

论 著

(临床研究)

亚低温联合阿替普酶对急性脑梗死患者脑血流和神经功能恢复的影响

魏 俊, 杨 珉, 王 威

【摘要】 目的 探讨亚低温联合阿替普酶治疗急性脑梗死(ACI)患者对脑血流和神经功能恢复的影响。方法 回顾性分析 2017 年 3 月至 2018 年 3 月孝感市中心医院神经外科收治的 97 例 ACI 患者的临床资料,根据治疗方法不同分为亚低温组 48 例、对照组 49 例,2 组患者均采用阿替普酶静脉溶栓治疗,亚低温组同时给予头部局部亚低温治疗。比较 2 组患者治疗前后的美国国立研究院卒中量表(NIHSS)评分,大脑中动脉(MCA)的收缩期峰值血流速度(V_p)、舒张末期血流速度(V_d)、平均血流速度(V_m),血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血浆内皮素(ET),以及治疗后不良反应发生率。结果 2 组入院时 NIHSS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);2 组患者治疗 7 d、14 d、28 d 后的 NIHSS 评分与入院时比较均降低较($P<0.05$),亚低温组的 NIHSS 评分低于对照组($P<0.05$)。亚低温组治疗 12 h 后 MCA 的 V_p、V_d、V_m 测定值高于对照组($P<0.05$)。亚低温组治疗 72 h 后血清 hs-CRP、IL-1 β 、MDA、ET 低于对照组($P<0.05$),亚低温组的血清 SOD、GSH-Px 高于对照组($P<0.05$)。亚低温组和对照组的不良反应发生率比较差异无统计学意义(8.33% vs 16.33%, $P>0.05$)。结论 局部亚低温联合阿替普酶治疗 ACI 患者有利于尽快缓解患者的氧化应激及炎症反应、改善大脑供血情况,促进神经功能恢复。

【关键词】 亚低温;阿替普酶;急性脑梗死;脑血流动力学;神经功能

【中图分类号】 R743.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1008-8199(2020)03-0254-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.03.007

Effect of mild hypothermia combined with alteplase on cerebral blood flow and recovery of neurological function in patients with acute cerebral infarction

WEI Jun, YANG Min, WANG Wei

(Department of Neurosurgery, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan 342000, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of mild hypothermia combined with alteplase on cerebral hemodynamics and neurological recovery in patients with ACI. **Methods** The clinical data of 97 patients with ACI admitted to the Department of Neurosurgery from Xiaogan Central Hospital from March 2017 to March 2018 were retrospectively analyzed. According to the treatment, 48 patients in the combined group and 49 patients in the control group were included. Both groups were treated with rt-PA intravenous thrombolysis, and the combined group was given partial hypothermia treatment. The NIHSS scores before and after treatment were compared between the two groups. The V_p, V_d, V_m of MCA, serum hs-CRP, IL-1 β , SOD, MDA, GSH-Px, NSE, plasma ET and the incidence of adverse reactions. **Results** At the time of admission, there was no significant difference in NIHSS score between the two groups ($P>0.05$). After 7d, 14 d, and 28 d, NIHSS score of the two groups was lower than those at admission ($P<0.05$), the NIHSS

score of the combined group was lower than that of the control group ($P<0.05$). After 12 h of treatment, the measured values of V_p, V_d and V_m in the combined group MCA were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment for 72 hours, serum hs-CRP, IL-1 β , MDA and ET in the combined group were less than

基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金(WJ2019H251)

作者单位:342000 孝感,孝感市中心医院神经外科(魏 俊、杨 珉、王 威)

通信作者:杨 珉,E-mail: 56749164@qq.com

those in the control group ($P < 0.05$). Serum SOD and GSH-Px in the combined group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group and the control group were 8.33% and 16.33%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Local hypothermia combined with rt-PA in the treatment of ACI patients is beneficial to relieve oxidative stress and inflammatory response, improve blood supply to the brain, and promote neurological recovery.

