

阿替普酶溶栓治疗对急性脑梗死患者氧化应激相关因子水平和神经功能的影响

施学松

【摘要】 目的 分析阿替普酶溶栓治疗对急性脑梗死患者氧化应激相关因子水平和神经功能的影响。**方法** 选取本院 2016 年 5 月 - 2018 年 5 月收治的急性脑梗死患者 60 例,根据治疗方法不同分为对照组和观察组;对照组患者采用尿激酶溶栓治疗,观察组患者采用阿替普酶静脉溶栓治疗,分析 2 组患者治疗后的临床效果。**结果** 治疗前 2 组患者大脑中动脉血流动力学指标水平、NIHSS 评分比较无明显差异($P>0.05$);治疗 7 d 后观察组患者大脑中动脉收缩期峰值、舒张末期及平均流速高于对照组;治疗 14、28 d 后 NIHSS 评分低于对照组($P<0.05$)。治疗前 2 组患者 8-OHdG、MDA、Ang-Ⅱ、CD62p、GMP-140、TNF- α 水平比较无明显差异($P>0.05$);治疗 7 d 后观察组患者 8-OHdG、MDA、Ang-Ⅱ、CD62p、GMP-140、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率为 6.67%,对照组为 16.67%,2 组患者不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。**结论** 阿替普酶溶栓治疗可改善急性脑梗死患者的神经功能,其机制可能与降低氧化应激相关因子、Ang-Ⅱ、CD62p、GMP-140 水平有关。

【关键词】 阿替普酶 溶栓 急性脑梗死 神经功能 血流动力学

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)01-0039-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.009

The effects of thrombolytic therapy with acipppet on oxidative stress factor level and neurological function in patients with acute cerebral infarction Shi Xuesong. Department of Neurology, Xuyi People's Hospital, Jiangsu 211700

【Abstract】 Objective To analyze the effects of thrombolytic therapy with acipppet on oxidative stress factor level and neurological function in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Sixty patients with acute cerebral infarction admitted in our hospital from May 2016 to May 2018 were divided into control group and observation group according to different treatment methods. The patients in the control group were treated with aspirin orally, and the patients in the observation group were treated with intravenous thrombolytic therapy. **Results** There was no significant difference in NIHSS score between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment the systolic peak, end-diastolic and mean flow velocity of the middle cerebral artery in the observation group were faster than those in the control group ($P<0.05$). Before the treatment there was no significant difference in the levels of 8-OHdG, MDA, Ang-Ⅱ and CD62p, GMP-140, TNF- α between the two groups ($P>0.05$). After treatment the levels of 8-OHdG, MDA, Ang-Ⅱ and CD62p, GMP-140, TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The adverse reaction rate was 6.67 in the observation group and 16.67 in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** The neurologic function of patients with acute cerebral infarction could be improved after thrombolytic therapy with atropine, and the mechanism might be related to the reduction of the levels of oxidative stress factors, Ang-Ⅱ, CD62p, GMP-140.

【Key words】 Atepace Thrombolysis Acute cerebral infarction Neurological function Blood flow power

急性脑梗死是临床常见的脑血管疾病,是由于血液循环中的血栓形成而阻塞血管,导致该血管供

应的局部脑组织发生缺血、缺氧性损伤,进而引起神经功能缺损,如不及时治疗,致残率和病死率均较高^[1]。及时给予溶栓治疗可迅速开通阻塞的血管,恢复脑组织的血流灌注。尿激酶是临床常用的溶栓

