

重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者的疗效

周慧杰,刘丽,董志军

摘要 目的:探讨重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者的临床疗效及预后。方法:采取回顾性分析,选取接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者57例为观察组,同期进行静脉溶栓治疗的不合并2型糖尿病的急性缺血性卒中患者50例为对照组。记录2组治疗前及治疗后1 d、1周、1月、3月的NIHSS评分、Barthel指数、治疗前及治疗后3月的mRS评分、并发症及死亡发生情况并进行比较。结果:治疗后2组的NIHSS评分均下降,但对照组NIHSS评分下降更明显,2组的组间($F=15.941, P=0.009$)、不同时点($F=13.173, P=0.014$)及组间和不同时点的交互作用($F=23.082, P=0.001$)差异均有统计学意义。治疗后1月、3月2组的Barthel指数评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后3月2组的mRS评分、并发症发生率、死亡率差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:rt-PA静脉溶栓治疗可有效改善急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者神经功能、日常生活能力及预后。

关键词 重组组织型纤溶酶原激活剂;静脉溶栓;急性缺血性卒中;2型糖尿病;预后

中图分类号 R741;R743.3;R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjsgncj.2020.01.014

周慧杰,刘丽,董志军.重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者的疗效[J].神经损伤与功能重建,2020,15(1):47-49.

作者单位

赤峰市医院神经内科
内蒙古 赤峰 024000

收稿日期

2018-11-10

通讯作者

周慧杰

zhouumcc@163.com

缺血性脑卒中和2型糖尿病均是中老年患者致残、致死的主要原因^[1],临床研究表明缺血性脑卒中是2型糖尿病的严重并发症之一,且2型糖尿病患者缺血性脑卒中的发病率是普通人群的3~5倍,具有更高的病死率^[2,3],因此对其早期诊疗有助于提高患者生存质量与改善预后^[4]。早期静脉溶栓是目前临床上治疗急性缺血性卒中的最有效的方法,其中重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)作为有效溶栓药物已被国际广泛认可^[5,6]。有关rt-PA静脉溶栓治疗急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者方面的报道较少,且相关研究并不全面^[7]。为此本研究探讨rt-PA静脉溶栓治疗急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者的疗效,以期为急性缺血性卒中的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采取回顾性分析,选取2016年3月至2018年3月在本院接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者57例为观察组,男34例,女23例;年龄45~78岁,平均(58.83±9.48)岁;根据TOAST分型,心源性栓塞22例,大动脉粥样硬化19例,小动脉闭塞16例。另选同期在本院进行静脉溶栓治疗的不合并2型糖尿病的急性缺血性卒中患者50例为对照组,男28例,女22例;年龄47~79岁,平均(59.54±9.69)岁;心源性栓塞型19例,大动脉粥样硬化型18例,小动脉闭塞型13例。纳入标准^[8,9]:符合2015年中华医学会神经病学分会脑

血管病学组制定的《急性缺血性卒中诊治指南》中急性缺血性卒中诊断标准,且经头颅MRI/CT检查确诊;卒中发病至就诊时间<4.5 h,均为首次发病;脑功能损伤的体征持续1 h,美国国立卫生院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分为7~24分;入院后均行rt-PA静脉溶栓治疗;患者本人和/或家属均知情同意,并签署知情同意书。排除标准^[10]:病历资料不完整;既往卒中存在遗留神经功能缺损;既往有颅内出血,近3月内有颅脑创伤史或进行过大的外科手术;有精神类疾病史。2组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

对2组均采用rt-PA(由德国Boehringer Ingelheim医药公司提供,规格:注射粉剂20 mg/支、50 mg/支)进行静脉溶栓治疗,溶栓剂量为0.9 mg/kg,上限为90 mg,首先将剂量的10%于1 min内静脉推注,然后将剩余90%剂量+0.9%氯化钠溶液100 mL于1 h内微泵注射。在溶栓过程中应密切观察神经体征,若患者出现血压升高、严重头痛以及恶心呕吐等症状时,应立即进行头颅CT检查是否有脑出血,若出现脑出血应给予输入1 U血小板。溶栓治疗24 h经头颅CT检查证实无脑出血后,给予阿司匹林(由拜耳医药保健有限公司提供,批准文号:国药准字J20130078,规格:100 mg/片)300 mg/d进行抗血小板凝集治疗,连续口服10 d后将口服剂量改为100 mg/d。对2组患者均随访3月。

