

急性脑梗死发病后 6 ~ 12 h 应用小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗的临床效果研究

何志聪, 范燕明, 陈 贇, 黄少飞, 贺 鹏

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死发病后 6 ~ 12 h 应用小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗的临床效果。**方法** 选取 2013 年 1 月—2015 年 6 月佛山市南海区第二人民医院神经内科收治的发病至入院时间为 6 ~ 12 h 的急性脑梗死患者 83 例, 按治疗方法不同分为 A 组 35 例与 B 组 48 例。A 组患者予以常规方法治疗, B 组患者予以小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗; 两组患者均连续治疗 14 d。比较两组患者治疗前及治疗 24 h、7 d、14 d 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分, 治疗前、治疗后 14 d 神经功能缺损量表 (NDS) 评分、Barthel 指数, 不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 24 h、7 d、14 d B 组患者 NIHSS 评分低于 A 组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 NDS 评分、Barthel 指数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 14 d B 组患者 NDS 评分低于对照组, Barthel 指数高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 急性脑梗死发病后 6 ~ 12 h 应用小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗的临床效果确切, 可有效改善患者神经功能, 提高患者生活质量, 且安全性较高。

【关键词】 脑梗死; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 低分子肝素; 奥扎格雷钠; 治疗结果

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.09.011

何志聪, 范燕明, 陈贇, 等. 急性脑梗死发病后 6 ~ 12 h 应用小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗的临床效果研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (9): 43-46. [www.syxnf.net]

HE Z C, FAN Y M, CHEN Y, et al. Clinical effect of low-dose urokinase, low molecular heparin combined with sodium ozagrel applied after 6 to 12 hours of onset of acute cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (9): 43-46.

Clinical Effect of Low-dose Urokinase, Low Molecular Heparin Combined with Sodium Ozagrel Applied after 6 to 12 Hours of Onset of Acute Cerebral Infarction HE Zhi-cong, FAN Yan-ming, CHEN Yun, HUANG Shao-fei, HE Peng. Department of Neurology, Nanhai Hospital of Guangdong Provincial People's Hospital (the Second People's Hospital of Nanhai District, Foshan), Foshan 528251, China

Corresponding author: HE Zhi-cong, Department of Neurology, Nanhai Hospital of Guangdong Provincial People's Hospital (the Second People's Hospital of Nanhai District, Foshan), Foshan 528251, China; E-mail: 13709663116@139.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical effect of low-dose urokinase, low molecular heparin combined with sodium ozagrel applied after 6 to 12 hours of onset of acute cerebral infarction. **Methods** From January 2013 to June 2015, a total of 86 patients with acute cerebral infarction (duration between onset and admission within 6 to 12 hours) were selected in the Department of Neurology, the Second People's Hospital of Nanhai District, Foshan, and they were divided into A group ($n = 35$) and B group ($n = 48$) according to the therapeutic methods. Patients of A group received conventional treatment, while patients of B group received low-dose urokinase, low molecular heparin combined with sodium ozagrel; both groups continuously treated for 14 days. NIHSS score before treatment, after 24 hours, 7 days and 14 days of treatment, NDS score and Barthel index before treatment and after 14 days of treatment, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** No statistically significant differences of NIHSS score was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after 24 hours, 7 days and 14 days of treatment, NIHSS score of B group was statistically significantly lower than that of A group, respectively ($P < 0.05$). No statistically significant differences of NDS score or Barthel index was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after 14 days of treatment, NDS score of B group was statistically significantly lower than that of control group, while Barthel index was statistically significantly higher than that of control group

作者单位: 528251 广东省佛山市, 广东省人民医院南海医院 (广东省佛山市南海区第二人民医院) 神经内科

通信作者: 何志聪, 528251 广东省佛山市, 广东省人民医院南海医院 (广东省佛山市南海区第二人民医院) 神经内科; E-mail: 13709663116@139.com

($P < 0.05$). No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of low-dose urokinase, low molecular heparin combined with sodium ozagrel applied after 6 to 12 hours of onset of acute cerebral infarction is certain, can effectively improve the neurological function and quality of life, with relatively high safety.

