

阿替普酶联合早期肠内营养制剂用于急性脑梗死患者的效果观察^Δ

王晶晶^{1*}, 葛春霞¹, 孙青¹, 姜新娣², 陈小进^{1#} (1. 南通大学附属海安市人民医院神经内科, 江苏 海安 226600; 2. 南通大学附属医院神经内科, 江苏 南通 226006)

中图分类号 R972;R977

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)06-0697-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.013



摘要 目的: 探讨阿替普酶联合早期肠内营养制剂用于急性脑梗死患者的作用效果。方法: 选取2021年1月至2023年6月南通大学附属海安市人民医院收治的急性脑梗死患者98例, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 各49例。对照组患者在阿替普酶溶栓后给予早期常规自制鼻饲流质饮食治疗, 观察组患者在阿替普酶溶栓后给予早期鼻饲肠内营养制剂治疗。比较两组患者的临床疗效、营养状况[前白蛋白(PA)、白蛋白(ALB)和总蛋白(TP)]、神经功能[美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)评分]、神经损伤标志细胞因子[血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100钙结合蛋白β(S100β)和脑源性神经营养因子(BDNF)]水平、格拉斯哥结局评分(GOS)、颅内出血率和住院指标。结果: 治疗后, 观察组患者的总有效率显著高于对照组[83.7%(41/49) vs. 65.3%(32/49)], 差异有统计学意义($\chi^2=4.353, P<0.05$)。治疗后, 观察组患者的PA水平($t=12.593, P<0.001$)、ALB水平($t=4.583, P<0.001$)、TP水平($t=4.497, P<0.001$)、BDNF水平($t=4.619, P<0.01$)和GOS评分($t=4.342, P<0.001$)高于对照组, NIHSS评分($t=5.371, P<0.001$)、NSE水平($t=4.342, P<0.001$)和S100β水平($t=6.015, P<0.001$)低于对照组, 加强监护病房停留时间($t=4.358, P<0.001$)、住院时间($t=6.509, P<0.001$)短于对照组, 上述差异均有统计学意义。对照组1例患者出现无症状性脑出血, 观察组无患者出现无症状性脑出血, 两组患者均未出现症状性颅内出血; 两组患者颅内出血率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 阿替普酶联合早期肠内营养制剂对于减轻急性脑梗死患者神经损伤的疗效良好, 还有助于促进患者营养状况和预后质量的改善, 具有较好的临床应用价值。

关键词 阿替普酶; 营养制剂; 急性脑梗死; 肠内营养; 临床疗效

Efficacy of Alteplase Combined with Early Enteral Nutrition Preparation in the Treatment of Acute Cerebral Infarction^Δ

WANG Jingjing¹, GE Chunxia¹, SUN Qing¹, JIANG Xindi², CHEN Xiaojin¹ (1. Dept. of Neurology, Hai'an People's Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Hai'an 226600, China; 2. Dept. of Neurology, Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical effect of alteplase combined with early enteral nutrition preparation on patients with acute cerebral infarction. **METHODS:** A total of 98 patients with acute cerebral infarction admitted into Hai'an People's Hospital Affiliated to Nantong University from Jan. 2021 to Jun. 2023 were selected to be divided into observation group and control group via random number table method, with 49 cases in each group. The control group was given early routine self-made nasal feeding liquid diet after alteplase thrombolytic therapy, while the observation group received early nasal feeding enteral nutrition preparation after alteplase thrombolytic therapy. The clinical efficacy, nutritional status indicators [prealbumin (PA), albumin (ALB) and total protein (TP)], neurological function [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)], neuro-impairment markers levels [serum neuron-specific enolase (NSE), S100 calcium binding protein β (S100β) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)], Glasgow outcome scores (GOS), intracranial hemorrhage rate and hospitalization indicators were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of control group [83.7% (41/49) vs. 65.3% (32/49)], with statistically significant difference ($\chi^2=4.353, P<0.05$). After treatment, the PA level ($t=12.593, P<0.001$), ALB level ($t=4.583, P<$

Δ 基金项目: 江苏省卫健委科研课题 (No. Z2019042)

