

## · 论著 ·

## 阿替普酶在急性脑梗死溶栓治疗中的应用效果及其对脑血流动力学及神经功能的影响

陈 丽\*

瑞昌市人民医院神经内科(江西 瑞昌 332200)

**【摘要】目的** 评估阿替普酶联合静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床疗效,重点分析其对脑血流动力学及脑神经功能的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照试验设计,纳入2018年3月至2020年3月期间确诊为急性脑梗死的102例住院患者,通过计算机生成的随机序列将受试者均衡分配至对照组和观察组,采用双盲法实施临床观察和数据采集。两组患者均在发病4.5h内予以溶栓治疗,对照组组内51例患者予以标准剂量阿替普酶治疗;观察组组内51例患者予以低剂量阿替普酶治疗。比较两组患者治疗前后的脑血流动力学、脑神经功能变化情况及安全性评价。**结果** 治疗前,两组患者的脑血流动力学及脑神经功能近似;经不同方法治疗后,观察组的舒张末期血流速(EDV)、动脑血管储备(CVR)高于对照组,脑血管动态阻力(DR)低于对照组;NIHSS评分、mRS评分相对对照组低,安全性评价明显优于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 在急性脑梗死患者发病4.5h采用低剂量阿替普酶进行早期溶栓治疗可进一步增强患者治疗效果和提高治疗安全性,对促进患者脑血流动力学及脑神经功能恢复均有积极作用。

**【关键词】** 急性脑梗死;阿替普酶;溶栓治疗;脑血流动力学;脑神经功能;安全性

**【中图分类号】** R651.1

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2025.5.012

## The Efficacy of Alteplase in Thrombolytic Therapy of Acute Cerebral Infarction and Its Effect on Brain Hemodynamics and Neurological Function

CHEN Li\*

Department of Neurology, Ruichang People's Hospital, Ruichang 332200, Jiangxi Province, China

**Abstract: Objective** Evaluate the clinical efficacy of alteplase combined with intravenous thrombolysis in the treatment of acute cerebral infarction patients, with a focus on analyzing its impact on cerebral hemodynamics and neurological function. **Methods** Adopting a prospective randomized controlled trial design, 102 hospitalized patients diagnosed with acute cerebral infarction between March 2018 and March 2020 were included. The subjects were evenly divided into a control group and an observation group using a computer-generated random sequence, and clinical observation and data collection were conducted using a double-blind method. The patients in both groups were treated with thrombolysis within onset 4.5; 51 patients in the control group were treated with standard-dose alteplase; 51 patients in the observation group were treated with low-dose alteplase. Compared the cerebral hemodynamics, cerebral nerve function changes and safety evaluation before and after treatment. **Results** Before treatment, the cerebral hemodynamics and cerebral nerve function of the two groups were similar; after different methods, the end diastolic blood flow rate (MFV) and cerebral vascular reserve (CVR) in the observation group were higher than the control group, and the cerebrovascular dynamic resistance (DR) was lower than the control group; NIHSS score and mRS score were lower compared to the control group, and the safety evaluation was significantly better than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Early thrombolytic therapy with low-dose alteplase at 4.5h in patients with acute cerebral infarction can further enhance the therapeutic effect and improve the therapeutic safety of patients, and have a positive effect on promoting the cerebral hemodynamics and cerebral nerve function recovery of patients.

**Keywords:** Acute Cerebral Infarction; Alteplase; Thrombolytic Therapy; Cerebral Hemodynamic; Cranial Nerve Function; Safety

脑梗死为一种十分常见的脑血管病,多见于40岁以上中老年群体,目前认为其病理基础主要源于脑动脉粥样硬化导致的局部供血障碍,其实质为一种脑组织缺氧、缺血后软化或坏死症状<sup>[1]</sup>。急性脑梗死患者起病急、病情变化较快,在明确患者发病原因及病灶情况基础上及时予以个体化治疗时改善患者预后的关键所在。目前临床认为,除予以脑组织保护、抗脑水肿、控制颅内压等基础治疗外,在其发病4.5h予以早期静脉溶栓对增强患者治疗效果并改善其预后具有重要意义<sup>[2]</sup>。与尿激酶、阿替普酶等相比,阿替普酶因其特异性纤维蛋白亲和力和多氨基酸结构特征,可多种缺血性病灶及血栓患者均可起到更加显著的溶栓及改善微循环效果<sup>[3]</sup>。本研究拟通过系统评估该

