

轻型缺血性脑卒中静脉溶栓后 24 h 内 抗血小板聚集治疗的研究

龚汉贤 李飞 罗丽霞 李卓卫 邹腾甜 杨晓洁

【摘要】 目的 探讨轻型缺血性脑卒中静脉溶栓治疗后 3 h 内早期口服抗血小板聚集治疗的疗效和安全性。**方法** 选择发病 4.5 h 内的急性脑梗死患者 160 例,随机分为 2 组:溶栓后 3 h 内的早期抗血小板聚集治疗组($n=80$)和溶栓 24 h 后的标准治疗组($n=80$),观察溶栓后第 1 d 的早期神经功能恶化的发生率,第 28 d 的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良 RANKIN 量表(mRS)评分、出血发生率和病死率。**结果** 溶栓后第 1 d 早期抗血小板聚集治疗组早期神经功能恶化的总发生率与标准治疗组比较无明显差异(8.75% vs 15%, $P=0.222$),但血管再闭塞率明显低于标准治疗组(1.25% vs 8.75%, $P=0.03$);溶栓后第 28 d 早期抗血小板聚集治疗组的 NIHSS 评分和 mRS 评分与标准治疗组比较无明显差异($P>0.05$);2 组的死亡例数均为 0,脑出血和其他系统的出血发生率也无明显差异。**结论** 轻型缺血性脑卒中静脉溶栓后早期抗血小板聚集治疗可能是安全的,而且能够降低早期血管再闭塞的风险。

【关键词】 轻型缺血性脑卒中 静脉溶栓 抗血小板聚集治疗 早期神经功能恶化

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)01-0043-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.010

Early administration of antiplatelet treatment after intravenous thrombolysis for mild ischemic stroke Gong Hanxian, Li Fei, Luo Lixia, et al. Department of Neurology, Nanhai Hospital of Southern Medical University, Foshan 528200

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of early administration of oral antiplatelet therapy within the third hour after recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) treatment in patients with mild ischemic stroke. **Methods** One hundred and sixty patients with acute cerebral infarction (<4.5 hours from onset) were recruited and randomly allocated into 2 groups. 80 patients were treated with oral antiplatelet within the third hour after the intravenous rt-PA administration, in the other 80 patients oral antiplatelet therapy started 24 hours after rt-PA treatment. The primary efficacy and safety endpoints were the early neurological deterioration in 1st day after the thrombolysis, NIHSS scoring, modified Rankin scale (mRS), the hemorrhage and the death of the patients in 28th day. **Results** There was no significant difference in the early neurological deterioration between two groups (8.75% vs 15%, $P=0.222$), but the reocclusion rate in the early antiplatelet administration group was significantly lower than that in the control group (1.25% vs 8.75%, $P=0.03$). There was no significant difference in NIHSS scoring and mRS between two groups ($P>0.05$). The number of death in both groups were zero, no significant difference was found in cerebral hemorrhage and other systemic hemorrhage between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Administration of oral antiplatelet therapy within the third hour after patients with mild ischemic stroke treated with rt-PA was probably safe, and importantly it could reduce the risk of the early reocclusion.

【Key words】 Mild cerebral infarction Intravenous thrombolysis Antiplatelet therapy Early neurological deterioration

在我国脑卒中已成为第一大致残和致死的疾病^[1]。脑梗死约占所有脑卒中的 80%。溶栓治疗

是脑梗死最重要的恢复血流的措施^[2-3],然而溶栓的血管再通率仅为 46%^[4]。在这些再通的患者中有 14%~34%者可能出现血管再闭塞^[5],导致早期神经功能恶化(early neurological deterioration),严重影响患者的神经功能恢复。所谓早期神经功能恶化