药物,能激活体内纤溶酶原转为纤溶酶,从而水解纤维蛋白使新鲜形成的血栓溶解^[2]。

重组组织型纤溶酶原激活剂阿替普酶是第二代溶栓治疗药物,可通过特异性激活纤溶酶原,与赖氨酸残基、纤维蛋白结合,从而降解纤维蛋白原、凝血因子V、凝血因子Ⅷ等,产生强大的溶栓效果,恢复脑组织血流灌注,使部分神经元的活性恢复,进而降低急性脑梗死的致死率,改善患者的预后^[3]。本研究分析了阿替普酶溶栓治疗对急性脑梗死患者氧化应激相关因子及神经功能的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2016年5月-2018年5月收治的急性脑梗死患者60例,根据治疗方法不同分为对照组和观察组。对照组30例,男17例,女13例;年龄44~75岁,平均年龄(58.63±12.11)岁;平均NIHSS评分(17.55±2.02)分。观察组30例,男16例,女14例;年龄44~75岁,平均年龄(59.10±12.24)岁;平均NIHSS评分(17.49±2.00)分。纳入标准:(1)符合各类脑血管疾病诊断要点中的诊断标准^[4];(2)经CT或MRI检查证实;(3)首次发病;(4)发病至治疗时间3~30h;(5)生命体征稳定。排除标准:(1)3个月内有颅脑损伤史;(2)合并严重肝肾功能不全、血液系统严重性疾病者;(3)3周内存在出血史者;(4)精神疾病、恶性肿瘤者。2组性别、年龄、活检前平均NIHSS评分比较无明显差异($P>0.05$),具有均衡性。

1.2 治疗

所有患者均给予稳定血压、血糖、维持水电解质平衡、营养支持等常规治疗;对照组患者采用阿司匹林口服治疗,300 mg/d,顿服;3 d后减量至100 mg/d,顿服;将尿激酶4~6万U溶于20~40 mL生理盐水静脉推注;观察组患者采用阿替普酶静脉溶栓治疗,按照体重0.9 mg/kg计算阿替普酶给药剂量,首先将总剂量的10%静脉推注,在1 min内推完,剩余90%微量泵注,60 min内完成泵入;溶栓治疗

24 h后行头颅CT检查溶栓效果、有无出血,常规给予阿司匹林100 mg/d,顿服。

1.3 指标检测和不良反应观察

分别于治疗前、治疗7 d后进行经颅彩色多普勒超声检查,检测大脑中动脉收缩期峰值、舒张末期及平均流速;分别于治疗前、治疗7 d后抽取患者空腹静脉血,3000 r/min离心10 min,取上层血清采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测8-OHdG、MDA、Ang-Ⅱ、CD62p、GMP-140、TNF-α水平,检测仪器为美国伯腾公司ELX800多功能酶标仪,检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所,严格按照试剂盒说明书操作。记录治疗期间2组患者不良反应情况。

1.4 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分

治疗前、治疗14、28 d后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分对患者神经功能进行评价,其中正常(0~1分),轻度(2~4分),中度(5~15分),中-重度(16~20分),重度(21~42分)。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0对数据进行处理,计量指标采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前、治疗7 d后大脑中动脉血流动力指标水平变化

治疗前2组患者大脑中动脉血流动力指标水平比较无明显差异($P>0.05$);治疗7 d后观察组患者大脑中动脉收缩期峰值、舒张末期及平均流速高于对照组($P<0.05$)(表1)。

2.2 2组患者治疗前、治疗7 d后细胞因子水平变化

治疗前2组患者8-OHdG、MDA、Ang-Ⅱ、CD62p、GMP-140、TNF-α水平比较无明显差异($P>0.05$);治疗7 d后观察组患者8-OHdG、MDA、Ang-Ⅱ、CD62p、GMP-140、TNF-α水平低于对照组($P<0.05$)(表2)。

表1 2组患者治疗前、治疗7 d后大脑中动脉血流动力指标水平变化 ($\bar{x} \pm s$, cm/s)

组别	例数	收缩期峰值流速		舒张末期流速		平均流速	
		治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后
对照组	30	58.21±10.21	62.26±8.66	46.22±6.18	48.12±5.98	51.69±7.64	53.22±7.66
观察组	30	58.26±10.05	66.32±7.98*	46.08±6.22	51.88±6.10*	51.75±7.34	57.84±7.88*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 2 组患者治疗前、治疗 7 d 后细胞因子水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	8-OHdG($\mu\text{g/L}$)		MDA(nmol/L)		Ang-Ⅱ(ng/mL)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
对照组	30	586.63 \pm 101.21	326.58 \pm 48.22	15.21 \pm 2.32	7.98 \pm 1.05	158.65 \pm 15.75	79.65 \pm 8.67
观察组	30	594.21 \pm 95.68	245.21 \pm 35.63*	15.24 \pm 2.50	6.11 \pm 0.81*	162.30 \pm 14.49	55.32 \pm 6.45*

