

## 年龄对阿替普酶治疗急性脑梗死短期预后的影响

樊凌华<sup>1</sup> 张琪<sup>2</sup> 邱淑娟<sup>2</sup>

(天津市静海区医院 ①ICU, ②神经内三科, 天津 301600)

**【摘要】目的** 探讨不同年龄急性脑梗死(ACI)患者接受阿替普酶静脉溶栓对预后的影响。**方法** 选择天津市静海区医院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 98 例 ACI 患者,按年龄分为高龄组(75 岁以上)和低龄组(50 岁以下)。两组患者均给予阿替普酶(0.9 mg/kg)静脉溶栓治疗,其中 10% 的剂量静脉推注,其余剂量持续 1 h 泵入。于溶栓前和溶栓后 1 d、21 d 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评价患者神经功能缺损情况,记录出血等不良事件的发生率及病死率。**结果** 与溶栓前比较,低龄组和高龄组溶栓后 1 d 和 21 d NIHSS 评分(分)均明显降低(低龄组 1 d 为  $6 \pm 4$  比  $10 \pm 5$ , 21 d 为  $2 \pm 2$  比  $10 \pm 5$ , 高龄组 1 d 为  $7 \pm 5$  比  $10 \pm 7$ , 21 d 为  $6 \pm 4$  比  $10 \pm 7$ , 均  $P < 0.05$ ),且溶栓后 21 d 低龄组 NIHSS 评分明显低于高龄组(分:  $2 \pm 2$  比  $6 \pm 4$ ,  $P < 0.05$ )。溶栓后,高龄组轻微皮肤黏膜出血发生率明显高于低龄组,差异有统计学意义[7.69% (4/52) 比 2.17% (1/46),  $P < 0.05$ ];高龄组出现症状性脑出血并死亡的患者数较低龄组增多[1 例(1.92%) 比 0]。**结论** 不同年龄 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓后均可获益,低龄患者较高龄患者获益程度更高,预后相对更好。

**【关键词】** 年龄; 急性脑梗死; 阿替普酶; 静脉溶栓

**The effect of age on short-time prognosis of acute cerebral infarction treated by alteplase** Fan Linghua\*, Zhang Qi, Qiu Shujuan. \*Department of Intensive Care Unit, Jinghai Hospital of Tianjin, Tianjin 301600, China  
Corresponding author: Fan Linghua, Email: flhjw2016@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the effect of patients with acute cerebral infarction (ACI) at different ages receiving intravenous injection of alteplase for thrombolysis on their prognosis. **Methods** Ninety-eight ACI patients admitted to Jinghai Hospital of Tianjin from January 2014 to December 2015 were conducted in this study, and they were divided into elderly group (over 75 years old) and younger age group (under 50 years old). The patients in two groups of were given intravenous thrombolytic therapy with alteplase (0.9 mg/kg), 10% of the dose was intravenously injected, and continuously the remaining dose was pumped into the vein for 1 hour. Before the thrombolysis and 1 day and 21 days after thrombolysis, the score of United States National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate neurological deficits, the incidence of bleeding adverse event and mortality were recorded. **Results** Compared to the before thrombolysis, the NIHSS scores after thrombolysis on the 1st day and 21st day were significantly decreased in the two groups (the younger age group 1 day:  $6 \pm 4$  vs.  $10 \pm 5$ , 21 days  $2 \pm 2$  vs.  $10 \pm 5$ , the elderly group 1 day:  $7 \pm 5$  vs.  $10 \pm 7$ , 21 days:  $6 \pm 4$  vs.  $10 \pm 7$ , all  $P < 0.05$ ), and NIHSS score in the younger age group was significantly lower than that in the elderly group on the 21st day after thrombolysis ( $2 \pm 2$  vs.  $6 \pm 4$ ,  $P < 0.05$ ). After thrombolysis, the incidence of minor mucocutaneous bleeding in elderly group was obviously higher than that in younger age group, the difference being statistically significant [7.69% (4/52) vs. 2.17% (1/46),  $P < 0.05$ ]; the elderly group had higher symptomatic intracerebral hemorrhage and death events than those in younger age group [1 (1.92%) vs. 0]. **Conclusion** Different ages of patients with ACI can benefit from intravenous thrombolysis with alteplase, showing the younger the age of the patients, the better the benefit they can get and have relatively better prognosis.