是指静脉溶栓后 24 h 内 NIHSS 评分升高 ≥ 4 ^[6]。为了减少早期神经功能恶化的发生,本研究探讨溶栓后早期使用抗血小板聚集治疗是否可以减少血管再闭塞的发生。为了控制出血转化的风险,本研究选择轻型缺血性脑卒患者(NIHSS <7 分)作为研究对象,静脉溶栓治疗2 h后、3 h内予以抗血小板聚集药物治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集南方医科大学附属南海医院神经内科 2014 年 1 月 - 2018 年 4 月收治的 160 例轻型缺血性脑卒溶栓病例,发病时间在 4.5 h 内,其中男 107 例,女 72 例,年龄 39~85 岁。本研究通过南方医科大学附属南海医院神经内科伦理审核。对于上述所有患者均向家属交待病情及溶栓、早期抗血小板聚集治疗所带来的可能的获益性和风险性,根据家属的意愿及是否签署治疗知情。入选标准:符合 2014 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》静脉溶栓标准^[7],脑卒中发病时间 ≤ 4.5 h,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 <7 分,年龄 ≥ 18 岁,患者或家属同意并签署知情同意书。排除标准:(1)近 3 个月有重大头颅外伤史或脑卒中;(2)可疑蛛网膜下腔出血;(3)近 1 周内有不压迫止血部位的动脉穿刺;(4)脑出血病史;(5)脑部肿瘤、动脉畸形、动脉瘤;(6)近期有颅内或椎管内手术;(7)血压升高:收缩压 ≥ 180 mmHg,或舒张压 ≥ 100 mmHg;(8)活动性内出血;(9)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;(10)48 h 内接受肝素治疗(APTT 超出正常范围上限);(11)已口服抗凝剂 INR >1.7 或 PT >15 s;(12)正在使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂,各种实验室检查指标异常;(13)血糖 <2.7 mmol/L;(14)CT 提示多脑叶梗死(低密度影 $>1/3$ 大脑半球)

1.2 抗血小板聚集治疗 根据患者或家属是否同意 rt-PA(0.9 mg/kg)静脉溶栓后早期使用口服抗血小板聚集药物治疗,分为溶栓后第 3 小时内的早期抗血小板聚集治疗组($n=80$)和溶栓 24 h 后的标准治疗组($n=80$)/分别在溶栓后 3 h 内和 24 h 后口服阿司匹林 200 mg,随后 2 组患者均一直口服阿司匹林 100 mg Qd;观察溶栓后第 1 d 的早期神经功能恶化的发生率,第 28 d 的神经功能缺损评分(NIHSS)、改良 RANKIN 量表(mRS)评分、出血发生率和病死率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 基线情况 2 组患者的基线情况(表 1),在性别构成、年龄分布、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、冠心病病史、心房颤动病史、脑梗死病史、短暂性脑缺血发作病史、收缩压、舒张压、血糖、发病到溶栓时间、溶栓前 NIHSS 评分等方面差异均无显著性($P>0.05$)。

表 1 患者的基线情况

指标		早期抗血小板聚集治疗组	标准治疗组	<i>P</i>
性别(例)	男	51	56	0.401
	女	29	24	
年龄(岁)		59.99 \pm 10.31	62.65 \pm 9.55	0.447
收缩压(mmHg)		149.34 \pm 22.65	146.89 \pm 23.64	0.733
舒张压(mmHg)		86.88 \pm 13.02	85.18 \pm 12.36	0.455
血糖(mmol/L)		6.49 \pm 1.77	6.81 \pm 2.03	0.313
房颤病史(例)		15(18.75%)	17(21.25%)	0.693
冠心病史(例)		13(16.25%)	16(20%)	0.538
糖尿病史(例)		16(20%)	22(27.5%)	0.265
高脂血症(例)		18(22.5%)	15(18.75%)	0.874
脑梗死病史(例)		13(16.25%)	10(12.5%)	0.499
TIA 病史(例)		7(8.75%)	6(7.5%)	0.772
发病-治疗时间(h)		3.65 \pm 0.62	3.46 \pm 0.61	0.828
溶栓前 NIHSS 评分(分)		5.04 \pm 0.91	5.11 \pm 0.78	0.245

2.2 早期神经功能恶化发生率的比较 早期抗血小板聚集治疗组出现早期神经功能恶化的现象有 7 例,发生率为 8.75%,根据病因分为血管再闭塞 1 例,组织水肿 3 例,脑出血 3 例,而标准治疗组出现早期神经功能恶化的现象有 12 例,发生率为 15%,其中血管再闭塞 7 例,组织水肿 4 例,脑出血 1 例。总体而言,早期抗血小板聚集治疗组早期神经功能恶化的发生率与标准治疗组比较无明显差异($P>0.05$)。但血管再闭塞率明显低于标准治疗组($P=0.03$)(表 2)。

表 2 2 组患者早期神经功能恶化发生率的比较[例(%)]

组别	例数	早期神经功能恶化			
		血管再闭塞	组织水肿	脑出血	共计
标准治疗组	80	7(8.75)	4(5)	1(1.25)	12(15)
早期抗血小板聚集治疗组	80	1(1.25)*	3(3.75)	3(3.75)	7(8.75)

注:与标准治疗组比较,* $P<0.05$

2.3 2 组疗效比较 2 组患者溶栓治疗后的 NIHSS 评分均较治疗前明显下降,但 2 组比较溶栓后第 28 d 的 NIHSS 评分无明显差异($P=0.283$);2 组第 28 d mRS 评分也无明显差异($P=0.116$)(表 3)。

