

阿替普酶联合银杏二萜内酯葡胺治疗磁共振DWI-FLAIR失配急性缺血性脑卒中的临床观察

梁日青,肖远流,林 娴,肖景辉,梁 仔* (广东省廉江市人民医院神经内一科,广东廉江 524400)

摘 要: 目的 观察阿替普酶联合银杏二萜内酯葡胺(GDLM)对磁共振弥散加权成像(MRI DWI)与液体衰减反转恢复成像(FLAIR)失配急性缺血性脑卒中(AIS)的疗效。方法 94例MRI-DWI/FLAIR失配AIS患者随机接受阿替普酶(对照组)或阿替普酶联合GDLM(观察组)治疗2周,比较两组疗效、不良反应、血清炎症因子(IL-6、IL-8、IL-1 β 、hs-CRP)水平、血液流变学指标。结果 观察组疗效明显优于对照组($P<0.05$),但不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后IL-6、IL-8、hs-CRP和IL-1 β 水平及血液流变学指标均明显低于治疗前,其中观察组更显著($P<0.01$ 或 0.05)。结论 阿替普酶联合GDLM治疗MRI DWI-FLAIR失配AIS疗效优于单用阿替普酶治疗者,显著降低炎症因子水平和改善血液流变学指标。

关键词: MRI DWI-FLAIR失配;急性缺血性脑卒中;阿替普酶;银杏二萜内酯葡胺

中图分类号: R 749

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2024)04-0413-04

Clinical observation of alteplase and ginkgo diterpene lactone meglumine on acute ischemic stroke with MRI DWI/FLAIR mismatch

LIANG Ri-qing, XIAO Yuan-liu, LIN Xian, XIAO Jing-hui, LIANG Zai* (Department I of Neurology, Lianjiang People's Hospital, Lianjiang 524400, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of combined alteplase and ginkgo diterpene lactone meglumine (GDLM) in acute ischemic stroke (AIS) with magnetic resonance imaging diffusion weighted imaging/fluid attenuated inversion recovery (MRI DWI/FLAIR) mismatch. Methods Ninety-four AIS patients with MRI DWI/FLAIR mismatch were randomly treated with alteplase (control group) or alteplase and GDLM (observation group) for 2 weeks. Clinical efficacy, serum inflammatory factors (IL-6, IL-8, IL-1 β , and hs-CRP), hemorheological indicators, and adverse reactions were compared between 2 groups. Results The curative effect was better in observation group than in control group ($P<0.05$), but no significant difference of adverse reactions was noted between 2 groups ($P>0.05$). Levels of IL-6, IL-8, hs-CRP and IL-1 β and hemorheological parameters were lower after therapy in both groups, especially in observation group ($P<0.01$ or 0.05). Conclusion Clinical efficacy of combined alteplase and GDLM is superior to that of alteplase in AIS patients with MRI DWI/FLAIR mismatched by reducing inflammatory cytokines and improving hemorheological indicators.

Key words: MRI DWI/FLAIR mismatch; acute ischemic stroke; alteplase; ginkgo diterpene lactone meglumine

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者的磁共振弥散加权成像(magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging, MRI-DWI)与液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)成像失配,而且症状发作时间是4.5~9.0 h,并且不适合或未计划机械取栓时,可使用阿替普酶静脉溶栓^[1],但此观点提出来的时间还短,临床相关运用的报道还较少。随着中医药在AIS治疗中的广泛应用,银杏二萜内酯葡胺(ginkgo

diterpene lactone meglumine, GDLM)在治疗AIS中的疗效也被广泛认可^[2]。本研究通过探讨阿替普酶联合GDLM在MRI DWI-FLAIR失配AIS中的应用价值,从而为MRI DWI-FLAIR失配AIS的治疗提供新依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究得到廉江市人民医院医学伦理委员会的

收稿日期: 2023-12-15

基金项目: 广东省重点领域研发计划项目(2020B1111100009)

作者简介: 梁日青,女,本科,主治医师, E-mail: 13553529316@163.com

通信作者: 梁 仔,男,硕士研究生,主任医师, E-mail: liangzaizai008@163.com

批准(No. 2021LY095),患者或家属均签署了知情同意书。选取2021年4月至2023年6月在廉江市人民医院医治的94例AIS患者为研究对象。纳入标准:(1)符合AIS的诊断标准^[3];(2)症状发作时间是4.5~9.0 h,并且不适合或未计划机械取栓;(3)年龄>18岁;(4)MRI DWI-FLAIR失配: MRI DWI可见病变,而FLAIR上未见明显高信号^[1];(5)美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分为4~20分。排除标准:(1)对本研究所用药物有禁忌者;(2)伴有脑肿瘤、脑动脉瘤等患者;(3)有中枢神经系统疾病病史者;(4)伴有脑出血者;(5)伴有严重肾功能、肝功能等障碍。采用随机数字表法把患者分为观察组和对照组,每组47例。对照组的年龄分别是(58.4±4.7)岁和(59.2±5.3)岁,发病至入院时间分别是(6.2±1.5)h和(6.6±1.3)h,两组一般情况差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 方法

