

• 经验交流 •

瑞替普酶治疗不同时间窗急性缺血性脑卒中的疗效评价

高峰 刘亦华 王旭磊 魏晓娜

715500 陕西蒲城,蒲城县医院急诊科

通讯作者:高峰, Email: 894580289@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.018

基金项目:陕西省蒲城县科技创新人才专项资助基金项目(2016-07)

Efficacy of reteplase in the treatment of acute ischemic stroke at different therapeutic time windows

Gao Feng, Liu Yihua, Wang Xulei, Wei Xiaona

Department of Emergency, People's Hospital of Pucheng County, Pucheng 715500, Shaanxi, China

Corresponding author: Gao Feng, Email: 894580289@qq.com

Fund program: Special Fund Project for Scientific and Technological Innovation Talents of Pucheng County in Shaanxi Province (2016-07)

急性缺血性脑卒中(AIS)是急诊科常见的急危重症之一,其治疗的关键在于尽早开通阻塞血管、挽救缺血半暗带。美国神经障碍与卒中研究所(NINDS)研究^[1]、欧洲急性卒中协作组研究(ECASS-3研究)^[2-3]均证明,应用重组人组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)溶栓治疗对极早期AIS患者(发病4.5h以内)具有确切疗效。我国AIS诊治指南^[4]推荐临床可应用尿激酶(UK)或阿替普酶进行AIS溶栓治疗。但是UK为非特异性溶栓药物,出血率高,溶栓疗效差;而阿替普酶价格高昂,应用方法复杂,在我国基层医院并没有广泛普及。rt-PA衍生物瑞替普酶(r-PA)为国产第三代溶栓药物,属于阿替普酶重组变体,主要用于急性心肌梗死(AMI)和其他血栓性疾病的治疗^[5-6]。鉴于r-PA与阿替普酶均属于普酶类药物,在体内具有相似的药理作用和代谢过程,故本研究对不同时间窗AIS患者应用r-PA溶栓治疗,观察其临床疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和排除标准:回顾性分析2015年5月至2016年5月本院收治的82例从发病到就诊时间<4.5h的AIS患者资料。

1.1.1 入选标准:符合1995年全国第四届脑血管病学术会议通过的脑梗死诊断标准^[7]以及2014年中国AIS诊治指南^[4]:①年龄18~80岁;②发病至就诊时间<4.5h;③脑功能损害体征持续1h,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)神经功能评分4~24分;④头颅CT示非颅内出血,且无早期大面积脑梗死影像学改变;⑤患者家属知情同意。

1.1.2 排除标准:根据2014年中国AIS诊治指南^[4],除外以下任意一项:①既往有颅内出血,包括可疑蛛网膜下腔出血,近3个月内有头颅外伤史,近3周内有胃肠或泌尿系统出血,近2周内进行过大的外科手术,近1周内有不加压止血部位的动脉穿刺;②近3个月内有脑梗死或心肌梗死史,但不包括陈旧性小腔隙梗死且未遗留神经功能体征;③有严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病;④体检

发现有活动性出血或外伤(如骨折);⑤已口服抗凝药,且国际标准化比值(INR)>1.7或凝血酶原时间(PT)>15s,48h内接受过肝素治疗〔活化部分凝血酶原时间(APTT)超出正常参考值范围〕;⑥血小板计数(PLT)<100×10⁹/L,血糖<2.7mmol/L;⑦血压:收缩压>180mmHg(1mmHg=0.133kPa),或舒张压>100mmHg;⑧妊娠。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并获得医院伦理委员会批准,且患者家属均签署过知情同意书。

1.2 病例分组:根据患者发病至就诊的时间,将入选的82例AIS患者分为发病3h内进行溶栓组(A组,60例)和发病3~4.5h进行溶栓组(B组,22例)。

1.3 治疗方法:采用山东阿华生物药业有限公司生产的r-PA(每支18mg)进行静脉溶栓治疗。用法:18mg的r-PA溶于100mL生理盐水中,其中10mL(1.8mg)静脉推注(3min推完),剩余的90mL(16.2mg)在30min内用输液泵泵入;溶栓后0.5h,若患者NIHSS评分在4~24分,则再次于30min内用输液泵泵入r-PA进行溶栓(18mg的r-PA溶于100mL生理盐水)。治疗过程中如果患者出现严重头痛、急性血压增高、恶心、呕吐等症状,则立即停止溶栓治疗,并即刻复查头颅CT以防脑出血。溶栓治疗24h内不给予任何抗凝药物或阿司匹林;若有脑出血征象,立即复查血小板和凝血功能,经CT检查确诊后立即输注新鲜血浆或1U血小板。溶栓后24h复查凝血4项及头颅CT,若凝血功能正常且无颅内出血,可给予抗凝、抗血小板聚集药及改善脑细胞代谢等治疗。