* 主管技师。研究方向: 神经内科临床研究。E-mail: w1789272324@126.com

通信作者: 副主任医师, 硕士。研究方向: 神经内科临床研究。E-mail: dzgchen@163.com

0.001), TP level ($t=4.497, P<0.001$), BDNF level ($t=4.619, P<0.01$) and GOS score ($t=4.342, P<0.001$) of the observation group were higher than those of the control group, the NIHSS score ($t=5.371, P<0.001$), NSE level ($t=4.342, P<0.001$) and S100 β ($t=6.015, P<0.001$) of the observation group were lower than those of the control group, the ICU stay ($t=4.358, P<0.001$) and hospital stay ($t=6.509, P<0.001$) of the observation group were shorter than those of control group, all of the above differences were statistically significant. One patient in the control group developed asymptomatic cerebral hemorrhage, while no patient in the observation group developed asymptomatic intracerebral hemorrhage, no symptomatic intracranial hemorrhage occurred in both groups; the difference in intracranial hemorrhage rates between two groups was not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Alteplase combined with early enteral nutrition preparation has significant efficacy in reducing nerve injury in patients with acute cerebral infarction, which also helps to promote the improvement of patients' nutritional status and prognostic quality, with good clinical application value.

KEYWORDS Alteplase; Nutrition preparations; Acute cerebral infarction; Enteral nutrition; Clinical efficacy

急性脑梗死是神经内科较为常见的危重症,主要以脑缺血缺氧导致局灶性神经功能缺损为特征,具有起病急、发病快、后果严重等特点,已成为我国居民致死的重大风险因素之一^[1-2]。早期再灌注是急性脑梗死患者治疗的关键,临床通常推荐在发病4.5 h内进行溶栓治疗,以减少患者神经功能的丧失^[3]。阿替普酶是纤维蛋白特异性溶栓剂,其可与纤维蛋白结合并使其活化,引起纤溶酶激活、纤溶,进而起到血栓溶解和血管再通的作用^[4-5]。但由于急性脑梗死患者常有进食障碍,且脑梗死面积会导致机体易出现多种机能减退、营养不良及免疫功能低下等不良进展,严重影响患者神经功能的恢复。研究显示,实施早期营养支持有利于改善机体营养水平和促进脑梗死患者神经功能恢复^[6-7]。相对于常规流质匀浆膳食,肠内营养制剂具有营养物质均衡、安全高效和使用便捷等优点。基于此,本研究分析了阿替普酶联合早期肠内营养制剂对急性脑梗死患者的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2021年1月至2023年6月于南通大学附属海安市人民医院收治的急性脑梗死患者98例为研究对象。纳入标准:符合急性脑梗死的临床诊断标准^[8];年龄 ≥ 18 岁;患者家属知情并签署同意书;发病时间 ≤ 4.5 h;无溶栓禁忌证;存在吞咽障碍、无法自主进食;诊断存在营养不良(营养风险筛查NRS 2002评分 ≥ 3 分)。排除标准:既往颅内出血史者;头部CT检查显示无大面积梗死($>1/3$ 大脑中动脉供血区)者;合并其他颅内病变或脑出血者;近3个月手术史者;合并严重心、肺、肾、胃肠道消化道系列疾病者。

本研究经南通大学附属海安人民医院伦理委员会审核和批准(伦理批号:HKL2020106)。采用随机数字表法将研究对象分为观察组($n=49$)和对照组($n=49$)。观察组患者年龄46~72岁,平均(62.57 $\pm$ 3.69)岁;男性28例,女性21例;发病时间1~4.5 h,平均(2.95 $\pm$ 0.73) h;病变部位:基底节17例,额叶11例,颞叶14例,下丘脑7例。对照组患者年龄45~71岁,平均(61.87 $\pm$ 3.98)岁;男性32例,女性17例;发病时间1~4.5 h,平均(2.81 $\pm$ 0.86) h;病变部位:基底节16例,额叶

17例,颞叶10例,下丘脑6例。两组患者基线资料具有可比性。

1.2 方法

两组患者入院后严格遵照急性脑梗死临床专业指南进行抗感染、纠正电解质紊乱、控制血压、控制血糖和吸氧等常规治疗,并在第1日采用注射用阿替普酶(规格:20 mg)溶栓,0.9 mg/kg,1 min内静脉注射总量的10%,余量在1 h内静脉滴注完成,最大剂量 ≤ 90 mg;第2—8日口服阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗,阿司匹林肠溶片(规格:100 mg)100 mg/d,1日1次;硫酸氢氯吡格雷片(规格:25 mg)75 mg/d,1日1次。溶栓治疗后动态复查颅脑CT以监测病情变化,若有出血倾向,则立即停用溶栓药物。