**【Key words】** Age; Acute cerebral infarction; Alteplase; Intravenous thrombolysis

急性脑梗死(ACI)是指脑动脉出现狭窄、阻塞所致局部脑组织供血不足,血供突然中断后导致的脑组织坏死,是临床最常见的卒中类型,占脑卒中的 60%~80%,因其具有较高的患病率、致残率和致死率,目前受到大家的广泛重视。溶栓是治疗 ACI 最有效的方法,对于诊断明确的 ACI 患者,经充分评估后,应给予早期溶栓治疗,旨在开通闭塞血管,挽救缺血半暗带,改善患者神经功能缺损<sup>[1]</sup>。阿替普酶即重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)为临床

最常用于 ACI 静脉溶栓治疗的药物,经阿替普酶治疗后患者神经功能得以改善,但影响预后的相关因素目前尚不完全明确。本研究旨在探讨年龄对 ACI 患者静脉溶栓预后的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象的选择:** 选择 2014 年 1 月至 2015 年 12 月天津市静海区医院住院治疗的 ACI 患者 130 例,诊断均参照国内 ACI 标准统一定义,结合纳入和排除标准以及患者知情、自愿参与原则,最终确定 98 例 ACI 患者。

**1.1.1 纳入标准:** ① 患者初次脑梗死时间  $\leq 4.5$  h,

年龄 18~80 岁；② 临床症状符合缺血性脑血管病的诊断标准<sup>[2]</sup>，并符合静脉溶栓标准；③ 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 4~24 分，症状持续 1 h 以上，溶栓治疗前神经功能缺失情况无明显改善；④ 脑 CT 已排除颅内出血，且无早期大面积脑梗死影像学改变。

**1.1.2 排除标准：**① 既往有颅内出血史；② 近 3 个月有头部外伤史；③ 近 3 周内有关节或泌尿系统出血；④ 近 2 周内进行过外科手术；⑤ 既往有脑梗死或心肌梗死；⑥ 严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病；⑦ 血糖 < 2.7 mmol/L；收缩压 > 180 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或舒张压 > 100 mmHg；妊娠和不合作者；⑧ 有其他出血性疾病或出血倾向者。

**1.2 伦理学：**本研究符合医学伦理学要求，经医院伦理委员会批准，所有患者家属均签署知情同意书。

**1.3 分组及治疗方法：**将 98 例 ACI 患者按年龄分为低龄组(50 岁以下)46 例和高龄组(75 岁以上)52 例。所有溶栓患者经“绿色通道”进入重症加强治疗病房(ICU)后均给予基础治疗，包括调控血压、脑保护剂、控制脑水肿等常规治疗。两组患者均给予阿替普酶(0.9 mg/kg)静脉溶栓治疗，其中 10% 的剂量静脉推注，其余剂量持续 1 h 泵入。静脉溶栓 24 h 后复查脑 CT，排除脑出血征象。

**1.4 观察指标：**收集患者溶栓时间窗、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血糖、低密度脂蛋白(LDL)等临床资料。溶栓前和溶栓后 1 d 及 21 d 采用 NIHSS 评分动态评估患者神经功能，NIHSS 评分越低，神经功能恢复越佳。记录溶栓后至病程 3 周内皮肤黏膜出血发生率及症状性脑出血病死率。

**1.5 统计学处理：**使用 SPSS 19.0 软件处理数据，正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以例(率)表示，采用  $\chi^2$  检验；*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组性别、年龄和用药时间比较(表 1)：**两组性别、用药时间比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)；而高龄组平均年龄明显大于低龄组(*P* < 0.05)。

表 1 两组基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	用药时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性		
低龄组	46	25	21	46 ± 6	214 ± 26
高龄组	52	29	23	78 ± 5 <sup>a</sup>	197 ± 37