1.4 疗效评估:于溶栓前及溶栓后24h、7d采用NIHSS进行评分。根据《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[7]评价疗效,治愈为NIHSS评分减少91%~100%;显效为减少46%~90%;有效为减少18%~45%;无效为减少或增加<17%;恶化为增加>18%或死亡。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法:应用SPSS 19.0统计软件分析处理数据。

正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (范围) [*M* (范围)] 表示, 组内及组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 (表 1): 不同时间溶栓两组患者性别、年龄、既往史比较差异无统计学意义 (均 *P* > 0.05), 说明两组患者基线资料均衡, 具有可比性。

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	既往史 [例 (%)]	
		男性	女性		高血压	糖尿病
总体	82	49	33	63.5 ± 11.3	57 (69.5)	15 (18.3)
A 组	60	36	24	63.1 ± 12.9	42 (70.0)	11 (18.2)
B 组	22	13	9	64.8 ± 7.8	15 (68.2)	4 (18.3)
χ^2/t 值		0.032		0.722	0.013	0.094
<i>P</i> 值		0.857		0.470	0.911	0.759

注: AIS 为急性缺血性脑卒中; A 组为发病 3 h 内溶栓者, B 组为发病 3 ~ 4.5 h 溶栓者

2.2 两组患者 NIHSS 评分比较 (表 2): 两组溶栓后 24 h 和 7 d NIHSS 评分均显著低于溶栓前 (均 *P* < 0.01), 但溶栓前及及溶栓后 24 h 和 7 d NIHSS 评分比较差异无统计学意义。

组别	例数 (例)	NIHSS (分)		
		溶栓前	溶栓后 24 h	溶栓后 7 d
总体	82	9.5 (4.0 ~ 24.0)	4.0 (0 ~ 24.0) ^a	0 (0 ~ 24.0) ^a
A 组	60	10.0 (4.0 ~ 24.0)	4.0 (0 ~ 24.0) ^a	0 (0 ~ 24.0) ^a
B 组	22	9.0 (6.0 ~ 24.0)	4.0 (0 ~ 23.0) ^a	0 (0 ~ 23.0) ^a
<i>P</i> 值		0.975	0.238	0.951

注: AIS 为急性缺血性脑卒中, NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表; A 组为发病 3 h 内溶栓者, B 组为发病 3 ~ 4.5 h 溶栓者; 与本组溶栓前比较, ^a*P* < 0.01

2.3 两组临床疗效比较 (表 3): 治疗后 7 d 对两组患者进行疗效评价, 82 例患者总有效率为 81.7%; 但两组间总有效率差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

组别	例数 (例)	临床疗效 [例 (%)]					总有效 [例 (%)]
		治愈	显效	有效	无效	恶化	
总体	82	32 (39.0)	21 (25.6)	14 (17.1)	9 (11.0)	6 (7.3)	67 (81.7)
A 组	60	25 (41.7)	13 (21.7)	10 (16.7)	7 (11.7)	5 (8.3)	48 (80.0)
B 组	22	7 (31.8)	8 (36.4)	4 (18.2)	2 (9.1)	1 (4.5)	19 (86.4)

注: AIS 为急性缺血性脑卒中; A 组为发病 3 h 内溶栓者, B 组为发病 3 ~ 4.5 h 溶栓者; 两组总有效率比较, $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$

2.4 安全性评价: A 组发生脑出血 2 例, 牙龈出血 2 例, 尿道出血 1 例; 因脑出血死亡 1 例。 B 组发生脑出血 1 例, 牙龈出血 1 例, 鼻出血 1 例; 无死亡病例。 A 组患者出血发生率略低于 B 组, 但差异无统计学意义 (8.3% 比 13.6%, $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$)。

3 讨论

静脉溶栓治疗 AIS 已经被大量循证医学证据证明是行之有效的再灌注策略^[8], 但在全球范围内, AIS 的静脉溶栓治疗率仍维持在一个较低的水平, 美国为 3% ~ 5%, 中国卒中调查显示也仅为 1.5%。 导致溶栓治疗率低的原因主要有超时间窗的因素 (如院前延误、院内延误等) 或出于并发症 (如致死性的颅内出血等) 的考虑。