[Key words] mild hypothermia; alteplase; acute cerebral infarction; cerebral hemodynamics; neurological function

0 引 言

脑梗死发病率、复发率均较高,其中动脉粥样硬化是其发病基础^[1]。既往机制研究提示脑梗死发病时,体内可在短时间内出现大量炎性因子和氧自由基,致使神经元炎症反应及过氧化损伤,其中活性氧簇被公认为是脑梗死的基本发病机制^[2]。静脉溶栓是挽救脑梗死的重要方法,能够有效恢复患者的血液循环,阿替普酶(alteplase, rt-PA)属于重要的静脉溶栓药物,主要通过激活纤溶酶原发挥溶解血栓的作用^[3]。此外,为提高脑梗死的治疗效果本研究尝试将亚低温疗法与阿替普酶联合用药,亚低温已在颅脑损伤及脑血管的治疗中广泛应用,具有调节器官局部血液循环的重要作用^[4]。故而,本研究探讨亚低温联合阿替普酶治疗急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者对脑血流和神经功能恢复的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2017 年 3 月至 2018 年 3 月我院神经外科收治的 97 例 ACI 患者的临床资料。纳入标准^[5]:① ACI 患者的诊断标准参考 2016 年版《急性缺血性脑卒中治疗指南》中的标准;②起病至溶栓时间间隔 < 4.5 h;③入院后经头部 CT、MRI 检查确诊为大脑中动脉供血区或颈内动脉系统急性梗死;④治疗前获得患者家属的知情同意;⑤患者入院时的美国国立研究院卒中量表(NIHSS)评分范围 4~20 分。排除标准:①短暂性脑缺血发作;②出血性脑卒中;③颅内肿瘤、脑血管畸形;④既往具有颅脑外伤病史;⑤精神疾病、认知功能障碍;⑥合并凝血功能障碍、活动性出血性疾病患者。根据治疗方法不同分为亚低温组 48 例、对照组 49 例。亚低温组患者年龄 52~83 岁,平均(64.5±9.4)岁,男 27 例、女 21 例;起病至溶栓治疗时间间隔(2.8±1.0)h;入院时患者的 NIHSS 评分(14.2±3.7)分;合并疾病:高血压 28 例、糖尿病 19

例、冠心病 7 例、血脂异常 23 例。对照组患者年龄 47~81 岁,平均(63.8±10.2)岁,男 30 例、女 19 例;起病至溶栓治疗时间间隔(2.7±1.2)h;入院时患者的 NIHSS 评分(13.9±3.0)分;合并疾病:高血压 24 例、糖尿病 14 例、冠心病 4 例、血脂异常 27 例。2 组患者的年龄、性别、溶栓时间窗、NIHSS 评分、合并疾病比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 所有患者均接受降颅内压、吸氧、抗凝药物及抗血小板的常规治疗后,患者均采用阿替普酶静脉溶栓治疗:阿替普酶(北京诺华制药生产,批准文号 20161012)10%剂量于 1 min 内静脉注射,90%剂量使用静脉泵在 60 min 内泵入完毕。亚低温组同时给予头部局部亚低温治疗;双控颅脑降温仪(型号:SDL-V;北京北方医用设备有限公司生产)行脑部亚低温治疗,导冷枕置入头盔,患者头部伸入头盔中并保证低温治疗仪与头盔处于同一平面,脑温度 33~35 °C、冰帽-2~4 °C,模式为自动调温模式,治疗时间 48~72 h,持续监测患者心电、血压、脉搏及呼吸等生命体征;复温:每 1~2 天恢复 1 °C,恢复速度每小时 < 0.1 °C;2 组患者均持续 45 d 治疗。