药物在急性期治疗中的临床应用价值,重点分析其对脑血管灌注状态和神经功能恢复的促进作用。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为随机对照试验,由于临床研究最小样本量为每组45例,考虑10%的脱落率,故需要每组需要51例患者,以观察组和对照组=1:1进行研究,故两组共需要102例。选取在2018年3月至2020年3月期间住院部接受治疗的102例急性脑梗死患者,通过计算机随机数字表法将受试者均衡分配至两组,对照组及观察组,每组51例。

纳入标准:满足《中国急性缺血性脑卒中诊治指南

【第一作者】陈 丽,女,主治医师,主要研究方向:脑血管病临床治疗。E-mail: chenli458@163.com

【通讯作者】陈 丽

2018》<sup>[4]</sup>确诊要点；发病时间均在4.5h以内；依从性良好。排除标准：颅内出血性病变；由非器质性因素导致的神经功能缺损；已接受过其他干预措施；合并有原发性认知功能障碍或神经系统疾病。

**1.2 方法**

**1.2.1 常规治疗** 入组患者均经绿色通道入院接受治疗，入院后先统一连接心电图监测体征指标，行脑部CT观察病灶情况，完成基础性的血常规、凝血功能及血生化检查。嘱患者取平卧位，根据不同症状表现实施对症治疗：针对存在呼吸或通气困难者需及时予以吸氧治疗；对于存在高血糖者予以口服二甲双胍，必要时降压处理，联合他汀类药物(阿托伐他汀或瑞舒伐他汀)进行强化调脂治疗，静滴疏通活血通络。密切关注体征及病情病变化，做好并发症防治，治疗周期为3个月。

**1.2.2 溶栓治疗** 在予以上述基础治疗前，对照组于发病4.5h以内取阿替普酶(生产商：德国勃林格殷格翰公司，批准文号：S20110052；规格：20mg)经静脉注射，首先需采用附带稀释剂将本品浓度稀释至1mg/mL(10%)，接受标准剂量(0.9mg/kg)治疗，其中最大用药量不可超过90mg，待药物稀释完毕后，10%的剂量在1min内静脉推注，剩余90%药量则经静脉缓慢滴注，需在1h内滴注完毕。观察组取0.6mg/kg剂量阿替普酶，采用附带稀释剂将本品浓度稀释至1mg/mL(10%)，其配制方法和给药方式与对照组相同。两组发病时间均在4.5h以内，均符合静脉溶栓指征，没有禁忌症，仅需在急性期用药1次。静脉溶栓治疗期间需连续进行心电监督，溶栓24h后再次进行脑部CT检查确认颅内再无出血现象时，开始给予阿司匹林肠溶片(100mg/次)抗血小板治疗，1次/d，后同样进行常规治疗，具体治疗方法及周期同上。

**1.3 观察指标**

**1.3.1 主要观察指标** (1)脑血流动力学检测：两组分别于治疗前、治疗3个月后采用CVHD-3000型脑血流监测系统(上海寰熙医疗设备有限公司)对两组治疗后的脑血管动态阻力(dynamic vascular resistance, DR)、舒张末期血流速(end diastolic blood flow velocity, EDV)、脑血管储备(cerebrovascular reserve, CVR)等脑血流动力学相关指标进行检测对比。

(2)脑神经功能评估：两组分别于治疗前、治疗3个月后采用改良Rankin评分(modified rankin scale, mRS)<sup>[5]</sup>、神经功能缺损评分(national institute of health stroke scale,

NIHSS)<sup>[6]</sup>评估。mRS评分采用7级评分制，完全没有症状，计0分；存在症状但不影响日常生活，计1分；轻度残障，不能完成所有以前从事的活动，但可自理，计2分；中度残障，3分表明需部分生活协助但能独立行走；重度残障，4分提示丧失行走能力且需他人照料；严重残障，完全卧床伴二便失禁、需持续护理和照顾，计5分；死亡计6分；高分代表患者的神经功能恢复状态越差。NIHSS分值0~42分，其数值与患者脑神经系统损伤程度呈正相关。

**1.3.2 次要观察指标** 安全性评估指标：统计颅内出血、消化道出血、残疾、死亡病例，评估治疗方案的安全性。

**1.4 统计学方法** 数据均采用软件SPSS 22.0处理，计数资料(性别比例、颅内出血率、消化道出血率、残疾率、死亡率等)以n %表示，组间数据比较以 $\chi^2$ 检验。计量资料(平均年龄、平均发病时间、脑血流动力学指标、mRS评分、NIHSS评分等)若符合正态分布以表示，组间数据比较以t检验；不符合正态分布的数据则选用Mann-Whitney U检验等非参数统计方法，以P<0.05作为差异具有统计学意义的判定标准。

