

·临床研究·

尿激酶溶栓后超早期联合应用阿加曲班治疗进展性脑梗死5例疗效分析

潘海燕,张涛,郭立军,耿阔,王彩红,彭超英

作者单位
涿州市医院
河北 保定 072750
收稿日期
2020-08-11
通讯作者
彭超英
pcying2007@163.
com

摘要 目的:探讨尿激酶静脉溶栓后24 h内超早期联合应用阿加曲班治疗进展性脑梗死的疗效及安全性。
方法:回顾性分析5例静脉溶栓联合阿加曲班治疗的进展性脑梗死患者的临床资料。**结果:**5例患者应用阿加曲班治疗7 d后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分均有改善,分别为18、2、2、5、0分,出院时NIHSS评分为16、2、2、2、0分,3月随访改良Rankin评分4例为0分,其中1例重症后循环脑梗死患者评分为2分,均未发现脑出血并发症。**结论:**超早期联用阿加曲班治疗静脉溶栓后进展性脑梗死能有效改善患者的神经功能缺损症状及90 d生活能力。
关键词 进展性脑梗死;静脉溶栓;阿加曲班
中图分类号 R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200823
本文引用格式:潘海燕,张涛,郭立军,耿阔,王彩红,彭超英.尿激酶溶栓后超早期联合应用阿加曲班治疗进展性脑梗死5例疗效分析[J].神经损伤与功能重建,2021,16(7):398-400.

急性脑梗死是一种致残率、致死率很高的疾病,脑缺血加重为静脉溶栓患者病情加重及预后不良的重要原因^[1],因此在静脉溶栓后如何预防脑缺血加重尤为重要,临床迫切需要寻找一种有效的与静脉溶栓联合的治疗方案保证溶栓效果及防止血栓进展。新型凝血酶抑制剂阿加曲班被推荐用于治疗发病48 h以内的非栓塞性脑梗死,但是,静脉溶栓后24 h内能否超早期联用阿加曲班治疗进展性脑梗死,国内目前罕见报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2018年1月至2020年6月于我院神经内科住院静脉溶栓后24 h内超早期联用阿加曲班治疗的急性脑梗死患者5例,均行头颅CT或MRI明确诊断,排除脑出血、颅内肿瘤、低血糖等其他原因引起的神经功能缺损。男3例,女2例;年龄47~61岁,中位年龄55岁;高血压病5例,冠心病2例,高脂血症1例,高同型半胱氨酸4例,吸烟3例。

1.2 方法

回顾性分析5例患者的临床资料,静脉溶栓前、静脉溶栓后2 h内每15 min、2~6 h内每30 min、6~12 h内每1 h、12~24 h内每3 h评估美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale,NIHSS)评分,发现病情进展及时和患者家属沟通,取得知情同意后及时联用阿加曲班干预治疗(第1~2天,每日给予阿加曲班60 mg持续静脉泵入;第3~7天,阿加曲班10 mg持续静脉滴注3 h,每日2次),记录静脉溶栓后病情加重时间,应用阿加曲班治疗前后NIHSS评分变化、出院时NIHSS评分,以及出院后3月改良Rankin量表(modified Rankin scale,mRS)评分(mRS评分0~2分为预后

良好)等。

2 结果

2.1 临床表现

5例患者均有脑血管病常见危险因素,均为首次脑血管病发作,其中后循环脑梗死3例,颈内动脉系统脑梗死2例,发病时间均在6 h静脉溶栓时间窗内。其中病例1为急性进展性后循环脑梗死,病情进展迅猛,眩晕伴恶心呕吐,四肢瘫痪,构音障碍,饮水呛咳,逐渐出现昏迷伴全身抽搐至去大脑僵直状态。病例2、3均为后循环脑梗死,病例4、5为颈内动脉系统脑梗死,均表现为偏瘫、失语。

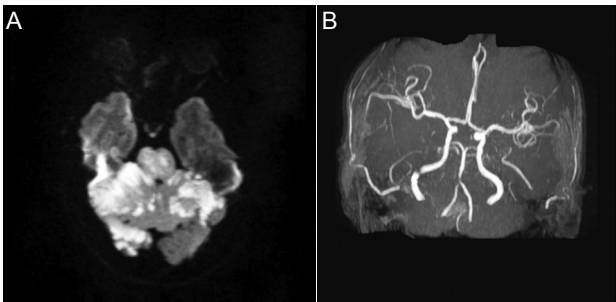
2.2 辅助检查

2.2.1 实验室检查 病例3的血脂偏高,甘油三酯2.72 mmol/L;同型半胱氨酸偏高4例:25.26 μmol/L(病例2)、22.74 μmol/L(病例3)、16.06 μmol/L(病例4)、64.29 μmol/L(病例5)。

