

阿替普酶静脉溶栓治疗不同 TOAST 分型急性脑梗死的疗效观察

张玉敏^{1a}, 孙继兴^{1a}, 周琪^{1b}, 顾全^{1a}, 李艳琴^{1b}, 马拓^{1c}, 霍丽静²

(1. 唐山市人民医院, a 检验科, b 神经内科, c 放射科, 河北 唐山 063000;

2. 河北省人民医院检验科, 河北 石家庄 050051)

摘要:目的 探讨阿替普酶静脉溶栓治疗对不同 TOAST 分型急性脑梗死疗效及预后差异, 更加有效指导 TOAST 分型中各型脑梗死行静脉溶栓治疗方案的制定。方法 选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月唐山市人民医院 106 例急性脑梗死患者分为经阿替普酶静脉溶栓治疗组(简称溶栓组)($n=76$)与未溶栓组($n=30$), 进一步将 76 例经阿替普酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者按 TOAST 分型细分为动脉粥样硬化性卒中(LAA)型患者 35 例(46.0%)、腔隙性卒中或小动脉闭塞性卒中(SAO)型患者 21 例(27.6%)、心源性脑栓塞(CE)型患者 10 例(13.2%)、其他罕见的原因导致的缺血性卒中(SOE) + 不明原因的缺血性卒中(SUE)型患者 10 例(13.2%), 分别比较溶栓组与未溶栓组、不同 TOAST 分型脑梗死溶栓组间治疗前、治疗后 24 h、14 d、30 d、90 d 的 NIHSS 评分及溶栓治疗前、治疗后 90 d 的改良 Rankin 评分(mRS 评分)。结果 急性脑梗死溶栓组与未溶栓组两组治疗前 NIHSS 和 mRS 评分差异无统计学意义($P>0.05$), 溶栓组治疗后 24 h、14 d、30 d、90 d 的 NIHSS 评分和 90 d mRS 与未溶栓组的指标进行比较, 均差异有统计学意义($P<0.05$)。不同 TOAST 分型脑梗死溶栓治疗后 NIHSS 和 mRS 评分均有改善。治疗前 SAO 型 NIHSS 评分与 CE 型的 NIHSS 评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后 24 h、14 d、30 d、90 d 的 NIHSS 评分 SAO 型分别与 LAA 型、CE 型比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); SAO 型治疗前及治疗后 90 d mRS 评分与 CE 型 mRS 评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 不同 TOAST 分型急性脑梗死行阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能缺损程度均减轻, 远期神经功能恢复好; 且 SAO 型比 CE 型、LAA 型脑梗死溶栓治疗后神经功能缺损明显减轻, 远期神经功能恢复好。

关键词:急性脑梗死; TOAST 分型; 阿替普酶; NIHSS 评分; 改良 Rankin 评分(mRS 评分)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.039

Observation on the efficacy of intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction with different TOAST classification

ZHANG Yumin^{1a}, SUN Jixing^{1a}, ZHOU Qi^{1b}, GU Quan^{1a}, LI Yanqin^{1b}, MA Tuo^{1c}, HUO Lijing²

(1a. Department of Clinical Laboratory, 1b. Department of Neurology, 1c. Department of Radiology, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20171295)

通信作者:孙继兴,男,主任技师,研究方向为临床实验及研究, E-mail:972966618@qq.com

- [8] AKYOL ARDIC U, ERCAN ES, KUTLU A, et al. Successful Treatment Response with Aripiprazole Augmentation of SSRIs in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder in Childhood[J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2016, 12(4):562-567.
- [9] ATMACA M. Treatment-refractory obsessive compulsive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 70(4):127-133.
- [10] BROWN LT, MIKELL CB, YOUNGERMAN BE, et al. Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder; a systematic review of observational studies[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(1):77-89.
- [11] ZHANG S, JIANG W, TANG X, et al. Association study of dopamine transporter gene (DAT1) variable tandem repeat sequence (VNTR) with obsessive-compulsive disorder in Chinese Han Population[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3):4606-4610.
- [12] FIGEE M, DE KONING P, KLAASSEN S, et al. Deep brain stimulation induces striatal dopamine release in obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(8):647-652.
- [13] DEMIRKAYA SK, ALYANAK B. Ziprasidone Augmentation in an Adolescent with Obsessive Compulsive Disorder: A Case Report [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2016, 46(1):73-76.
- [14] SAMPAIO T, LIMA C, CORREGIARI F, et al. The putative catalytic role of higher serotonin bioavailability in the clinical response to exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2016, 38(4):287-293.
- [15] 姜文娟, 李铁琛, 冯少慧, 等. 艾司西酞普兰治疗强迫症的疗效和对生活质量影响的对照研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2012, 9(3):148-151.