1.3 观察指标 对比 2 组患者治疗前后的 NIHSS 评分;多普勒超声检测仪(美国 BD 公司生产)监测大脑中动脉(MCA)的收缩期峰值血流速度(V_p)、舒张末期血流速度(V_d)、平均血流速度(V_m)水平,检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血浆内皮素(ET)。酶联免疫双抗夹心法(ELISA)检测血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,相关试剂盒均购于北京中杉生物有限公司,实验操作严格按照试剂盒说明书进行:①将特异性抗体与固相载体连接,形成固相抗体;②加受检标本;③加酶标抗体;④加底物:夹心式复合物中的酶催化底物成为有色产物。根据颜色反应的程度进行该抗原的定量检测。比较 2 组治疗后脑出血、鼻出血、心动过缓等不良反应发生率。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件进行分析。

计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)形式表示,组间比较采用两组独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,不同时间点之间 NIHSS 评分比较采用重复测量的方差分析($F_{\text{组间}}$ 表示两组间变化趋势是否有差异; $F_{\text{时间}}$ 表示时间是否对结果产生影响; $F_{\text{交互}}$ 表示时间与干预措施之间是否有交互作用);计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NIHSS 评分比较 入院时,2 组的 NIHSS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗 7 d、14 d、28 d 后,2 组患者的 NIHSS 评分与入院时比较均降低($P<0.05$),且亚低温组的 NIHSS 评分低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 急性脑梗死患者治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	NIHSS 评分			
		入院时	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗 28 d
对照组	49	13.9±3.0	11.5±2.5*	8.3±2.2*	5.7±2.0*
亚低温组	48	14.2±3.7	10.1±2.0**	6.4±1.8**	3.9±1.2**

$F_{\text{组间}} = 7.299, P = 0.000; F_{\text{时间}} = 34.383, P = 0.000; F_{\text{交互}} = 14.475, P = 0.000$

与入院时比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

2.2 MCA 血流参数比较 治疗前,2 组的 MCA 的 V_p 、 V_d 、 V_m 测定值差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗 12 h 后,2 组患者的 MCA 的 V_p 、 V_d 、 V_m 测定值均显著提高($P<0.05$),亚低温组的 MCA 的 V_p 、 V_d 、 V_m 测定值高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 急性脑梗死患者治疗前后 MCA 血流参数比较($\bar{x}\pm s$, cm/s)

组别	n	血流参数		
		V_p	V_d	V_m
对照组	49			
治疗前		58.9±3.6	47.2±3.5	52.5±2.6
治疗 12 h		63.4±3.6**	49.2±3.0**	55.4±3.1**
亚低温组	48			
治疗前		58.4±4.2	46.3±3.2	52.0±2.2
治疗 12 h		65.6±3.9*	51.7±2.8*	57.8±2.8*

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

2.3 血清实验室指标比较 治疗前,2 组的 hs-CRP、IL-1 β 、SOD、MDA、GSH-Px、NSE、ET 测定值差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗 72 h 后,2 组患者的 hs-CRP、IL-1 β 、MDA、ET 均显著降低较治疗前($P<0.05$),SOD、GSH-Px、NSE 均显著提高较治疗

前($P<0.05$);亚低温组的血清 hs-CRP、IL-1 β 、MDA、ET 低于对照组($P<0.05$),亚低温组的血清 SOD、GSH-Px 高于对照组($P<0.05$),亚低温组的 ET 低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 急性脑梗死患者治疗前后血清实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组(n=49)		亚低温组(n=48)	
	治疗前	治疗 72 h	治疗前	治疗 72 h
hs-CRP(mg/L)	38.22±14.03	25.29±8.02*	40.39±13.28	18.93±6.44**
IL-1 β (ng/L)	93.17±19.46	68.83±14.71*	96.38±18.82	55.30±13.20**
SOD(U/mL)	4.38±0.74	5.70±0.85*	4.52±0.67	6.34±0.79**
MDA(mmol/g)	9.31±2.20	7.01±1.52*	9.74±1.80	5.58±1.39**
GSH-Px(mmol/L)	28.02±8.41	40.07±7.86*	26.84±7.90	45.83±8.32**
NSE(ng/mL)	22.84±4.95	34.27±7.15*	23.51±5.20	29.14±6.22**
ET(pg/mL)	83.44±15.37	67.24±13.55*	81.58±12.51	55.90±10.21**

