

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.04.008

❖ 临床研究 ❖

不同剂量重组组织型纤溶酶原激活剂联合双抗治疗 轻型急性缺血性脑卒中的疗效

刘晓文¹, 高永超², 刘昌佳¹, 武新雨¹

(河北北方学院附属第二医院, 1. 神经内三科; 2. 神经内一科, 河北 张家口 075000)

【摘要】目的: 探讨不同剂量重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 联合双抗治疗轻型急性缺血性脑卒中 (AIS) 的疗效。**方法:** 选取 92 例轻型 AIS 患者为研究对象, 根据治疗方案不同分为 A 组 ($n=34$)、B 组 ($n=31$) 和 C 组 ($n=27$)。A 组患者采用双抗 (阿司匹林 + 氯吡格雷) 治疗; B 组和 C 组在 A 组的基础上分别联合标准剂量 rt-PA (0.9 mg/kg)、低剂量 rt-PA (0.6 mg/kg) 治疗, 各组患者疗程均为 30 d。比较各组患者治疗前后神经功能 [美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分]、凝血功能 [纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分促凝血酶原激酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)]、血液流变学指标 [全血高切黏度 (HSV)、全血低切黏度 (LSV) 及血浆黏度 (PSV)]、氧化应激指标 [超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 及丙二醛 (MDA) 水平]、炎症因子 [肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 及高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平] 及并发症发生情况。**结果:** 治疗后 24 h、7 d、30 d, B 组、C 组患者 NIHSS 评分均低于 A 组 ($P < 0.05$)。治疗后, B 组、C 组患者 PT、APTT、TT、SOD、CAT 水平均高于 A 组 ($P < 0.05$); LSV、PV、FIB、MDA、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均低于 A 组 ($P < 0.05$); 治疗后, B、C 两组患者上述指标均无统计学差异 ($P > 0.05$)。B 组患者并发症总发生率高于 A 组及 C 组 ($P < 0.05$)。**结论:** rt-PA 联合双抗治疗有利于促进 AIS 患者神经功能及凝血功能恢复, 降低氧化应激与炎症反应水平, 低剂量 rt-PA 疗效与标准剂量相近, 且有利于降低并发症发生风险。

【关键词】 不同剂量重组组织型纤溶酶原激活剂; 静脉溶栓; 阿司匹林; 氯吡格雷; 急性缺血性脑卒中

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A

Effect of different doses of recombinant tissue plasminogen activator combined with double antibody in the treatment of mild acute ischemic stroke

LIU Xiao-wen¹, GAO Yong-chao², LIU Chang-jia¹, WU Xin-yu¹

(1. Department of Neurology III; 2. Department of Neurology I, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical efficacy of different doses of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) combined with double antibody in the treatment of mild acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** 92 patients with mild AIS were selected as the study objects, and they were divided into three groups according to the treatment plan. Group A ($n=34$) received dual antibody therapy (aspirin + clopidogrel), group B ($n=31$) and group C ($n=27$) were combined with standard dose rt-PA (0.9mg/kg) and low dose rt-PA (0.6mg/kg) on the basis of group A, respectively. The treatment period for each group was 30 days. The neurological function [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score], blood coagulation function [fibrinogen (FIB), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin kinase time (APTT), thrombin time (TT)], hemorheological indicators [whole blood high shear viscosity (HSV), whole blood low shear viscosity (LSV), and plasma viscosity (PSV)], oxidative stress indicators [levels of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and malondialdehyde (MDA)], inflammatory factors [tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)] before and after treatment, and the incidence of complications were compared between the groups. **Results:** NIHSS scores in group B and C were lower than those in group A at 24 h, 7 d and 30 d after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PT, APTT, TT, SOD, and CAT in group B and C were higher than those in group A ($P < 0.05$), and the levels of LSV, PV, FIB, MDA, TNF- α , IL-6, and hs-CRP were lower than those in group A ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the above indexes between group B and group C after treatment ($P > 0.05$). The total incidence of complications in group B was higher than that in groups A and C ($P < 0.05$). **Conclusion:** rt-PA combined with double antibody therapy can promote the recovery of nerve function and coagulation function in AIS patients, and reduce the levels of oxidative stress and in-

基金项目: 河北省医学科学研究项目 (20200497)

作者简介: 刘晓文 (1984 -), 女, 主治医师。E-mail: BAJB15000@163.com

flammation. The efficacy of low dose rt-PA is similar to that of standard dose, and it is beneficial to reduce the risk of complications.