2.2.2 影像学检查 病例1的头颅磁共振示桥脑、双侧小脑、双侧颞枕叶及丘脑、双侧基底节多发亚急性脑梗死;MRA示双侧椎动脉汇合处狭窄;全脑血管造影检查示基底动脉下段重度狭窄,右侧椎动脉起始部闭塞,见图1。病例2的头颅磁共振示桥脑急性期脑梗死;MRA示未见异常。病例3的头颅磁共振示延髓、左侧颞叶内侧回及基底节亚急性脑梗死;MRA示左侧椎动脉狭窄,左侧大脑后狭窄闭塞。病例4的头颅磁共振示右侧额颞叶片状、左侧基底节区、右侧脑室后角旁亚急性脑梗死;MRA示右侧大脑中动脉M1段局限狭窄,左侧大脑中动脉M1段间断狭窄。病例5的头颅磁共振示左侧额叶及左侧基底节区亚急性脑梗死,MRA示左侧大脑中动脉间断狭窄,右侧大脑中动脉狭窄闭塞。

2.3 治疗及预后

5例患者6 h时间窗内均给予尿激酶静脉溶栓治疗,将溶栓后24 h内任意时刻NIHSS评分较溶栓前增加 ≥ 2 分或相较于静脉溶栓后最好时的NIHSS评分增加 ≥ 2 分,视为进展性脑梗死,脑血管病加重后复查头颅CT或头颅磁共振排除脑出血转化或者脑水肿等因素,及时启动阿加曲班治疗。病例1静脉溶栓后15 min意识好转,可睁眼及发声,四肢可轻微移动,但1 h后病情再次加重,呼之不应,静脉溶栓后1.5 h启动药物干预,应用阿加曲班3 h后病情开始好转。病例2溶栓后病情明显好转,但溶栓后90 min病情再次明显加重,溶栓后12 h启动药物干预,应用阿加曲班6 h后病情明显好转。病例3溶栓后病情有轻微好转,但溶栓后1 h病情加重,溶栓后2.5 h启动药物干预,应用阿加曲班4 h后病情开始好转。病例4溶栓后30 min病情明显加重,溶栓后2.5 h启动药物干预治疗,应用阿加曲班12 h后病情开始好转。病例5静脉溶栓后病情无明显变化,溶栓后10 h病情加重,溶栓后13 h启动阿加曲班治疗,应用阿加曲班3 d后病情开始好转。同时强化降脂、改善循环、清除自由基、促进侧支循环建立治疗,后续联合抗血小板聚集治疗。应用阿加曲班治疗7 d后5例患者神功功能缺损症状均明显好转,其NIHSS评分分别为18、2、2、5、0分,均未发生脑出血,其中1例重症后循环脑梗死应用后神清,四肢可遵嘱活动,出院时神清及四肢可抬举,可言语,随访2年半,患者生活可自理,言语清晰流利,四肢活动正常。其中有3例患者出院时NIHSS评分为2分,3月随访时mRS评分为0分。随访均未再脑血管病发作,见表1。



注:A:头颅磁共振提示小脑、脑干、颞枕叶及基底节区脑梗死;B:头颅MRA提示双侧椎动脉汇合处狭窄

图1 病例1的影像资料

3 讨论

《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[2]推荐静脉溶栓为目前急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke,AIS)早期恢复血流、改善脑血循环的首选方案。其中脑缺血加重为静脉溶栓患

者病情加重及预后不良的重要原因^[1],可能与溶栓后责任血管无开通或再闭塞引起脑梗死核心区域扩大有关。Seners等^[3]研究认为,脑梗死缺血加重的主要关键机制是血流动力学的损害和血栓扩展,存在血管严重狭窄或闭塞的大动脉粥样硬化性脑梗死患者,静脉溶栓后更容易出现梗死灶扩大并灌注不足引起早期神经功能恶化^[4],其机制为:血管未开通;开通血管后因溶栓药物促凝与抗凝机制失衡引起高凝状态导致血管再次闭塞;血流动力学的损害,狭窄或闭塞引起血流动力学改变、狭窄远端脑组织灌注不足,形成局部脑血流的低灌注;动脉粥样硬化斑块在溶栓过程中崩解破碎,动脉-动脉栓塞反复发生^[5];栓子脱落移位至临近血管。因此对静脉溶栓后早期进展性脑梗死患者治疗研究有重要的临床意义。