【Key words】 Brain infarction; Urokinase-type plasminogen activator; Low molecular weight heparin; Sodium ozagrel; Treatment outcome

急性脑梗死是临床常见病、多发病，致残率、病死率较高，其与心脏病、恶性肿瘤构成我国居民3大致死病因。目前，随着我国人口老龄化进程加剧及人们生活方式改变，急性脑梗死发病率呈逐年上升趋势。急性脑梗死具有发病率、复发率、致残率和病死率均较高的特点，而及时、正确的治疗是挽救急性脑梗死患者生命、降低患者致残率、提高患者生活质量的重要手段，故探讨急性脑梗死的治疗方法十分重要^[1-2]。溶栓治疗是目前治疗急性脑梗死的首选方法，但其受到许多因素限制，其中时间窗是主要限制因素。目前，临床对于超过溶栓时间窗的急性脑梗死尚无统一治疗方案。本研究旨在探讨急性脑梗死发病后6~12 h应用小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗的临床效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准：(1) 首次发生急性脑梗死，且发病至入院时间为6~12 h；(2) 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分>4分；(3) 无意识障碍；(4) 经颅脑CT检查排除脑出血；(5) 家属签署知情同意书。排除标准：(1) 既往有颅内出血史患者，如蛛网膜下腔出血等；(2) 近3个月有颅脑创伤、心肌梗死患者；(3) 近2周内行外科手术患者；(4) 近3周内患有胃肠道、泌尿道出血患者；(5) 治疗前神经系统症状迅速改善患者；(6) 发病48 h内予以肝素和改善凝血酶原时间延长药物，或血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 的患者；(7) 应用抗凝药物，且国际标准化比值(INR) >1.5或凝血酶原时间>15 s的患者；(8) 治疗前收缩压>185 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或<90 mm Hg，舒张压>110 mm Hg 或<60 mm Hg的患者；(9) 有严重肝、肾功能不全或糖尿病患者；(10) 有活动性出血或创伤患者。

1.2 一般资料 选取2013年1月—2015年6月佛山市南海区第二人民医院神经内科收治的急性脑梗死患者83例，其中男47例，女36例；年龄42~85岁，平均年龄(67.4±3.2)岁。将所有患者按治疗方法分为A组35例与B组48例。两组患者性别、年龄、发病至入院时间、NIHSS评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$ ，见表1)，具有可比性。

1.3 方法 A组患者予以常规方法治疗，即根据指南推荐在患者入院后予以阿司匹林(拜耳医药保健有限公

司生产)300 mg，口服；依达拉奉(吉林省辉南长龙生化药业股份有限公司生产)30 mg加入0.9%氯化钠溶液100 ml，静脉滴注，2次/d；银杏达莫(贵州益佰制药股份有限公司生产)20 ml加入0.9%氯化钠溶液250 ml，静脉滴注，1次/d。B组患者予以三联抗栓治疗：患者入院后予以小剂量尿激酶(珠海市丽珠集团股份有限公司生产)20万U加入0.9%氯化钠溶液100 ml静脉滴注；奥扎格雷钠(山东华鲁制药有限公司生产)80 mg(250 ml)，静脉滴注；低分子肝素(河北常山生化药业股份有限公司生产)0.4 ml，皮下注射；24 h后复查颅脑CT或MRI，排除出血后采用A组方法治疗。两组患者均连续治疗14 d。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病至入 院时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
A组	35	20/15	54.5±8.4	10.0±1.5	14.7±6.3
B组	48	27/21	54.3±7.7	9.0±2.3	15.8±5.1
$t(\chi^2)$ 值		0.624 ^a	0.716	0.725	0.683
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注：NIHSS = 美国国立卫生研究院卒中量表；^a 为 χ^2 值

1.4 观察指标 比较两组患者治疗前及治疗24 h、7 d、14 d NIHSS评分，治疗前、治疗14 d神经功能缺损量表(NDS)评分、Barthel指数，不良反应发生情况。(1) NIHSS评分：0~1分为正常或趋于正常，2~4分为轻度卒中，5~15分为中度卒中，16~20分为中重度卒中，21~42分为重度卒中，评分越高表明神经功能缺损程度越严重。(2) NDS评分根据全国第四届脑血管病学术会议通过的“脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准”进行评定；(3) Barthel指数包括进食、洗澡、修饰、穿衣、大便、小便、上厕所、床椅转移、行走、上下楼梯10项，根据是否需要接受帮助及其程度分为0分、5分、10分、15分4个等级，评分越高表明日常生活能力越好。

