

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

王瑞明 冯为民 欧阳侃

(杭州市中医院急诊科, 浙江 杭州 310007)

【摘要】 **目的** 观察重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)在急性脑梗死溶栓治疗中的疗效及安全性,并分析影响溶栓的预后因素。**方法** 回顾性分析杭州市中医院急诊科 2009 年 1 月至 2013 年 11 月 60 例脑梗死患者的临床资料;其中 30 例接受溶栓治疗者为溶栓组,患者于发病 4.5 h 内给予 0.9 mg/kg rt-PA 治疗,总剂量最高不超过 90 mg,其中 10% 静脉推注,剩余的 90% 在 60 min 内缓慢静脉滴注(静滴);30 例未溶栓治疗者为对照组,患者采用拜阿司匹林等抗血小板聚集常规治疗。观察两组溶栓前及溶栓后 1 h、24 h 和 14 d 患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及两组溶栓前及溶栓后 0.5、1.0、1.5 h 患者的 Barthel 指数(BI)评分;观察溶栓组不同年龄、合并症及 NIHSS 评分患者的出血转化、症状性出血及 3 个月改良 Rankin 量表(mRS)评分情况。**结果** 对照组和溶栓组治疗前 NIHSS 评分(分:15.2±3.6 比 15.5±3.3)、BI 评分(分:45.0±8.8 比 44.1±7.6)比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后随时间延长 NIHSS 评分逐渐降低,溶栓后 14 d 为最低,BI 逐渐升高,溶栓后 1.5 h 为最高,且以溶栓组的变化更显著[NIHSS 评分(分):9.7±2.6 比 12.8±4.2, BI 评分(分):82.6±7.8 比 69.6±9.8,均 $P<0.05$]。溶栓组脑出血转化 2 例,牙龈出血 3 例,皮肤出血 1 例,血尿 1 例,黑便 1 例;对照组脑出血转化 1 例;两组均无明显的全身性出血。30 例溶栓组患者中,年龄>80 岁者基线 NIHSS 评分高于年龄≤80 岁者(15 分比 12 分);合并房颤者的年龄(岁:71.0±4.1 比 61.5±2.6)、基线 NIHSS 评分(14 分比 11 分)、出血转化率[37.50%(3/8)比 18.18%(4/22)]均高于未合并房颤者;国际标准化比值(INR)升高者基线 NIHSS 评分较未升高者低(11 分比 14 分);NIHSS 评分≤4 分者出血转化率低于 NIHSS 评分>4 分者[16.67%(1/6)比 29.17%(7/24)];NIHSS 评分≥20 分者 3 个月 mRS 评分高于 NIHSS 评分<20 分者(4 分比 2 分)、3 个月 mRS 评分≤2 分的比例低于 NIHSS 评分<20 分者[11.11%(1/9)比 52.38%(11/21)],均 $P<0.05$]。两组病死率均为 3.33%。**结论** 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、合并房颤、INR 升高及轻型或重型患者同样有效。

【关键词】 重组组织型纤溶酶原激活物; 脑梗死; 疗效; 安全性

An analysis of efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator for treatment of patients with acute cerebral infarction Wang Ruiming, Feng Weimin, Ouyang Kan. Department of Emergency, Hangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310007, Zhejiang, China

Corresponding author: Wang Ruiming, Email: 15967193738@126.com

【Abstract】 **Objective** To observe the therapeutic efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for treatment of patients with acute cerebral infarction and investigate the prognostic factors of thrombolysis. **Methods** The clinical data of 60 patients with acute cerebral infarction from January 2009 to November 2013 in Department of Emergency, Hangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital were retrospectively analyzed; of them, 30 cases received intravenous rt-PA thrombolytic treatment, being in the thrombolytic group, 0.9 mg/kg rt-PA was given to the patient within 4.5 hours after the disease onset, the total dosage could not exceed 90 mg, in which 10% was intravenously injected and the rest 90% was intravenously dripped slowly within 60 minutes. That another 30 cases did not undergo thrombolytic therapy was assigned as the control group, and they took aspirin, etc anti-platelet aggregation routine treatment. Before and after thrombolytic treatment for 1 hour, 24 hours and 14 days, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was evaluated in the two groups; before and after thrombolytic therapy for 0.5, 1.0, and 1.5 hours, the patient's scores of Barthel index (BI) were observed in the two groups. In thrombolytic group, the situations of hemorrhage transformation, symptomatic hemorrhage and modified Rankin scale (mRS) score in 3 months of the patients with different ages, complications and NIHSS scores were observed. **Results** Before treatment, no statistically significant differences were found in the NIHSS score (15.2±3.6 vs. 15.5±3.3) and BI score (45.0±8.8 vs. 44.1±7.6) between the control group and thrombolytic group (both $P>0.05$); after treatment with the extension of time, the NIHSS score was gradually reduced, reaching the lowest level on the 14th day after thrombolytic treatment, while the BI score was gradually increased, reaching its peak at 1.5 hours after thrombolytic treatment, the changes being more

