

静脉溶栓联合高压氧治疗急性脑梗死的临床疗效评估

胡灵芝

【摘要】目的 探讨重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓联合高压氧治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 采用随机数字表法将 84 例急性脑梗死患者分为 rt-PA 静脉溶栓组(rt-PA 组)、rt-PA 静脉溶栓联合高压氧治疗组(联合高压氧治疗组),每组 42 例。两组患者均在发病 4.5h 内采用静脉溶栓治疗,联合高压氧治疗组患者治疗同 rt-PA 组,且在用药基础上加用高压氧进行治疗。溶栓 24h 后复查两组患者头颅 CT 排除颅内出血后,予常规抗血小板聚集、调脂稳定斑块、改善循环、营养脑细胞代谢及酌情脱水等对症支持治疗。分别在治疗前、治疗 1d、7d 及 21d 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS 评分)来评估患者神经功能缺损的严重程度及评价疗效。**结果** 与治疗前比较,两组治疗 1、7、21d NIHSS 评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。随着时间延长,两组患者 NIHSS 评分均逐渐降低;联合高压氧治疗组患者治疗 21d 的 NIHSS 评分低于 rt-PA 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。联合高压氧治疗组基本治愈率高于 rt-PA 组,显著有效率低于 rt-PA 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均无一例死亡。两组患者症状性出血率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.074, P > 0.05$)。**结论** rt-PA 静脉溶栓联合高压氧治疗急性脑梗死疗效可能更好。

【关键词】 急性脑梗死 重组组织型纤溶酶原激活物 静脉溶栓 高压氧

Efficacy of intravenous thrombolysis combined with hyperbaric oxygen therapy for treatment of acute cerebral infarction HU Lingzhi. Department of Neurology, Yongkang First People's Hospital, Jinhua 321300, China

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy of intravenous thrombolysis with hyperbaric oxygen therapy in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Eighty four patients with acute cerebral infarction were randomly divided into two groups with 42 in each group. All patients were treated with intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) within 4.5 h after the onset of symptom; patients in combination group received additional hyperbaric oxygen treatment on the basis of intravenous thrombolysis. After 24 h of thrombolysis, patients in both groups were reexamined by head CT to exclude intracranial hemorrhage, and the supporting therapy of antiplatelet aggregation, lipid-regulating plaque stabilizations, circulation improvement, nourishing brain cells and appropriate dehydration was followed. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS score) evaluation and efficacy assessment were performed before and 1 d, 7d, 21d after therapy. **Results** The NIHSS scores at 1 d, 7d and 21d after treatment were lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$). With the extension of time, the NIHSS score in both groups gradually decreased; the NIHSS score of the combination group at 21d after treatment was lower than that of the rt-PA group ($P < 0.01$). There was no death in two groups, and no significant difference in symptomatic intracranial hemorrhage rate between two groups ($\chi^2 = 0.074, P > 0.05$). **Conclusion** The combined therapy of rt-PA with hyperbaric oxygen may be more effective than intravenous thrombolysis alone for acute cerebral infarction.

【Key words】 Acute cerebral infarction Recombinant tissue-type plasminogen activator Intravenous thrombolysis Hyperbaric oxygen

急性脑梗死发病率、致残率、致死率均较高。发病 4.5h 内用重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶

栓治疗是急性脑梗死最有效的治疗方法^[1]。此外,基础及动物实验研究已经证实高压氧治疗可直接改善缺血区脑组织的能量代谢,其产生的多种次级效应可在脑梗死的各个时期发挥作用,还能促进急性脑梗死患者神经功能恢复。但是,众多临床研究报道的结果却不尽一致^[2]。目前鲜有关于 rt-PA 静脉溶栓联合高压氧治疗

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.11.2017-1522

作者单位:321300 永康市第一人民医院神经内科

通信作者:胡灵芝, E-mail: 120519548@qq.com

急性脑梗死临床效果的报道。本研究探讨 rt-PA 静脉溶栓联合高压氧对急性脑梗死的疗效, 现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 年 6 月至 2017 年 6 月在永康市第一人民医院神经内科住院的急性脑梗死患者 84 例, 男 50 例, 女 34 例, 均经头颅 CT 或 MRI 检查确诊, 患者年龄 56~66(61.3±4.7)岁; 采用随机数字表分为 rt-PA 组、联合高压氧治疗组, 每组 42 例。纳入标

