

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.04.039

r-tpa 合并甘露醇治疗血管壁病变性脑梗死的临床疗效分析

于红梅¹ 王洪梅² 陈颖¹ 王晓伟¹ 狄海伦¹ 李伟¹

(1 河北省廊坊市第四人民医院神经内科 河北 廊坊 065700; 2 河北省承德医学院附属医院神经内科 河北 承德 067000)

摘要 目的:观察 r-tpa 合并甘露醇治疗血管壁病变性脑梗死临床疗效。**方法:**将临床发病 6 h 以内的急性脑梗死患者随机分为治疗组与对照组,每组 60 例,治疗组用 r-tpa 合并甘露醇静脉滴注,对照组用川芎嗪注射液静脉滴注,对治疗组和对照组连续使用 15 天观察对照组的临床疗效及神经功能恢复情况。**结果:**采用 r-tpa 合并甘露醇静脉滴注和川芎嗪静脉注射液疗效比较,治疗组总有效率 93.33 %,明显优于常规治疗组 78.33 %,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后 CSS 评分均显著低于治疗前,且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后 ADL 评分均显著高于治疗前,且治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**r-tpa 合并甘露醇治疗血管壁病变性脑梗死临床疗效显著,且对 6 个小时内没有出血倾向的血管病变性脑梗死安全实用,患者后期恢复效果良好。

关键词:r-tpa;甘露醇;血管病变性脑梗死;临床疗效

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)04-750-03

Clinical Effect of r-tpa Combined Mannitol in Treatment of Cerebral Infarction Caused by Vascular Diseases

YU Hong-mei¹, WANG Hong-mei², CHEN Ying¹, WANG Xiao-wei¹, DI Hai-lun¹, LI Wei¹

(1 Neurology Department, Langfang No.4 People's Hospital of Hebei Province, Langfang, Hebei, 065700, China;

2 Neurology Department, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of r-tpa combined mannitol in treatment of cerebral infarction caused by vascular diseases. **Methods:** The patients with acute cerebral infarction (ACI) within 6 hours were randomly divided into treatment group and control group with 60 cases in each group. The patients in treatment group accepted r-tpa combined mannitol, and the patients in control group accepted ligustrazine injection. The clinical efficacy and recovery of neurological function were measured after 15 days treatment. **Results:** The clinical effect of treatment group was 93.33 %, which was obviously higher than 78.33 % of control group with statistically significance ($P < 0.05$). The CSS scores of two groups after treatment were obviously lower than before, and the treatment group was much lower than control group ($P < 0.05$). The ADL scores of two groups after treatment were obviously higher than before, and the treatment group was much higher than control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Using r-tpa combined mannitol has good effect in treatment of cerebral infarction caused by vascular diseases, which is safe and good at symptom improvement of later stage.

Key words: r-tpa; Mannitol; Cerebral infarction caused by vascular diseases; Clinical effect

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)04-750-03

前言

随着国人生活水平的提高,饮食结构的变化,工作压力增加,脑梗死的发病逐年增多,脑梗死在中医里成为“卒中”或者“中风”,西医分析脑梗死有 60 %的原因是脑血栓的形成。血管壁自身的病变造成栓子,是血栓发生的主要原因,由于人体血液里有血小板,血小板会聚集在小栓子凹凸不平的表面,导致血管粥样硬化,个别地方血栓越来越大,血管壁本身不能再吸附栓子或者别的原因造成栓子脱落,进入脑内血管,发生脑梗死^[1-4]。Fisher 曾经对 4 例梗死患者做了细致的解剖,对血管做了详细的病理切片,发现 90 %的动脉都有堵塞,所以血