组别	例数	CD62p(pg/mL)		GMP-140(ng/mL)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
对照组	30	9.22 \pm 1.42	4.96 \pm 0.68	50.66 \pm 10.24	36.69 \pm 7.45	61.23 \pm 5.67	22.25 \pm 3.26
观察组	30	9.15 \pm 1.48	3.19 \pm 0.55*	51.02 \pm 10.12	27.54 \pm 6.46*	61.48 \pm 5.88	13.02 \pm 2.11*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.3 2 组患者治疗前、治疗 14、28 d 后 NIHSS 评分比较

治疗前 2 组患者 NIHSS 评分比较无明显差异($P>0.05$);治疗 14、28 d 后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组($P<0.05$)(表 3)。

表 3 2 组患者治疗前、治疗 14、28 d 后 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	NIHSS 评分		
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
对照组	30	17.55 \pm 2.02	11.23 \pm 2.01	7.25 \pm 1.49
观察组	30	17.49 \pm 2.00	8.59 \pm 1.54*	5.36 \pm 1.21*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.4 2 组患者不良反应情况

观察组患者不良反应发生率为 6.67%,对照组为 16.67%;两组患者不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)(表 4)。

表 4 2 组患者不良反应情况 [$n(\%)$]

组别	例数	出血	头疼	恶心	总计
对照组	30	1(3.33)	1(3.33)	3(10.00)	5(16.67)
观察组	30	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)

3 讨论

急性脑梗死是临床常见的脑血管危急重症,具有起病急骤、进展迅速等特点。近年来随着饮食、运动、情绪等生活模式的改变,急性脑梗死的发病率呈现逐年递增的趋势,其引起的致残和死亡不仅给患者及家庭造成巨大的身心痛苦,也给社会医疗资源造成沉重的负担^[5]。颅内动脉血栓栓塞所造成的脑组织缺血、缺氧是急性脑梗死发生、发展的主要病理基础,血栓形成导致局部脑组织血流中断、脑组织血供不足,进而导致脑组织软化、坏死^[6]。在治疗时间窗内尽早开通闭塞血管,恢复脑组织血供、建立有效的侧支循环是临床治疗的关键^[7]。

阿替普酶是一种重组组织型纤溶酶原激活剂,

可选择性促进纤溶酶原转化为纤溶酶,起到降解纤维蛋白、溶解血栓的效果^[8]。有研究采用阿替普酶进行早期溶栓治疗急性脑梗死,可及时重建脑组织缺血区域的血流灌注,使部分濒死的神经元恢复活性,有助于降低急性脑梗死引起的致残率和病死率^[9]。本研究采用阿替普酶治疗者治疗后的大脑中动脉收缩期峰值、舒张末期及平均流速高于采用尿激酶治疗者,而 NIHSS 评分低于采用尿激酶治疗者。这提示采用阿替普酶治疗急性脑梗死更有助于改善患者脑组织血流量和神经功能。这一结果与已有的临床研究结论一致^[10]。