表 3 2 组 NIHSS 和 mRS 评分的比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前 NIHSS	溶栓后第 28 d NIHSS	溶栓后第 28 d mRS
标准治疗组	80	5.11 \pm 0.78	1.73 \pm 1.90	0.54 \pm 0.09
早期抗血小板聚集治疗组	80	5.04 \pm 0.91	1.48 \pm 1.62	0.43 \pm 0.08

2.4 临床安全性评估 溶栓后第28 d 2 组的死亡数均为 0。早期抗血小板聚集治疗组的症状性脑出血为 3 例,非症状性脑出血 4 例,其他系统出血为 10 例,而标准治疗组的症状性脑出血为 1 例,非症状性脑出血 3 例,其他系统出血为 8 例,均无明显差异($P>0.05$)(表 4)。

表 4 2 组安全性评估的比较 [例(%)]

组别	例数	症状性 脑出血	非症状性 脑出血	其他系统 出血	共计
标准治疗组	80	1(1.25)	3(3.75)	8(10)	12(15)
早期抗血小板聚集治疗组	80	3(3.75)	4(5)	10(12.5)	17(21.25)

3 讨 论

rt-PA 静脉溶栓治疗是脑梗死患者恢复血流最重要的措施,然而溶栓后 24 h 内部分患者症状却加重,NIHSS 评分增加,这就是早期神经功能恶化的现象。与其密切相关的因素包括既往未服用阿司匹林、低 NIHSS 评分、高血糖、MRI 中较大的不匹配梗死体积和近端血管阻塞^[8]。早期神经功能恶化的病因主要分为血管再闭塞、组织水肿和脑出血,尤以第一种病因常见。rt-PA 除了能使纤溶酶原转化为纤溶酶,起到溶解血栓的目的外,还可能加重血小板的聚集增加;另一方面,局部血栓不稳定、溃疡斑块的崩解、血管内皮的损伤均可能使溶通的血管再次闭塞。目前,各国的指南均推荐静脉溶栓 24 h 后予以抗血小板聚集治疗^[7,10]。然而,早期神经功能恶化恰恰发生于 24 h 内,这导致大部分患者出现不良预后,导致残疾,甚至死亡。

荷兰一项纳入 642 例患者的多中心前瞻性试验在静脉溶栓后 90 min 内静脉推注 300 mg 阿司匹林,结果该方案不能改善脑梗死预后,反而增加了脑出血的风险^[11]。我国第三军医大学团队对脑梗死患

者进行多模影像评估,选择适合的患者在静脉溶栓后 1 h 内口服双联抗血小板聚集治疗,结果发现没有增加脑出血的风险^[12]。从以上的试验中吸取经验,本研究认为实验成功的关键在于(1)合适的患者;(2)抗血小板聚集药物用法和用量;(3)抗血小板聚集药物的时机。溶栓后脑出血的风险与梗死面积、NIHSS 评分正相关^[13],为了减少出血风险,本研究选择 NIHSS 评分<7 分的急性脑梗死患者。因为 NIHSS>7 分者,已经有介入取栓的指征,而且低 NIHSS 评分患者出现早期神经功能恶化的机率更大。rt-PA 经静脉注射后可迅速自血内消除,用药 5 min,总药量的 50% 自血中消除;用药 10 min 后体内剩余药量仅占总给药量的 20%;用药 20 min 后则剩余 10%。抗血小板聚集药物使用过早或者过量,rt-PA 与抗血小板聚集药物体内叠加作用可增加全身出血的风险。本研究选择静脉溶栓治疗 2 h 后、3 h 内口服阿司匹林 200 mg 治疗。

溶栓后出现早期神经功能恶化的病因:血管再闭塞、组织水肿和脑出血,本研究中均出现了。溶栓后第 1 d 2 组患者组织水肿、脑出血发生率均无统计学差异,但是早期抗血小板聚集治疗组的血管再闭塞率明显低于标准治疗组($P<0.05$)。因为“组织水肿”提示 rt-PA 未能使闭塞血管再通,而缺血组织出现坏死、肿胀,从而加重症状;“脑出血”主要是因为脑梗死后血脑屏障破坏,rt-PA 使血管再通,血液从破坏的血脑屏障中溢出,导致出血转化。可见,以上 2 种情况均主要受 rt-PA 影响,所以 2 组患者发生率相似,而“血管再闭塞”的病例里 rt-PA 使血小板的聚集增加,极早的抗血小板聚集治疗能有效地防止血管再次闭塞,对于减少神经功能恶化起了积极的作用,所以早期抗血小板聚集治疗组的血管再闭塞发生率更低。虽然 2 组总体的早期神经功能恶化发生率没有统计学差异,但可看到早期抗血小板聚集治疗组有低于标准治疗组的趋势。