【Key words】 Different doses of recombinant tissue plasminogen activator; Intravenous thrombolysis; Aspirin; Clopidogrel; Acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 指由于脑动脉的闭塞导致的脑组织缺血缺氧和代谢紊乱引起的神经功能障碍, 为全球最常见的神经系统疾病之一。目前, 抗血小板聚集是 AIS 的主要治疗手段, 阿司匹林是临床常用药物, 可通过阻断血栓素生成, 抑制血小板的黏附和聚集, 减少血栓形成, 从而降低患者再发卒中的风险^[1]; 氯吡格雷属于抗血小板药物之一, 可以抑制腺苷二磷酸诱导的血小板聚集, 减少血栓形成的概率, 且患者出血风险相对较低^[2]。AIS 的临床治疗常采用阿司匹林和氯吡格雷联合抗凝 (简称双抗) 以保证疗效。近年来, 研究^[3]发现, 在双抗治疗的基础上结合溶栓治疗有利于提升 AIS 治疗效果、降低死亡及致残风险。重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 可通过激活纤溶酶原转化为纤溶酶, 继而发挥溶解血栓的作用, 但目前 rt-PA 用于 AIS 治疗的给药剂量仍存在一定争议^[4-5]。本研究旨在探讨不同剂量 rt-PA 联合双抗治疗轻型 AIS 的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月至 2021 年 2 月河北北方学院附属第二医院收治的 92 例轻型 AIS 患者为研究对象, 根据治疗方案不同将患者分为 A 组 ($n=34$)、B 组 ($n=31$) 和 C 组 ($n=27$)。本研究经院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。各组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中 AIS 诊断标准^[6]; (2) 年龄 18~80 岁; (3) 初次发病, 且症状出现至就诊时间 ≤ 6 h; (4) 近半年未应用过抗凝药物; (5) 经影像学检查无脑出血; (6) 临床资料完整。排除标准: (1) 3 个月内接受过外科手术者; (2) 凝血功能障碍者; (3) 严重心、肺、肝、肾功能障碍者; (4) 脑创伤史患者; (5) 合并恶性肿瘤者; (6) 氯吡格雷或阿司匹林禁忌者; (7) 消化道出血者。

表 1 各组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m^2)	病程 (h)	高血压	高血脂	糖尿病
A 组 ($n=34$)	69.18 \pm 7.65	22.51 \pm 2.56	2.42 \pm 1.00	26 (76.47)	10 (29.41)	7 (20.59)
B 组 ($n=31$)	68.48 \pm 6.04	22.09 \pm 2.29	2.30 \pm 1.10	24 (77.42)	9 (29.03)	6 (19.35)
C 组 ($n=27$)	68.59 \pm 6.25	23.00 \pm 2.65	2.02 \pm 1.09	22 (81.48)	9 (33.33)	4 (14.81)
F/χ^2 值	0.099	0.959	1.073	0.242	0.153	0.357
P 值	0.906	0.387	0.346	1.246	1.392	1.101