由于介入治疗操作技术要求高、风险大、费用昂贵,溶栓患者病情进展在基层医院很难开展血管介入桥接治疗开通血管^[6]。ARTIS^[6]研究提示静脉溶栓后早期给予抗血小板治疗者良好预后率并无增加,但症状性颅内出血 (symptomatic intracranial haemorrhage, SICH)发生率增加,所以,目前卒中指南抗血小板治疗仍推荐在静脉溶栓后24 h开始。尿激酶溶栓后高凝状态是进展性脑梗死病情加重的另一个重要因素,因此抗凝干预治疗应该是静脉溶栓后预防脑梗死进展的重要手段。阿加曲班是唯一推荐用于早期缺血性脑卒中的抗凝药物^[7]。ARTSS-2是国外静脉溶栓后联合高剂量阿加曲班抗凝治疗的随机对照临床研究,已经显示出更好的3月预后趋势,但并未显示出症状性颅内出血风险增高的趋势^[8]。涂加善等^[9]研究显示尿激酶静脉溶栓后24 h内缺血加重的危险因素主要是责任血管中重度狭窄/闭塞,即血管再闭塞是静脉溶栓后患者脑缺血病情加重的重要原因,狭窄闭塞血管易于使凝血因子、凝血酶聚集形成以纤维蛋白、红细胞为主的混合血栓、红色血栓。日本 Hiroki Ishibashi等^[10]研究证明,高剂量阿加曲班可使闭塞24 h的血管再通,大剂量阿加曲班对于发病24 h以后大血管闭塞性脑梗死是一种有效的治疗方法。国内临床研究显示阿加曲班对超过溶栓时间窗的急性颅内大血管狭窄闭塞进展性脑梗死患者有明显临床疗效^[11]。本研究5例患者疗效明显,未发生脑出血并发症,支持以上研究结论。阿加曲班可直接控制阻止红色血栓的形成、阻止血凝块中的凝血酶、促进纤溶功能和灭活脑血栓内部与纤维蛋白结合的凝血酶^[12],能有效抑制血小板凝集和纤维蛋白的形成,对局部血栓起到抗凝、间接溶栓的作用,还能通过阻断凝血瀑布的正反馈抑制凝血酶产生,同时改善脑血流动力学及改善侧支循环,有效减少缺血半暗带的微血栓,具有强效的抗凝作用及较强微栓子

表1 5例患者临床诊疗资料

序号	性别	年龄	启动药物 时间	NIHSS评分					3月 mRS评分
				溶栓前	溶栓后	阿加曲班前	阿加曲班后7 d	出院时	
1	男	47	1.5 h	去大脑强直	27	30	18	16	2
2	男	53	12 h	13	5	12	2	2	0
3	女	56	2.5 h	7	6	8	2	2	0
4	男	55	2.5 h	10	15	17	5	2	0
5	女	61	13 h	8	8	10	0	0	0

的清除能力,减少脑动脉血栓二次形成及促进血管再通。阿加曲班与活化部分凝血活酶时间具有良好的剂量相关性^[13],停药后其在2~4 h内可恢复到正常^[14],容易控制药物抗凝水平。阿加曲班起效快、半衰期短、可逆结合、安全性高,尤其适合静脉溶栓后持续进展脑梗死患者抗凝治疗。本研究提示静脉溶栓后进展性脑梗死患者,早期联合应用阿加曲班能明显阻止病情加重,改善神经功能缺损和远期预后,未见明显脑出血风险。然而,本研究病例数偏少,有待进一步扩大临床试验及长期随访研究提供静脉溶栓后阿加曲班抗凝治疗获益的循证学证据,证明其有效性。

参考文献

[1] Kim JM, Moon J, Ahn SW, et al. The etiologies of early neurological deterioration after thrombolysis and risk factors of ischemia progression [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25: 383-388.
[2] 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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 666-682.
[3] Seners P, Baron JC. Revisiting progressive stroke: incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. J Neurol, 2018, 265: 216-225.
[4] Seung Jae L, Dong geun L, Stephan M. Distribution of atherosclerotic stenosis determining early neurologic deterioration in acute ischemic stroke [J]. Plos One, 2017, 12: e 0185314.

