

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.007

❖ 临床研究 ❖

阿替普酶静脉溶栓联合硝苯地平缓释片对急性缺血性脑卒中患者血压控制及神经功能的影响

何良军, 李宇, 胡选青

(滁州市第一人民医院神经内科一病区, 安徽 滁州 239000)

【摘要】目的: 探讨阿替普酶静脉溶栓联合硝苯地平缓释片治疗对急性缺血性脑卒中(AIS)患者血压控制及神经功能的影响。**方法:** 选取 104 例 AIS 患者为研究对象, 按照治疗方式不同分为对照组和联合组, 每组各 52 例。对照组患者给予阿替普酶静脉溶栓治疗; 观察组患者给予阿替普酶静脉溶栓联合硝苯地平缓释片治疗, 疗程均为 3 个月。比较两组患者血压变化、神经功能[神经功能缺损(NIHSS)评分]、日常功能恢复情况[巴氏日常生活活动力量表(Barthel)指数评分、改良 Rankin 量表(mRS)评分]及不良反应发生情况。**结果:** 治疗前及治疗后 1 h, 两组患者血压比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 6、24 h 及 7 d, 联合组患者收缩压和舒张压均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后 7 d, 两组患者 NIHSS 评分均降低($P < 0.05$), 且联合组低于对照组($P < 0.05$)。治疗后 24 h 及 3 个月, 两组患者 Barthel 指数评分均升高($P < 0.05$), 且联合组各时间点均高于对照组($P < 0.05$); mRS 评分均降低($P < 0.05$), 且联合组各时间点均低于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义(28.85% vs. 25.00%, $P > 0.05$)。**结论:** 阿替普酶静脉溶栓联合硝苯地平缓释片治疗 AIS 患者可改善血压控制能力及神经功能, 且有较好的安全性。

【关键词】 阿替普酶静脉溶栓; 硝苯地平缓释片; 血压控制; 神经功能; 急性缺血性脑卒中

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A

Effects of alteplase intravenous thrombolysis combined with nifedipine sustained-release tablets on blood pressure control and neurological function in patients with acute ischemic stroke

HE Liang-jun, LI Yu, HU Xuan-qing

(Department of Neurology I, the First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou 239000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of alteplase intravenous thrombolysis combined with nifedipine sustained-release tablets on blood pressure control and neurological function in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** 104 AIS patients were selected as the research subjects, and they were divided into control group ($n = 52$) and combined group ($n = 52$) according to different intervention methods. The control group was treated with alteplase intravenous thrombolysis alone, and the observation group was treated with alteplase intravenous thrombolysis combined with nifedipine sustained-release tablets, the time of treatment were 3 months in both groups. The blood pressure changes, neurological deficit score (NIHSS), Barthel index, modified Rankin scale (mRS) score and incidence of adverse events were recorded and analyzed in the two groups. **Results:** There was no significant difference in blood pressure changes between the two groups before treatment and 1 h after treatment ($P > 0.05$), the systolic blood pressure and diastolic blood pressure of the combination group at 6 h after treatment, 24 h after treatment, and 7 days after treatment were lower than those in the control group ($P < 0.05$). 7 days after treatment, the NIHSS scores in both groups were lower than before treatment ($P < 0.05$), and even lower in the combination group ($P < 0.05$). 24 hours after treatment and 3 months after treatment, the Barthel index in both groups was higher than before treatment ($P < 0.05$), and the combined group was higher than the control group at all time points ($P < 0.05$). The score of mRS was lower than before treatment ($P < 0.05$), and the mRS score was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 28.85%, and that in the control group was 25.00%, there was no significant difference between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Alteplase intravenous thrombolysis combined with nifedipine sustained-release tablets can improve blood pressure control and neurological function in patients with acute ischemic stroke, and has good safety.

【Key words】 Intravenous thrombolysis with alteplase; Nifedipine extended-release tablets; Blood pressure control; Neurological

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(2008085QH387)