prominent in thrombolytic group (NIHSS score: 9.7 ± 2.6 vs. 12.8 ± 4.2 , BI score: 82.6 ± 7.8 vs. 69.6 ± 9.8 , both $P < 0.05$). In thrombolytic group, there were cerebral hemorrhage transformation 2 cases, gum bleeding 3 cases, skin bleeding 1 case, urethral bleeding 1 case, gastrointestinal bleeding and black stool 1 case. In control group, cerebral hemorrhage transformation was seen in 1 case. There was no obvious systemic hemorrhage in the two groups. In the 30 cases in thrombolytic group, the baseline NIHSS score of patients > 80 years old was higher than that in cases ≤ 80 years old (15 vs. 12); the age (years: 71.0 ± 4.1 vs. 61.5 ± 2.6), baseline NIHSS score (14 vs. 11) and bleeding conversion rate [37.50% (3/8) vs. 18.18% (4/22)] of cases with atrial fibrillation were higher than those not complicated with atrial fibrillation; the NIHSS score of cases with elevated international normalized ratio (INR) was lower than those without elevated INR (11 vs. 14); The bleeding conversion rate [16.67% (1/6) vs. 29.17% (7/24)] with NIHSS score ≤ 4 were lower than those with NIHSS score > 4 ; the mRS score in 3 months (4 vs. 2), and percentage of 3-month mRS score ≤ 2 [11.1% (1/9) vs. 52.38% (11/21)] in cases with NIHSS score ≥ 20 was higher than that in cases with NIHSS score < 20 (all $P < 0.05$). The fatality rate of two groups was 3.33%. **Conclusions** The intravenous rt-PA thrombolytic treatment can significantly promote the early recovery of neurologic impairment for patients with acute cerebral infarction. The therapy can improve the prognosis and its safety is relatively good. Meanwhile it is similarly effective for cases over 80, with complications such as atrial fibrillation, raised INR, and with different degrees of severity.

【Key words】 Recombinant tissue plasminogen activator; Cerebral infarction; Therapeutic efficacy; Safety

我国脑卒中人数约 700 万,其中脑梗死患者占 60%~80%,是重要的致残及致死原因^[1]。目前除溶栓治疗有可能改善脑梗死患者的预后外,没有特效的治疗方法。各种国际指南推荐首选阿替普酶静脉溶栓。2008 年急性脑卒中研究 3 (ECASS-3)^[2] 证明 3.0~4.5 h 内应用重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)也可使缺血性脑卒中患者受益,将静脉 rt-PA 溶栓时间窗扩大了 1.5 h^[3]。有关文献报道,溶栓后患者的再闭塞率高达 10%~20%^[4],溶栓后 14 d 内脑出血的发生率也明显增高^[4-5]。本研究分析 rt-PA 对发病 4.5 h 内缺血性脑梗死患者的治疗效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择及排除标准

1.1.1 入选标准: ① 年龄 18~85 岁; ② 发病时间在 4.5 h 内; ③ 神经功能缺损持续存在超过 1 h; ④ 头颅 CT 已排除脑出血,且无早期低密度灶。

1.1.2 排除标准: ① 既往有脑出血史; ② 近 3 个月有头颅外伤史; ③ 近 3 个月发生脑卒中或心肌梗死; ④ 近 3 个月有胃肠道溃疡史,最近 3 周内有泌尿系统出血史; ⑤ 近 3 个月内进行过大手术或有创伤史,1 周内做过动脉穿刺,有活动性内出血等; ⑥ 正在使用抗凝剂或因卒中 48 h 曾用肝素治疗; ⑦ 有血液系统疾病、出血体质、凝血功能障碍病史,检查凝血酶原时间(PT) > 15 s,活化部分凝血活酶时间(APTT) > 40 s,国际标准化比值(INR) > 1.4 ,血小板计数(PLT) $< 100 \times 10^9/L$; ⑧ 妊娠; ⑨ 不合作者。