两组入院后均给予综合评估,常规吸氧,建立静脉通道,对症处理基础病,调脂稳斑,检测心率、血压和血糖等。对照组给予阿替普酶(Boehringer Ingel-heim Pharma GmbH&Co.KG, 国药准字S20160055)治疗,剂量是0.9 mg/kg,先在1 min内静脉推注总量的10.0%,剩余的90.0%阿替普酶在1 h内静脉泵入。在阿替普酶静脉溶栓后24 h内复查颅脑CT。观察组给予阿替普酶联合GDLM注射液(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字Z20120024)治疗:5 mL(1支)GDLM注射液加到0.9%氯化钠注射液(250 mL)中静脉滴注,每天1次,疗程为14 d。观察组使用的阿替普酶产家及用法均与对照组相同。

1.3 评价标准

检测对比两组治疗前和治疗2周后血清中的炎症因子[白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(in-

terleukin-8, IL-8)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)]和血液流变学指标(血浆黏度、血小板黏附率、纤维蛋白原和红细胞压积)。统计对比两组治疗期间的不良反应。治疗结束3个月后,评价两组的疗效。疗效的评价标准:(1)NIHSS评分下降91%~100%为痊愈;(2)NIHSS评分下降46%~90%为显效;(3)NIHSS评分下降18%~45%为有效;(4)NIHSS评分下降<18%或NIHSS评分升高为无效^[4]。

1.4 统计学处理

统计学处理软件为SPSS 23.0。计数资料和等级资料采用频数和百分率表示。等级资料采用秩和检验(Wilcoxon两样本比较法)分析数据。最小的理论频数<1的计数资料采用确切概率法分析数据。最小的理论频数<5的计数资料则采用Yates χ^2 检验分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组炎症因子水平比较

两组治疗2周后的IL-6、IL-8、hs-CRP和IL-1 β 水平均低于同组治疗前,且以观察组更为显著($P<0.01$ 或0.05),见表2。

2.2 两组血液流变学指标比较

两组治疗2周后的血浆黏度、血小板黏附率、纤维蛋白原和红细胞压积均明显低于同组治疗前,且以观察组更为显著($P<0.01$ 或0.05),见表3。

2.3 两组治疗期间的不良反应比较

溶栓后复查CT结果显示,对照组中有1例的左额叶出血量约10 mL,其他患者的CT复查结果与治疗前结果大致相仿。两组的不良反应发生率差异无统计

表1 两组的一般情况比较

例

组别	n	男	病灶位置					高血压	血脂异常	糖尿病	冠心病	入院NIHSS评分		
			枕叶	基底核	脑干	额叶	顶叶					4分	5~15分	16~20分
对照组	47	28	5	27	3	7	5	15	20	10	9	1	44	2
观察组	47	25	6	24	4	10	3	18	22	14	11	2	44	1

两组比较均 $P>0.05$

表2 两组炎症因子水平比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6/(ng/L)		IL-8/(ng/L)		hs-CRP/(mg/L)		IL-1 β /(ng/L)	
		治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后
对照组	47	15.9±2.0	11.4±1.6 ^a	25.2±4.4	19.6±3.7 ^a	8.7±2.0	6.5±1.6 ^a	26.5±5.4	18.2±4.6 ^a
观察组	47	16.5±2.4	9.7±2.1 ^a	23.5±4.8	16.7±4.3 ^{ac}	9.2±2.4	5.6±1.8 ^{ab}	27.1±4.8	16.3±4.2 ^{ab}

与同组治疗前比较:^a $P<0.01$;与同期对照组比较:^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

学意义 ($P>0.05$),见表 4。

2.4 两组疗效比较

两组疗效级别的分布明显不同,观察组的疗效明显好于对照组 ($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