与本组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

2.4 不良反应比较 亚低温组出现不良反应 4 例(8.33%),其中脑出血 1 例、鼻出血 3 例。对照组出现不良反应 8 例(16.33%),其中脑出血 2 例、鼻出血 5 例、心动过缓 1 例。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

脑梗死又称缺血性卒中,本由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧性病变坏死,进而产生临床上对应的神经功能缺失表现^[6-7]。研究^[8-9]提示脑梗死的血脑屏障渗透性增加后,缺血时间发作的几秒到几分钟内脑血管即可因血脑屏障被破坏而被再灌注导致侧支循环开放及神经功能难以恢复,严重患者还可出现生命危险。

阿替普酶具有改善缺血脑组织血流运输的作用,作为重组组织型纤溶酶激活剂而具有保护神经系统的作用,能够选择性地使促纤溶酶转化为纤溶酶,降低神经元细胞坏死率,降低和避免链激酶出血并发症的发病率,达到溶解血栓、降解纤维蛋白的目的^[10-11]。因而阿替普酶已成为急性脑梗死治疗的一线药物。

为探究临床治疗急性脑梗死的更有效方法,本研究尝试将亚低温与阿替普酶联合应用治疗急性脑梗死。亚低温主要通过物理学降低体温方法,降低脑氧代谢水平,调节脑部血流,抑制氧自由基形成及神经元凋亡,缩小脑梗死面积,恢复脑细胞型号传导,降低颅内压并减轻脑水肿^[12-13]。

2 组患者的 MCA 血流参数结果显示在治疗 12 h

后,2 组患者的 MCA 的 Vp、Vd、Vm 测定值均显著提高,亚低温组的 MCA 的 Vp、Vd、Vm 测定值高于对照组。该结果说明联合治疗能够更有效地提升患者的脑血流速度,进而改善患者脑梗死症状。有研究证实 NO 是血管内皮细胞产生的重要信息传递分子,能够参与机体多种病理活动,内皮型 NO 短缺可造成脑动脉闭塞,降低局部血流供应量,还可拮抗内皮素,加重脑缺血性损伤^[14]。亚低温脑部治疗能够抑制内皮素的释放和生成,加速 NO 的分泌和生成,保证 NO 和内皮素的动态平衡,降低脑缺氧损伤程度。

脑梗死后由于血液传输不畅,常导致患者神经功能障碍,因而临床常将神经功能作为评价脑梗死治疗效果的重要指标。本研究 2 组患者的 NIHSS 评分比较显示在治疗 7 d、14 d、28 d 后,2 组患者的 NIHSS 评分均显著的降低较治疗前,亚低温组的 NIHSS 评分低于对照组。该结果说明亚低温脑部治疗联合阿替普酶能够改善大脑皮层功能,保护脑神经,促进神经干细胞生长及保护神经功能。

研究提示脑缺血溶栓后再灌注损伤可诱发严重的炎症反应,生成大量自由基,释放许多炎症介质^[15]。急性脑梗死后脑缺血区域可出现细胞氧化功能失衡,致使氧自由基大量生成而损伤脑组织及细胞,影响脑缺血组织的侧支循环,进一步加剧脑组织的缺血情况。血清实验室指标比较结果显示在治疗 72 h 后,2 组患者的 hs-CRP、IL-1 β 、MDA、ET 均显著降低较治疗前,SOD、GSH-Px、NSE 均显著提高较治疗前;亚低温组的血清 hs-CRP、IL-1 β 、MDA、ET 低于对照组,亚低温组的血清 SOD、GSH-Px 高于对照组,亚低温组的 ET 低于对照组。上述结果说明局部亚低温联合阿替普酶治疗 ACI 患者有利于尽快缓解患者的氧化应激及炎症反应。亚低温能够通过调节脑血流情况,改善细胞能量代谢,降低氧自由基的生成量及脑氧代谢率,减少脑梗死的面积并降低颅内压。

