 | 45.93 \pm 5.461 ¹⁾ |
| 联合组 | 54 | 14.71 \pm 2.27 | 6.58 \pm 1.11 ¹⁾²⁾ | 3.78 \pm 0.67 | 1.88 \pm 0.35 ¹⁾²⁾ | 28.48 \pm 3.10 | 53.27 \pm 7.80 ¹⁾²⁾ |

与本组治疗前比较,1) $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,2) $P < 0.05$

2.3 两组脑部血流动力学指标水平 联合组治疗后 脑部血流动力学指标水平均显著优于对照组及本组治

疗前($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 两组脑部血流动力学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 峰流速 | | 平均流速 | | 峰流速差 | |
|-----|----|------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 54 | 53.90 \pm 4.30 | 60.92 \pm 5.73 ¹⁾ | 25.76 \pm 3.68 | 31.73 \pm 4.96 ¹⁾ | 28.75 \pm 4.74 | 23.48 \pm 3.54 ¹⁾ |
| 联合组 | 54 | 54.28 \pm 4.41 | 72.04 \pm 6.86 ¹⁾²⁾ | 25.44 \pm 3.62 | 35.21 \pm 5.83 ¹⁾²⁾ | 29.34 \pm 4.82 | 18.16 \pm 2.38 ¹⁾²⁾ |

与本组治疗前比较,1) $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,2) $P < 0.05$

2.4 两组血液黏稠度指标水平比较 联合组治疗后 血液黏稠度指标水平均显著低于对照组及本组治疗前

($P < 0.05$)。详见表 5。

表 5 两组治疗前后血液黏稠度指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 全血黏度(mPa·s) | | 红细胞比容 | | 红细胞聚集指数 | |
|-----|----|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 54 | 5.61 \pm 1.13 | 4.43 \pm 0.86 ¹⁾ | 0.66 \pm 0.10 | 0.48 \pm 0.07 ¹⁾ | 8.33 \pm 1.03 | 7.11 \pm 0.83 ¹⁾ |
| 联合组 | 54 | 5.67 \pm 1.16 | 3.70 \pm 0.60 ¹⁾²⁾ | 0.62 \pm 0.09 | 0.35 \pm 0.04 ¹⁾²⁾ | 8.36 \pm 1.05 | 6.09 \pm 0.60 ¹⁾²⁾ |

与本组治疗前比较,1) $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,2) $P < 0.05$

2.5 两组治疗前后炎症相关因子和 Hcy 水平比较 联合组治疗后炎症相关因子和 Hcy 水平均显著低于

对照组及本组治疗前($P < 0.05$)。详见表 6。

表 6 两组治疗前后炎症相关因子和 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TNF- α (ng/mL) | | IL-6(pg/mL) | | Hcy(μ mol/L) | |
|-----|----|-----------------------|----------------------------------|--------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 54 | 80.76 \pm 13.10 | 38.09 \pm 6.53 ¹⁾ | 243.69 \pm 41.30 | 178.74 \pm 32.95 ¹⁾ | 27.24 \pm 6.97 | 18.21 \pm 4.39 ¹⁾ |
| 联合组 | 54 | 79.48 \pm 12.89 | 23.56 \pm 4.16 ¹⁾²⁾ | 240.92 \pm 40.75 | 142.95 \pm 24.68 ¹⁾²⁾ | 26.93 \pm 6.91 | 14.60 \pm 3.04 ¹⁾²⁾ |

与本组治疗前比较,1) $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,2) $P < 0.05$

3 讨论

急性脑梗死发病机制目前医学界仍未彻底阐明,大量实验及临床报道提示,动脉血栓大量形成及延长扩大在其病情进展过程中发挥着关键作用^[6]。国内外相关诊疗指南推荐溶栓作为急性脑梗死病人治疗首选方案,但流行病学报道显示,仅 30% 病人可在溶栓时间窗内入院接受治疗;而对于失去溶栓最佳时机病人早期积极有效抗凝干预的重要性越来越受到医学界的认可^[7-8]。