注：与低龄组比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05

**2.2 两组 HR、MAP、血糖、LDL 比较(表 2)：**两组 HR、MAP、血糖、LDL 比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。

表 2 两组 HR、MAP、血糖和 LDL 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	HR (次/min)	MAP (mmHg)	血糖 (mmol/L)	LDL (mmol/L)
低龄组	46	68 ± 9	157 ± 17	7.31 ± 2.12	3.50 ± 1.33
高龄组	52	74 ± 12	148 ± 20	7.83 ± 2.30	4.15 ± 2.50

**2.3 两组治疗前后 NIHSS 评分比较(表 3)：**与溶栓前比较，溶栓后 1 d 和 21 d NIHSS 评分均明显降低，且溶栓后 21 d 低龄组 NIHSS 评分明显低于高龄组(*P* < 0.05)。

表 3 两组溶栓前后 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	NIHSS 评分(分)		
		溶栓前	溶栓后 1 d	溶栓后 21 d
低龄组	46	10 ± 5	6 ± 4 <sup>a</sup>	2 ± 2 <sup>a</sup>
高龄组	52	10 ± 7	7 ± 5 <sup>a</sup>	6 ± 4 <sup>ab</sup>

注：与溶栓前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05；与低龄组比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05

**2.4 两组出血事件比较(表 4)：**溶栓后，高龄组轻微皮肤黏膜出血发生率明显高于低龄组(*P* < 0.05)；高龄组症状性脑出血病死率高于低龄组，但差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。

表 4 两组皮肤黏膜出血发生率  
和症状性脑出血病死率比较

组别	例数 (例)	皮肤黏膜出血 发生率[% (例)]	症状性脑出血 病死率[% (例)]
低龄组	46	2.17(1)	0 (0)
高龄组	52	7.69(4)	1.92(1)

**3 讨论**

ACI 发生后，因脑细胞及神经纤维发生不可逆损害、神经功能受损、认知功能下降等，导致患者生活质量严重下降或死亡。但若在不可逆损害发生前能及时恢复脑组织血流供应，则有可能挽救脑组织，降低病死率<sup>[3-4]</sup>。美国食品药品监督管理局(FDA)于 1996 年首次批准阿替普酶用于缺血性卒中超急性期治疗，这也是目前唯一一个被批准的、可改善缺血性卒中急性期预后的药物。自从有临床意义的阿替普酶临床试验结果发表后，大量临床试验及国家卒中登记研究都证明了阿替普酶在降低缺血性卒中患者致残率方面的获益<sup>[5]</sup>。所以早期溶栓成为目

前治疗 ACI 最为有效的方案,其机制是通过药物溶解血栓,挽救缺血半暗带,恢复脑组织缺血区血液供应,防止脑组织缺血导致的不可逆性损伤<sup>[6]</sup>。王瑞明等<sup>[7]</sup>的研究显示,ACI 患者采用 rt-PA 早期静脉溶栓治疗,能明显促进患者神经功能缺损的早期恢复,改善其预后,且安全性较好。同样有研究也发现,ACI 后及时应用 rt-PA 静脉溶栓可减少认知功能障碍的发生<sup>[8]</sup>;并且早期进行溶栓治疗,能明显改善患者远期预后<sup>[9]</sup>。黄骥等<sup>[10]</sup>对 80 例 ACI 患者超时间窗进行溶栓后发现,即使阿替普酶超时间窗溶栓治疗,仍可发挥作用,改善患者日常生活能力、神经功能及血液流变学指标。本研究结果提示,经过阿替普酶静脉溶栓后 21 d,患者 NIHSS 评分较溶栓治疗前明显降低,说明静脉溶栓治疗有效,患者脑血管出现再通,神经功能得到不同程度的恢复,进一步印证了阿替普酶在治疗 ACI 中的地位。

症状性脑内出血是溶栓治疗最严重的并发症,国内外文献报道发生率为 6.14%~19.18%,并常导致死亡<sup>[11]</sup>。溶栓后出血可能与溶栓途径、溶栓药物和剂量及饮酒史等多种因素有关,血浆基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可以预测溶栓后出血风险<sup>[12]</sup>。本研究患者在短期随访中出现出血事件和症状性脑内出血事件的概率明显低于文献报道,可能与我们入选的样本量较少有关。