1.2 一般资料: 采用回顾性研究方法,选择 2009 年 1 月到 2013 年 11 月杭州市中医院符合溶栓标

准的 60 例急性脑梗死患者,经头颅 CT 或磁共振(MR)证实,发病 4.5 h 内,年龄放宽到 85 岁。结合患者的经济承受能力及自愿选择,接受溶栓治疗的 30 例为溶栓组,其中男性 26 例,女性 4 例;平均年龄(71.73 ± 9.21)岁。拒绝接受溶栓治疗的患者 30 例为对照组,其中男性 20 例,女性 10 例;平均年龄(68.33 ± 8.39)岁。两组患者性别、年龄、发病初始美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分资料均平衡,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.3 治疗方法: 溶栓组于发病 4.5 h 内给予 rt-PA (德国勃林格殷格翰公司生产)0.9 mg/kg,总剂量最高不超过 90 mg,其中 10% 静脉推注,剩余的 90% 在 60 min 内缓慢静脉滴注;对照组给予拜阿司匹林等抗血小板聚集常规治疗。

1.4 观察指标及方法: 观察两组溶栓前及溶栓后 1 h、24 h 和 14 d 患者 NIHSS 评分;观察两组溶栓前及溶栓后 0.5、1.0、1.5 h 患者 Barthel 指数(BI)评分;观察溶栓组脑梗死患者不同年龄、合并症及 NIHSS 评分的出血转化、症状性出血及 3 个月改良 Rankin 量表(mRS)评分情况。

1.5 统计学处理: 使用 SPSS 17.0 软件处理数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析或独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时间点 NIHSS 评分变化(表 1): 两组治疗前 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后随时间延长 NIHSS 评分逐渐降

表 1 两组治疗前后不同时间点 NIHSS 评分和 BI 评分变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	NIHSS 评分(分)				BI 评分(分)			
		溶栓前	溶栓后 1 h	溶栓后 24 h	溶栓后 14 d	溶栓前	溶栓后 0.5 h	溶栓后 1.0 h	溶栓后 1.5 h
对照组	30	15.2 ± 3.6	14.8 ± 3.3	14.0 ± 2.8	12.8 ± 4.2	45.0 ± 8.8	55.6 ± 9.1	62.6 ± 11.3	69.6 ± 9.8
溶栓组	30	15.5 ± 3.3	13.2 ± 3.6 ^a	11.5 ± 4.0 ^{bc}	9.7 ± 2.6 ^{de}	44.1 ± 7.6	62.6 ± 8.9 ^d	74.4 ± 7.9 ^{df}	82.6 ± 7.8 ^d

注:与本组溶栓前比较,^a $P < 0.05$;与本组溶栓后 1 h 比较,^b $P < 0.05$;与对照组比较,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.05$;与本组溶栓后 24 h 比较,^e $P < 0.05$;与本组溶栓后 0.5 h 比较,^f $P < 0.05$

表 2 溶栓组 30 例患者不同年龄、并发症、NIHSS 评分亚组的预后比较

项目	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	基线 NIHSS 评分(分)	出血转化率 [% (例)]	症状性出血 [例 (%)]	3 个月 mRS 评分 (分)	3 个月 mRS ≤ 2 分 [例 (%)]
年龄 ≤ 80 岁	8		12	25.00 (2)	0 (0)	2	4 (50.00)
> 80 岁	22		15 ^a	27.27 (6)	2 (9.09)	4	7 (31.82)
合并房颤 是	8	71.0 ± 4.1	14	37.50 (3)	0 (0)	3	4 (50.00)
否	22	61.5 ± 2.6 ^b	11 ^b	18.18 (4) ^b	1 (4.54)	2	12 (54.54)
INR 升高 是	6		11	16.67 (1)	0 (0)	1	2 (33.33)
否	24		14 ^c	25.00 (6)	1 (4.16)	1	12 (50.00)
NIHSS 评分 ≤ 4 分	6			16.67 (1)	0 (0)	1	5 (83.33)
> 4 分	24			29.17 (7) ^d	2 (8.33)	3	11 (45.83) ^d
≥ 20 分	9			44.44 (4)	2 (22.22)	4	1 (11.11)
< 20 分	21			23.80 (5)	0 (0)	2 ^e	11 (52.38) ^e