入院24 h内,待患者病情稳定后即行鼻饲管进行鼻饲营养液。对照组患者鼻饲营养液为常规流质匀浆膳食,包括米汤、牛奶、瘦肉汤、骨头汤、果泥和蔬菜汁等,根据患者病情每日管饲液量控制在500~1 500 mL,并根据患者胃肠耐受性逐步由全流质至半流质、由少至多过渡,持续治疗2周。观察组患者鼻饲营养液为肠内营养混悬液(TPF-DM)(规格:0.75 kcal/mL),热量为20~35 kcal/(kg $\cdot$ d)(1 cal=4.187 J),初始速率为30~40 mL/h,2~3 d后增速至70~100 mL/h,并注意检测胃残留量和患者耐受性;肠内营养混悬液第1日用量为500 mL,之后根据患者胃肠耐受性,每日增加500 mL直至1 500 mL/d,持续治疗2周。

1.3 观察指标

(1)检测两组患者治疗前后空腹静脉血清中前白蛋白(PA)、白蛋白(ALB)和总蛋白(TP)等营养指标水平。(2)比较两组患者治疗前后的美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分表(NIHSS)评分,以评估神经功能损伤情况,NIHSS总分为42分,得分越高则患者神经功能损伤越严重^[9]。(3)比较两组患者治疗前后血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100钙结合蛋白 β (S100 β)和脑源性神经营养因子(BDNF)等神经损伤标志物细胞因子水平。(4)比较两组患者预后情况,采用格拉斯哥结局评分(GOS)评估,5分为患者恢复良好,恢复正常生活;4分为轻度残疾,但可独立生活;3分为重度残疾,但保

持清醒状态,日常生活需要照料;2分为植物生存,仅有最小反应;1分为死亡^[10]。(5)比较两组患者加强监护病房(ICU)停留时间、住院时间。(6)比较两组患者溶栓后颅内出血率,包括症状性颅内出血及非症状性颅内出血。

1.4 疗效评定标准

依据相关参考文献,基于NIHSS评分对疗效进行判定:痊愈,NIHSS评分降低≥90%;显效,NIHSS评分降低46%~<90%;基本有效,NIHSS评分降低18%~<46%;无效,NIHSS评分降低或升高<18%;恶化,NIHSS评分升高>18%^[11]。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数+基本有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件处理数据。计数资料如治疗效果以例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料如营养状况指标、NIHSS评

分等用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验。检验水准为 $\alpha=0.05,P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

治疗后,观察组患者的总有效率为83.7%,显著高于对照组的65.3%,差异有统计学意义($\chi^2=4.353,P=0.037$),见表1。

表 1 两组患者治疗效果比较[例(%)]						
组别	痊愈	显效	基本有效	无效	恶化	总有效
观察组($n=49$)	5(10.2)	10(20.4)	26(53.1)	6(12.2)	2(4.1)	41(83.7)
对照组($n=49$)	2(4.1)	7(14.3)	23(46.9)	12(24.5)	5(10.2)	32(65.3)

2.2 营养状况

治疗后,观察组患者血清PA、ALB和TP水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 2 两组患者治疗前后血清PA、ALB和TP水平比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	PA/(mg/L)		ALB/(g/L)		TP/(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=49$)	224.10±10.99	268.20±14.85 [*]	35.25±3.61	39.79±4.19 [*]	63.78±4.31	68.61±4.81 [*]
对照组($n=49$)	226.73±12.31	232.48±13.18 ^{*b}	35.74±3.58	36.13±3.70 ^{*b}	64.25±4.49	64.37±4.52 ^{*b}
t/P	1.116/0.267	12.593/<0.001	0.675/0.502	4.583/<0.001	0.529/0.598	4.497/<0.001

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与观察组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 神经功能

治疗前,观察组、对照组患者的NIHSS评分分别为(11.26±2.16)、(11.58±2.22)分,组间差异无统计学意义($t=0.723,P=0.471$)。治疗后,观察组、对照组患者的NIHSS评分分别为(4.59±0.87)、(5.66±1.09)分,均较治疗前明显降低(t 分别为21.436、15.584, $P<0.001$),且观

察组显著低于对照组($t=5.371,P<0.001$),差异均有统计学意义。

2.4 神经损伤标志细胞因子

治疗后,观察组患者的NSE、S100 β 水平显著低于对照组,BDNF水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 3 两组患者治疗前后NSE、S100 β 和BDNF水平比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	NSE/(ng/mL)		S100 β /(ng/mL)		BDNF/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=49$)	1.44±0.31	1.03±0.23 [*]	27.85±4.24	18.97±3.01 [*]	11.07±1.84	18.32±2.67 [*]
对照组($n=49$)	1.49±0.36	1.25±0.27 ^{*b}	28.16±4.06	23.19±3.88 ^{*b}	10.64±1.96	15.96±2.38 ^{*b}
t/P	0.737/0.463	4.342/<0.001	0.370/0.712	6.015/<0.001	1.120/0.266	4.619/<0.001

