



Analysis of the influence factors of thrombolytic therapy of urokinase in patients with acute cerebral infarction

NONG Yuan, XIAO Hai, CHEN Kui, ZHANG Tai-peng, LI Xiu-fen

Department of Neurology, The People's Hospital of Guigang, Guigang 537100, China

Abstract

Objective: To analysis of the influence factors of thrombolytic therapy of urokinase in patients with acute cerebral infarction in order to predictive the thrombolytic therapy. **Methods:** From January 2012 to June 2016, 129 patients with acute cerebral infarction treated with intravenous urokinase thrombolysis therapy were divided into effective group and ineffective group according to the effect of thrombolytic therapy. The factors of age, sex, smoking, drinking, diabetes, hypertension, stroke history, onset to treatment time, door to needle time, urokinase dose, baseline NIHSS score, baseline MAP, baseline LDL-C level, atrial fibrillation and arterial stenosis or occlusion were compared between the two groups. **Result:** Univariate analysis showed that the time of onset to thrombolysis was significantly shorter in the effective group, and the proportion of hypertension history, diabetes history and the proportion of arterial stenosis or occlusion was significantly lower in the effective group than in the ineffective group. **Conclusion:** The effect of urokinase thrombolytic therapy was poor in the acute cerebral infarction patient with longer onset to treatment time, diabetes history and arterial stenosis or occlusion.

Keywords: acute cerebral infarction,urokinase,intravenous thrombolysis,treatment effect, influence factors

影响急性脑梗死患者尿激酶静脉溶栓治疗效果的因素分析

农媛, 肖海, 陈奎, 张泰鹏, 李秀芬

广西贵港市人民医院神经内科, 贵港, 537100

地址: 广西贵港市中山中路 1 号院贵港市人民医院神经内科

电话: 0775-4200635, 手机: 15807856521, E-mail: noyu219828@163.com

【摘要】

目的: 分析影响急性脑梗死患者尿激酶静脉溶栓治疗效果的因素, 以早期评估溶栓治疗效果, 并加以应对。方法: 2012 年 1 月至 2016 年 6 月我院收治的采用尿激酶静脉溶栓的 129 例急性脑梗死患者按溶栓治疗效果分为有效组及无效组, 对两组间年龄、性别、嗜烟、嗜酒、糖尿病史、高血压病史、卒中病史、发病至溶栓治疗时间, 入院至溶栓治疗时间, 尿激酶剂量、入院前 NIHSS 评分、治疗前 MAP、治疗前 LDL-C 水平、房颤及动脉狭窄或闭塞等因素进行比较。结果: 单因素分析显示有效组患者发病至溶栓治疗时间显著短于无效组, 有高血压病史、糖尿病病史及动脉狭窄或闭塞的比例显著低于无效组 ($P < 0.05$), 而进一步多因素分析显示发病至溶栓治疗时间、糖尿病病史及动脉狭窄或闭塞等因素为影响急性脑梗死患者尿激酶静脉溶栓治疗效果的独立危险因素。结论: 发病至溶栓治疗时间越长, 合并糖尿病及动脉狭窄或闭塞的急性脑梗死患者, 尿激酶静脉溶栓治疗效果不佳。

【关键词】急性脑梗死, 尿激酶, 静脉溶栓, 治疗效果, 影响因素

静脉溶栓仍然是急性脑梗死患者早期血管再通的最常用的治疗手段^[1]。但目前能在急性期到达医院并获得静脉溶栓治疗的患者在全世界范围内一直很低^[2]，而溶栓后能够获得有效血管再通的患者比例仍不十分满意，尤其是采用尿激酶静脉溶栓的患者，目前研究脑梗死患者尿激酶静脉溶栓的有效率为 40%-50%^[3]。本文通过分析影响急性脑梗死患者静脉溶栓治疗效果的因素，以利临床工作者早期识别相关因素，对治疗效果进行预评估，并进一步采取应对措施。

1. 资料和方法

1.1 一般资料

2012 年 1 月至 2016 年 6 月我院收治的采用尿激酶联合奥扎格雷钠静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者共 129 例，其中男 77 例，女 52 例，平均年龄 64.1 ± 11.1 岁，平均发病至溶栓治疗时间为 3.1 ± 1.1 小时（范围 0.5~5.5 小时），平均入院至溶栓治疗时间为 51.1 ± 11.0 分钟（范围 15~83 分钟），平均尿激酶用量为 105.6 ± 13.2 万单位（范围 0.7~1.5 万单位），平均治疗前 NIHSS 评分 11.3 ± 3.1 分（范围 4-23 分）。所有患者根据溶栓治疗 24 小时后 NIHSS 变化水平进行分组，以溶栓治疗 24 小时后 NIHSS 下降 ≥ 4 分视为有效组， < 4 分视为无效组。有效组患者 60 例，男 33 例，女 27 例，平均年龄 63.6 ± 11.5 岁；无效组患者 69 例，男 44 例，女 25 例，平均年龄 64.5 ± 10.8 岁。