注:与年龄 ≤ 80 岁者比较,^a $P < 0.05$;与合并房颤者比较,^b $P < 0.05$;与合并 INR 升高者比较,^c $P < 0.05$;与 NIHSS 评分 ≤ 4 分者比较,^d $P < 0.05$;与 NIHSS 评分 ≥ 20 分者比较,^e $P < 0.05$

低,且溶栓组降低更显著(均 $P < 0.05$)。

2.2 两组不同时间点 BI 评分变化(表 1):两组治疗前 BI 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后随时间延长, BI 评分逐渐升高,溶栓组升高更显著(均 $P < 0.05$)。

2.3 安全性分析:溶栓组死亡 1 例,病死率 3.33%,脑出血转化 2 例,牙龈出血 3 例,皮肤出血 1 例,血尿 1 例,黑便 1 例。对照组死亡 1 例,病死率 3.33%,脑出血转化 1 例。两组病死率比较差异无统计学意义,两组均未出现明显的全身性出血。

2.4 溶栓组亚组分析(表 2)

2.4.1 年龄:年龄 > 80 岁者基线 NIHSS 评分高于年龄 ≤ 80 岁者($P < 0.05$)。

2.4.2 合并房颤:合并房颤者年龄、基线 NIHSS 评分、出血转化率均高于未合并房颤者(均 $P < 0.05$)。

2.4.3 INR 升高:合并 INR 升高者 NIHSS 评分较未合并者低($P < 0.05$)。

2.4.4 NIHSS 评分:NIHSS 评分 ≤ 4 分者出血转化率和 3 个月 mRS 评分均低于 NIHSS 评分 > 4 分者(均 $P < 0.05$)。NIHSS 评分 ≥ 20 分者的 3 个月 mRS 评分高于 NIHSS 评分 < 20 分者, 3 个月 mRS 评分 ≤

2 分比例低于 NIHSS 评分 < 20 分者(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

本研究为回顾性研究,选择近年来符合 4.5 h 内溶栓标准并且年龄在 18 ~ 85 岁的脑梗死患者作为研究对象。溶栓组和对照组在性别、年龄和 NIHSS 评分方面差异均无统计学意义。

脑梗死的发病机制是由于急性血栓形成或其他部位栓子转移所致局部脑血管闭塞。为了避免脑组织的不可逆性坏死,应该尽早消除血栓,恢复再灌注。本研究结果证实,4.5 h 内溶栓是有效的,能够改善脑梗死患者的近期和远期预后,安全性较好,且溶栓开始越早,疗效越好,出血的风险越少。通过对溶栓组亚组的分析我们发现:① 尽管基线症状都比较重,但是 3 个月预后差异无统计学意义,各组症状性出血的差异无统计学意义,说明年龄 > 80 岁的患者接受静脉溶栓的疗效不低于 < 80 岁的患者。② 合并房颤的患者年龄、基线 NIHSS 评分、出血转化率均高于未合并房颤者,但 3 个月预后差异无统计学意义。说明合并房颤的患者接受静脉溶栓治疗的疗效不低于非房颤患者。③ INR 升高者与非升高者比较,出血转化率、3 个月预后差异无统计学意

义。符合新版共识结论: INR < 1.7 的患者在 3 h 内接受静脉溶栓治疗不增加出血风险。④ NIHSS 评分低的轻型患者各种出血的发生率远小于 NIHSS 评分高的重型患者, 预后也好于重型患者, 说明轻型卒中也可以从静脉溶栓中获益。⑤ 重型患者的出血比例无明显升高, 但 3 个月预后明显较非重型者差。符合新版共识结论: 溶栓获益并不比 < 20 分者差, NIHSS 评分不是脑实质血肿-Ⅱ型的独立危险因素。