阿司匹林+氯吡格雷在急性脑梗死一级及二级预防中效果已被认可,但部分病人仍因继发感染、低灌注、脑水肿及血栓延展等问题导致病情持续进展,严重影响近远期预后改善^[9]。大量实验研究证实,早期抗凝药物应用可有效抑制血管破损处组织因子激活,避免血栓延长和相关不良事件再发^[10];但普通肝素应用易导致颅内出血风险上升,相关指南并未推荐,而低分子肝素尽管抗凝效果良好,但国外大型临床研究已证实病人致死致残率未见明显降低^[11]。阿加曲班是一类小分子直接凝血酶抑制剂,作为精氨酸衍生物类,其较肝素类抗凝药物起效更快、出血风险更低;其主要抗凝机制为选择性结合凝血酶催化活性位点,直接对其活性进行可逆性抑制^[12]。相关动物实验研究提示,脑梗死模型动物微血管血栓形成与凝血酶介导血管源性损伤关系密切,而阿加曲班可有效减轻此类血管损伤,降低微血栓形成量,即使发病时间超过 24 h 亦可增加临床受益,降低梗死再发风险和死亡率^[13];理论上阿加曲班联合阿司匹林可对白色和红色血栓形成及延长发挥协同抑制效应,有助于预防血栓性不良事件发生,进而延缓病情进展^[14]。

本研究中,联合组临床疗效显著优于对照组($P < 0.05$);联合组治疗后 NIHSS、改良 RS 评分、Barthel 指数评分、血流动力学指标、血液黏稠度水平均显著优于对照组($P < 0.05$),表明阿加曲班辅助抗凝治疗溶栓时间窗外急性脑梗死病人有助于改善神经细胞功能,避免严重伤残出现及改善脑动脉血流灌注;同时联合组治疗后炎症相关因子和 Hcy 水平均显著低于对照组及本组治疗前($P < 0.05$),显示联合药物抗凝方案

早期治疗溶栓时间窗外急性脑梗死病人可有效降低病灶炎症反应水平,抑制 Hcy 合成释放,而这一优势可能是二联抗凝方案疗效更佳重要机制所在;Hcy 属于蛋氨酸中间代谢产物,其水平与机体凝血活性、血小板黏附聚集速率呈明显正相关,同时亦是预测病人远期预后敏感指标之一^[15]。已有临床研究提示,阿加曲班对于凝血酶活性抑制可影响蛋氨酸代谢和 Hcy 合成缓解,降低脑血管炎症反应水平和血液黏稠度,具有加快受损血管内皮细胞恢复,并有助于调节纤溶-凝血系统活性的作用^[16]。

综上所述,强化药物方案用于溶栓时间窗外急性脑梗死病人治疗能够保护受损神经功能,降低总体残疾程度,增加脑部血流灌注量,并有助于下调炎症相关因子和 Hcy 水平。

参考文献:

- [1] MOLTRASIO M, COSENTINO N, DE M M, et al. Brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction: a marker of cardiorenal interaction[J]. J Cardiovasc Med, 2016, 17(11): 803-808.
- [2] FU H J, ZHAO L B, XUE J J, et al. Elevated serum homocysteine (Hcy) levels may contribute to the pathogenesis of cerebral infarction[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3): 553-561.
- [3] LIN Z J, QIU H Y, TONG X, et al. Evaluation of efficacy and safety of reteplase and alteplase in the treatment of hyperacute cerebral infarction[J]. Biosci Rep, 2017, 38(1): BSR20170730.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] 中国脑梗死急性期康复专家共识组. 中国脑梗死急性期康复专家共识[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(1): 1-6.
- [6] GAJIN P, RADAK D J, TANASKOVIC S, et al. Urgent carotid endarterectomy in patients with acute neurological ischemic events within six hours after symptoms onset[J]. Vascular, 2014, 22(3): 167-173.
- [7] SHUCK J, ENDARA M, DAVISON S P. Management of intraoperative free flap arterial thrombosis with of argatroban in the heparin-allergic patient[J]. Plant Reconstr Surg, 2014, 134(3): 672e.
- [8] OGURO H, MITAKI S, TAKAYOSHI H, et al. Retrospective analysis of argatroban in 353 patients with acute noncardioembolic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 18(4): 30169.
- [9] KAJERMO U, ULVENSTAM A, MODICA A, et al. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction[J]. Stroke, 2014, 45(2): 1324-1330.
- [10] AKDEMIR H U, YARDAN T, KATI C, et al. The role of S100B pro-

tein neuron-specific enolase, and filial fibrillary acidic; protein in the evaluation of hypoxic; brain injury in acute carbon monoxide poisoning[J].Hum Exp Toxicol,2014,33(11):1113-1120.