准: (1) 年龄 18~75 岁; (2) 发病在 4.5h 内; (3) 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 7~22 分; 排除标准: (1) 既往有脑出血者; (2) 前 12 周内有过缺血性脑卒中者; (3) rt-PA 静脉溶栓禁忌证或有出血倾向者; (4) 伴有颅内出血、蛛网膜下腔出血、动静脉畸形、动脉瘤、颅内肿瘤者; (5) 合并严重心肝肾功能不全者; (6) 收缩压 >180mmHg (1mmHg=0.133kPa) 和 (或) 舒张压 >110mmHg; (7) 考虑脓毒性栓塞者。本研究经过我院伦理委员会审批, 患者或家属签署知情同意书。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效

组别	n	性别(男/女, n)	年龄(岁)	NIHSS(分)	合并症[n(%)]			发病时间(h)
					糖尿病	高血压	两种均有	
rt-PA 组	42	24/18	61.35±4.2	11.40±2.47	12(28.57)	19(42.24)	11(26.19)	1.80±0.88
联合高压氧治疗组	42	26/16	61.21±5.2	12.00±3.13	15(35.71)	17(40.48)	10(23.81)	1.74±0.85
χ^2 值		0.19	0.15	0.97		0.49		0.32
P 值		0.65	0.93	0.34		0.78		0.75

1.2 治疗方法 两组患者均给予改善循环、营养脑细胞、抗血小板聚集、他汀类调脂稳定斑块及酌情脱水等常规治疗; 溶栓治疗 24h 内不使用抗凝及抗血小板药物治疗, 溶栓 24h 复查头颅 CT, 若无出血开始应用抗血小板及改善循环等治疗。(1) rt-PA 组在常规治疗基础上给予 rt-PA (0.9mg/kg, 最大剂量 90mg), 将总剂量的 10% 于 1min 内静脉推注; 再将剩余的 90% 以输液泵静脉滴注, 1h 用完。(2) 联合高压氧治疗组治疗同 rt-PA 组, 在用药后将患者立即送入高压氧舱, 压力 0.2MPa, 加压 20min, 面罩吸氧 1h, 中间休息 10min, 1 次/d。整个治疗过程中, 严密观察患者神志、瞳孔变化, 头痛及恶心呕吐情况, 有无新发神经功能缺损症状, 严格控制血压 ≤180/110mmHg 等, 如有异常, 立即复查头颅 CT, 确定无出血再酌情考虑是否继续治疗。两组患者疗程均为 21d, 分别评估治疗前、治疗 1d、7d 及 21d 的 NIHSS 评分并进行疗效比较。

1.3 疗效及安全性评价 (1) 疗效评价: 采用 NIHSS 来评估患者神经功能缺损的严重程度及评价疗效。基本治愈: 与治疗前比较, NIHSS 评分减少 90%~100%; 显著有效: NIHSS 评分减少 46%~89%; 有效: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无效: NIHSS 评分减少 <18% 或增加、死亡。总有效率=1-无效率^[3]。(2) 安全性评价: 以是否发生出血和死亡为安全性评价标准。出血包括症状性出血(颅内), 无症状性出血(包括牙龈、尿道及消化道等)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用配对样本 t 检验, 组间比较采用方差分析。计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前、治疗 1、7、21d NIHSS 评分比较 见表 2。

表 2 两组患者治疗前、治疗 1、7、21d NIHSS 评分比较(分)

组别	n	治疗前	治疗 1d	治疗 7d	治疗 21d
rt-PA 组	42	11.08±2.09	7.56±1.76*	5.77±1.12*	3.08±1.23*
联合高压氧治疗组	42	12.01±2.21	7.01±1.55*	5.65±1.09*	2.01±1.07*
t 值		0.004	0.072	0.054	18.959
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

由表 2 可见, 联合高压氧治疗组患者治疗 21d 的 NIHSS 评分低于 rt-PA 组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。两组治疗前、治疗 1、7d 的 NIHSS 评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 两组治疗 1、7、21d NIHSS 评分均低于治疗前, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。随着时间延长, 两组患者 NIHSS 评分均逐渐降低。

2.2 两组患者疗效比较 见表 3。

表 3 两组患者疗效比较[例(%)]

组别	n	基本治愈	显著有效	有效	无效	总有效率 (%)
rt-PA 组	42	18(42.86)	20(47.62)	3(7.14)	1(2.38)	97.6
联合高压氧治疗组	42	22(52.38)	16(38.10)	3(7.14)	1(2.38)	97.6

由表 3 可见,联合高压氧治疗组基本治愈率高于 rt-PA 组,显著有效率低于 rt-PA 组,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),两组有效、无效及总有效率比较,数值均相当,差异亦无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组治疗安全性比较 见表 4。

表 4 两组治疗安全性比较[例(%)]

组别	n	死亡	症状性出血	无症状性出血
rt-PA 组	42	0(0)	2(4.76)	6(14.28)
联合高压氧治疗组	42	0(0)	1(2.38)	8(19.04)