1.2 方法

A 组患者给予双抗治疗: 阿司匹林肠溶片口服, 100 mg/d, 睡前 1 h 内服用; 硫酸氢氯吡格雷片口服, 75 mg/d, 早餐后 1 h 内服用。B 组患者给予标准剂量 rt-PA 治疗: 0.9 mg/kg, 总剂量的 10% 静脉推注, 剩余 90% 静脉滴注 1 h。C 组患者给予小剂量 rt-PA 治疗: 0.6 mg/kg, 总剂量的 10% 静脉推注, 剩余 90% 静脉滴注 1 h。B、C 两组患者均于溶栓 24 h 后口服阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片 (同 A 组) 治疗。各组疗程均为 30 d。

1.3 观察指标

(1) 神经功能: 于患者治疗前、治疗后 24 h、7 d、30 d 采用 NIHSS 评分评估, 分数越高表示患者神经功能越差。(2) 凝血功能: 于患者治疗前及治疗后 30 d 采用 CA-500 全自动血液分析仪测定纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分促凝血酶原

激酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)。(3) 血液流变学指标: 于患者治疗前及治疗后 30 d 采用 LBY-N6C 型全自动血流变仪测定全血高切黏度 (HSV)、全血低切黏度 (LSV) 以及血浆黏度 (PSV)。(4) 氧化应激指标: 于患者治疗前及治疗后 30 d 采用分光光度法测定超氧化物歧化酶 (SOD); 紫外分光光度法测定过氧化氢酶 (CAT); TBA 荧光法测定丙二醛 (MDA)。(5) 炎症指标: 于患者治疗前及治疗后 30 d 采用酶联免疫吸附测定法检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 以及高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)。(6) 并发症发生情况: 包括治疗期间颅内出血、脑水肿、肠系膜栓塞、消化道出血、牙龈出血等发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表

示,多组间比较使用单因素方差分析,多个均数两两比较行 LSD-*t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验;计数资料以 [*n*(%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者神经功能比较

治疗前,各组患者 NIHSS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 24 h、7 d、30 d,各组患者 NIHSS 评分均降低($P < 0.05$),且 B 组和 C 组均低于 A 组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 各组患者凝血功能比较

治疗前,各组患者 FIB、PT、APTT、TT 比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,各组患者 PT、APTT、TT 均升高($P < 0.05$),且 B 组和 C 组高于 A 组($P < 0.05$);FIB 均降低($P < 0.05$),且 B 组和 C 组低于 A 组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组患者神经功能比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 7 d	治疗后 30 d
A 组(<i>n</i> =34)	4.32 ± 0.82	3.24 ± 0.60 *	2.70 ± 0.51 *	2.34 ± 0.40 *
B 组(<i>n</i> =31)	4.45 ± 0.71	2.56 ± 0.44 *#	2.23 ± 0.36 *#	2.03 ± 0.38 *#
C 组(<i>n</i> =27)	4.15 ± 0.68	2.61 ± 0.48 *#	2.31 ± 0.33 *	2.09 ± 0.35 *#
<i>F</i> 值	0.043	5.774	4.772	5.712
<i>P</i> 值	0.958	0.004	0.011	0.005

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与 A 组相比。

表 3 各组患者凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FIB(g/L)		PT(s)		APTT(s)		TT(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组(<i>n</i> =34)	4.76 ± 0.67	3.59 ± 0.66 *	10.79 ± 1.22	11.97 ± 1.18 *	29.28 ± 2.41	31.89 ± 2.50 *	10.69 ± 1.47	11.44 ± 1.47 *
B 组(<i>n</i> =31)	4.95 ± 0.68	3.03 ± 0.78 *#	11.02 ± 1.30	13.43 ± 1.42 *#	29.22 ± 2.17	33.85 ± 1.94 *#	10.47 ± 1.40	12.32 ± 1.58 *#
C 组(<i>n</i> =27)	4.96 ± 0.73	3.16 ± 0.76 *#	11.19 ± 1.12	13.28 ± 1.15 *#	28.88 ± 2.37	33.67 ± 2.31 *#	10.34 ± 1.54	12.28 ± 1.65 *#
<i>F</i> 值	0.872	5.346	0.814	13.218	0.247	7.378	0.429	3.266
<i>P</i> 值	0.422	0.006	0.447	<0.001	0.781	0.001	0.652	0.043