作者简介: 何良军(1984-), 男, 主治医师。E-mail: 15855021520@163.com

function; Acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是导致长期残疾和死亡的重要原因,主要特征是脑部血流突然中断,导致神经细胞缺氧和坏死,具有较高的发病率和致残率,对社会和家庭造成严重负担^[1]。尽早恢复脑部血液供应和减轻脑损伤是 AIS 治疗的关键。高血压是脑卒中的主要危险因素之一,急性期血压异常可能导致严重并发症,如过高的血压可能引发脑出血或再灌注损伤,而过低的血压则可能造成脑组织灌注不足,加重缺血^[2]。因此血压控制是 AIS 治疗中的重要环节,也是急性期管理中的一个重要目标。既往研究^[3]发现,阿替普酶可有效恢复脑部血流,但使用过程中存在出血风险,且对血压管理的要求较高。另外,硝苯地平缓释片通过抑制钙离子进入血管平滑肌细胞,导致血管扩张,从而降低血压。硝苯地平在 AIS 患者中能有效控制血压,但对神经功能恢复的影响尚未充分评估^[4]。在国内,硝苯地平虽然作为高血压治疗药物被广泛使用,但与溶栓疗法联合治疗 AIS 的研究较少。本研究旨在探讨阿替普酶静脉溶栓联合硝苯地平缓释片治疗对 AIS 患者血压控制及神经功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2024 年 1 月滁州市第一人民医院收治的 104 例 AIS 患者为研究对象,按照治疗方式不同分为对照组和联合组,每组各 52 例。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者或其家属知情同意。两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)患者符合急性缺血性脑卒中诊断标准^[5];(2)发病时间 < 4.5 h 并接受溶栓治疗;(3)年龄为 18 ~ 75 岁;(4)血压为 $< 180/110$ mmHg;。排除标准:(1)对阿替普酶或硝苯地平有过敏史的患者;(2)既往有严重心脏病史(如心肌梗死、严重心律失常等);(3)有活动性出血或凝血功能障碍的患者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)其他可能影响研究结果的严重疾病(如恶性肿瘤、严重感染等)。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	男/女	年龄(岁)	高血压史	糖尿病史	NIHSS 评分(分)
对照组($n=52$)	28(53.85)/24(46.15)	65.50 ± 10.30	30(57.69)	15(28.85)	15.45 ± 4.45
联合组($n=52$)	25(48.08)/27(51.92)	66.63 ± 10.98	29(55.77)	16(30.77)	14.85 ± 3.91
t 值	0.356	0.563	0.473	0.456	0.734
P 值	0.645	0.345	0.534	0.588	0.254

1.2 方法

对照组患者给予阿替普酶静脉溶栓治疗,按 0.9 mg/kg 的剂量给药,总量不超过 90 mg。10% 剂量在 1 min 内静脉推注,剩余部分在 1 h 内静脉滴注。联合组患者对照组基础上口服硝苯地平缓释片,初始剂量为 30 mg,1 次/d。根据患者血压情况,调整剂量至最大不超过 60 mg/d,治疗时间持续至患者血压稳定为止。疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标

(1)血压:包括治疗前、治疗后 1、6、24 h 及 7 d 的收缩压和舒张压。(2)神经功能:治疗前及治疗后 24 h、7 d 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[6]评分评估。包含了意识水平等 13 个条目,NIHSS 评分 0 ~ 42 分,其中 0 分为无症状,分值越高,神经功能缺损越严重。(3)日常功能:治疗前及治疗后 7 d、3 个月分别采用巴氏日常生活活动能力量表(Barthel)指数评分^[7]及改良 Rankin 量表(mRS)^[8]评分评估。其中 Barthel 指数总分 100 分,包括日常生活中的进食、洗澡等 10 项基本活动,得分越高表示患者生活中越独立;mRS 评分 0 ~ 6 分,总共分为 7 个等级,评分越高,表示残障程度越重,日常生活能力越差。(4)不良反应发生情况:包括出血、过敏反应、血压波动等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 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,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 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 两组患者血压比较

治疗前及治疗后 1 h,两组患者收缩压和舒张压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 6 h、24 h 及 7 d,联合组患者收缩压和舒张压均低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血压比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

组别	治疗前	治疗后 1 h	治疗后 6 h	治疗后 24 h	治疗后 7 d
对照组($n=52$)					
收缩压	155.25 ± 15.74	148.87 ± 14.36	146.32 ± 13.51	140.08 ± 12.15	138.43 ± 11.12
舒张压	95.56 ± 10.34	90.46 ± 9.27	88.47 ± 8.43	86.43 ± 8.76	84.23 ± 7.20
联合组($n=52$)					
收缩压	156.34 ± 16.82	145.43 ± 13.21	140.34 ± 12.65*	134.43 ± 10.54*	130.18 ± 10.45*
舒张压	94.35 ± 11.28	88.36 ± 9.64	84.56 ± 8.11*	82.45 ± 7.24*	80.31 ± 6.56*

* $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 两组患者神经功能比较

治疗前及治疗后 24 h, 两组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 7 d, 两组患者 NIHSS 评分均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且联合组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者日常功能比较

治疗前, 两组患者 Barthel 指数及 mRS 评分, 无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后 24 h 及 3 个月, 两组患者 Barthel 指数评分均逐渐升高 ($P < 0.05$), 且联合组各时间点均高于对照组 ($P < 0.05$); mRS 评