**2 结果**

**2.1 两组基线资料比较** 两组的性别、平均年龄及平均发病时间比较，无显著差异(P>0.05)。见表1。

**表1 两组基线资料比较[n(%)]**

组别	n	性别		平均年龄	平均发病时间(h)
		男	女		
观察组	51	27(52.94)	24(47.06)	65.41±0.25	3.41±0.16
对照组	51	30(58.82)	21(41.18)	64.52±0.44	3.44±0.25
$\chi^2/t$	-	0.701	0.701	1.552	0.721
P	-	0.402	0.402	0.123	0.472

**2.2 两组脑血流动力比较** 在表2中，相比治疗后对照组中，EDV、CVR方面观察组较高，DR低于对照组，差异具有统计学意义(P<0.05)。

**2.3 两组脑神经功能比较** 治疗后，观察组的mRS、NIHSS评分均低于对照组，差异具有统计学意义(P<0.05)，见表3。

**2.4 两组治疗后的安全性比较** 观察组的颅内出血率(1.96%)、消化道出血率(1.96%)、残疾率(1.96%)及死亡率(0.00%)均明显低于对照组(11.76%)、(9.80%)、(11.76%)、(3.92%) (P<0.05)，见表4。

**表2 两组患者脑血流动力学比较**

组别	n	EDV(cm/s)		CVR(%)		DR(kPa.cm/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	50.15±1.23	56.31±2.25	25.22±0.16	32.74±1.25	28.42±0.11	24.71±1.42
对照组	51	50.22±1.36	53.36±2.47	25.26±0.23	30.11±1.17	28.45±0.13	26.85±1.66
t	-	0.273	6.305	1.020	10.970	1.258	6.996
P	-	0.786	<0.001	0.310	<0.001	0.211	<0.001

表3 两组患者脑神经功能比较(分)

组别	n	mRS		NIHSS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	4.12±0.25	2.23±0.16	20.33±0.24	12.45±0.47
对照组	51	4.11±0.36	3.77±0.46	20.16±0.35	15.12±0.79
t	-	0.163	22.581	1.178	20.743
P	-	0.871	<0.001	0.242	<0.001

表4 两组治疗后的安全性比较(n, %)

组别	n	颅内出血	消化道出血	残疾	死亡
观察组	51	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	0(0.00)
对照组	51	6(11.76)	5(9.80)	6(11.76)	2(3.92)
$\chi^2$	-	6.865	5.193	6.865	3.982
P	-	0.008	0.022	0.008	0.045

### 3 讨论

目前,中国卒中发生率位居世界第一,这一高发态势对居民健康构成了严重威胁<sup>[7]</sup>。据统计<sup>[8]</sup>,现有的卒中患者高达1300万人,每年新增病例200万人,超过70%以上的卒中患者无法自理生活。急性脑梗死为一种致残、致死风险均较高的脑血管病,目前认为患者预后与其梗死位置及范围存在密切关联,部分轻症患者经绿色通道入院接受系统治疗后多可获得良好预后,但此病起病急、病情发展迅猛,多数患者就诊时病情均处于急性发作期。卒中发生由颅内或颈部血管阻塞,大脑某一部分血流受阻发生脑组织梗死导致<sup>[9]</sup>。临床实践发现,梗死区虽然不可治、神经细胞会迅速发生不可逆的坏死,但缺血半暗带却是可以帮助患者挽救脑组织的,及时恢复血流便可达到逆转神经元的目的<sup>[10]</sup>。1996年,美国FDA批准rt-PA治疗卒中,开启了溶栓治疗时代<sup>[11]</sup>。经过反复的脑梗死溶栓临床试验,发现阿替普酶静脉溶栓是目前治疗急性脑梗死的最有效疗法,但需注意把控“黄金时间窗”,即发病4.5h内给药<sup>[12]</sup>。作为第三代溶栓药物,阿替普酶实质为一种组织型纤维蛋白溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, rt-PA),可将纤溶酶原直接转化为纤溶酶从而降解纤维蛋白、促使血栓溶解。研究指出<sup>[13]</sup>,此药可修复受损的脑组织细胞及脑神经,并促使闭塞的脑动脉血管再通。

本研究中,观察组经低剂量阿替普酶静脉治疗后,EDV、CVR方面,相较对照组,观察组均高,而DR则低( $P<0.05$ ),提示在予以常规治疗前,在患者发病4.5h内采用低剂量阿替普酶行溶栓治疗的效果确切,且对脑血流动力学的改善情况优于标准剂量阿替普酶的效果。此前有相关指南<sup>[14]</sup>指出,在急性脑梗死患者发病4.5h内应用阿替普酶进行溶栓治疗对改善患者预后具有重要意义,且越早实施溶栓可使患者获益更大、风险更小。该溶栓剂在血液循环中通常保持惰性状态,经静脉给药与纤维蛋白结合后即可被激活,由此产生的纤溶酶可高效分解纤维蛋白基质,一经给药可被机体快速吸收,并且可在短时间内达到较为理想的溶栓效果。实际上,低剂量与标准剂量阿替普酶均可有效促进急性脑梗死患者的梗死区血流,帮助患者尽快恢复缺血半暗带血供,增加治愈的可能。当患者脑血管中血栓得以溶解后,脑组织缺氧、缺血病灶也可显著改善,此时随着脑组织抗氧化力增强,患者脑神经功能也会逐渐恢复。故本