rt-PA 溶栓后出血的重要原因是血管基底膜及内皮细胞结构与功能的破坏使得血脑屏障通透性增高。基质金属蛋白酶(MMPs)特别是 MMP-9 与脑卒中关系密切。研究表明, 溶栓后发生出血患者血浆 MMP-9 水平较溶栓前显著增加^[6]。柯绍发等^[7]研究发现, MMP-9 破坏血脑屏障, 是降解细胞外基质(ECM)的最重要物质, 李章平等^[8]研究发现: 心肺复苏早期大鼠脑组织 MMP-9 mRNA 表达升高, 且其组织抑制剂 mRNA 表达亦明显上调, 抑制了 MMP-9 活性, 使 MMP-9 及其组织抑制剂的动态平衡破坏, 从而导致 ECM 异常降解。另有研究发现, 老龄大鼠脑缺血/再灌注(I/R)后微血管基底膜损伤特点与纤溶酶原激活系变化有关^[9]。关于溶栓后出血的预防, 目前发现 MMP 抑制剂、自由基清除剂及血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂等能够减轻溶栓所致的出血, 延长溶栓时间窗, 但此类药物仍在研究阶段, 中医药的整体调节作用在预防溶栓后出血转化方面具有潜在优势^[10]。吴根喜等^[11]采用尿激酶颈动脉溶栓配合补阳还五汤, 可改善患者的神经功能缺损情况, 提高治愈率。

总之, rt-PA 对早期脑梗死静脉溶栓治疗是安

全有效的^[12]。rt-PA 对发病 4.5 h 内急性脑梗死患者能明显促进神经功能恢复, 改善预后。同时对年龄 > 80 岁、合并房颤及 INR 升高者同样有效。只要严格的掌握临床溶栓的适应证及禁忌证, 相信越来越多的患者将从中获益。

参考文献

- [1] 肖凯文, 唐玉兰, 张先龙. 重组组织型纤溶酶原激活剂超早期静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(23): 2595-2597.
- [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.
- [3] 张新宇, 王丽平, 樊东升, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中的预后与溶栓后动脉收缩压变化的关系[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 115-118.
- [4] 薛群. 溶栓治疗急性脑梗死的研究进展[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 1997, 5(4): 225-229.
- [5] 曾红, 王雪里红, 王克英, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的远期疗效分析[J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20(11): 687-688.
- [6] 王鹏军, 宋荣蓉, 张卓伯, 等. 急性脑梗死患者溶栓治疗前后血浆基质金属蛋白酶-9 含量的变化及意义[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(10): 621-623.
- [7] 柯绍发, 金笑平, 张可浩, 等. 脑出血灶周围组织 MMP-2 和 MMP-9 的表达[J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19(6): 336-339.
- [8] 李章平, 陈寿权, 王姗姗, 等. 大鼠心肺复苏后脑组织基质金属蛋白酶及其组织抑制剂表达的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(9): 548-551.
- [9] 刘轲, 李建生, 王明航, 等. 老龄大鼠脑缺血/再灌注微血管基底膜损伤变化及与纤溶酶原激活系的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(11): 654-657.
- [10] 贾翔, 黄燕, 孙景波. 急性脑梗死溶栓后出血转化机制的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(6): 382-384.
- [11] 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.
- [12] 曾红, 王洪源. rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死的远期疗效[J]. 世界急危重病医学杂志, 2006, 3(6): 1545-1547.

(收稿日期: 2014-10-10)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对中、英文摘要的写作要求

论著类文稿需附中、英文摘要, 其他类别稿件(如研究报告、经验交流、治则·方剂·针灸、病例报告、综述等)不附中、英文摘要。中、英文摘要应按结构式摘要格式撰写, 采用第三人称, 内容包括目的(Objective)、方法(Method)、结果(Results)和结论(Conclusions), 其中结果部分应包括关键性或主要的的数据。摘要中不列图表, 不引用文献, 不加评论和解释。

由于《中国中西医结合急救杂志》被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等多个国际著名检索系统收录, 为了便于国外读者了解该项研究的重要内容, 增进对外交流, 因此英文摘要内容可相对具体一些(一般在 600 个实词以内), 以适当增加英文信息量。英文摘要应包括文题、作者姓名(汉语拼音, 姓氏和名字均首字母大写)、单位名称、所在城市名和邮政编码及国名。应列出全部作者姓名, 如作者工作单位不同, 只列出第一作者的工作单位, 在第一作者姓名右上角加“*”, 同时第一作者的工作单位名称首字母左上角加“*”。