[5] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组, 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 683-691.
[6] Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380: 731-737.
[7] Froio NL. Anticoagulation in acute ischemic stroke: A systematic search[J]. Rev Assoc Med Bras, 2017, 63: 50-56.
[8] Barreto AD, Ford GA, Shen L, et al. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke)[J]. Stroke, 2017, 48: 1608-1616.
[9] 涂加善, 刘清华, 林瑜, 等. 急性脑梗死尿激酶静脉溶栓后 24 小时内缺血加重的影响因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23: 949-953.
[10] Ishibashi H, Koide M, Obara S, et al. High-dose Argatroban Therapy for Stroke: Novel Treatment for Delayed Treatment and the Recanalization Mechanism[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22: 656-660.
[11] 谭政芳, 钟玉秦, 鲍兵, 等. 阿加曲班治疗超溶栓时间窗分水岭脑梗死治疗 4 例[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 36-38.
[12] 陈芳燕. 阿加曲班联合氯吡格雷对急性脑梗死患者神经功能及凝血功能的影响[J]. 现代实用医学, 2018, 30: 358-359.
[13] Vieceilli AK, O' Lone E, Sautenet B, et al. Vascular Access Outcomes Reported in Maintenance Hemodialysis Trials: A Systematic Review [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71: 382-391.
[14] Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcoms of Argatroban Treatment in Patients with Atherothrombotic Stroke: Observational Nationwide Study in Japan [J]. Stroke, 2016, 47: 471-476.

(本文编辑:王晶)

(上接第 397 页)

现状调查[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18: 840-842.
[11] Ahn SN, Yoo EY, Jung MY, et al. Comparison of Cognitive Orientation to daily Occupational Performance and conventional occupational therapy on occupational performance in individuals with stroke: A randomized controlled trial[J]. NeuroRehabilitation, 2017, 40: 285-292.
[12] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
[13] 吴保平, 郭霞, 刘晨, 等. 作业治疗对脑卒中后患者上肢运动功能康复效果的 Meta 分析[J]. 中国老年医学, 2014, 34: 6349-6350.
[14] Nilsen D, Gillen G, Arbesman M, et al. Occupational Therapy Interventions for Adults With Stroke[J]. Am J Occup Ther, 2015, 69: 1-3.
[15] Legg LA, Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, et al. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7: CD003585.
[16] 李莹, 李光校. 中国脑卒中患者抑郁患病率 meta 分析[J]. 中国公共卫生, 2015, 31: 968-972.
[17] Edwardson MA, Lucas TH, Carey JR, et al. New modalities of brain stimulation for stroke rehabilitation [J]. Exp Brain Res, 2013, 224: 335-358.

[18] Brainin M, Zorowitz RD. Advances in stroke: recovery and rehabilitation[J]. Stroke, 2013, 44: 311-313.
[19] Lannigan EG, Noyes S. Occupational Therapy Interventions for Adults Living With Serious Mental Illness[J]. Am J Occup Ther, 2019, 73: 1-5.
[20] Natarajan R, Yamamoto BK. The basal ganglia as a substrate for the multiple actions of amphetamines [J]. Basal Ganglia, 2011, 1: 49-57.
[21] Corbett GT, Roy A, Pahan K. Sodium phenylbutyrate enhances astrocytic neurotrophin synthesis via protein kinase C(PKC)-mediated activation of cAMP-response element binding protein (CREB): implications for Alzheimer disease therapy[J]. J Biol Chem, 2013, 288: 8299-8312.
[22] 夏丽萍, 李年贵, 李薇, 等. 社区康复对脑卒中偏瘫患者预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30: 3001-3002.
[23] 张振香, 林蓓蕾, 孙玉梅, 等. 脑卒中患者院外功能锻炼依从性与社会支持的相关性[J]. 护士进修杂志, 2012, 27: 16-18.
[24] 庞啸虎, 吴秀玮, 高丽. 步行和平衡功能康复训练对脑卒中后遗症期患者的疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 504-506, 510.

(本文编辑:王晶)