研究中,观察组治疗后的mRS、NIHSS得分方面,相比对照组均低( $P<0.05$ ),可见应用阿替普酶进行静脉溶栓治疗可有效促进脑部微循环功能恢复,并降低mRS、NIHSS等脑神经功能相关评分,对改善患者预后具有积极意义。陈亚绒等<sup>[15]</sup>表示,阿替普酶具有较为显著的溶栓效果,该研究结果显示,经阿替普酶溶栓治疗辅助常规治疗后,NIHSS得分观察组中较低,与本研究结果具有一致性,此外,该研究结果还指出,阿替普酶对改善患者脑血管凝血功能、缓解炎症反应也有积极作用。此外,本研究结果还显示,观察组的颅内出血率、消化道出血率、残疾率及死亡率均明显低于对照组( $P<0.05$ ),提示低剂量阿替普酶在改善患者预后方面有一定临床优势。在不同剂量阿替普酶的药理机制下,均可明显改善脑血管灌注及神经功能恢复,不过低剂量阿替普酶对降低出血转化风险方面的效果更佳,更能有效避免因神经缺损所致的肢体、功能、感觉障碍,降低残疾率与死亡率,其安全性更高。

综上所述,在急性脑梗死事件发生后4.5h内采取小剂量阿替普酶进行静脉溶栓干预的效果更高,安全性更高。但本研究为回顾性分析,数据较为陈旧,研究结论存在一定局限性,为全面优化急性脑梗死的治疗方案,后续临床可依据本研究结果,开展阿替普酶治疗急性脑梗死的前瞻性研究。

### 参考文献

- [1] 杨银涛,付磊,谭健伟. 疏辛酸联合甲钴胺治疗急性脑梗死疗效及对患者NIHSS评分、氧化应激水平的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(2): 3.
- [2] 井俊凯,胡晓婷,时嘉彤,等. 3种改善血液循环药物联合基础治疗用于急性脑梗死的网状Meta分析及药物经济学评价[J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 617-627.
- [3] 高长梅,王娟,张新晖. 苯磺酸左旋氨氯地平联合贝那普利治疗老年急性脑梗死高血压的临床合理用药分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(2): 2.
- [4] 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(9): 666-682.
- [5] 赵莹,郝红芬,袁梅,等. 复方血栓通胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(5): 911-915.
- [6] 王海丽,李韵,任志宏,等. 急性脑梗死患者血清MDA, MBP水平与NIHSS评分, Fugl-Meyer评分的相关性分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(9): 1064-1066.
- [7] 陈静,谢闻洲. 神经介入联合阿替普酶静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者脑血流动力学及神经功能的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(5): 3.
- [8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经康复学组,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(6): 405-412.
- [9] 赵丽静,韩冰,陈娜,等. 缺血性脑卒中患者外周血CBX7的表达水平变化及其通过Nrf2/HO-1通路对神经元凋亡的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(4): 402-409.
- [10] 钟根龙,项琳,陈伟康,等. 不同时间窗溶栓治疗急性缺血性卒中患者CT灌注成像核心梗死的可逆性研究[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(1): 7.
- [11] Orset C, Arkelius K, Anfray A, et al. Combination treatment with U0126 and rt-PA prevents adverse effects of the delayed rt-PA treatment after acute ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11993.
- [12] 孔令胜,刘丽艳,赵平,等. 丁苯酞对时间窗3-4.5h急性脑梗死rt-PA静脉溶栓后出血性转化的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 8.
- [13] 郭未艳,吕娟,王园姬,等. 急性脑梗死患者阿替普酶溶栓出血不良反应及影响因素分析[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(4): 222-225.
- [14] 徐加平,庄圣,郭志良,等. 2019年急性缺血性卒中患者早期管理指南: 针对2018年急性缺血性卒中早期管理指南的更新美国心脏协会/美国卒中协会为医疗专业人员制定的指南[J]. 国际脑血管病杂志, 2020, 28(1): 1-43.
- [15] 陈亚绒,屈汉汉. 阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者的疗效分析[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 404-405.

(收稿日期: 2023-06-15)

(校对编辑: 韩敏求)