1.2 研究方法

记录患者有无糖尿病、高血压及卒中病史，有无嗜烟、嗜酒史，发病至溶栓治疗时间，入院至溶栓治疗时间，尿激酶剂量、入院前 NIHSS 评分，治疗 24 小时后 NIHSS 评分，治疗前平均动脉压（MAP）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平，有无房颤，颈部血管彩超、头颅 MRA/CTA 及脑血管造影结果。嗜烟定义为：平均吸烟 > 5 支/d，持续时间 > 1 年；嗜酒定义为 > 200 g/d，持续时间 > 1 年；动脉狭窄及闭塞定义为：颈总动脉、颈内动脉、基底动脉及大脑中动脉狭窄 $\geq 70\%$ 及闭塞。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件对两组年龄、性别、嗜烟、嗜酒、糖尿病史、高血压病史、卒中病史、发病至溶栓治疗时间，入院至溶栓治疗时间，尿激酶剂量、入院前 NIHSS 评分、治疗前 MAP、治疗前血糖，治疗前 LDL-C 水平、房颤及动脉狭窄等因素进行单

变量分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较用 t 检验及 χ^2 检验；对经单变量分析后有统计学意义的因素进行多因素 logistic 回归分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.结果

2.1 急性脑梗死患者溶栓治疗效果的相关因素分析

对两组患者进行单因素分析比较后发现，有效组患者发病至溶栓治疗时间显著短于无效组，有高血压病史、糖尿病病史及动脉狭窄或闭塞的比例显著低于无效组 ($P < 0.05$)。而两组间年龄、性别、卒中病史、嗜烟、嗜酒、入院到溶栓治疗时间、尿激酶剂量、入院时 NIHSS 评分、治疗前 MAP、治疗前 LDL-C 水平及房颤因素无显著差异。(见表 1)。

表 1.有效组和无效组患者临床特征分析及比较

变量	有效组 (n=60)	无效组 (n=69)	P 值
性别 (男/女)	33:27	44:25	0.311
年龄	63.6±11.5	64.5±10.8	0.639
卒中病史(有: 无)	13:47	20:49	0.342
糖尿病病史 (有: 无)	15:45	29:40	0.042
高血压病史 (有: 无)	20:40	35:34	0.046
嗜烟 (有: 无)	19:41	28:41	0.294
嗜酒 (有: 无)	8:52	14:55	0.295
发病至治疗时间(h)	2.8±1.1	3.4±1.1	0.002
入院到溶栓治疗时间 (min)	49.4±12.3	52.5±9.6	0.109
尿激酶剂量(万单位)	105.1±12.4	106±13.9	0.696
入院 NIHSS 评分	11.1±2.6	11.5±3.4	0.447
治疗前 MAP(mmHg)	114.9±12.8	112.5±13.1	0.282

变量	有效组 (n=60)	无效组 (n=69)	P 值
治疗前 LDL-C(mmol/L)	3.4±0.9	3.1±0.9	0.061
颅内动脉狭窄或闭塞(有: 无)	10:50	35:34	0.000
房颤(有: 无)	1:59	4:65	0.225

2.2 急性脑梗死患者溶栓治疗影响因素的 Logistic 回归分析

对单因素分析中有显著差异的变量-高血压病史、糖尿病病史、发病至溶栓治疗时间、动脉狭窄或闭塞等变量纳入 Logistic 回归分析中, 经 Logistic 多因素回归分析后显示发病至溶栓治疗时间、糖尿病病史及动脉狭窄或闭塞等因素为影响急性脑梗死患者尿激酶静脉溶栓治疗效果的独立危险因素。(见表 2)

表 2.影响急性脑梗死患者溶栓治疗效果的 Logistic 回归分析

变量	偏回归系数 B	Wald 值	OR 值	95%CI	P 值
发病至治疗时间	0.573	9.105	1.774	1.222-2.573	0.003
高血压病史	-0.495	1.485	0.610	0.275-1.351	0.223
糖尿病病史	-1.177	5.069	0.308	0.111-0.859	0.024
颅内动脉狭窄或闭塞	-1.307	8.737	0.271	0.114-0.644	0.003