管壁变形是脑梗死最直接的原因^[5]。脑梗死发作可能伴随醉酒,头晕或者短暂肢体麻木甚至在睡眠中出现脑缺血症状,家属以为病人由于饮酒或者劳累所以导致睡眠多,所以脑梗死发作时不容易被发现,且其致死致残率极高,所以对它的治疗需要不断地进行探索^[6-8]。近年来,采用 r-tpa 治疗脑梗死得到广泛应用,常作为急性脑梗死首选药物,可快速恢复濒死细胞功能,显著改善神经功能缺损,还可起到血管内皮细胞保护作用。本文就针对于 r-tpa 合并甘露醇治疗血管壁病变性脑梗死的临床疗效进行了观察与分析,为血管壁病变性脑梗死的临床诊治提供参考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 6 月-2015 年 6 月应用 r-tpa 合并甘露醇静脉滴注治疗急性脑梗死患者。所有病例入院时均详细询问病史,

作者简介:于红梅(1972-),女,本科,主治医师,主要研究方向:脑梗死急性期的治疗,电话:13513262625,

E-mail:yuhongmei_2625@163.com

(收稿日期:2016-09-22 接受日期:2016-10-20)

经过神经系统检查及头颅 CT 或 MRI 等影像学检查确诊为脑梗死。按照以下诊断标准纳入排除:①符合 2010 年全国第四届脑血管病学术会议修订通过的诊断标准^[9],除外无定位体征的腔隙性脑梗死;②发病 6 小时内进行治疗;③首次发病;④排除心源性脑梗死;⑤排除出血疾病和出血倾向;⑥排除合并严重心、肝、肾损害。所有患者均自愿参加或者家属知情。治疗组 60 例,其中男 36 例,女 24 例,年龄 41~75 岁,平均(60.2±7.2)岁;对照组 60 例,其中男 34 例,女 26 例,年龄 40~76 岁,平均(59.6±7.8)岁。两组患者基线资料对比无统计学差异($P>0.05$),组间有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组入院后均进行吸氧、降脂、控制血糖、心电监护、稳定血压、改善脑循环、降颅压、营养脑神经、预防消化道出血等常规治疗。经两名以上主治或者更高级别医生根据患者检查结果及临床症状判断是否可以采用溶栓治疗,确定方案后和家属签署知情通知书,对照组是为病人家属不同意采用新治疗手段的患者。

治疗组:给予 r-tPA(生产厂家:德国勃林格殷格翰公司生产) 0.9 mg/kg,最大使用剂量为 90 mg,将药物总剂量的 10%进行静脉推注,持续时间为 1 min;再将其余剂量加入 100 mL 0.9%的氯化钠注射液,进行静脉滴注,持续时间为 1 h;交替使用 20%甘露醇 125-150 mL,0.5 h 滴完,溶栓后 24 h 复查头颅 CT 排除颅内出血后,口服阿司匹林 200 mg/d,连续使用 15 d。对照组:川芎嗪注射液 100 mg/d,稀释于 5%葡萄糖注射液 250 mL 中,缓慢滴注,3-4 小时滴注完成。除上述治疗外,两组患者均给予阿托伐他汀和依达拉奉清除自由基进行治疗,同时给予

奥美拉唑胶囊进行护胃。用药期间及用药 24 h 内,应对患者的血压、呼吸、心率、瞳孔、基本生命体征、意识、言语进行密切关注,同时观察肢体功能情况、穿刺处、口腔、皮肤等有无出血倾向,并观察尿色、结膜及粪便,记录并发症及不良反应情况。

1.2.2 疗效评价 参照《脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准》中的疗效评价标准^[10],对生活能力,表情,动作等进行观察与评价,功能缺损评分减少 $>91\%$ 为基本治愈,减少 46%~90%为显效,减少 18%~45%为进步,减少 $<17\%$ 为无变化,增加 $>18\%$ 为恶化。溶栓前及溶栓后使用多伦多临床评分(神经功能缺损评分采用卒中量表 CSS)和日常生活能力评分(ADL)。评分大于 60 分,病人的生活能力基本恢复,症状体征一部分恢复;评分在 60-41 分,需要别人的协助才可以完成,症状和体征恢复不明显;评分在 40-20 分,需要别人较多帮助才可以完成生活所需;在 20 分以下,生活完全不能自理。CSS 评分越高,病情越重;ADL 评分越高,日常生活能力越强。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件对文本数据进行分析,以(均数±标准差)表示计量数据,进行 t 检验,以率表示计数数据,进行 χ^2 检验。假设检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗组总有效率 93.33%,明显优于常规治疗组 78.33%,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组恶化为 1.7%(1/60),常规治疗组恶化为 6.7%(4/60),两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 临床疗效

Table 1 Comparison of clinical effect of two groups (n)

Groups	n	Basic cure	Remarkable effect	Improvement	No changing	Deterioration	Total efficiency(%)
Treatment group	60	23	22	11	3	1	93.33 ^①
Control group	60	12	20	15	9	4	78.33%

Note: Compared to control group, ① $P<0.05$.

