

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.013

尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果分析*

黄才英, 刘本德[△], 刘金平

(华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊科, 武汉 430056)

[摘要] **目的** 探讨尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果与相关机制。**方法** 78 例急性脑梗死后出血患者分为观察组与对照组各 39 例, 对照组应用重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗, 观察组应用尿激酶溶栓治疗, 评定两组预后疗效、并发症发生情况与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)变化情况。**结果** 治疗后观察组与对照组 NIHSS 评分都明显低于治疗前($P<0.05$), 血清 MMP-9 水平都明显低于治疗前($P<0.05$), 同时组间对比差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组和观察组的总有效率是 82.1%、94.9%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗期间并发症发生情况都明显少于对照组($P<0.05$)。**结论** 尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血有很好的效果, 其作用的发挥可能与有效促进血清 MMP-9 水平降低有关。

[关键词] 尿激酶; 溶栓治疗; 急性脑梗死; 脑出血; 基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)32-4502-03

Analysis on clinical effects of urokinase thrombolytic therapy in treating hemorrhage after acute cerebral infarction*

Huang Caiying, Liu Bende[△], Liu Jinping

(Department of Emergency, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430056, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effects of urokinase thrombolytic therapy in treating hemorrhage after acute cerebral infarction. **Methods** Seventy-eight patients with hemorrhage after acute cerebral infarction in our hospital were equally divided into the observation group and the control group according to the random number table method. The control group was given the recombinant tissue plasminogen activator thrombolytic therapy and the treatment group was given the urokinase thrombolytic therapy. The prognosis, therapeutic effect, occurrence situation of complications, changes of NIHSS scores and serum MMP-9 content were evaluated in the two groups. **Results** After treatment, the NIHSS scores in the observation group and control group were significantly lower than before treatment($P<0.05$), serum MMP-9 level was significantly lower than before treatment($P<0.05$), meanwhile the difference between the two groups was statistically significant($P<0.05$). The total effective rate in the control group and observation group were 82.1% and 94.9% respectively($P<0.05$). The occurrence situation of complications during treatment period in the observation group was significantly less than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion** The urokinase thrombolytic therapy has better effect for treating hemorrhage after acute cerebral infarction, its role may be related to effectively decrease the serum MMP-9 level.

[Key words] urokinase; thrombolytic therapy; acute cerebral infarction; cerebral hemorrhage; matrix metalloproteinase-9

急性脑梗死后出血是临床上比较常见的脑血管病,而出血也对脑干、下丘脑等生命中枢有直接损害作用^[1-4]。急性脑梗死后出血的治疗方式主要有内科保守治疗、脑室穿刺引流术、开颅血肿清除术等,其中保守治疗适应于出血量比较少的患者,特别是溶栓灌注治疗可以加快血凝块的溶解,解除血肿对周围脑组织的压迫。尿激酶是我国主要的溶栓药物,但是在临床应用尿激酶的应用也存在比较多的并发症^[4-9]。本文为此具体探讨了尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果与相关机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 7 月到 2015 年 2 月选择在本院诊治的急性脑梗死后出血患者 78 例,纳入标准:符合全国第四届脑

血管病学术会议通过的急性脑梗死后出血诊断标准^[3];年龄 18~70 岁,知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准;头颅 CT 检查无出血或低密度影,也无早期脑梗死影像。排除标准:已有呼吸、循环或脑干功能衰竭;发病前服用抗凝剂、抗血小板药物、纤溶剂等影响凝血功能的药物;合并血液病、肝病、严重心、肺、肾等疾病;既往有颅内出血,包括可疑蛛网膜下腔出血。根据随机数字表法分为观察组与对照组各 39 例,两组的性别、年龄、Hunt-Hess 分级^[5]、高血压/糖尿病病史、收缩压与收缩压对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者都常规应用甘露醇、速尿、清蛋白等脱水降颅压,脑保护及处理高血压/糖尿病并发症等治疗。

* 基金项目:华中科技大学同济医学院附属协和医院课题(JX3B08)。 作者简介:黄才英(1978—),主治医师,本科,主要从事急诊急救消化的研究。 [△] 通讯作者, E-mail:13907191851@139.com。

表 1 两组一般资料对比

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	Hunt-Hess 分级 (Ⅱ级/Ⅲ级, <i>n</i> / <i>n</i>)	病史 (高血压/糖尿病, <i>n</i> / <i>n</i>)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
观察组	39	20/19	56.35±4.23	21/18	14/9	145.34±14.92	96.93±11.34
对照组	39	20/19	56.13±3.81	20/19	13/11	145.20±15.14	96.89±11.42
<i>t</i> / χ^2		0.000	0.201	0.056	0.204	0.194	0.098
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