注: OR(odds ratio): 优势比, 95%CI(confidence interval): 95%置信区间。

3.讨论

急性脑梗死仍是目前导致中老年患者致残致死的主要疾病, 而如何能早期有效治疗以改善患者神经功能缺损症状是目前的研究热点, 作为早期血管再通的治疗手段, 静脉溶栓治疗被各大指南推荐为首选方法, 在世界范围内广泛应用, 但部分在时间窗内的患者即使采用静脉溶栓治疗也并未能达到理想的血管再通效果, 除溶栓剂因素外^[4,5], 发病至治疗时间及患者自身因素及合并的疾病都有可能对溶栓治疗效果造成影响。本文研究显示, 在采用尿激酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者, 发病至治疗时间、有糖尿病病史

及合并颅内动脉狭窄或闭塞等因素均是影响其溶栓治疗效果的独立危险因素。

众所周知，时间窗是急性脑梗死患者是否采用静脉溶栓治疗的决定性因素之一，早期脑梗死患者存在缺血半暗带，缺血半暗带内的神经元损伤是可逆的，如能及时早期恢复血流灌注，可挽救缺血半暗带内的神经元，迅速改善神经功能，但如未能早期恢复缺血半暗带血供，随着时间的推移，缺血半暗带会逐渐缩小变成梗死核心，导致神经细胞不可逆性损伤增加，不仅明显影响溶栓治疗的疗效并且还有可能增加出血风险^[6-7]。赵立伟^[8]等研究显示在发病 3h 内进行溶栓的急性脑梗死患者总有效率明显高于发病 3~6h 内进行溶栓的患者，而出血等不良反应率则显著低于发病 3~6h 内溶栓的患者。孙丽等^[9]研究亦显示，发病至治疗时间是影响急性缺血性卒中患者溶栓治疗效果的独立因素，发病至治疗时间越长者，预后越差。本研究中，发病至治疗时间是尿激酶溶栓治疗的独立影响因素之一，溶栓有效组患者发病至治疗时间为 $2.8\pm 1.1\text{h}$ ，明显短于无效组 $3.4\pm 1.1\text{h}$ ，故同样是在发病 6h 内接受尿激酶静脉溶栓治疗的患者，接受溶栓治疗的时间越早，神经功能的恢复就有可能越快越好，故而对于急性脑梗死患者，我们应尽量缩短院前时间同时也应尽量缩短院内时间，从而缩短其发病到接受溶栓治疗的时间。但在本研究中，我们发现，入院到溶栓治疗时间即院内时间在溶栓治疗有效组和无效组间并无差异，即院内时间不影响急性脑梗死尿激酶静脉溶栓治疗的疗效，我们分析原因可能是：①本组研究中，有部分患者是分水岭脑梗死的患者，低血容量是这类分水岭梗死的主要发病机制之一，而本研究中几乎所有患者在入院接受 CT 检查前均已开通静脉通道，在未接受溶栓治疗前均已开始静脉输液，故分水岭梗死患者接受静脉输液后血容量增加，并进一步增加脑灌注压，在一定程度上减少脑细胞的缺血性损伤，在溶栓治疗前就很大可能减少缺血半暗带的缩小，即使院内时间稍延迟，对此类患者缺血半暗带的影响并不显著。②超早期急性脑梗死患者是院内需紧急处理的病患之一，部分患者可能已先执行口头医嘱或手写医嘱予尿激酶静脉溶栓治疗，之后才开电子医嘱，导致假性院内时间延长。

本研究显示，糖尿病病史是影响急性脑梗死患者尿激酶静脉溶栓治疗效果的因素之一。糖尿病不仅是脑梗死的危险因素之一，且多个研究均显示^[10-13]，糖尿病与脑梗死患者早期神经功能恶化病情进展有关。长期的高血糖除可引起血小板凝集性增高、血浆黏度改变，红细胞变形能力减退外，还可降低血管弹性，促进血管壁增厚，加快促进动脉粥样硬化的发生，从而影响脑微循环灌注。此外，持续及波动性高血糖会持续增加炎症

因子、黏附因子表达而诱发血管内皮细胞凋亡，加重内皮细胞损害^[14]。当急性脑梗死发生时，脑组织缺血缺氧合并高血糖环境，可加剧无氧糖酵解，乳酸堆积增加，加重细胞内外酸中毒，同时氧自由基大量产生，导致细胞内皮损伤加重，进一步加重脑组织水肿、损伤，缺血半暗带变为不可逆，因此，急性脑梗死合并糖尿病的患者给予静脉溶栓治疗，即使血管再通，因缺血半暗带缩小甚至是消失，神经功能恢复不佳甚至难以恢复，导致溶栓治疗效果不佳。