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与观察组比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 预后情况及住院指标

观察组患者预后GOS评分显著高于对照组,ICU停留时间、住院时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表 4 两组患者预后GOS评分及住院指标比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	预后GOS评分/分	ICU停留时间/d	住院时间/d
观察组($n=49$)	4.04±0.58	7.73±1.64	17.89±1.54
对照组($n=49$)	3.67±0.49	9.26±1.83	20.41±2.23
t/P	4.342/<0.001	4.358/<0.001	6.509/<0.001

2.6 安全性

治疗过程中,对照组1例患者出现无症状性脑出血,经对症治疗后好转;观察组无患者出现无症状性脑出血;两组患者均未出现症状性颅内出血。两组患者颅内出血率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

早期溶栓治疗可显著改善脑梗死患者的神经损伤,但由于存在不同程度的意识障碍及吞咽功能障碍,导致患者易发生营

养不良、感染和肺炎等不良反应,严重影响缺血脑组织的恢复^[12]。脑卒中患者的营养不良可发生在急性期、恢复期或后遗症期,而急性期患者机体应激反应较大,高代谢反应所需营养物质较多,均衡的营养供给对于改善患者脑神经组织重塑及恢复至关重要。因此,如何提升急性脑梗死患者溶栓后的营养状态值得关注。

营养不良不仅可导致脑卒中患者肠黏膜屏障功能萎缩、免疫功能损害,还可使患者对外部应激反应降低,进而导致肺部感染、电解质紊乱、功能恢复慢等不良事件^[13]。血清ALB、PA和Hb水平是临床评估个体营养状况和营养支持效果的重要客观指标,当机体出现代谢、营养障碍时,ALB、PA和Hb水平则偏离正常值^[14]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清PA、ALB和TP水平均高于对照组,提示肠内营养制剂可显著提高阿替普酶溶栓后脑梗死患者的营养状况。分析可能原因,肠内营养支持作为吞咽障碍的替代措施,其通过鼻导管饲入肠内营养混悬液,可有效保证营养物质供给,维持机体正常能量以及物质代谢。急性脑卒中可使患者

处于一种高蛋白质代谢状态,同时也会应激出现蛋白质合成障碍,导致急性脑卒中患者因热量摄入不足,从而出现营养不良状态。相较于鼻饲常规流质匀浆膳食,肠内营养制剂的营养成分是经过科学配比的,其营养比普通自制流质饮食更加全面,而且成分中多为小分子结构,也更容易被胃肠道消化和吸收,并输送至各脏器,有利于体内的蛋白质合成。此外,由于营养制剂的营养成分更为均衡,也更能更好地维持和改善肠道内部黏膜细胞的功能,减轻创伤后高代谢反应,帮助患者消化功能的恢复,有助于调节代谢和合成蛋白质,使患者内脏蛋白质消耗减少,患者对营养物质的吸收更符合生理需求^[15]。故本研究中观察组患者各营养指标优于常规自制流质膳食营养的对照组。

血清 NSE、S100 β 和 BDNF 水平是评估神经损伤标志细胞参考因子。NSE 是酸性蛋白酶,主要起到保护神经、营养神经的作用^[16]。S100 β 是创伤性颅脑损伤的标志物,当脑伤或血脑屏障受损时,脑脊液内 S100 β 水平迅速升高,并通过血脑屏障进入外周血^[17]。BDNF 可促进受损神经的分化和再生,BDNF 越高则神经组织恢复性越好^[18]。本研究结果表明,治疗后,观察组患者血清 NSE、S100 β 水平和 NIHSS 评分均低于对照组,BDNF 水平、预后 GOS 评分和总有效率明显高于对照组,提示阿替普酶联合早期肠内营养制剂有助于减轻急性脑梗死患者的神经功能损伤,促进神经功能的恢复和提高预后疗效。既往研究发现,脑卒中后发生神经细胞损伤时会产生大量氧自由基,进一步加重脑神经损伤,而神经元炎症反应也可通过触发血脑屏障通透性增加、脑水肿等病理过程,进而参与脑损伤^[19]。有研究表明,神经组织的产生、神经组织的营养因子以及神经组织的可塑性改变均与细胞营养有关^[20]。阿替普酶可有效促进急性脑卒中血栓形成后的脑血管再开放,为脑组织提供充足血供,而营养全面的肠内营养制剂在维持患者正常能量以及物质代谢的同时,也有利于增强患者机体免疫功能以清除活性氧化自由基,抑制脑组织细胞的凋亡,表现为 S100 β 水平降低,应激性 NSE 水平降低,减轻其对患者脑神经的损害;充足的营养为 BDNF 水平的提升提供了物质保障,进而促进神经功能的恢复,提高预后质量。有研究证实,早期肠内营养为患者获得必需的热量供应和营养需求,有利于促进胃肠蠕动和胃肠血流动力学的改善,也为促进受损神经纤维的修复提供了保障,进而促进了缺血性神经组织的快速恢复,但也需要密切监测出血并发症的发生以调整用药^[21]。