1.3 观察指标及评分标准

采用NIHSS量表对患者神经功能缺损程度进行评估,共包括11条15个子项目,分值范围

0~42分,分值越高说明患者神经功能缺失程度越严重。采用Barthel指数(Barthel index, BI)对患者日常生活能力进行评估,主要包括进食、穿衣以及上下楼梯等项目,分值范围0~100分, BI评分<40分为重度功能障碍,患者有较大依赖;BI评分为40~60分为中度功能障碍,日常生活需要部分帮助,有部分依赖;BI评分≥60分为轻度生活障碍,日常生活基本能够自理。分值越高说明患者日常生活自理能力越强。采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)对患者的预后进行评估,共分为0~6分,0~2分表示预后良好,3~6分表示患者预后不良(其中6分代表死亡)。收集2组一般资料,记录治疗前及治疗后1 d、1周、1月、3月的NIHSS评分,治疗后1月、3月的BI评分,治疗后3月的mRS评分,并发症与死亡发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验、重复测量方差分析,计数资料以率(%)表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较

除血糖外,2组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 2组治疗前及治疗后不同时间点NIHSS评分比较

治疗前,2组NIHSS评分差异无统计学意义($P>0.05$),经溶栓治疗后2组的NIHSS评分均下降($P<0.05$),但对照组NIHSS评分下降更明显,2组的组间($F=15.941, P=0.009$)、不同时段($F=13.173, P=0.014$)及组间和不同时间点的交互作用($F=23.082, P=0.001$)差异均有统计学意义,见表2。

2.3 2组患者治疗后BI、mRS评分比较

治疗后1月、3月2组的BI评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后3月2组的mRS评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 治疗后2组并发症及死亡发生率比较

对照组发生消化道出血1例,皮肤黏膜出血3例,牙龈出血3例,脑出血3例,总共10例(20.00%),死亡7例(14.00%);观察组发生消化道出血2例,皮肤黏膜出血2例,牙龈出血4例,脑出血5例,总共13例(22.81%),死亡9例(15.79%)。2组的并发症发生率及死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

研究发现2型糖尿病是急性缺血性卒中发病的独立危险因素之一,且预后相对较差^[11]。2型糖尿病患者机体内高血糖水平可对血管内皮造成直接损伤,致使血小板聚集,造成蛋白质与血脂代谢紊乱,因血液黏度增加而使其处于高凝与高黏状态,引起微循环障碍,并最终导致动脉粥样硬化斑块,引起血管狭窄,随着病情进展而形成血栓与闭塞动脉,进而引发急性缺血性卒中^[12,13]。早期静脉溶栓是目前临床上治疗急性缺血性卒中的有效方法,对急性缺血性卒中患者超早期静脉溶栓治疗可迅速开放闭塞脑血管,重建脑部血液循环,有效恢复脑组织血液灌注,并通过恢复处在缺血半暗区可逆性损伤状态的脑组织功能而减少脑梗死面积,从而提高疗效,改善预后^[14]。NIHSS量表是临床上评价急性缺血性卒中患者神经功能缺损严重程度的重要指标,对制定急性缺血性卒中治疗方案有重要的参考价值^[15,16]。目前对于发病时间在4.5 h内、脑梗死面积不超过大脑中动脉供血区1/3且进一步经影像学检查未发现脑出血及脑肿瘤的急性缺血性卒中患者,在临床上多采用rt-PA进行静脉溶栓治疗^[17];对于不符合上述标准的急性缺血性卒中患者,临床上多采用常规