(收稿日期:2017-05-10, 修回日期:2017-08-06)

Abstract: Objective To discuss the efficacy and prognosis of intravenous thrombolytic therapy with alteplase (rt-PA) in acute ischemic stroke cases with different levels of TOAST. **Methods** From January 2013 to December 2013, 106 patients with acute cerebral infarction, admitted to Tangshan people's hospital, were divided into thrombolytic group ($n = 76$) and no thrombolysis group ($n = 30$). 76 patients, with intravenous thrombolytic therapy, were divided into four groups: LAA (35, 46.0%), SAO (21, 27.6%), CE (10, 13.2%) and SOE + SUE (10, 13.2%) group. NIHSS score was used to compare the effect among the groups, before and at 24 h, 14 d, 30 d, 90 d after treatment. Rating of mRS was used to compare the effect before and after treatment. **Results** There was no significant statistical difference ($P > 0.05$) of NIHSS and mRS score between thrombolytic group and no thrombolysis group before treatment. However, at 14 d, 30 d, 90 d after treatment, NIHSS and mRS score were significantly different ($P < 0.05$). There was significant improvement of NIHSS and mRS score with different levels of TOAST cases. Before treatment, SAO type NIHSS score compared with CE type difference was statistically significant ($P < 0.05$). 24 h, 14 d, 30 d, 90 d after treatment, the NIHSS score of SAO type and LAA, CE comparative difference were significantly different ($P < 0.05$). The mRS score of SAO type and CE type were significantly different ($P < 0.05$), before and 90 d after treatment. **Conclusions** Different TOAST classification of acute cerebral infarction, rt-PA intravenous thrombolysis therapy, nerve function defect degree were reduced after the forward neural functional recovery. The neurologic deficits of SAO type cerebral infarction were milder than those of CE type and LAA before and after thrombolysis treatment.

Key words: Acute cerebral infarction; TOAST types; rt-PA; NIHSS; mRS

急性脑梗死是脑卒中常见的类型,占全部脑卒中的60%~80%,有较高的致死率、致残率、复发率^[1-2]。目前治疗急性脑梗死的方法主要是溶栓、抗凝、脑保护、降低纤维蛋白、抗血小板等,但没有统一有效的治疗方法^[3-4]。目前静脉治疗多应用组织型纤溶酶原激活剂阿替普酶(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)^[5]。TOAST分型是国际上普遍应用的脑梗死病因分型,TOAST分型可将急性脑梗死分为动脉粥样硬化性卒中(LAA)、心源性脑栓死(CE)、腔隙性卒中小动脉闭塞性卒中(SAO)、因其他罕见的原因导致的缺血性卒中(SOE)、不明原因的缺血性卒中(SUE)。研究阿替普酶静脉溶栓治疗不同TOAST分型的急性脑梗死的疗效及与预后相关的正、负因素分析,可以更加有效指导TOAST分型中各型脑梗死行静脉溶栓。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月至2015年12月唐山市人民医院106例急性脑梗死患者。其中包括76例经阿替普酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者和30例符合溶栓适应证但因为其他原因放弃溶栓治疗的急性脑梗死患者。106例中男性72例,女性34例,年龄(59.88 ± 10.97)岁。将76例经阿替普酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者按TOAST分型^[6]分为LAA型35例(46.0%),SAO型患者21例(27.6%),CE型患者10例(13.2%),SOE + SUE型患者10例(13.2%)。纳入标准:以2005年第5版王维治等^[7]编神经病学和2008年第7版陆再英、钟南山^[8]编内科学为ACI确诊依据资料,参照全国