同时所有患者给予脑室外引流,取前额中线旁开 2.5 cm,发际后 2.0 cm 处定点,常规消毒麻醉后用导丝引导内径 0.3 cm 的硅胶管,向垂直于两外耳孔假想联线方向插入 5.0 cm 左右,固定引流管。用生理盐水进行多次冲洗,连接抗虹吸引流管装置。对照组:应用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA,德国勃林格殷格翰公司生产)0.6 mg/kg。观察组:应用尿激酶(尿液中提取,广东天普生化医药股份有限公司)125 万 U 溶于生理盐水 100 mL,持续静脉滴注 30 min。两组溶栓治疗 24 h 后行头颅 CT 证实无脑出血者给予氯吡格雷 75 mg/d。

1.2.2 观察指标 神经功能缺损评分:采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS),在治疗前与治疗 7 d 后进行评定^[3]。疗效标准:在治疗 7 d 后进行评定,采用 Karnofsky 评分 0~100 分进行分析,分数越高,症状及体征越好,分为治愈(90~100 分)、显效(70~80 分)、有效(40~60 分)、无效(0~30 分)4 个级别^[5]。总有效率=(治愈+显效+有效)/总有效×100%。并发症:观察与记录两组治疗 7 d 后发生的并发症情况,主要包括再出血、颅内感染、迟发脑积水等。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)检测:所有患者在治疗前与治疗 7 d 后抽取空腹肘静脉血 3~5 mL,4 ℃低温离心 5 min(1 000 r/min)后分离血清,取上层血清选择免疫荧光法测定 MMP-9 水平,测定试剂盒来自上海生物工程有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS14.00 软件进行分析,计量资料选择 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比采用 *t* 检验与方差分析;计数资料用构成比表示,对比采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NIHSS 评分对比 经过评定,治疗后观察组与对照组 NIHSS 评分都明显低于治疗前的(*P*<0.05),同时组间对比差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组治疗前后 NIHSS 评分对比($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	39	14.24±1.56	6.34±1.34	22.184	<0.05
对照组	39	14.29±1.87	9.19±1.84	14.767	<0.05
<i>t</i>		0.193	8.345		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

2.2 有效率对比 经过判定,治疗后观察组与对照组的有效率分别为 94.9%和 82.1%,观察组的总有效率明显高于对照组的($\chi^2=6.234$,*P*<0.05),见表 3。

2.3 并发症对比 经过观察,观察组治疗期间的再出血、颅内感染、迟发脑积水等并发症发生情况都明显少于对照组(*P*<

0.05),见表 4。

表 3 两组治疗有效率对比(*n*=39)

组别	治愈(<i>n</i>)	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效(%)
观察组	20	10	7	2	94.9
对照组	9	10	13	7	82.1

表 4 两组治疗期间并发症发生情况对比[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	再出血	颅内感染	迟发脑积水
观察组	39	1(2.6)	2(5.1)	1(2.6)
对照组	39	5(12.8)	6(15.4)	5(12.8)
χ^2		4.858	3.894	4.858
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 血清 MMP-9 水平对比 经过检测,治疗后观察组与对照组血清 MMP-9 水平都明显低于治疗前的(*P*<0.05),同时组间对比差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 5 两组治疗前后血清 MMP-9 水平对比($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	39	534.24±16.11	82.34±12.84	45.828	<0.05
对照组	39	531.29±21.24	182.34±11.45	34.914	<0.05
<i>t</i>		0.193	9.134		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

3 讨 论

急性脑梗死后出血是脑血管病较常见的一种严重临床类型,具有较高的病死率和致残率。其危险性主要在于出血及其分解产物对脑组织的直接损害、血肿和(或)扩大的脑室压迫周围脑组织、血肿占位和(或)脑脊液循环受阻等导致颅内压增高、血块降解产物还可以使蛛网膜粘连而发生交通性脑积水等^[9-10]。

不过在急性脑梗死后出血时,如果血流迅速恢复,损伤是可逆的,神经细胞可存活并恢复功能,脑代谢障碍也可得以恢复^[11]。故急性脑梗死后出血治疗的关键在于增加缺血局部的有效灌注量和及时改善脑循环。溶栓治疗是能迅速开通闭塞脑血管的有效方法,能及时恢复梗死区血液供应,挽救缺血半暗带,减轻再灌注损伤^[12]。而在溶栓药物治疗中,重组组织型纤溶酶原激活剂与尿激酶对缺血性脑梗死均具有较好的治疗作用,特别是尿激酶作为外源性非特异纤溶酶的直接激活剂,

本身不与纤维蛋白结合,可产生纤溶酶,可清除抑制因子对纤溶酶的抑制作用,有较强的溶解血肿作用,具有可反复应用、无抗原性、不良反应小等优点^[13]。本研究显示,治疗后观察组与对照组 NIHSS 评分都明显低于治疗前的($P<0.05$),同时组间对比差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组与对照组的有效率分别为 94.9%和 82.1%,观察组的有效率明显高于对照组($P<0.05$),说明尿激酶溶栓治疗能有效改善患者临床症状,提高总体治疗效果。