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与 A 组相比。

2.3 各组患者血液流变学指标比较

治疗前,各组患者血清 HSV、LSV、PV 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,各组患者血清

HSV、LSV、PV 水平均降低($P < 0.05$),且 B 组和 C 组低于 A 组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 各组患者血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$,mPa·s)

组别	HSV		LSV		PV	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组(<i>n</i> =34)	5.86 ± 0.50	4.80 ± 0.53 *	14.12 ± 1.27	10.13 ± 1.57 *	2.11 ± 0.33	1.65 ± 0.31 *
B 组(<i>n</i> =31)	5.96 ± 0.48	4.27 ± 0.49 *#	14.49 ± 1.42	8.62 ± 1.57 *#	2.20 ± 0.35	1.44 ± 0.36 *#
C 组(<i>n</i> =27)	5.95 ± 0.53	4.24 ± 0.54 *#	14.58 ± 1.37	8.68 ± 1.55 *#	2.09 ± 0.28	1.64 ± 0.28 *#
<i>F</i> 值	0.418	11.922	1.045	9.631	1.003	4.339
<i>P</i> 值	0.660	<0.001	0.356	<0.001	0.371	0.016

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与 A 组相比。

2.4 各组患者氧化应激指标比较

治疗前,各组患者 SOD、CAT、MDA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,血清 SOD、CAT 水

平均升高($P < 0.05$),且 B 组和 C 组高于 A 组($P < 0.05$);血清 MDA 水平均降低($P < 0.05$),且 B 组和 C 组低于 A 组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 各组患者氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(kU/L)		CAT(U/mL)		MDA(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组(<i>n</i> =34)	82.89 ± 5.19	96.85 ± 4.67 *	57.06 ± 4.51	64.23 ± 4.51 *	15.08 ± 2.35 *	9.33 ± 2.57 *
B 组(<i>n</i> =31)	83.09 ± 5.19	107.12 ± 5.12 *#	57.21 ± 4.38	67.17 ± 4.38 *#	14.95 ± 2.39	7.24 ± 2.19 *#
C 组(<i>n</i> =27)	83.27 ± 4.55	105.41 ± 4.57 *#	57.60 ± 5.01	68.59 ± 5.51 *#	15.35 ± 2.85	7.39 ± 2.74 *#
<i>F</i> 值	0.043	42.745	0.103	6.724	0.194	7.029
<i>P</i> 值	0.958	<0.001	0.902	0.002	0.824	0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与 A 组相比。

2.5 各组患者炎症因子水平比较

治疗前,各组患者 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,各组患者血

清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均降低($P < 0.05$),且 B 组和 C 组低于 A 组($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 各组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组(n=34)	55.28 \pm 5.40	37.44 \pm 5.38 *	39.43 \pm 4.78	32.26 \pm 5.43 *	13.31 \pm 1.93	9.40 \pm 2.09 *
B 组(n=31)	55.54 \pm 5.78	32.15 \pm 5.80 **	40.13 \pm 5.32	26.98 \pm 5.45 **	13.75 \pm 2.17	6.91 \pm 1.79 **
C 组(n=27)	54.79 \pm 6.43	32.28 \pm 5.62 **	41.15 \pm 5.19	29.94 \pm 6.04 **	13.22 \pm 1.83	7.74 \pm 2.08 **
F 值	0.121	9.388	0.860	7.154	0.612	13.172
P 值	0.887	<0.001	0.427	0.001	0.545	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与 A 组相比。

2.6 各组患者并发症发生情况比较

治疗期间,B 组患者并发症总发生率高于 A 组和 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 各组患者并发症发生情况比较[n(%)]

组别	颅内出血	脑水肿	肠系膜栓塞	消化道出血	牙龈出血	合计
A 组(n=34)	1(2.94)	1(2.94)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.88) *
B 组(n=31)	2(6.45)	1(3.23)	1(3.23)	1(3.23)	2(6.45)	7(22.58)
C 组(n=27)	1(3.70)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.70)	2(7.41) *