第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[9]。排除标准:非脑梗死的其他脑血管事件(如脑出血、蛛网膜下腔出血)及经证实的非脑血管事件;其他疾病导致严重运动感觉功能残疾;各种原因不能完成相关检查者。本研究获唐山市人民医院伦理委员会批准,患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 研究方法 采用回顾性病例研究方法。实验选择NIHSS评分^[10]和改良Rankin评分^[11](mRS评分)做为评估指标。NIHSS评分是采用美国国立卫生研究院卒中量表评分对急性脑梗死患者临床神经功能损害程度进行评分。而mRS评分是用来衡量脑卒中后患者的神经功能恢复的状况。分数越低,预后越好。实验中记录了治疗前、治疗后24 h、14 d、30 d、90 d的NIHSS评分及溶栓治疗前、治疗后90 d的mRS评分。

1.3 统计学方法 应用SPSS 19.0进行数据分析。计数资料以例数表示,进行 χ^2 检验。计量资料经正态性检验与方差齐性检验,按数据类型进行 t 检验或秩和检验,多组比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性脑梗死溶栓组与未溶栓组治疗前后NIHSS评分对比分析 将106例急性脑梗死病患者分为溶栓组与未溶栓组比较发现,两组治疗前NIHSS评分差异无统计学意义($P > 0.05$),但治疗后溶栓组NIHSS评分均明显低于未溶栓组,两组治疗后24 h、14 d、30 d、90 d的NIHSS评分对比均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 急性脑梗死溶栓组与未溶栓组治疗前后 NIHSS 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后			
			24 h	14 d	30 d	90 d
溶栓组	76	9.14 ± 3.71	5.97 ± 3.79	4.11 ± 2.42	3.34 ± 2.39	2.64 ± 1.93
未溶栓组	30	10.67 ± 4.14	9.17 ± 5.29	7.10 ± 4.16	6.17 ± 4.05	5.47 ± 3.79
<i>t</i> 值		1.85	3.48	4.61	3.58	3.89
<i>P</i> 值		0.117	0.002	0.001	0.000	0.000

表3 不同 TOAST 分型脑梗死经溶栓治疗前后 NIHSS 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

分型	例数	治疗前	治疗后			
			24 h	14 d	30 d	90 d
LAA 型	35	9.06 ± 3.83	6.63 ± 5.20	4.31 ± 3.92	3.60 ± 3.36	2.69 ± 2.70
SAO 型	21	7.19 ± 2.87 ^a	3.14 ± 2.74 ^{ab}	2.00 ± 1.79 ^{ab}	1.38 ± 1.40 ^{ab}	1.05 ± 1.10 ^{ab}
CE 型	10	13.50 ± 6.10	9.50 ± 4.55	7.80 ± 4.89	6.60 ± 5.82	5.80 ± 4.81
SOE + SUE 型	10	9.20 ± 3.33	6.10 ± 3.51	4.10 ± 2.69	3.30 ± 2.94	2.70 ± 2.51
<i>F</i> 值		4.648	5.239	6.405	6.740	7.722

注:SAO 型与 LAA 型比较,^a*P* < 0.05;SAO 型与 CE 型比较,^b*P* < 0.05

2.2 急性脑梗死溶栓组与未溶栓组治疗前后 mRS 评分对比分析 急性脑梗死溶栓组与未溶栓组比较发现,两组治疗前 mRS 评分差异无统计学意义 (*P* > 0.05),但治疗后 90 d 溶栓组 mRS 评分明显低于未溶栓组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 2。

表2 急性脑梗死溶栓组与未溶栓组治疗前后 mRS 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 90 d
溶栓组	76	3.50 ± 1.01	1.17 ± 0.75
未溶栓组	30	3.93 ± 1.24	2.73 ± 1.51
<i>t</i> 值		1.85	7.09
<i>P</i> 值		0.081	0.000