炎症反应是急性脑梗死的重要病理改变之一,炎症细胞因子水平异常与动脉粥样斑块生成、沉积、破裂、脱落等过程均有关,并参与促进血栓形成、加重神经功能损伤^[11]。此外,脑缺血再灌注造成的二次损伤也会引起过度的应激性炎性反应。各种炎性介质会引起氧化应激反应,造成组织的氧化应激损伤^[12]。8-OHdG、MDA 是神经元、神经胶质细胞内核酸、脂质等发生过氧化反应的产物,其血清水平可灵敏地反映神经系统的过氧化损伤程度^[13]。Ang-Ⅱ是一种促血管收缩因子,对血管具有强烈的收缩作用,可引起脑动脉痉挛,影响脑组织供血,进一步加重急性脑梗死病情^[14]。CD62p、GMP-140 是血小板活化过程中的关键因子。CD62p 是血小板内的糖蛋白,在血小板活化时发生移位、脱落,是反映血小板活化程度的敏感标志物。GMP-140 可同时介导血管内皮损伤和血小板活化过程,是促进急性脑梗死病程进展的危险因子^[15]。TNF- α 是炎症反应的起始因子,可刺激促炎因子的合成和释放,不仅参与炎症反应的启动,还与神经细胞的炎性损伤直接相关^[16]。本研究采用阿替普酶治疗者治疗后的血清 8-OHdG、MDA、Ang-Ⅱ、CD62p、GMP-140、TNF- α 水平低于采用尿激酶治疗者。这提示采用阿替普酶治疗急性脑梗死更有助于减轻患者的氧化

应激损伤和炎性损伤。

本研究还发现,采用阿替普酶治疗者的不良反应发生率虽然在数值上低于采用尿激酶治疗者,但2组患者不良反应发生率比较无明显差异。这可能与本研究样本量较少有关,在今后的临床工作中应注意积累病例,采用大样本研究进一步探讨阿替普酶溶栓治疗的安全性。

综上所述,阿替普酶溶栓治疗可改善急性脑梗死患者的神经功能,其机制可能与降低氧化应激因子、Ang-Ⅱ、CD62p、GMP-140水平有关。

参 考 文 献

- [1] 梁茜茜,张庆,李莉,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(16):1446-1448,1467.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(26):379-381.
- [5] 鲍宇,李国忠.阿替普酶与尿激酶治疗急性脑梗死疗效的比较研究[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(7):633-635.
- [6] 胡晓,瞿浩,李世容,等.静脉溶栓联合亚低温治疗对急性脑梗死患者疗效及可能作用机制的研究[J].中国神经精神疾病杂志,2016,42(1):15-21.
- [7] 程超婵,潘君枝.阿替普酶治疗老年急性脑梗死的效果及对血清神经特异性烯醇化酶、S100 β 蛋白的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(11):2632-2634.
- [8] 吴运景,刘晓霞,韩丽雅,等.早期康复干预对急性脑梗死溶栓

患者运动功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2016,38(5):362-363.

- [9] 樊凌华,张琪,邱淑娟,等.年龄对阿替普酶治疗急性脑梗死短期预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):529-531.
- [10] 谢江文,吕国菊,郑珍婕,等.不同年龄对阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效和预后的影响[J].中国临床药理学杂志,2016,32(6):486-488.
- [11] 周坤元,李水彬,成钢卫,等.影响急性脑梗死静脉溶栓治疗预后的因素分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(8):997-999.
- [12] Atik I, Kozaci N, Beydilli I, et al. Investigation of oxidant and antioxidant levels in patients with acute stroke in the emergency service[J]. American Journal of Emergency Medicine, 2016, 34(12):2379-2383.
- [13] 李安民,陈合成,关文标,等.阿替普酶溶栓治疗对老年急性脑梗死患者神经功能、颅内血流动力学及生活质量的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(19):4786-4788.
- [14] 周琴,魏天星,余飞,等.阿替普酶溶栓治疗对脑梗死患者神经损伤及血清细胞因子的影响[J].海南医学院学报,2017,23(17):2438-2441.
- [15] Sabbaghziarani F, Mortezaee K, Akbari M, et al. Stimulation of neurotrophic factors and inhibition of proinflammatory cytokines by exogenous application of triiodothyronine in the rat model of ischemic stroke[J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(1):50-55.
- [16] 陈小晓,郑灿荣.阿替普酶对急性脑梗死患者血清 VEGF、Ang-Ⅱ的影响及溶栓效果观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(10):1146-1147.
- [17] Beard DJ, Logan CL, Mcleod DD, et al. Ischemic penumbra as a trigger for intracranial pressure rise - A potential cause for collateral failure and infarct progression? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(5):917-927.

(2018-07-18 收稿)

欢迎投稿 欢迎征订 欢迎垂询广告业务