1.5 统计学方法 采用SPSS 11.0统计软件包进行数据处理，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验；计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS 评分 治疗前两组患者 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 24 h、7 d、14 d B 组患者 NIHSS 评分低于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 两组患者治疗前及治疗 24 h、7 d、14 d NIHSS 评分比较
($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of NIHSS score between the two groups before treatment, after 24 hours, 7 days and 14 days of treatment

组别	例数	治疗前	治疗 24 h	治疗 7 d	治疗 14 d
A 组	35	14.7 ± 6.3	13.3 ± 8.2 ^a	12.7 ± 7.5 ^a	11.2 ± 6.2 ^a
B 组	48	15.8 ± 5.1	10.2 ± 6.4 ^a	9.3 ± 5.5 ^a	8.6 ± 4.2 ^a
<i>t</i> 值		0.792	2.028	2.513	2.044
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$

2.2 NDS 评分、Barthel 指数 治疗前两组患者 NDS 评分、Barthel 指数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 14 d B 组患者 NDS 评分低于对照组, Barthel 指数高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 两组患者治疗前、治疗 14 d NDS 评分、Barthel 指数比较
($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of NDS score and Barthel index between the two groups before treatment and after 14 days of treatment

组别	例数	NDS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗 14 d	治疗前	治疗 14 d
A 组	35	35.6 ± 4.4	24.3 ± 4.8 ^a	30.1 ± 4.3	62.0 ± 6.6 ^a
B 组	48	36.6 ± 4.3	15.5 ± 4.6 ^a	28.6 ± 3.3	69.6 ± 7.4 ^a
<i>t</i> 值		0.618	2.132	0.714	2.067
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; NDS = 神经功能缺损量表

2.3 不良反应 A 组患者出现出血转化 4 例, 不良反应发生率为 11.4%; B 组患者出现出血转化 3 例, 不良反应发生率为 6.3%。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.476$, $P > 0.05$)。两组患者均未出现消化道出血、泌尿道出血及死亡。

3 讨论

脑组织对缺血、缺氧非常敏感, 脑组织供应血流中断 4~6 min 即可发生不可逆性损伤, 其是一个动态演变过程, 在不可逆脑梗死组织周围常存在处于缺血状态但尚未完全梗死的区域 (即缺血半暗带), 故挽救缺血半暗带是急诊溶栓治疗的病理、生理学基础。

目前, 急性脑梗死公认的最有效治疗方法为溶栓治疗, 且溶栓治疗越早越好。溶栓治疗的目的是恢复脑血流供应^[3]。重组型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 和尿激酶

是我国目前使用的主要溶栓药物, 在欧美国家仅使用 rt-PA^[4]。缺血半暗带发展为不可逆性损伤的时间称为“溶栓治疗时间窗”, 溶栓治疗受时间窗限制。目前, 有效挽救缺血半暗带的溶栓治疗时间窗为 4.5~6.0 h^[5]。临床静脉溶栓治疗常受多种因素限制, 主要为溶栓治疗时间窗、年龄以及出血风险等。研究表明, 由于人们对脑梗死的认识有限、就诊不及时、急诊处置不当等因素, 以及基层医院的条件限制, 急性脑梗死患者于发病 6 h 内至神经科就诊并实施溶栓治疗的数量较少, 大部分患者在接受治疗时已超过溶栓治疗时间窗^[6]。美国仅 5% 的急性脑梗死患者可接受溶栓治疗^[7-8], 若溶栓治疗时间窗为 4.5 h, 则应用 rt-PA 溶栓治疗的患者仅有 1%~2%^[9]。对于不能采用溶栓治疗的急性脑梗死患者, 国内专家推荐予以抗血小板聚集、降纤、神经保护治疗, 但抗凝治疗尚存在争议^[10]。