分均逐渐降低 ($P < 0.05$), 且联合组各时间点均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者神经功能比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	NIHSS 评分		
	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 7 d
对照组 ($n = 52$)	12.36 ± 3.82	10.41 ± 1.25	9.34 ± 1.34*
联合组 ($n = 52$)	13.99 ± 3.31	9.08 ± 2.51	6.32 ± 1.45*
t 值	0.887	1.700	6.347
P 值	0.378	0.986	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组患者日常功能比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	Barthel 指数评分			mRS 评分		
	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 3 个月
对照组 ($n = 52$)	30.56 ± 10.45	50.14 ± 12.16*	70.32 ± 15.20**	4.63 ± 1.06	3.87 ± 1.41*	2.77 ± 1.08**
联合组 ($n = 52$)	32.66 ± 11.25	60.54 ± 13.34*	80.41 ± 16.27**	4.21 ± 1.08	2.65 ± 1.10*	1.23 ± 1.34**
t 值	0.986	5.098	5.345	0.634	4.919	5.876
P 值	0.326	0.001	<0.001	0.578	0.003	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; # $P < 0.05$, 与同组治疗后 24 h 比较。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.718, P = 0.352$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [n (%)]

组别	出血事件	血压波动	头痛	合计
对照组 ($n = 52$)	4 (7.69)	2 (3.84)	7 (13.46)	13 (25.00)
联合组 ($n = 52$)	5 (9.61)	2 (3.84)	8 (15.38)	15 (28.85)

3 讨论

AIS 由脑血管阻塞所引起, 可导致脑组织缺血缺氧和神经功能障碍^[9]。阿替普酶作为一种溶栓药物, 能有效恢复脑血流, 但单独使用可能导致高血压和神经功能恢复不佳^[10]。高血压在 AIS 患者中常见, 可增加出血风险^[11]。硝苯地平通过扩张血管降低血压, 被认为可能与阿替普酶联合使用, 发挥协同作用, 改善治疗效果。

本研究结果表明, 治疗后 6、24 h 和 7 d, 联合组患者血压改善均优于对照组 ($P < 0.05$), 表明硝苯地平缓释片在急性期能够有效降低血压, 从而减轻高血压对脑血管的进一步损伤, 有助于改善患者的预后。治疗后 1 h, 联合组血压与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可能是由于硝苯地平缓释片的缓释特性, 药效发挥需要一定时间。阿替普酶能够特异性地作用于新鲜血栓, 提高纤溶酶活性, 迅速溶解血栓, 恢复脑血流, 减少脑组织的缺血和坏

死^[12]。而硝苯地平作为钙通道阻滞剂, 常通过减少钙离子进入血管平滑肌细胞而实现其疗效, 导致血管扩张, 从而降低外周阻力, 减少心脏负荷, 显著降低血压^[13]。本研究中, 治疗后 7 d, 联合组神经功能情况改善优于对照组 ($P < 0.05$), 说明联合治疗在急性期能更有效地改善神经功能缺损, 可能与硝苯地平通过降低血压, 减少脑血管阻力, 改善脑血流量有关。阿替普酶溶栓能够迅速恢复缺血区域的血流供应, 减少脑细胞的缺血坏死, 从而促进神经功能恢复。硝苯地平通过降低血压, 改善脑血流, 进一步保护脑组织, 促进神经功能的恢复^[14]。有研究^[15]发现, 硝苯地平在降压治疗中效果明显, 且在 AIS 患者中能更有效地控制血压。此外, 联合治疗组在日常生活能力和功能残障程度方面均优于对照组 ($P < 0.05$), 且这种优势在治疗后 3 个月仍然存在, 表明联合治疗在长期预后方面具有一定优势。两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明阿替普酶联合硝苯地平缓释片治疗在增加疗效的同时, 不会增加不良反应发生风险。

综上, 阿替普酶静脉溶栓联合硝苯地平缓释片治疗 AIS 患者可改善血压控制及神经功能, 且有较好的安全性。

参考文献

- [1] 王嘉钰, 刘蕾, 吴薇, 等. 急性缺血性脑卒中患者卒中相关感染风险预测模型构建与验证 [J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21 (9): 837 - 843.