从溶栓后第 28 d 远期的治疗效果看,无论是 NIHSS 评分,还是 mRS 评分,2 组均无统计学差异。另外,对于临床安全性评估,2 组不管是脑出血还是其他系统出血的发生率也无统计学差异。因此,本研究认为轻型缺血性脑卒中静脉溶栓后早期抗血小板聚集治疗应该是安全的,而且能够降低早期血管再闭塞的风险,但未影响远期的疗效。

参 考 文 献

[1] 黄延焱.缺血性脑血管病及血压的调控[J].中华老年心脑血管

病杂志, 2012, 14(6): 670-672.

- [2] Dharmasaroja PA, Muengtawepong S. Outcomes of patients with large middle cerebral artery infarct treated with and without intravenous thrombolysis [J]. J Neurosci Rural Pract, 2016, 7(1): 36-39.
- [3] Carpenter CR, Keim SM, Milne WK, et al. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke beyond three hours [J]. Emerg Med, 2011, 40(1): 82-92.
- [4] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis [J]. Stroke, 2007, 38(3): 967-973.
- [5] Saqqur M, Molina CA, Salam A, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study [J]. Stroke, 2017, 38(1): 69-74.
- [6] Zinkstok S, Beenen L, Majoie CB, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke trial [J]. Stroke, 2014, 30(10): 80-82.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 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.
- [8] Seners P, Turc G, Tisserand M, et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis [J]. Stroke, 2014, 45(7): 2004-2009.

- [9] Sugiura S, Iwaisako K, Toyota S, et al. Simultaneous treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator and endovascular therapy for acute ischemic stroke within 3 hours of onset [J]. American Journal of Neuroradiology, 2008, 29(6): 1061-1066.
- [10] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson TA, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2018, 49(3): E46-E110.
- [11] Zinkstok SM, Beenen LF, Majoie CB, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke trial [J]. Stroke, 2014, 45(10): 3080-3082.
- [12] 王欢, 李玮, 刘承春, 等. 脑梗死静脉溶栓后 24 h 内选择性双联抗血小板治疗的安全性观察 [J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(10): 831-836.
- [13] Bohula E, Wiviott S, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT [J]. Circulation, 2017, 9(25): 69-74.

(2018-08-05 收稿)

(上接第 35 页)

块的有效生物学标志物, 以便预警颈部动脉粥样硬化的结局, 若及早干预血清 RBP 水平有可能预防高海拔地区的急性脑梗死的发生。

参 考 文 献

- [1] Misra S, Kumar A, Kumar P, et al. Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review [J]. Proteomics Clin Appl, 2017, 11: 9-10.
- [2] Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: environmental, sociodemographic, and behavioral cardiovascular risk factors [J]. FP Essent, 2014, 421: 16-20.
- [3] Lambadiari V, Kadioglou NP, Stasinou V, et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 121.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 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] Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Associations of coronary heart disease with common carotid artery near and far wall Intima-Media thickness: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(9): 1114-1121.
- [6] Dahl A, Lund C, Russell D. Atherosclerosis and cerebral infarction [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2007, 127(7): 892-896.
- [7] 徐东升, 王引明, 殷晓菁, 等. 缺血性脑血管病患者血清 RBP 水平与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(2): 115-118.

- [8] Li F, Xia K, Sheikh M, et al. Involvement of RBP4 in hyperinsulinism-induced vascular smooth muscle cell proliferation [J]. Endocrine, 2015, 48(2): 472-482.
- [9] Liu Y, Wang D, Li D, et al. Associations of retinol-binding protein 4 with oxidative stress, inflammatory markers, and metabolic syndrome in a middle-aged and elderly Chinese population [J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6(1): 25.
- [10] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. Nature, 2005, 436(749): 356-362.
- [11] Meisinger C, Ruckert IM, Rathmann W, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with prediabetes in adults from the general population: the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) F4 Study [J]. Diabetes Care, 2011, 24(7): 1648-1650.
- [12] Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects [J]. N Engl J Med, 2006, 354(24): 2552-2563.
- [13] Lain KY, Daftary AR, Ness RB, et al. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 69(3): 407-411.
- [14] Rodondi N. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during cis-13-retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study [J]. Ann Intern Med, 2002, 136(8): 582-589.
- [15] Rist PM, Jiménez MC, Tworoger SS, et al. Plasma Retinol-Binding protein 4 levels and the risk of ischemic stroke among women [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(1): 68-75.

(2018-05-02 收稿)