[11] ZHANG C,ZHANG Z,ZHAO Q, et al. (S) -ZJM-289 preconditioning induces a late phase protection against nervous injury induced by transient cerebral ischemia and oxygen glucose deprivation [J].Neurotox Res,2014,26(3):16-31.

[12] ZAHARAN N L,WILLIAMS D,BENNETT K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population[J].Br J Clin Pharmacol,2013,75(4):1118-1124

[13] STONE N J,ROBINSON J G,LICHTENSTEIN A H, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular Risk in Adults:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J].J Am Coll Cardiol,2014,63

(25 Pt B):2889-2934.

[14] ESTEVE-PASTOR M A,HERNÁNDEZ-ROMERO D,VALDÉS M, et al. New approaches to the role of thrombin in acute coronary syndromes: quo vadis bivalirudin, a direct thrombin inhibitor? [J].Molecules,2016,21(3):284.

[15] ADEOYE O,KNIGHT W A,KHOURY J, et al. A matched comparison of eptifibatid plus rt-PA versus rt-PA alone in acute ischemic stroke[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2014,23(4):e313-e315.

[16] SCHELLINGS D A,ADIYAMAN A,GIANNITSIS E, et al. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention: the added value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to the zwolle risk score[J].J Am Heart Assoc,2014,3(6):11-17.

(收稿日期:2018-09-12)

(本文编辑 王雅洁)

舍曲林联合艾地苯醌治疗卒中后抑郁 80 例疗效观察



曹明明

摘要:目的 观察舍曲林联合艾地苯醌治疗卒中后抑郁的临床效果。方法 入选 80 例确诊为卒中后抑郁病人,随机分为治疗组(40 例)和对照组(40 例)。两组均给予卒中常规基础治疗加心理支持法;治疗组给予舍曲林 50 mg/d,艾地苯醌每次 30 mg,3 次/日,连用 4 周;对照组给予舍曲林 50 mg/d,连用 4 周。在 4 周、8 周、12 周时对两组病人进行汉密顿抑郁量表评分(HAMD)、神经功能缺损评分(NIHSS)、日常生活能力 Barthel 指数(BI)进行疗效评定,在治疗前及治疗 2 周、4 周、6 周应用副反应量表(TESS)评定副反应发生情况。结果 两组治疗前比较 HAMD 评分、NIHSS 评分及 Barthel 指数(BI)差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后第 4 周、第 8 周及第 12 周 HAMD 评分、NIHSS 评分较治疗前降低,Barther 指数升高($P < 0.05$),且组间比较均有统计学意义($P < 0.05$);两组间不良反应评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在常规基础治疗上加心理支持法治疗,予舍曲林联合艾地苯醌治疗卒中后抑郁具有一定的临床疗效。

关键词:卒中后抑郁;舍曲林;艾地苯醌;药物治疗

中图分类号:R749.1 R255.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.11.037

卒中中严重危害人类健康,其高发病率、高死亡率、高致残率给社会、家庭带来沉重的负担和痛苦^[1]。卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是较常见的精神症状之一,以卒中后情绪低沉、兴趣丧失为特点的心境障碍^[2]。PSD 与卒中不良预后密切相关,严重影响卒中病人的神经功能恢复,降低生活质量,延长住院天数及增加诊疗费用,甚至卒中的致残率及死亡率也在增长。在卒中发病后最初 3 个月内卒中后抑郁

的累计患病率是 27.3%^[2]。本研究观察舍曲林联合艾地苯醌治疗卒中后抑郁的临床效果。

1 资料与方法

1.1 观察对象 入选我院神经内科 2015 年 1 月—2017 年 12 月卒中后抑郁病人 80 例,脑梗死 55 例,脑出血 25 例,将入选病人随机分为舍曲林联合艾地苯醌组(治疗组)和舍曲林组(对照组)。治疗组 40 例,男 22 例,女 18 例;年龄 40~68(52.0±11.2)岁;脑梗死 28 例,脑出血 12 例。对照组 40 例,男 18 例,女 22 例;年龄 44~71(54.2±12.1)岁;脑梗死 27 例,脑出血 13 例。治疗前两组病人在年龄、性别、卒中种类、抑郁症的严重程度、神经功能缺损程度及日常生活能力 Barthel 指数(BI)评分等方面差异均无统计学意义

作者单位 山西省芮城县人民医院(山西芮城 044600).E-mail:caodayi@163.com

引用信息 曹明明.舍曲林联合艾地苯醌治疗卒中后抑郁 80 例疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(11):1729-1731.