2.2 神经功能评分

两组患者治疗后 CSS 评分均显著低于治疗前,且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 CSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of CSS scores of two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CSS scores	
		Before treatment	After treatment
Treatment group	60	36.2±3.1	20.8±2.2 ^①
Control group	60	35.9±3.3	27.6±2.6 ^②

Note: Compared to before treatment, ① $P<0.05$; Compared to control group, ② $P<0.05$.

2.3 生活能力评分

治疗结果如下表 3:治疗后两组 ADL 评分均上升,和治疗前比较有统计学差异($P<0.05$),治疗组在治疗后的 ADL 指数

明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 ADL 评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of ADL scores of two groups($\bar{x}\pm s$)

	Treatment group(n=60)	Control group(n=60)
Before treatment	45±20	43±21
After treatment	68±23 ^①	57±25 ^②

Note: Compared to before treatment, ① $P<0.05$; Compared to control group, ② $P<0.05$.

3 讨论

急性脑梗死发生后,由于供血的中断,其中心区域的血管,神经和细胞在几分钟之内发生不可逆的坏死,如果继续缺血,功能恢复困难,溶栓和抗自由基治疗能显著改变预后效果^[11,12]。随着神经病学的发展,溶栓治疗已经成为治疗脑梗死的重要治

疗方法^[13,14]。超早期 r-tPA 溶栓治疗已成为急性脑梗死的一个标准治疗方法^[15]。甘露醇是一种临床常用降低颅内压、眼内压的脱水药。目前,有研究发现甘露醇除了具有脱水的作用还能清除自由基,保护脑神经,延缓神经损伤^[16]。有研究表明,甘露醇可保护移植小肠缺血再灌注损伤,其机理是清除自由基^[17]。川芎嗪注射液为中药制剂,主要用于缺血性脑血管病(如脑供血不足、脑血栓形成、脑栓塞)等,对照组未能进行溶栓治疗,是其错过了溶栓治疗的最佳时间窗,或者是家属不同意进行新疗法。

本组研究中,采用 r-tpa 合并甘露醇静脉滴注和川芎嗪静脉注射疗效比较,治疗组总有效率 93.33%,明显优于常规治疗组 78.33%,两组差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组恶化 1 例,对照组 4 例,两组恶化率对比差异不明显($P>0.05$),恶化原因均为再次脑梗塞造成脑疝形成,两组无明显全身性出血,说明用溶栓和甘露醇治疗后,并未导致恶化率升高,与国内外研究结果相一致^[18-20]。与治疗前相比,治疗 15 天后两组神经功能缺损评分明显低于对照组($P<0.01$),但治疗后治疗组神经功能缺损评分明显少于对照组($P<0.05$),表明其治疗有效,且治疗组疗效优于对照组。治疗后两组 ADL 评分均上升,和治疗前比较有统计学差异($P<0.05$),治疗组在治疗后的 ADL 指数明显高于对照组($P<0.05$),表明 r-tPA 溶栓组合并甘露醇治疗后患者病情改善显著优于对照组。

综上所述,r-tPA 早期静脉溶栓合并甘露醇脱水对抗自由基的治疗是安全有效的,r-tPA 及甘露醇对发病在 6 h 内的急性脑梗死,可以明显促进其神经功能缺损的早期恢复,并改善预后,提高患者的生活质量。

本文的不足之处在于样本量不够大,由于早期脑梗塞发现不及时,绝大部分患者住院时发病已经超过 6 小时,搜集样本有一定的困难,未能对发病 6-12 h 的患者进行纵向的比较,不能拓展药物的应用。因此,我们在以后的工作中,会完善设计思路,加大样本量,尽量采用随机对照试验,同时还会相应在 r-tpa 静脉溶栓治疗的时间窗及适应条件方面,进行进一步的探索。