AIS 发病机制复杂,存在缺血再灌注损伤等多重损伤机制,特别是 MRI DWI-FLAIR 失配 AIS 的损伤机制更为复杂及多样化^[5]。目前研究表明,传统医药可抑制或阻断脑缺血后一系列生化反应,从而给 AIS 患者带来极大的临床获益^[6-7]。两组的无效率均不超过 10.0%,说明两组均有良好的疗效,分析原因可能与阿替普酶是一种可激活纤溶系统的纤溶酶原激活剂,可特异性结合纤维蛋白溶解酶原精氨酸-缬氨酸结合部,破坏血栓中的纤维蛋白网架,水解血栓的纤维蛋白,促进血栓溶解和脑血管再通,进而恢复 AIS 患者的脑组织血流灌注有关^[8]。观察组的疗效明显好于对照组,分析原因:(1) GDLM 可抑制缺血半暗带区中的谷氨酸释放,从而使细胞外能量代谢降低,进而减轻缺血、缺氧对 MRI DWI-FLAIR 失配 AIS 患者的脑组织损伤^[2]。(2) GDLM 在脑缺血再灌注损伤时可阻止顶端紧密连接蛋白和黏附连接蛋白的亚细胞再分布,从而抑制血脑屏障损伤的细胞旁路通路,从而起到保护 MRI DWI-FLAIR 失配 AIS 患者脑组织的作用^[9]。(3) 从中医的角度来说, GDLM 具有通络止痛、活血化瘀、增加脑血流量、降低血管阻力、调节脑内单胺类神经递质水平,也可提高 MRI DWI-FLAIR 失配 AIS 的疗效^[10]。

炎症因子可导致继发性损伤,而继发性损伤是

AIS 病情恶化的常见因素,因此炎症反应在 AIS 的发生、发展的过程中具有重要作用^[11]。hs-CPR 是一种急性时相反应蛋白,可反应 AIS 急性期的炎症反应程度,其浓度越高,炎症反应越重, AIS 的病情越严重^[12]。IL-6 是一种促炎性细胞因子,可促进平滑肌细胞增生,干扰介导脂质代谢和细胞凋亡,加重血管内皮炎症反应,导致不稳定血管斑块的破裂,是 AIS 严重程度的敏感指标^[12]。IL-8 可促进中性粒细胞活化和产生超氧化物,从而增强炎症级联反应的强度,而 IL-1 β 在 AIS 发病的过程可加快神经毒素释放,促进氧自由基形成,上调促凝物质表达,减缓脑血流灌注,从而加重 AIS 患者的神经损伤程度^[13]。两组治疗 2 周后的 IL-6、IL-8、hs-CRP 和 IL-1 β 浓度均明显低于治疗前,提示两组治疗后的炎症因子水平均明显下降,分析原因可能与阿替普酶静脉溶栓可快速实现缺血脑细胞的再灌注,从而恢复微循环,进而减轻脑细胞缺血缺氧程度,最后减少 IL-6、IL-8、hs-CRP 和 IL-1 β 等炎症因子的产生有关^[14]。观察组治疗 2 周后的 IL-6、IL-8、hs-CRP 和 IL-1 β 浓度均明显低于对照组,提示观察组炎症因子的水平下降更为明显,分析原因:(1) GDLM 可提高超氧化物歧化酶的活力,从而降低 IL-6、IL-8、hs-CRP 和 IL-1 β 等炎症因子的水平^[15]。(2) GDLM 可促进前列腺素生成,抑制黄嘌呤氧化酶的活性,从而减轻 MRI DWI-FLAIR 失配 AIS 患者的炎症反应程度,最后使 IL-6 等炎症因子水平下降^[16]。

两组治疗 2 周后的血浆黏度、血小板黏附率、纤维蛋白原和红细胞压积均明显低于治疗前,这可能与

表 3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血浆黏度/(mPa·s)		血小板黏附率/%		纤维蛋白原/(g/L)		红细胞压积/%	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	47	2.7 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.9 ^a	43.9 $\pm$ 5.3	29.6 $\pm$ 4.9 ^a	4.6 $\pm$ 1.2	3.5 $\pm$ 1.0 ^a	55.0 $\pm$ 6.7	50.2 $\pm$ 5.6 ^a
观察组	47	2.9 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 0.7 ^{ab}	45.2 $\pm$ 6.0	27.4 $\pm$ 4.6 ^{ab}	5.0 $\pm$ 1.4	2.7 $\pm$ 1.1 ^{ac}	55.9 $\pm$ 5.8	47.5 $\pm$ 4.7 ^{ab}

与治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组比较:^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

表 4 两组治疗期间的不良反应比较 例(%)

组别	n	恶心	皮疹	腹泻	凝血功能异常	脑出血
对照组	47	3 (6.4)	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
观察组	47	5 (10.6)	1 (2.1)	0	2 (4.3)	0

两组比较均 $P>0.05$

表 5 两组疗效比较 例(%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效
对照组	47	12 (25.5)	6 (12.8)	25 (53.2)	4 (8.5)
观察组 ^a	47	16 (34.0)	16 (34.0)	12 (25.5)	3 (6.4)