静脉溶栓治疗 ACI 的预后受多种因素影响。李斗等<sup>[13]</sup>研究发现,溶栓前欧洲卒中量表评分、溶栓时间窗、血糖等均为影响患者预后的独立危险因素。而周坤元等<sup>[14]</sup>的研究发现,患者 MAP、脑梗死面积和侧支循环都是影响 ACI 静脉溶栓治疗预后的危险因素。Gill 等<sup>[15]</sup>在急性缺血性卒中患者溶栓治疗的研究中发现,低血压对于早期神经功能的恢复有重要影响,溶栓后 24 h 收缩压每降低 10 mmHg,NIHSS 评分则相应的降低 0.51 分,即急性缺血性卒中溶栓后收缩压恢复到正常范围内与早期改善神经功能有关。本研究以年龄作为分组标准,短期随访结果显示,低龄组患者溶栓后 NIHSS 评分明显低于高龄组,溶栓 1 d 后高龄组 NIHSS 评分与低龄组差异无统计学意义,但溶栓 21 d 后,高龄组 NIHSS 评分明显高于低龄组。说明经过溶栓治疗后,低龄患者的神经功能恢复比高龄患者相对更好,在预后过程中,年龄是明显的影响因素,可以作为 ACI 短期

预后的独立预测因子。年龄能影响机体基础功能和整体水平,老龄患者各器官功能较前减退、抵抗能力明显不足,可能难以从 ACI 所致病理改变中及时恢复,是年龄影响患者预后的原因。刘胜武等<sup>[16]</sup>的结果显示,年龄对 ACI 预后具有预测作用。但本研究入选病例数少,未来需要更大样本量和更长随访期的临床研究来进一步验证和拓展。

## 参考文献

- [1] Daou B, Deprince M, D'Ambrosio R, 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] 吕传真,周良辅. 脑血管疾病概论 // 董强. 实用神经病学 [M]. 4 版. 上海:上海科学技术出版社, 2014: 412-413.
- [3] 赵晓晖,杨娟,许佩佩,等. 脑卒中后不同时段抑郁与认知功能相关性研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2013, 21(4): 241-244.
- [4] 吴育彬,吴映华,庄伟端,等. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血管内皮功能的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(1): 6-8.
- [5] 沈东超,王子璇,肖伏龙,等. 急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明(第二部分)美国心脏协会/美国卒中协会致医疗卫生专业人员的声明 [J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(3): 226-228.
- [6] 莫国毅,张月华,吴平,等. 溶栓治疗急性脑梗死临床观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(1): 169-170.
- [7] 王瑞明,冯为民,欧阳侃. 重组组织型纤溶酶原激活物治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22(2): 160-163.
- [8] 闫纪琳. rt-PA 静脉溶栓对脑梗死后认知功能障碍的保护作用 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(2): 114-115, 144.
- [9] 曾红,王雪里红,王克英,等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的远期疗效分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20(11): 687-688.
- [10] 黄骥,欧阳娟,阳军. 阿替普酶超时间窗溶栓对急性脑梗死的效果 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(7): 39-40.
- [11] Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 866-874.
- [12] 王鹏军,宋荣蓉,张卓伯,等. 急性脑梗死患者溶栓治疗前后血浆基质金属蛋白酶-9 含量的变化及意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22(10): 621-623.
- [13] 李斗,雷燕妮,单莎林. 影响急性脑梗死静脉溶栓治疗预后的因素 [J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(1): 24-26.
- [14] 周坤元,李水彬,成钢卫,等. 影响急性脑梗死静脉溶栓治疗预后的因素分析 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2016, 37(8): 997-999.
- [15] Gill D, Cox T, Aravind A, et al. A Fall in Systolic Blood Pressure 24 Hours after Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Is Associated with Early Neurological Recovery [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(6): 1539-1543.
- [16] 刘胜武,吴瑞. 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者预后的影响因素 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(7): 40-42.

(收稿日期:2016-06-24)  
(本文编辑:邸美仙 李银平)