从急性脑梗死后出血的病理生理学状态看,患者脑部存在半暗带的脑血流,但是一旦血流恢复,受损神经元的功能可迅速恢复正常^[14]。但是溶栓治疗也可发生严重的致命性颅内再出血并发症,导致严重的预后。不过梗死灶内的小量出血有时是溶栓后早期再灌注的标志之一,可能改善临床预后。而尿激酶在血流中可被血浆-巨球蛋白抑制活性,因此局部用药更有优越性,安全性也比较高^[15]。本研究显示,观察组治疗期间的再出血、颅内感染、迟发脑积水等并发症发生情况都明显少于对照组($P<0.05$)。同时也有研究表明在密闭空间内溶解 10 mL 血肿所需的尿激酶最低量为 1 万 U,为此为规避应用大剂量尿激酶导致再出血的风险,在剂量上也要合理进行选择^[16]。

现代研究表明,血脑屏障的破坏与 MMPs,脑缺血再灌注后 MMPs 可以破坏血脑屏障、促进脑水肿的形成及炎性细胞的浸润、加快神经细胞的死亡,从而加重出血脑损害^[17]。MMP-9 是脑梗死病理学改变的重要介质,急性脑梗死后表达上调,并随后使血脑屏障和神经血管细胞外基质成分降解,从而导致血脑屏障的破坏和出血性转化^[18-19]。本研究显示,治疗后观察组与对照组血清 MMP-9 水平都明显低于治疗前的,同时组间对比差异有统计学意义($P<0.05$),表明尿激酶溶栓治疗能有效促进血清 MMP-9 水平降低,从而有利于改善预后。

总之,尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血能缓解神经功能障碍,降低并发症的发生,从而提高治疗疗效,其作用的发挥可能与有效促进血清 MMP-9 水平降低有关。

参考文献

[1] 张恒,姚力,陈振杰,等.小剂量 rt-PA 与尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效比较[J].陕西医学杂志,2014,2(13):222-224.

[2] 李素姣,刘现义,万迎杰,等.静脉溶栓联合急诊 PCI 治疗 STEMI 的临床观察[J].中国实用医刊,2015,42(11):55-56.

[3] Choi JH, Park HS, Kim DH, et al. Comparative analysis of endovascular stroke therapy using urokinase, penumbra system and retrievable(solitaire) stent[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2015, 57(5): 342-349.

[4] 高成环.急性心肌梗死心血管内科治疗临床分析[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2015,3(13):56-57.

[5] Jacquin G, Oczkowski W. In acute ischemic stroke, early intraarterial treatment plus usual care improved functional

independence[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(10): 2-4.

[6] 翟素英,张占科.尿激酶治疗老年急性心肌梗死 35 例疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,6(13): 863-864.

[7] Berkhemer OA, Majoie CB, Dippel DW. Intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(12): 1178-1179.

[8] 梁洪磊. CT 引导下微创穿刺引流术治疗高血压基底节区出血疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2015,8(11): 45-46.

[9] 王宝伟,王东,刘传敏.腰穿置管脑脊液外引流联合尿激酶及地塞米松鞘内注射治疗蛛网膜下腔出血的疗效[J].中国实用医刊,2014,41(21):72-73.

[10] Wu F, Catano M, Echeverry R, et al. Urokinase-type plasminogen activator promotes dendritic spine recovery and improves neurological outcome following ischemic stroke[J]. J Neurosci, 2014, 34(43): 14219-14232.

[11] 徐晓云,温小萍,陈建南.尿激酶联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效研究[J].中国热带医学,2014,14(8): 968-971.

[12] 刘秋武,尹丽鹤,姚亚红,等.尿激酶经颅脑脊液置换治疗重症脑室出血的临床疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(6):933-936.

[13] Asakuno K, Ishida A. Intraarterial vasodilator therapy immediately rescued pure cortical deafness due to bilateral cerebral vasospasm[J]. Surg Neurol Int, 2014, 6(5): 61-63.

[14] 张雪海,周少珑,张猛,等.磁敏感加权成像预测急性脑梗死患者动脉溶栓术后出血性转化的作用[J].海南医学,2014,17(9):2537-2539.

[15] 马士程,陈立云,张敏,等.阿托伐他汀对大脑中动脉栓塞大鼠尿激酶溶栓治疗的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(1):87-89.

[16] 路飞,黄冠敏,周永胜,等.脑室系统出血 66 例临床分析[J].中国基层医药,2014,14(9):2117-2118.

[17] Ebben HP, Nederhoed JH, Slikkerveer J, et al. Therapeutic application of contrast-enhanced ultrasound and low-dose urokinase for thrombolysis in a porcine model of acute peripheral arterial occlusion[J]. J Vasc Surg, 2015, 62(2): 477-485.

[18] 张金国,宋锦文.重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物治疗下肢急性动脉栓塞的临床疗效观察[J].中国中西医结合外科杂志,2015,2(13):168-170.

[19] 常焕显,刘丽艳,王以翠,等.血清基质金属蛋白酶 9 水平与急性脑梗死溶栓后出血性转化的相关性[J].中国老年学杂志,2014,23(12):6558-6560.