2.3 不同 TOAST 分型脑梗死行溶栓治疗前后 NIHSS 评分对比分析 不同 TOAST 分型脑梗死溶栓治疗后 NIHSS 评分均有改善。经单因素分析发现:治疗前 SAO 型 NIHSS 评分与 CE 型比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05);其余比较差异无统计学意义。治疗后 SAO 型 NIHSS 评分与 LAA 型、CE 型比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05);与 SOE + SUE 型相比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。LAA 型与 CE 型比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 3。

2.4 不同 TOAST 分型脑梗死行溶栓治疗前后 mRS 评分对比分析 不同 TOAST 分型脑梗死溶栓治疗后 mRS 评分均有改善。CE 型 mRS 评分治疗前后均较高,SAO 型 mRS 评分治疗前后较低。经单

因素分析发现:SAO 型与 CE 型治疗前后 mRS 评分比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05);其余各组比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 4。

表4 不同 TOAST 分型脑梗死经溶栓治疗前后 mRS 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

分型	例数	治疗前	治疗后 90 d
LAA	35	3.51 ± 1.29	1.09 ± 1.12
SAO	21	3.10 ± 1.09 ^a	0.52 ± 0.51 ^a
CE	10	4.30 ± 0.95	2.80 ± 1.68
SOE + SUE	10	3.50 ± 1.08	1.10 ± 0.88
<i>F</i> 值		2.384	10.623

注:SAO 型与 CE 型比较,^a*P* < 0.05

3 讨论

早期溶栓治疗可促进血管再通,改善局部脑组织缺血缺氧状态,是治疗脑梗死的有效方法^[12],溶栓治疗的时机是影响疗效的关键。阿替普酶被认为是治疗急性脑梗死最有效的药物之一,但国内关于行阿替普酶静脉溶栓治疗的不同 TOAST 分型急性脑梗死疗效及预后差异的文献不多。本研究对 106 例急性脑梗死中溶栓组与未溶栓组两者治疗前后的 NIHSS 和 mRS 评分进行比较,结果显示急性脑梗死经溶栓治疗后 NIHSS 及 mRS 评分分值均比未溶栓治疗组有明显改善。这也证明和支持阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死是目前超早期脑梗死最安全有效的治疗方法^[13]。研究报道,溶栓治疗能及早抢救缺血半暗带,缩小脑梗死面积,而使神经功能缺损症状和体征得以缓解^[14]。TOAST 分型

的标准是针对急性脑梗死的病因分型,分为以下 5 种类型: LAA、CE、SAO、SOE 和 SUE。该分型重视辅助检查的重要性,并且为临床研究和实践中如何选择不同药物治疗脑卒中提供理论基础^[15]。该实验中进一步分析 76 例溶栓治疗组中不同 TOAST 分型脑梗死治疗前后的 NIHSS 及 mRS 评分是否有区别。经单因素分析结果显示,不同 TOAST 分型脑梗死溶栓治疗时,治疗前 SAO 型 NIHSS 评分低于 CE 型,而治疗后 24 h、14 d、30 d、90 d 的 NIHSS 评分 SAO 型下降,与 LAA 型、CE 型比较 NIHSS 减低,溶栓获益更大。而 mRS 评分溶栓前后比较发现,SAO 型比 CE 型 mRS 评分减低更加明显,患者受益更大。从而得出,不同 TOAST 分型急性脑梗死中 SAO 型溶栓治疗前后 NIHSS 评分及 mRS 评分均低于 CE 型。并且溶栓后 NIHSS 评分比较提示 SAO 型比 LAA 型 NIHSS 评分明显下降。这也说明不同 TOAST 分型脑梗死静脉溶栓治疗效果比较 SAO 型比 CE 型溶栓前后的神经功能缺损程度轻,远期神经功能恢复好,治疗有效。并且 SAO 型脑梗死溶栓治疗后神经功能缺损程度比 LAA 型脑梗死恢复好。这种结果考虑与 TOAST 分型的病因不同有关^[16], SAO 型脑梗死多由小的穿支动脉的玻璃样变和纤维素样坏死所致,这些动脉的闭塞引起的多为腔隙性梗死病灶,病灶小、离散且不规律。相比较其他类型脑梗死 SAO 型神经功能缺损程度较轻。CE 型脑梗死多见心脏来源的栓子脱落直接导致动脉管腔的急性闭塞,本身动脉血管狭窄不明显。患者多表现为发病时症状迅速达高峰。且受累面积多较大,脑梗死神经功能缺损程度也重。而且针对心源性栓子,阿替普酶静脉溶栓效果不理想。而 LAA 型脑梗死也累及大血管,多见动脉粥样硬化所致动脉管腔狭窄或闭塞,在管腔彻底闭塞之前一段时间有一定的血流动力学的改变,可能存在缺血预适应。所以有时会出现受累血管与影像显示的梗死病灶不匹配的情况。