表1 2组临床资料比较

| 组别 | 例数 | 发病至溶栓时间/ (min, $\bar{x}\pm s$) | 血小板计数/ ($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$) | 收缩压/ (mmHg, $\bar{x}\pm s$) | 舒张压/ (mmHg, $\bar{x}\pm s$) | 血糖/ (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 抗凝药 用药史/[例(%)] | 抗血小板药 用药史/[例(%)] |
|--------------|----------------|------------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------|
| 对照组 | 50 | 223.65±34.87 | 217.84±34.15 | 153.55±16.83 | 86.41±8.83 | 7.55±1.59 | 5(10.00) | 4(8.00) |
| 观察组 | 57 | 215.32±36.19 | 214.91±32.76 | 151.32±16.13 | 86.15±8.74 | 13.24±2.23 | 6(10.53) | 5(8.77) |
| χ^2/t 值 | | -0.402 | -0.316 | 0.439 | 0.572 | 4.625 | 1.416 | 1.665 |
| P值 | | 0.545 | 0.607 | 0.513 | 0.421 | 0.000 | 0.242 | 0.173 |
| 组别 | 吸烟史/ [例(%)] | 高血压/ [例(%)] | 冠心病/ [例(%)] | 心房颤动/ [例(%)] | 心血管病 家族史/[例(%)] | 卒中病史/ [例(%)] | 高脂血症/ [例(%)] | 高同型半胱氨 酸血症/[例(%)] |
| 对照组 | 14(28.00) | 26(52.00) | 13(26.00) | 9(18.00) | 6(12.00) | 7(14.00) | 12(24.00) | 11(22.00) |
| 观察组 | 17(29.82) | 29(50.88) | 16(28.07) | 10(17.54) | 6(10.53) | 9(15.79) | 15(26.32) | 13(22.81) |
| χ^2/t 值 | 1.537 | 1.342 | 1.748 | 1.129 | 1.486 | 1.581 | 1.795 | 1.209 |
| P值 | 0.197 | 0.275 | 0.152 | 0.328 | 0.234 | 0.193 | 0.144 | 0.296 |

表2 2组治疗前及治疗后不同时间点NIHSS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后1 d | 治疗后1周 | 治疗后1月 | 治疗后3月 |
|-----|----|------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 50 | 16.69±1.61 | 12.88±1.49 ^① | 9.14±1.23 ^① | 6.75±0.87 ^① | 4.36±0.72 ^① |
| 观察组 | 57 | 17.46±1.68 | 14.36±1.54 ^{②②} | 12.23±1.31 ^{②②} | 9.87±1.08 ^{②②} | 7.02±0.81 ^{②②} |

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表3 2组治疗后BI、mRS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | BI评分 | | 治疗后3月 mRS评分 |
|-----|----|------------|------------|----------------|
| | | 治疗后1月 | 治疗后3月 | |
| 对照组 | 50 | 82.16±4.93 | 93.51±5.72 | 1.92±0.37 |
| 观察组 | 57 | 77.68±3.65 | 86.72±5.29 | 2.08±0.41 |
| t值 | | -1.669 | -1.528 | 1.753 |
| P值 | | 0.168 | 0.211 | 0.149 |

对症治疗或脑保护治疗^[18]。

本研究采取回顾性分析的方式,对急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者进行静脉溶栓治疗,并与接受静脉溶栓治疗的不合并2型糖尿病的急性缺血性卒中患者进行比较。结果发现,经溶栓治疗后2组的NIHSS评分均下降($P<0.05$),且对照组的NIHSS评分下降更明显,表明经静脉溶栓治疗后2组神经功能缺损均恢复较好,且对照组的神经功能改善更为明显;治疗后2组的BI评分和mRS评分差异无统计学意义($P>0.05$),表明经静脉溶栓治疗后2组的日常生活能力和预后改善效果接近;且2组并发症及死亡发生率差异无统计学意义($P>0.05$),表明对急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者进行rt-PA静脉溶栓治疗安全有效。李弘等^[19]研究也发现血糖及血糖变异性会对急性缺血性卒中患者静脉溶栓预后产生影响,且患者机体内血糖水平越高、血糖变异性越大则预后越差,与本研究结果相一致。由于本研究所选取的样本数目偏少,可能造成各分类变量统计结果的偏差,因此rt-PA静脉溶栓治疗急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者的临床疗效及其对预后的影响仍有待于扩大样本数目进一步深入探讨。