溶栓治疗时间窗并非是一个绝对值, 如终末动脉梗死患者由于发生缺血时侧支循环较差, 其溶栓治疗时间窗常在 3 h 内; 大动脉主干或大的分支堵塞时, 患者由于侧支循环较好, 溶栓治疗时间窗可 >6 h。近年来开展了较多扩展溶栓治疗时间窗的研究^[11], 其中对超溶栓治疗时间窗的急性脑梗死患者的治疗方法研究甚多, 如 CT 灌注成像指导下动脉溶栓治疗^[12-13], CT 和 MRI 指导下静脉溶栓治疗^[14], 连续多次尿激酶治疗^[15], 应用小剂量降纤酶治疗等。纳入患者的发病至入院时间跨度大, 即发病后 6~24 h, 甚至达 48 h, 发病时间越久患者使用尿激酶治疗的风险越高; 另外, 由于某些患者需要特殊设备及技术 (如 CT、MR 灌注成像等) 治疗, 在基层医院难以开展。有研究通过推测 L 型钙离子通道活动及钾离子通道活动发现, 缺血半暗带的神经保护可延迟至 12 h, 并非传统概念的 6 h^[16-17]。因此, 针对急性脑梗死发病后 6~12 h 治疗策略的研究具有重要的临床意义。“中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014”推荐超溶栓治疗时间窗的缺血性脑卒中患者使用阿司匹林及神经保护剂 (依达拉奉、丁基苯酚等)^[18], 但限制条件较多, 不适用于基层医院, 因此仍需寻求适合基层医院开展的溶栓治疗方法。

尿激酶作为典型溶栓剂, 可直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统, 激活纤溶酶、降解纤维蛋白凝块及血液循环中的纤维蛋白原、凝血因子 V 和凝血因子 VIII 等, 从而发挥溶栓作用。低分子肝素作为经典抗凝剂, 其通过与抗凝血酶及其复合物结合, 加强对 Xa 因子和凝血酶的抑制作用, 发挥抗血栓形成的作用; 且可以限制血栓向缺血半暗带延伸, 可减小梗死范围, 并维持该区域的血流。奥扎格雷钠是血栓烷 (TX) 合成酶抑制剂, 能阻碍前列腺素 H₂ (PGH₂) 生成血栓烷 A₂ (TXA₂), 促使血小板所衍生的 PGH₂ 转向内皮细胞。内皮细胞可促进 PGI₂ 合成, 从而保持 TXA₂ 与前列腺环素 (PGI₂) 平

衡,增加血中前列腺素浓度^[19-20],抑制血小板的聚集和血管扩张作用。急性脑梗死患者予以小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗后行颅脑 MRI 检查仍可见责任病灶,故联合用药不一定具有溶栓作用,但可抑制血栓形成,并减少大面积脑梗死的发生;在联合治疗基础上增加前列腺素可激活一氧化氮-环磷酸鸟苷及 PGI₂-环磷酸腺苷等第二信号通路,增加一氧化氮和 PGI₂ 含量,促进靶向性扩张脑缺血组织的微动脉和新生血管形成,改善侧支循环,增加缺血局部血流灌注,恢复缺血半暗带血供。

本研究结果显示,治疗前两组患者 NIHSS 评分间无差异,治疗 24 h、7 d、14 d B 组患者 NIHSS 评分低于 A 组;治疗前两组患者 NDS 评分、Barthel 指数间无差异,治疗 14 d B 组患者 NDS 评分低于对照组,Barthel 指数高于对照组;两组患者不良反应发生率间无差异。表明急性脑梗死发病后 6~12 h 应用小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗的临床效果确切,可有效改善患者神经功能,提高患者生活质量,且安全性较高,值得临床推广应用。但本研究未纳入治疗前后凝血功能指标,且患者的发病至入院时间超出“中国急性缺血性脑卒中诊治指南”中规定的溶栓治疗时间窗,具有一定的出血转化风险,故需充分告知患者及其家属,且必须经患者或家属签署知情同意书。

作者贡献:何志聪进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;范燕明、陈赞、黄少飞进行实验实施、评估、资料收集;贺鹏进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