本研究证明 r-tPA 和甘露醇联合应用对超早期脑梗死的治疗是安全有效的,只要把握好时间窗,对患者的预后和恢复都是比较好的。

参考文献(References)

- [1] Guo Y, Zhang CH, Wang HY, et al. Effect of intravenous thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) in different time windows on acute cerebral infarction patients with atrial fibrillation [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96 (26): 2054-2058
- [2] Wang J, Ning R, Wang Y. Plasma D-dimer Level, the Promising Prognostic Biomarker for the Acute Cerebral Infarction Patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8): 2011-2015
- [3] Jiang Y, Lian YJ. Effects of Danhong injection on hemodynamics and the inflammation-related NF- κ B signaling pathway in patients with acute cerebral infarction[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 16929-16937
- [4] Wang J, Yu XD, Li GQ. Comparative study on short-term and long-term prognostic determinants in patients with acute cerebral infarction[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 9855-9861
- [5] Tao WD, Liu M, Fisher M, et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? [J]. *Stroke*, 2012, 43(8): 2060-2065
- [6] Shen B, Liu Q, Gu Y, et al. Efficacy and Safety Evaluation on Arterial Thrombolysis in Treating Acute Cerebral Infarction[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(2): 297-304
- [7] Zhao L, Zhai Z, Hou W. Analysis of Carotid color ultrasonography and high sensitive C-reactive protein in patients with atherosclerotic cerebral infarction[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(4): 931-934
- [8] Yu QJ, Tao H, Wang X, et al. Targeting brain microvascular endothelial cells: a therapeutic approach to neuroprotection against stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(11): 1882-1891
- [9] Wang JB, Chen T, Li Z, et al. Preliminary study on substitution of Antelope Horn in Danqi Piantan capsule with artificial bezoar [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2015, 40(18): 3616-3622
- [10] Zhang W, Huang Y, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36 (9): 697-704
- [11] Ahmetgjekaj I, Kabashi-Muçaj S, Lascu LC, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in hyperacute cerebral infarction[J]. *Curr Health Sci J*, 2014, 40(2): 111-115
- [12] Seo KD, Lee KY, Kim BM, et al. Delayed cerebral infarction due to stent folding deformation following carotid artery stenting[J]. *Korean J Radiol*, 2014, 15(6): 858-861
- [13] Ye L, Cai R, Yang M, et al. Reduction of the systemic inflammatory induced by acute cerebral infarction through ultra-early thrombolytic therapy[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4): 1493-1498
- [14] Hametner C, Stanarcevic P, Stampfl S, et al. Noninvasive cerebral oximetry during endovascular therapy for acute ischemic stroke: an observational study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(11): 1722-1728
- [15] Shon SH, Heo SH, Kim BJ, et al. Predictors of Hemorrhage Volume after Intravenous Thrombolysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(10): 2543-2548
- [16] Wang Q, Ye H, Su Y. Transcranial Doppler sonography monitors cerebral blood flow of mannitol-treated patients with acute large hemispheric infarction[J]. *Turk Neurosurg*, 2014, 24(3): 333-336
- [17] Sun YY, Yang D, Kuan CY. Mannitol-facilitated perfusion staining with 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) for detection of experimental cerebral infarction and biochemical analysis [J]. *J Neurosci Methods*, 2012, 203(1): 122-129
- [18] Amaro S, Cá novas D, Castellanos M, et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rtPA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms[J]. *Int J Stroke*, 2010, 5(4): 325-328
- [19] Dhansura T, Shaikh T, Shaikh MA. Comments: New approach to treat an old problem: Mannitol for post dural puncture headache[J]. *Indian J Anaesth*, 2015, 59(11): 762
- [20] Liu Y, Wang H. Nape acupuncture combined with pharynx acupuncture for 32 cases of true bulbar paralysis after cerebral infarction[J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2016, 36(2): 129-130