本研究结果显示,观察组患者 ICU 停留时间、住院时间均短于对照组,说明阿替普酶溶栓后给予患者早期肠内营养制剂治疗有助于促进患者转归和缩短住院时间。有研究表明,对老年内科重症患者实施有效的营养干预,有助于提高患者免疫功能和缩短住院时间,与本研究结果相似^[22]。医疗卫生资源的利用情况会直接影响患者的治疗效果和预后质量,而过多的医疗开支则会造成患者家庭沉重的医疗负担^[23]。营养相关的医疗开支对于患者家庭来说不可忽视。短期来看,单计营养制剂的费用会高于自制流质饮食,但是对于陪护人员及医护人员而言,营养制剂可有效减少对患者饮食安全性、搭配合理性的担忧,有利于节省人力成本;中长期来看,良好的营养治疗会有益

于影响 ICU 停留时间、住院时间等住院转归。因此,临床实际操作中应全面考虑不同个体的病情差异及家庭经济状况,在实施何种营养方案前应充分告知患者家属潜在获益与风险、经济成本等。

综上所述,阿替普酶联合早期肠内营养制剂对于减轻急性脑梗死患者神经损伤的疗效良好,还有助于促进患者营养状况和预后质量的改善,具有较好的临床应用价值。

参考文献

[2] 中华医学会急诊医学分会卒中学组,中国卒中学会急救医学分会.急性脑梗死溶栓治疗急诊绿色通道构建专家共识[J].中华急诊医学杂志,2017,26(9):995-998.

[2] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病专家组.诊断相关分组或诊断-治疗打包支付方式下急性脑梗死诊断与治疗中国专家建议[J].中国神经精神疾病杂志,2023,49(1):1-10.

[3] 郑海燕,路屹,骆嵩.阿替普酶静脉溶栓后急性缺血性脑卒中患者早期疗效与长期预后的影响因素分析[J].安徽医学,2021,42(2):157-161.

[4] 石岩硕,曹格溪,邱学佳,等.阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(8):990-994.

[5] 胡文倩,房林森,柳艳丽.丁苯酞联合阿替普酶静脉溶栓治疗对急性缺血性脑卒中患者 NIHSS 评分的影响[J].河北医药,2020,42(23):3608-3611.

[6] 韩刚,刘娟娟,李转霞.早期肠内营养支持联合阿托伐他汀对缺血性脑卒中患者神经功能恢复及免疫功能的影响[J].海南医学,2020,31(11):1365-1368.

[7] 罗阿兰,张慧敏,程美芳,等.肠内营养支持对急性脑卒中伴吞咽障碍患者疗效的 Meta 分析[J].中国老年学杂志,2020,40(21):4502-4510.

[8] 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.

[9] LYDEN P. Using the national institutes of health stroke scale: a cautionary tale[J].Stroke,2017,48(2):513-519.

[10] MILLER K J, SCHWAB K A, WARDEN D L. Predictive value of an early Glasgow Outcome Scale score: 15-month score changes[J].J Neurosurg,2005,103(2):239-245.

[11] 赵海云,陈贞,陈桂香,等.益气滋阴消瘀方联合西药治疗进展性脑梗死合并 T2DM 的临床研究[J].中医药导报,2019,25(4):111-113.

[12] 娄阳,张海平,李微.高蛋白肠内营养制剂对急性脑卒中合并 2 型糖尿病患者的血糖影响[J].中华临床营养杂志,2022,30(1):14-18.

[13] 曹磊,瞿萍,方传勤,等.急性缺血性脑卒中病人营养风险预测模型的建立和验证[J].肠外与肠内营养,2021,28(4):193-198.

[14] 关胜男,胡婕,焦树恒,等.益生菌联合 Orem 自护导向疗法在结肠癌行造口患者的应用[J].广东医学,2023,44(12):1498-1504.

[15] 张丹,姜波涛,谭红.肠内营养联合甘露醇对急性脑出血患者的治疗效果及 T 淋巴细胞亚群的影响[J].神经损伤与功能重建,2020,15(9):536-539.

(下转第 704 页)