本研究显示，合并颅内动脉狭窄或闭塞的急性脑梗死患者静脉溶栓治疗效果不佳。颈总动脉、颈内动脉、大脑中动脉及基底动脉是脑前后循环的主干血管，合并这些严重狭窄及闭塞的急性脑梗死患者，意味着患者的前循环或后循环脑血流量明显下降，缺血严重，尤其是急性动脉闭塞的患者，其侧枝循环尚未代偿开放，缺血损伤范围大，神经功能缺损症状严重，NIHSS 评分高。多个研究均表明，急性脑梗死患者入院时 NIHSS 评分越高，其溶栓治疗效果越差^[15-17]。

此外，狭窄动脉局部易产生涡流，导致血管表面斑块不稳定，不稳定斑块易脱落，可造成动脉-动脉栓塞的反复发生，导致血管再闭塞，静脉溶栓治疗效果不持久。有研究表明^[18,19]，对于合并大动脉严重狭窄或闭塞的急性脑梗死患者采用血管内治疗可获得较高的血管再通率。故对于 CTA 或 MRA 检查证实有责任大血管狭窄或闭塞的急性脑梗死患者可建议其采用血管内治疗以获得更好的血管再通，降低致死和致残率。

总之，本文研究显示，在溶栓时间窗内发病至溶栓治疗时间越长，溶栓效果越差，同时合并糖尿病及动脉严重狭窄或闭塞的患者，其溶栓治疗效果较无糖尿病及动脉狭窄及闭塞的患者差。对于预期静脉溶栓治疗效果不佳的急性脑梗死患者，可考虑联合或单独血管内治疗以获得更好的血管再通。

参考文献

- [1] Jauch EC,Saver JL,Adams HJ,et la.Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke:a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J].Stroke,2013,44(3):870-947.
- [2] 沈芳,刘康永,孙晓江.急性缺血性脑卒中血管内治疗进展[J].中国临床神经科学,2015,23(3):331-337.

- [3] 国家“九五”攻关课题协作组.急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗[J].中华神经科杂志, 2002,35 (4) : 210-213.
- [4] 鲍旭, 尿激酶及阿替普酶治疗急性脑梗死疗效及安全性的比较研究[J].中国现代药物应用, 2015, 9 (18) : 103-104.
- [5] 莫才周, 董自庆, 邹细妹.UK与 rt-PA 在急性脑梗死患者中的应用价值[J].中国实用神经疾病杂志, 2015,18 (16) : 20-22.
- [6] 刘丽萍, 王伊龙, 郑华光, 等 . 2009 美国国际卒中会议纪要 [J] . 中国卒中杂志, 2009 , 4 (4) : 267—272.
- [7] Emberson J, Lees K R , Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke:a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J] . Lancet, 2014, 384(9958):1929-1935.
- [8] 赵立伟, 赵艳凤, 周丹等.急性脑梗死在不同时间窗溶栓治疗的效果评价[J].中国继续医学教育, 2015,7 (5) : 92-93.
- [9] 孙 丽 , 陈 敬 , 贾春红, 等.rt-PA 溶栓治疗急性缺血性脑卒中临床效果及影响因素分析[J].临床军医杂志, 2017, 45 (2) : 133-135.
- [10] 王梅.进展性脑梗死临床病因分析[J].心血管病防治知识, 2017, 4 (1) : 3-5.
- [11] 陆婉杏, 李保生, 蓝景生. 老年急性后循环进展性脑梗死的相关危险因素分析[J].中国医药指南, 2017,15 (12) : 52-53.
- [12] 张芳芳 , 吕壮伟.进展性脑梗死的相关危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志, 2016,19 (10) : 86-87.
- [13] 邓欣莲.2型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖水平及血糖漂移对神经功能缺损的影响 [J].临床与病理杂志, 2016,36 (5) : 647-651.
- [14] 马艳霞, 吕肖锋, 焦秀敏, 等. 2型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖波动与溶栓预后的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2014,8(18):415-419.
- [15] Sharma VK, Tsivgoulis G, Tan JH, et la. Feasibility and safty of intravenous thrombolysis in multiethnic Asian stroke patients in Singapore[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis.2010;19(6):424-430
- [16] Lau AY, Wong EH, Leung TW, et al. Intravenous alteplase for Chinese patients with stroke and borderline eligibility[J]. J Clin Neurosci. 2012;19 (10) :1383—1386.

- [17] Xu ZP, Li HH, Li YH, et al. Feasibility and outcome of intravenous thrombolysis 3-4.5 hours after stroke in Chinese patients[J]. *J Clin Neurosci*. 2014; 21 (5) : 822-826.
- [18] Miao ZR, Jiang LD, Wu H, et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population[J]. *Stroke*, 2012, 43(12):3284-3290.
- [19] Jiang WJ, Yu WG, Du B, et al. Outcome of patients with >70% symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting[J]. *Stroke*, 2011, 42(7):1971-1975.