- [2] 文丽,朱平辉,何院娟,等.急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后血压变化对预后的影响[J].中国医药导报,2024,21(8):99-102,122.
- [3] 朱洲,邵森.抗凝患者缺血性脑卒中急性期阿替普酶静脉溶栓安全性研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2023,40(1):94-96.
- [4] Kalar I, Xu H, Secnik J, et al. Calcium channel blockers, survival and ischaemic stroke in patients with dementia: a Swedish registry study[J]. Journal of Internal Medicine, 2021, 289(4):508-522.
- [5] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2019, 50(12):e344-e418.
- [6] 李宏建.通过在紧急医疗服务中引入美国国立卫生研究院卒中量表提高急性卒中治疗效率[J].国际脑血管病杂志,2022,30(9):677.
- [7] 陈师铭.CT血管成像及MRI对急性缺血性脑卒中患者责任血管狭窄的评估价值[J].川北医学院学报,2024,39(2):261-264.
- [8] 赵若男,宋瑞,何丽云,等.中医综合康复方案治疗中风后关节活动障碍前瞻性队列研究[J].中医杂志,2022,63(21):2060-2065.
- [9] Aulia TN, Djufri D, Gatam L, et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS): role of genetic and environmental factors[J]. Narra J, 2023, 3(3):e217.
- [10] Wang Y, Li S, Pan Y, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multi-centre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2023, 401(10377):645-654.
- [11] Zhu Y, Wu M, Wang H, et al. Daily blood pressure variability in relation to neurological functional outcomes after acute ischemic stroke[J]. Frontiers in Neurology, 2022, 13:958166.
- [12] 赵小辉,卢双动,陈杰,等.重组人尿激酶原与阿替普酶溶栓治疗急性ST段抬高型心肌梗死的作用评价[J].中南医学科学杂志,2021,49(1):72-77.
- [13] 董大军,刘欣.口服硝苯地平与静脉注射拉贝洛尔治疗妊娠期急性高血压的疗效比较[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(10):1370-1374.
- [14] 刘影,孙英,郝春霞,等.硝苯地平联合甘露醇治疗对高血压脑出血患者神经功能、血流动力学及预后评分的影响[J].实用医院临床杂志,2022,19(5):32-35.
- [15] 杨舒坪.阿利沙坦酯联合硝苯地平缓释片治疗高血压的临床效果及安全性[J].临床合理用药杂志,2022,15(16):51-54.
- (收稿日期:2024-06-19 修回日期:2024-08-24)

(上接第1611页)

- [5] Pitt K, Mochida Y, Senoo M. Greener grass: the modern history of epithelial stem cell innovation[J]. Life, 2023, 13(3):688.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].中国急救医学,2018,38(9):741-756.
- [7] 刘婷.小剂量氢化可的松和去甲肾上腺素联合治疗脓毒症休克的效果及对患者生化指标的影响[J].中国处方药,2020,18(9):116-118.
- [8] 熊丽荣,忻刚,姜冀.大剂量维生素C对脓毒性休克患者升压药需求的影响[J].现代实用医学,2020,32(11):1375-1377.
- [9] Shahnoor H, Divi R, Addi Palle LR, et al. The effects of restrictive fluid resuscitation on the clinical outcomes in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. Cureus, 2023, 15(9):e45620.
- [10] Reisinger AC, Posch F, Hackl G, et al. Branched-chain amino acids can predict mortality in ICU sepsis patients[J]. Nutrients, 2021, 13(9):3106.
- [11] Tang ZQ, Zhao DP, Dong AJ, et al. Blood purification for treatment of non-liquefied multiple liver abscesses and improvement of T-cell function: a case report[J]. World Journal of Clinical Cases, 2023, 11(27):6515-6522.
- [12] 孙玉景,吴建华,任建国,等.糖皮质激素在脓毒症治疗中研究进展[J].中国老年学杂志,2022,42(17):4365-4369.
- [13] 刘琼,王金荣,崔朝勃.氢化可的松、维生素C和维生素B1联合治疗脓毒症研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(5):366-371.
- [14] Ilias I, Vassiliou AG, Keskinidou C, et al. Changes in cortisol secretion and corticosteroid receptors in COVID-19 and non COVID-19 critically ill patients with sepsis/septic shock and scope for treatment[J]. Biomedicines, 2023, 11(7):1801.
- [15] 亢志琴,黄静,杨美霞.脓毒症合并急性肾损伤患者炎症因子、血流动力学变化与肾功能转归的关系[J].川北医学院学报,2023,38(11):1492-1495,1521.
- [16] Trung NT, Lien TT, Sang VV, et al. Circulating miR-147b as a diagnostic marker for patients with bacterial sepsis and septic shock[J]. PLoS One, 2021, 16(12):e0261228.
- [17] 冯杭威,林兴盛,庄颖峰,等.甲泼尼龙联合去甲肾上腺素治疗脓毒症休克的临床效果研究[J].基层医学论坛,2020,24(13):1857-1858.
- [18] 刘金涛,赵竹青,王绍红.碳青霉烯类抗生素联合甲泼尼龙对老年脓毒性休克患者肠功能及微循环的影响[J].中国老年学杂志,2024,44(8):1875-1878.
- [19] 林怀德,周稳兰,朱蔚岗.糖皮质激素治疗对感染性休克患者免疫炎症状态及预后的影响[J].临床与病理杂志,2021,41(11):2543-2549.
- (收稿日期:2024-06-11 修回日期:2024-08-22)