由表 4 可见,本研究中两组患者均无一例死亡。两组患者症状性出血率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.074$, $P > 0.05$)。

3 讨论

目前急性脑梗死超早期治疗方法包括静脉溶栓治疗、血管内治疗、常规用药、颅内血管旁路移植术、颈动脉内膜剥脱术、显微外科取栓术等。其中,静脉溶栓治疗是治疗脑梗死最有效的方法。静脉溶栓能够有效再通梗塞的动脉。并恢复脑组织的血流灌注。rt-PA 是新发展起来的第三代溶栓药物,能够在富含纤维蛋白的血栓部位激活纤溶酶原并溶解局部血栓。高压氧的作用主要有以下几方面:(1)可提高脑组织的氧分压、氧的弥散率及有效弥散距离,直接改善缺血区及半暗带的能量代谢;(2)具有 α -肾上腺素样收缩血管作用,在增加氧供前提下,减少颅内总血流量,改善脑水肿;(3)对抗炎症、降低血脑屏障的通透性、促进血栓吸收、清除自由基等^[4-5]。在基础及动物实验研究中,高压氧治疗急性脑梗死的疗效已经肯定。且高压氧治疗已广泛用于缺血性卒中的治疗。然而 rt-PA 联合高压氧的两者联合治疗是否有利于进一步改善急性脑梗死的临床预后,目前相关报道较少,本研究探讨两者联合治疗急性脑梗死的临床疗效。

与先前报道^[6]一致,本研究 NIHSS 评分结果显示,两组患者在治疗 1d NIHSS 评分与治疗前比较均有下降,差异有统计学意义,且随着治疗时间的延长,NIHSS 评分均呈逐渐下降趋势。而两组之间的比较,本研究结

果显示与先前研究报道不同,在治疗 1d,联合高压氧治疗组 NIHSS 评分虽比 rt-PA 组更低,但差异无统计学意义;类似的,在治疗 7d,联合高压氧治疗组 NIHSS 评分也低于 rt-PA 组,但两组比较差异仍无统计学意义;但在治疗 21d,联合高压氧治疗组的 NIHSS 评分改善较 rt-PA 组显著,两组比较差异有统计学意义。此外本研究疗效评价结果显示,联合高压氧治疗组基本治愈率虽然高于 rt-PA 组,但差异无统计学意义,且两者总有效率比较,数值相当,差异无统计学意义。

已有研究表明侧支循环形成良好程度与脑梗死后临床结局呈正相关,侧支循环越好,临床结局越好,侧支循环较差的患者经血管内治疗更容易发生梗死体积扩大及出血转化^[7],高压氧可抑制动脉粥样硬化病变中巨噬细胞和泡沫细胞的增殖,还可以促进血管生长因子的表达,增加缺血区血管密度,改善侧支循环,从而有利于改善微循环障碍,使干预药物得到最大化利用^[8]。侧支循环建立需要相对较长时间,本研究在治疗 21d 联合高压氧治疗组较 rt-PA 组 NIHSS 评分改善差异有统计学意义,提示高压氧可能也促进了侧支循环建立,从而更好的辅助了药物疗效。本实验显示两组均无死亡患者,其中 rt-PA 组发生症状性出血 2 例,无症状性出血 6 例,联合高压氧治疗组发生症状性出血 1 例,无症状性出血 8 例。症状性出血发生率两组均较低,两组比较差异无统计学意义。说明 rt-PA 单独静脉溶栓或联合应用高压氧治疗急性脑梗死是安全的。先前有报道指出颅内出血是溶栓治疗主要并发症,主要原因有:(1)超出治疗时间窗溶栓;(2)颅脑 CT 存在低密度改变;(3)溶栓治疗导致纤溶与凝血功能紊乱;(4)治疗期间血压控制不佳等^[9]。本实验严密监测及控制了上述相关危险因素,治疗后患者出血率较低可能与此有关。

总之,静脉溶栓联合高压氧治疗急性脑梗死与单纯药物溶栓相比疗效可能更好,有利于进一步多中心、随机的大样本试验验证。

4 参考文献

- [1] 吴江,贾建平,崔丽英,等.神经病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2016:179-187.
- [2] Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Acute Ischemic Stroke: Results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study[J]. Stroke, 2003, 34(2): 571-574. DOI: 10.1161/01.STR.0000050664.4.48393.D0.
- [3] 陈建东,林秀孟,曾玉李.人尿激酶原酶治疗脑梗死疗效观察[J].北方药学,2014,11(4):94-95.
- [4] Ling Y, Liang T, Cheng O. Hyperbaric oxygen therapy in China[J].