减少院内就诊时间延误的关键就是减少办理入院手续、等待会诊、缴费取药、知情同意谈话等在内的时间延误。 本组 82 例患者均于急诊首次诊疗时即启动了院内 AIS 救治流程, 大大减少了患者院内时间延误。 余剑波等^[9] 研究也表明, 急诊医生决策 AIS 的静脉溶栓安全有效, 缩短了溶栓治疗的开始时间, 为临床治疗 AIS 提供了一种新模式。

对于溶栓药物的选择, 我国指南推荐使用 UK 或阿替普酶^[4], 但由于 UK 属于第一代溶栓药物, 是一种非特异性的溶栓剂, 能降解纤维蛋白凝块, 除此之外, 对血液循环中的纤维蛋白原、凝血因子 V 和凝血因子 VIII 等也具有降解作用, 从而导致开通率有限, 且出血发生率高, 故未得到欧美指南推荐。 吴根喜等^[10] 研究发现, 在基层医院采用 UK 颈内动脉注射 1 次再配合中药汤剂口服溶栓治疗急性脑梗死患者效果好, 患者的血黏度和纤维蛋白原明显下降, 神经功能缺损程度有明显改善。 阿替普酶属于第二代溶栓药物的代表, 具有较好的选择性, 可选择性激活富含纤维蛋白的血栓部位的纤溶酶原, 而对循环系统的纤溶酶原激活作用轻微, 故开通率高, 出血发生率低, 得到欧美指南的一致推荐。 王瑞明等^[11] 在临床上观察到, 使用 rt-PA 溶栓治疗能明显促进急性脑梗死患者神经功能缺损的早期恢复, 改善其预后, 且安全性较好, 对年龄 > 80 岁、合并心房颤动、INR 升高及轻型或重型患者同样有效。 但此药物半衰期短, 需要持续静脉滴注, 且药物价格昂贵, 基层医院难以普及。 故探索适合我国国情, 满足基层医疗机构的合适的溶栓药物是提高基层医院 AIS 救治水平的重要课题。

rt-PA 作为第三代溶栓药物的代表, 是去糖基化 t-PA 的变体, 保留了 t-PA 的 527 个氨基酸中的 355 个 (氨基酸 1 ~ 3 和 176 ~ 527), 分子系非糖基化单链。 与 rt-PA 相比, r-PA 删除了其中的 Kringle-1、Finger、EGF 3 个结构区, 保留了 Kringle-2 及 t-PA 的酶结合点, 但结构改变的 r-PA 仍具有较强的纤维蛋白选择性溶栓作用, 且与肝脏的清除受体结合力降低, 血浆半衰期显著延长 (约 11 ~ 16 min), 可直接静脉推注给药, 使用更为方便^[12]。 rt-PA 与血栓结合较紧密, 而 r-PA 与血栓结合相对松散, 从而明显提高了 r-PA 对血凝块的穿透力, 增强了其溶栓能力。 结构改变使得 r-PA 与纤维蛋白的结合力有所降低从而更易于渗透到血栓内部, 发挥更好的溶栓效果。 田洪成等^[13] 研究显示, 用 r-PA 早期溶栓治疗大鼠急性脑梗死可显著减小梗死体积、改善神经功能缺失症状、降低死亡率, 且应用方便。 多项临床研究也表明 r-PA 对 AIS 溶栓同样有效^[14-15]。

本研究显示, 国产 r-PA 用于发病 4.5 h 以内的 AIS 患者,

采用总量不超过 36 mg 的“推注 + 60 min 滴注”的给药方案,临床总有效率为 81.7%,与文献报道结果^[11, 13]相近,且总有效率不低於阿替普酶^[16]。溶栓治疗后 AIS 患者 NIHSS 评分显著降低,说明 r-PA 治疗能迅速开通梗死血管,改善缺血半暗带的血液供应,减少神经功能损害,改善患者预后,提高患者生活质量;同时,比较发病 3 h 内及 3 ~ 4.5 h 进行溶栓 AIS 患者的临床疗效发现,两组间总有效率相当,且溶栓治疗前后 NIHSS 评分组间差异也无统计学意义。证明对于 AIS 患者, r-PA 溶栓时间窗选择 3 h 内或 3 ~ 4.5 h 均是可行的,该结果与 rt-PA 的 ECASS-3 研究结果类似。但 AIS 发生后,应尽可能早的给予溶栓治疗,以实现更早开通梗死相关血管,恢复半暗带的血液供应,使得患者更多获益。