目前 TOAST 分型是国际上普遍应用的脑梗死病因分型。而针对不同 TOAST 分型的急性脑梗死应用阿替普酶,静脉溶栓治疗的研究很有必要。通过研究静脉溶栓治疗各型脑梗死的疗效分析发现:急性脑梗死患者采用阿替普酶静脉溶栓比未溶栓治疗者有明显获益。而急性脑梗死 TOAST 分型中

SAO 型与 CE 型比较发病症状较轻,且溶栓治疗效果更明显。与 LAA 型比较治疗后有明显受益。从而可以更好的指导急性脑梗死静脉溶栓治疗,针对不同分析脑梗死采取更有效的方案达到更佳效果。而针对不同分型脑梗死采取不同的有效的干预治疗及提早评估预后可能是将来研究的方向。

参考文献

- [1] 杨丽,高艳章,杨伟,等. 肝病患者 3 种血清酶联合检测及其意义[J]. 检验医学与临床,2012,9(10):1224-1226.
- [2] 叶青跃,程鹏飞,周有利,等. 急性脑梗死患者血小板聚集功能、血管性血友病因子、抗凝血酶及 D-二聚体测定的临床意义[J]. 安徽医药,2015,19(2):309-311.
- [3] 陈晓燕,程赛宇,郭宇. 阿替普酶联合肝素治疗高龄急性脑梗死患者的疗效观察[J]. 疑难病杂志,2012,11(9):658-660.
- [4] 韩晓玲. 奥拉西坦联合低分子量肝素钙治疗高龄急性脑梗死的临床观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(2):58-59.
- [5] 焦迎宾. 早期给予阿司匹林对阿替普酶治疗的急性缺血性脑卒中患者的影响[J]. 中国保健营养,2012,22(8):2824.
- [6] 戚艳红,刘刚,沈雪,等. 脑梗死血清髓鞘碱性蛋白水平与 TOAST 分型相关性[J]. 中华全科医学,2012,10(11):1672-1673,1676.
- [7] 王维治,罗祖明,赵忠新,等. 神经病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2005:142.
- [8] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:830-833.
- [9] 中华神经科学会. 中华神经科学会各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [10] 施彦,赖文娟,郭渊博,等. NIHSS 评分在急性脑梗死患者溶栓治疗中的临床应用[J]. 当代医学,2013,19(35):102.
- [11] MC ARTHUR K, FAN Y, PEI Z, et al. Optimising outcome assessment to improve quality and efficiency of stroke trials[J]. Expert Rev Pharmacoecon. Outcomes Res, 2014, 14(1):101-111.
- [12] 李艳萍. 急诊护理路径对脑梗死溶栓治疗患者神经功能缺损及日常生活能力的影响[J]. 安徽医药,2014,18(7):1395-1397.
- [13] 谢江文,吕国菊,郑珍婕,等. 不同年龄对阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效和预后的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(6):486-488.
- [14] 李晓蕾,李菁晶,李轶,等. 缺血性卒中 A-S-C-O 分型、TOAST 分型及 CISS 分型的信度信效[J]. 中国卒中杂志,2011,6(5):359-365.
- [15] 巩企霞,睦建,赵晶. 尤瑞克林治疗不同 TOAST 分型急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2013,11(5):5-8.
- [16] 张艳丽. 不同 TOAST 亚型的青年脑梗死患者预后的差别及影响因素[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(16):20-22.

(收稿日期:2017-02-20,修回日期:2017-05-13)