【拓展阅读】

第 23 届欧洲卒中大会 (ESC) 上公布一项注册研究结果显示,时间仅是溶栓治疗中一个需要考虑的因素,而 CT 灌注成像所示急性梗死核心体积则是患者临床获益的更强预测因素。该研究负责人 Andrew Bivard 博士称:“一方面,我们认同患者应尽快接受治疗;另一方面,通过测定治疗前脑组织在 CT 灌注成像中的状态,我们可获得预示治疗反应有价值的信息。”

参考文献

[1] MARSH J D, KEYROUZ S G. Stroke prevention and treatment [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (9): 683-691.
 [2] 胡文军. 脑梗死超过溶栓时间窗的治疗体会 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2005, 8 (6): 69.
 [3] GROSSMAN A W, BRODERICK J P. Advances and challenges in treatment and prevention of ischemic stroke [J]. Ann Neurol, 2013, 74 (3): 363-372.
 [4] TANSY A P, LIEBESKIND D S. The goldilocks dilemma in acute ischemic stroke [J]. Front Neurol, 2013 (4): 164.

[5] FRENDEL A, CSIBA L. Pharmacological and non-pharmacological recanalization strategies in acute ischemic stroke [J]. Front Neurol, 2011 (2): 32.
 [6] CURRAN C, HENRY C, O'CONNOR K A, et al. Predictors of early arrival at the emergency department in acute ischaemic stroke [J]. Ir J Med Sci, 2011, 180 (2): 401-405.
 [7] ADAMS H P J R, NUDO R J. Management of patients with stroke: is it time to expand treatment options? [J]. Ann Neurol, 2013, 74 (1): 4-10.
 [8] SMADJA D. Pharmacological revascularization of acute ischaemic stroke: focus on challenges and novel strategies [J]. CNS Drugs, 2012, 26 (4): 309-318.
 [9] WANG L, LIN Z, SHAO B, et al. Therapeutic applications of bone marrow-derived stem cells in ischemic stroke [J]. Neurol Res, 2013, 35 (5): 470-478.
 [10] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 2 (2): 16-19.
 [11] MA H, PARSONS M W, CHRISTENSEN S, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) [J]. Int J Stroke, 2012, 7 (1): 74-80.
 [12] SMILLÁN M, ALEU A, ALMENDROTE M, et al. Safety and effectiveness of endovascular treatment of stroke with unknown time of onset [J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 37 (2): 134-140.
 [13] 孙士富, 何国军, 左其龙, 等. CT 灌注指导下对超时间窗前循环缺血性脑卒中动脉溶栓治疗的有效性 & 安全性观察 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12 (11): 1096-1100.
 [14] ZHANG J, CHEN Y M, ZHANG Y T. Blood-oxygenation-level-dependent-(BOLD-) based R2' MRI study in monkey model of reversible middle cerebral artery occlusion [J]. J Biomed Biotechnol, 2011 (2011): 318346.
 [15] 杨洪云, 刘燕, 路华. 连续多次尿激酶治疗急性期脑梗塞 23 例疗效观察 [J]. 贵阳医学院学报, 2007, 32 (5): 514-515.
 [16] TJONG Y W, JIAN K, LI M, et al. Elevated endogenous nitric oxide increases Ca²⁺ flux via L-type Ca²⁺ channels by S-nitrosylation in rat hippocampal neurons during severe hypoxia and in vitro ischemia [J]. Free Radic Biol Med, 2007, 42 (1): 52-63.
 [17] LI X M, YANG J M, HU D H, et al. Contribution of downregulation of L-type calcium currents to delayed neuronal death in rat hippocampus after global cerebral ischemia and reperfusion [J]. J Neurosci, 2007, 27 (19): 5249-5259.
 [18] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (4): 246-257.
 [19] 陈军. 低分子肝素联合尿激酶溶栓治疗心源性脑梗死的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22 (8): 87-88.
 [20] 李战辉, 何志聪, 陈赞, 等. 小剂量尿激酶、低分子肝素钙和奥扎格雷钠联合抗栓治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11 (7): 713-716.

(收稿日期: 2016-06-05; 修回日期: 2016-09-20)

(本文编辑: 李洁晨)