参考文献

- [1] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333 (24): 1581-1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401.
- [2] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (13): 1317-1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
- [3] White H, Segal A. Treatment of acute ischemic stroke: current medical literature [J]. *Neurology*, 2008, 24: 61-81.
- [4] 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.中国急性缺血性卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Group of Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014 [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.瑞替普酶在 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识 [J]. *中国医药导刊*, 2012, 14 (6): 921-925. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2012.06.002.
Chinese Society of Cardiology, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Professional Committee of China Association of Gerontology and Geriatrics. Chinese expert consensus for reteplase in thrombolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Med Guide*, 2012, 14 (6): 921-925. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2012.06.002.
- [6] 赵永飞,蒋雨平,肖保国.重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性卒中中的新进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21 (3): 348-352. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2013.03.019.
Zhao YF, Jiang YP, Xiao BG. Progress on study of thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activators for acute ischaemic stroke [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2013, 21 (3): 348-352. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2013.03.019.
- [7] 佚名.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29 (6): 62-64.
Anon. Score criteria for clinical neurological deficit degree of stroke patient (1995) [J]. *Chin J Neurol*, 1996, 29 (6): 62-64.
- [8] 高峰,徐安定.急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2015 [J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10 (7): 590-606. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2015.07.011.
Gao F, Xu AD. Chinese guideline for endovascular treatment of acute ischemic stroke 2015 [J]. *Chin J Stroke*, 2015, 10 (7): 590-606. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2015.07.011.
- [9] 余剑波,黄文凤,朱继红,等.急诊医生决策静脉溶栓治疗缺血性脑卒中中的疗效及安全性评价 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (8): 954-957. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.08.019.
Yu JB, Huang WF, Zhu JH, et al. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis by emergency doctors in the treatment of ischemic stroke [J]. *Chin Gener Pract*, 2016, 19 (8): 954-957. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.08.019.
- [10] 吴根喜,郑道海,张保荣.尿激酶颈动脉溶栓配合中药治疗急性脑梗死 48 例临床观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11 (4): 248-250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2004.04.011.
Wu GX, Zheng DH, Zhang BR. Clinical observation of urokinase thrombolysis through carotid combined with traditional Chinese herbs in treatment of 48 cases with acute cerebral infarction [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2004, 11 (4): 248-250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2004.04.011.
- [11] 王瑞明,冯为民,欧阳侃.重组组织型纤溶酶原激活物治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (2): 160-163. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.013.
Wang RM, Feng WM, Ouyang K. An analysis of efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator for treatment of patients with acute cerebral infarction [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (2): 160-163. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.013.
- [12] 瑞替普酶在 STEMI 溶栓的治疗中国专家共识专家组.瑞替普酶在 STEMI 溶栓治疗的中国专家共识 [J]. *中国心血管病研究*, 2011, 9 (10): 721-727. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2011.10.001.
China Expert Consensus of Reteplase Thrombolytic Therapy in STEMI Expert Group. China expert consensus of reteplase thrombolytic therapy in STEMI [J]. *Chin J Cardiovasc Rev*, 2011, 9 (10): 721-727. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2011.10.001.
- [13] 田洪成,金永成,高峰,等.瑞替普酶溶栓治疗脑梗死的疗效研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2007, 9 (1): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2007.01.014.
Tian HC, Jin YC, Gao F, et al. The study of reteplase (rPA) treatment for cerebral infarction [J]. *Modern Med J China*, 2007, 9 (1): 37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2007.01.014.
- [14] 周翠兰,于景彬,刘玉法,等.r-PA 静脉溶栓治疗超早期脑梗死的临床研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6 (22): 68-70. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2012.22.057.
Zhou CL, Yu JB, Liu YF, et al. Clinical study of intravenous thrombolytic therapy with r-PA in the treatment of hyperacute cerebral infarction [J]. *Chin J Modern Drug Appl*, 2012, 6 (22): 68-70. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2012.22.057.
- [15] 冯永进,武向阳,李玲,等.重组人组织型纤溶酶原激活物衍生物治疗急性脑梗死的疗效和安全性 [J]. *临床荟萃*, 2012, 27 (3): 255-257. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6087(2012)01-0042-02.
Feng YJ, Wu XY, Li L, et al. Efficacy and safety of recombinant human tissue plasminogen activator in the treatment of acute cerebral infarction [J]. *Clin Focus*, 2012, 27 (3): 255-257. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6087(2012)01-0042-02.
- [16] 罗小春,龚文健,李敏辉.不同时间窗重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床分析 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14 (5): 763-765. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.05.022.
Luo XC, Gong WJ, Li MH. Clinical analysis of recombinant tissue plasminogen activator combined with thrombolytic therapy in treatment of acute cerebral infarction (ACI) [J]. *Chin J Gener Pract*, 2016, 14 (5): 763-765. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.05.022.

(收稿日期: 2016-07-28)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)