(下转第 1217 页)

械、套包合理安排,尽量不安排大批量的手术,强调超乳套包一人一用,确保术中使用的器械的清洗质量和管道的安全性,严格执行各项手术操作规范对预防 TASS 有着非常重要的意义。

综上所述,将眼科手术器械集中统一至消毒供应中心由专人清洗灭菌,严格把控眼内器械的清洗工作,由院感科每月 1 次督查清洗质量,并对手术各个环节进行控制,降低了眼前节毒性综合征的发病率,同时对该类患者也要进行积极治疗和护理干预,改善患者预后情况。

4 参考文献

- [1] 马钰, 贺经. 眼前节毒性反应综合征的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(4):669-672. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.20.
- [2] 丁蕙, 赵世红. 眼前节毒性反应综合征的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 25(05):392-395. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.092.
- [3] 杨松霖, 晏晓明. 毒性眼前节综合征临床特征的分析[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(3):225-228. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2009.03.008.
- [4] 丁蕙, 赵世红, 江利红. 白内障术后眼前节毒性反应综合征的临床分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(6):419-421. DOI:10.14166/j.issn.1671-2420.2016.06.012.
- [5] Shouchane-Blum K, Dotan A, Bahar I. The evolution of toxic anterior segment syndrome[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2019, 30(1):50-55. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000540.
- [6] 王红星, 韩倩, 张琰, 等. 眼内灌注液对眼内组织影响研究进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(10):1140-1142. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2014.010.002.
- [7] 胡小坤, 罗添场, 韩雅玲, 等. 感染性眼内炎早期诊治分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(8):1045-1047. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.08.027.
- [8] 蔡宁, 陈苗苗, 袁援生, 等. 云南省泸西县白内障患病率及手术覆盖率调查[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 12(05): 74-78.
- [9] 曹燕, 赵俊宏, 赵平, 等. 超声乳化白内障吸除术后发生感染性眼内炎的危险因素及防治措施研究[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2014, 4(3):132-135. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2014.03.002.
- [10] 胡钦瑞, 葛铁睿, 黄振平. 白内障术前应用聚维酮碘冲洗结膜囊效果的 Meta 分析[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(12):1276-1279. DOI:10.3969/j.issn.1008-8199.2011.12.012.
- [11] 曾洪波, 宋春华, 彭璟, 等. 超声乳化术与小切口非超声乳化术治疗老年性白内障临床疗效对比研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(11):1400-1402. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2018.11.010.
- [12] 齐银征. 眼前节毒性综合征的相关危险因素[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(6):729-730.
- [13] Suzuki T, Ohashi Y, Oshika T, et al. Outbreak of Late-onset Toxic Anterior Segment Syndrome after Implantation of One-piece Intraocular Lenses[J]. American Journal of Ophthalmology, 2015, 159(5):934-939. DOI:10.1016/j.ajo.2015.01.023.
- [14] Lee SN. Mild toxic anterior segment syndrome mimicking delayed onset toxic anterior segment syndrome after cataract surgery[J]. Indian Journal of Ophthalmology, 2014, 62(8):890-892. DOI:10.4103/0301-4738.141067.
- [15] 肖苏娟. 不同清洗方法对白内障术后患者眼前节毒性综合征的影响[J]. 当代护士, 2018, 25(29):101-102.

(收稿日期:2019-01-20)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 1206 页)

- Medical Gas Research, 2015, 5(1):1-6. DOI:10.1186/s13618-015-0024-4.
- [5] Xu Y, Ji R, Wei R, et al. The Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy on Middle Cerebral Artery Occlusion in Animal Studies: A Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0148324. DOI:10.1371/journal.pone.0148324.
- [6] 毕庆国, 刘春兰, 付建辉, 等. rt-PA 静脉溶栓联合高压氧治疗急性脑梗死的效果观察[J]. 国外医学医学地理分册, 2015, 3(36):51-54. DOI:10.3969/j.issn.1001-8883.2015.01.014.
- [7] 黄家星, 林文华, 刘丽萍, 等. 缺血性卒中侧支循环评估与干预中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(4):285-293.
- [8] Duan S, Shao G, Yu L, et al. Angiogenesis contributes to the neuro-protection induced by hyperbaric oxygen preconditioning against focal cerebral ischemia in rats[J]. International Journal of Neuroscience, 2015, 125(8):625-634. DOI: 10.3109/00207454.2014.956101.
- [9] Lyden PD, Grotta JC, Levine SR, et al. Intravenous thrombolysis for acute stroke[J]. Neurology, 1997, 49:14. DOI:https://doi.org/10.1212/WNL.49.1.14.

(收稿日期:2017-06-29)

(本文编辑:杨丽)