总之,与rt-PA静脉溶栓治疗急性缺血性卒中不合并2型糖尿病患者比较,rt-PA静脉溶栓治疗急性缺血性卒中合并2型糖尿病患者同样安全有效。

参考文献

[1] Badih D, Maureen D, Robin D, et al. Pennsylvania comprehensive stroke center collaborative: Statement on the recently updated IV rt-PA prescriber information for acute ischemic stroke [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 139: 264-268.
 [2] Balucani C, Levine SR, Khoury JC, et al. Acute ischemic stroke with very early clinical improvement: A national institute of neurological

disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke trials exploratory analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25: 894-901.
 [3] 张文波. rt-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的血压变化及对预后的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25: 358-361.
 [4] Sørensen SB, Barazangi N, Chen C, et al. Generalized safety and efficacy of simplified intravenous thrombolysis treatment (SMART) criteria in acute ischemic stroke: The MULTI SMART Study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25: 1110-1118.
 [5] 钟昌宝, 梁振达, 李南. 阿托伐他汀与洛伐他汀治疗2型糖尿病合并缺血性脑卒中的随机对照临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34: 1497-1500.
 [6] Bas DF, Ozdemir AO, Colak E, et al. Higher insulin resistance level is associated with worse clinical response in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. Transl Stroke Res, 2016, 7: 167-171.
 [7] 郭章宝, 刘文华, 许项前, 等. 入院血糖和发病到治疗时间对急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 495-496, 504.
 [8] 陈晓莉. 老年缺血性脑卒中危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14: 2308-2310.
 [9] 王胜. 氯吡格雷联合脉血康胶囊对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损评分及血清CRP、IL-6水平变化的影响[J]. 药品评价, 2018, 15: 45-48.
 [10] 程曦, 刘康, 钱云, 等. 尿微量白蛋白/尿肌酐比率与急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的相关性分析[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30: 410-414.
 [11] Betts KA, Hurley D, Song J, et al. Real-world outcomes of acute ischemic stroke treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26: 1735-1741.
 [12] 杨翠, 樊凡, 王庆松. 缺血性脑卒中患者急性高血压反应与脑卒中后认知功能障碍的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20: 1023-1026.
 [13] 王斌. 同型半胱氨酸、糖化血红蛋白与急性缺血性脑卒中神经功能及远期预后的相关性研究[J]. 医学综述, 2016, 22: 4500-4503.
 [14] 袁鹏, 毕齐. 心房颤动患者心脏导管射频消融术后急性缺血性脑卒中发病率及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19: 2399-2405.
 [15] 谈毅, 郑云华. 血浆纤维蛋白原和D-二聚体与急性缺血性脑卒中病情进展及出院结局的关系研究[J]. 中国预防医学杂志, 2017, 18: 281-285.
 [16] Uchida M, Ito H, Kaji T, et al. A case report of a child with acute cerebral infarction caused by arrhythmogenic cardiomyopathy treated with rt-PA and endovascular thrombectomy resulting in full recovery [J]. Japanese J Neurosurg, 2017, 26: 830-834.
 [17] 杨江胜, 朱祖福, 高志强, 等. 早期静脉溶栓治疗急性轻型缺血性脑卒中的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30: 303-305.
 [18] 张凤菊. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中伴糖尿病患者疗效观察[J]. 中国医学创新, 2015, 12: 53-55.
 [19] 李弘, 石秋艳, 张春阳, 等. 血糖及血糖变异性对急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18: 518-521.

(本文编辑:王晶)