与对照组比较:^a $P<0.05$

阿替普酶溶栓可改善MRI DWI-FLAIR失配AIS患者的凝血因子水平有关^[17]。观察组治疗2周后的血浆黏度、血小板黏附率、纤维蛋白原和红细胞压积均明显低于对照组。分析原因:(1)GDLM可拮抗磷酸酰氨肌醇3激酶-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的信号通路,从而抑制血小板活化因子(GDLM成分之一银杏二萜内酯K是已知天然产物中活性最强的血小板活化因子受体拮抗剂)和血小板聚集,进而改善MRI DWI-FLAIR失配AIS患者的血液流变学指标^[12,18]。(2)GDLM可保护血管内皮功能、扩张局部脑血管、改善脑组织血液循环^[19]。(3)炎症因子可激活体内凝血机制致使血栓形成,而观察组的炎症因子浓度明显低于对照组,因此观察组的血栓负荷可能明显低于对照组,最后导致观察组的血液流变学指标明显优于对照组(见表3)^[20]。两组的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),提示加用GDLM的用药安全性良好。

综上所述,阿替普酶静脉溶栓联合GDLM治疗MRI DWI-FLAIR失配AIS可提高疗效,降低炎症因子水平和改善血液流变学指标。

参考文献:

- [1]高天理.不同时间窗急性缺血性脑卒中患者及不同药物在静脉溶栓治疗中的临床应用推荐:2021版《欧洲卒中组织急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南》解读[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(7):1-8.
- [2]李南京,王霞.丁苯酞注射液联合银杏二萜内酯葡胺注射液治疗进展性脑卒中病人的疗效及对NIHSS评分的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(2):328-331.
- [3]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2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [4]李永芳,刘华,李艾帆,等.替罗非班对超溶栓时间窗老年急性缺血性脑卒中患者的疗效分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(4):399-402.
- [5]BIGGS D, SILVERMAN M E, CHEN F, et al. How should we treat patients who wake up with a stroke? A review of recent advances in management of acute ischemic stroke[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(5): 954-959.
- [6]RABINSTEIN A A. Update on treatment of acute ischemic stroke[J]. Continuum (Minneapolis Minn), 2020, 26(2): 268-286.
- [7]张永康,刘家睿,殷康力,等.银杏二萜内酯葡胺注射液对急性缺血性脑卒中患者血清半乳糖凝集素-3水平的影响[J].上海中医药大学学报,2023,37(1):31-37.
- [8]马飞,余龙伍,姜勇,等.阿替普酶溶栓治疗急性缺血性脑卒中的效果及对神经功能和脑血管储备功能的影响[J].西北药学杂志,2023,38(4):188-192.
- [9]赵晨阳,郭利平.基于网络药理学方法探究银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑梗死的药理学机制[J].西部中医药,2022,35(8):73-79.
- [10]邢惠娟,孙强,常红,等.银杏二萜内酯葡胺对急性脑梗死CYP2C19变异患者血小板功能、血液流变学及神经功能的影响[J].世界临床药物,2022,43(6):714-719,745.
- [11]李洪君,张广丽.银杏二萜内酯葡胺注射液联合曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J].广西医学,2021,43(17):2062-2066.
- [12]李法强,朱敏.阿加曲班对急性缺血性脑卒中患者侧支血流、炎症因子及血管内皮功能的影响[J].药物评价研究,2022,45(4):740-744.
- [13]陈安,曹霄,张慧林,等.针灸辅助治疗对急性缺血性脑卒中患者外周血炎症因子水平及神经功能的影响研究[J].中国全科医学,2022,25(3):331-335.
- [14]ZHANG W, ZHAO J, WANG R, et al. Macrophages reprogram after ischemic stroke and promote efferocytosis and inflammation resolution in the mouse brain[J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(12):1329-1342.
- [15]杜晓,韩舟,何斌,等.银杏二萜内酯葡胺注射液对急性缺血性脑卒中再通成功患者预后的影响[J].药物评价研究,2023,46(3):607-613.
- [16]李青,孟祥武.银杏二萜内酯葡胺注射液基于CD40/CD40L信号通路对急性脑梗死患者预后的影响[J].河北医药,2023,45(12):1820-1823.
- [17]陈苑,张怡,张敏,等.阿替普酶溶栓治疗对缺血性脑卒中患者凝血功能及血液流变学指标的影响[J].贵州医科大学学报,2019,44(11):1344-1348.
- [18]李华兴,刘爱武,丘伟贤,等.银杏二萜内酯葡胺联合奥扎格雷治疗多发颅内动脉狭窄的疗效及其对患者血管内皮功能和神经功能的影响[J].广西医学,2020,42(15):1985-1988.
- [19]谢煊芳,杨安培,吴建文,等.银杏二萜内酯葡胺与丹红注射液治疗脑梗死的效果对比[J].宁夏医科大学学报,2021,43(8):792-796.
- [20]朱江,胡绍福,陈启航,等.阿加曲班对小动脉闭塞型脑卒中患者早期神经功能恢复的影响研究[J].中国医药,2024,19(3):372-376.

(责任编辑:林加西)