进一步对不良反应研究比较显示亚低温组和对照组的不良反应发生率差异无统计学意义。文献^[16]提示低温对血压、二氧化碳分压、血氧分压、血 pH 值均无影响,对于动物心、肺、肾也未见病理性损害,这也与本研究结果一致,提示低温并不会增加对组织器官的损害。

综上所述,局部亚低温联合阿替普酶治疗 ACI 患者有利于尽快缓解患者的氧化应激及炎症反应、改善大脑供血情况,促进神经功能恢复。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 薛路,郭彦敏,沈洋,等.急性脑梗死患者血清抵抗素及血清淀粉样蛋白 A 水平与病情的相关性[J].东南国防医药,2015,12(4):404-406.
- [3] 戴德孟,马维斌.阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清炎性因子的影响[J].中国老年学杂志,2016,18(1):67-68.
- [4] 周鹏,赵亚敏,李红金.急性脑梗死患者合并肺部感染的影响因素分析及对预后的影响[J].中华医院感染学杂志,2019,29(2):60-62,71.
- [5] 王明,殷勤,李敏,等.急性基底动脉闭塞所致脑梗死的起病特征与病变部位的相关性[J].医学研究生学报,2017,30(5):508-511.
- [6] 孙凡,刘恒,徐倩倩,等.依达拉奉注射液对急性脑梗死溶栓患者 MMP-9 水平、出血性转化以及神经功能缺损评分的影响[J].心脑血管病防治,2019,19(3):252-254.
- [7] 曹灵,张真稳,朱妍.血清视黄醇结合蛋白 4 水平与 2 型糖尿病并发急性脑梗死的相关性研究[J].东南国防医药,2015,13(4):372-374.
- [8] Dai HB, Xu MM, Lv J, et al. Mild Hypothermia Combined with Hydrogen Sulfide Treatment During Resuscitation Reduces Hippocampal Neuron Apoptosis Via NR2A, NR2B, and PI3K-Akt Signaling in a Rat Model of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7):4865-4873.
- [9] 耿利娇,陈勇,张起顺,等.血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 联合血清抵抗素对动脉粥样硬化性脑梗死患者预后转归的评估价值[J].医学研究生学报,2018,31(2):174-177.
- [10] Guo C, Geng Y, Song F, et al. Mild hypothermia protects rat neuronal injury after intracerebral hemorrhage via attenuating endoplasmic reticulum response induced neuron apoptosis [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 635(21):17-23.
- [11] 肖小华,徐玮,黄正义,等.9 天内再次阿替普酶溶栓的复发性急性脑梗死 1 例报告[J].中国神经精神疾病杂志,2017,43(9):570-572.
- [12] Yang GS, Zhou XY, An XF, et al. Synergistic effect of mild hypothermia and the Notch inhibitor DAPT against post stroke seizures [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96(31):675-684.
- [13] 张琪,樊凌华.阿尔伯特卒中项目早期 CT 评分和溶栓后出血评分以及相关因素对急性脑梗死溶栓后出血转化的预测价值[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(4):351-354.
- [14] Chung TN, Kim JH, Choi BY, et al. Effect of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Administration and Mild Hypothermia Induction on Delayed Neuronal Death After Transient Global Cerebral Ischemia [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(5):508-511.
- [15] 钟建斌,沈庆煜,陈焱邦,等.超高龄脑梗死患者超早期应用阿替普酶静脉溶栓治疗的效果及安全性[J].实用医学杂志,2016,32(7):1058-1060.
- [16] 李杰华,金红,杨海侠.阿替普酶与尿激酶分别联合依诺肝素钠治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床观察[J].中国药房,2016,27(20):2830-2833.

(收稿日期:2019-06-18; 修回日期:2019-08-27)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕铿烽)