* $P < 0.05$,与 B 组比较。

3 讨论

随着我国人口老龄化的加剧,AIS 发生率逐年增高。溶栓治疗可抑制或逆转脑组织的缺血坏死,促进闭塞血管的再通和局部脑组织的血供恢复。机械取栓是最佳溶栓方案,但对相关设备及技术要求较高,且治疗费用昂贵,因此静脉溶栓的临床适用性更广^[7]。rt-PA 属第二代溶栓药物,虽能改善阻塞、溶解血栓、促进神经功能恢复,但有出血风险,需慎重评估其应用剂量。我国及欧美国家以 0.9 mg/kg 为 rt-PA 标准剂量,日本以 0.6 mg/kg 为标准剂量^[8],而亚洲 AIS 患者常伴随小血管病。近年相关研究^[9]发现,采用低剂量(0.6 mg/kg)的 rt-PA 治疗,颅内出血风险更低。

本研究中,治疗后 B 和 C 组患者 NIHSS 评分均低于 A 组($P < 0.05$),提示 rt-PA 联合双抗治疗有利于进一步改善患者神经功能,原因可能为 rt-PA 起效快,可及时增加血流再灌注,改善栓塞灶血液供给,降低氧自由基和炎症反应对神经组织细胞的损伤,神经损伤症状得以缓解,从而加速患者神经功能的恢复。Zhang 等^[10]对 AIS 患者进行分组对比研究,发现 rt-PA 静脉溶栓组 NIHSS 评分、凝血功能均优于双抗组。B 组和 C 组治疗后血清 HSV、LSV、

PV、FIB 水平均低于 A 组($P < 0.05$),PT、APTT、TT 均高于 A 组($P < 0.05$),提示 rt-PA 联合双抗治疗有利于改善患者凝血功能及血流情况,可能是 rt-PA 为纤维蛋白特异性较强的溶栓制剂,可发挥溶栓抗凝功能、降低血液黏稠度。李威娜^[11]以 AIS 患者为研究对象,发现给予 rt-PA 静脉溶栓治疗可有效改善患者凝血功能。哈玲梅等^[12]的研究指出,以疏通注射液联合 rt-PA 治疗后,AIS 患者神经功能、生活能力、血液流变学指标均呈现明显改善,说明联合使用疏通和 rt-PA 对 AIS 患者产生了积极的治疗效果。B 组和 C 两组治疗后 SOD、CAT 水平均高于 A 组($P < 0.05$),MDA、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均低于 A 组($P < 0.05$),提示 rt-PA 联合双抗治疗可有效降低机体氧化应激水平及炎症反应,原因可能是 rt-PA 静脉溶栓治疗可促使血管再通,促进大脑损伤血管恢复,缩小梗死面积,减轻缺血缺氧所致的神经损伤,缓解氧化应激及炎症反应。施学松^[13]以急性脑梗死患者为研究对象,发现经 rt-PA 溶栓治疗后,患者炎症因子及氧化应激水平下降。此外,本研究还发现,B 组和 C 患者治疗后上述指标差异无均统计学意义($P > 0.05$),提示低剂量的 rt-PA 治疗效果与标准剂量相似。B 组患者并发症总发生率高于 A 组和 C 组,提示低剂量的 rt-PA 有利于降低并发症发生风险。Luo 等^[14]采用 4 种剂量单独静脉注射 rt-PA 治疗 AIS,提出 0.8 ~ 0.9 mg/kg 组颅内出血发生率高于其他组。

综上,rt-PA 联合双抗治疗有利于促进 AIS 患者神经功能及凝血功能恢复,降低氧化应激及炎症反应水平,低剂量 rt-PA 疗效与标准剂量相近,且有利于降低并发症发生风险。

(下转第 475 页)