

静脉溶栓桥接血管介入治疗急性颅内大动脉闭塞的临床疗效观察：附 7 例报告

高培龙 孙世中 孙洪涛 李建伟 田竺 郝占坡

300162 天津, 武警后勤学院附属医院神经外三科

通讯作者: 高培龙, Email: peilonggao1209@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.011

【摘要】 目的 评估阿替普酶静脉溶栓联合血管介入治疗急性颅内大动脉闭塞的有效性和安全性。方法 回顾性分析 2015 年 7 月至 2016 年 8 月武警后勤学院附属医院神经外三科住院采用阿替普酶静脉溶栓桥接血管内介入治疗的 7 例急性颅内大动脉闭塞患者的临床资料, 7 例患者均采用阿替普酶干粉制剂(每支 50 mg 或 20 mg), 溶剂剂量按 0.9 mg/kg, 最大剂量 < 90 mg, 10% 剂量先静脉推注, 其余剂量持续静脉微量泵 60 min 注入的方法静脉溶栓, 静脉溶栓时或结束后立即进行了数字减影血管造影(DSA)检查, 并根据造影结果选择机械取栓、球囊扩张、支架置入 3 种血管内介入治疗方法至少 1 项方式, 术后 24 h 给予抗血小板聚集药物和钙离子通道拮抗剂, 分析介入治疗效果, 评估治疗 90 d 的临床预后。结果 患者平均年龄(60.0±12.6)岁。7 例患者均顺利完成治疗, 成功再通[脑梗死溶栓分级(TICI)3 级或 2b 级]者 7 例(达 100%), 治疗后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较治疗前明显降低(分: 5.86±4.10 比 19.71±5.56, $P < 0.01$)。90 d 随访临床结局良好[改良 Rankin 量表(mRS)评分 0~2 分]者 3 例(占 42.8%)。结论 阿替普酶静脉溶栓桥接血管内介入治疗急性颅内大动脉闭塞能获得良好的再通率。

【关键词】 阿替普酶; 血管介入; 颅内大动脉闭塞

基金项目: 武警后勤学院附属医院种子基金面上项目(FYM201548)

Clinical observation on intravenous thrombolytic bridging and vascular intervention for treatment of patients with acute intracranial large arterial occlusion: a report of 7 cases Gao Peilong, Sun Shizhong, Sun Hongtao, Li Jianwei, Tian Zhu, Hao Zhanpo

Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of the Logistics University of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Corresponding author: Gao Peilong, Email: peilonggao1209@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of using alteplase for intravenous thrombolysis combined with vascular intervention for treatment of patients with acute intracranial large arterial occlusion. **Methods** Clinical data of 7 patients with acute intracranial large arterial occlusion treated by using alteplase for intravenous thrombolysis combined with intravascular intervention admitted to Department of Neurosurgery in Affiliated Hospital of the Logistics University of Chinese People's Armed Police Force from July 2015 to August 2016 were retrospectively analyzed. All the 7 patients were treated by alteplase dry powder (50 mg or 20 mg each ampule), solvent dose was 0.9 mg/kg, the maximum dose being < 90 mg, firstly 10% dose was intravenously injected, and the remaining dose was continuously infused into a vein in 60 minutes, during or after intravenous thrombolysis, digital subtraction angiography (DSA) was performed immediately, and according to the results of the angiography, at least one of the 3 kinds of intravascular mechanical intervention therapy, thrombectomy, balloon dilatation or stent placement, were chosen, and 24 hours after surgery, the anti-platelet aggregation drug and calcium channel antagonists were given. The effect of interventional therapy was analyzed, and the clinical outcome of 90-day treatment was evaluated. **Results** The mean age of the patients was (60.0±12.6) years. Seven patients all successfully completed the treatment, and satisfactory re-canalization was achieved [they all obtained grade 3 or 2b in accord with the gradation of Thrombolysis in Cerebral Ischemia Scale (TICI)] in all the 7 cases (100%), after treatment, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was significantly lower than that before treatment (5.86±4.10 vs. 19.71±5.56, $P < 0.01$). Clinical outcome of 90-day follow up was excellent [Modified Rankin Scale (mRS) score 0-2] in 3 cases (42.8%). **Conclusion** Using alteplase for intravenous thrombolysis combined with endovascular intervention for treatment of patients with acute intracranial large arterial occlusion can achieve good re-canalization rate.

【Key words】 Alteplase; Endovascular intervention; Intracranial large arterial occlusion

静脉溶栓治疗是缺血性卒中超急性期有效的治疗方案^[1-3], 但静脉溶栓对急性颅内大动脉闭塞的血管再通率低^[4], 而血管内机械取栓及血管成形术再通率高, 从而改善了患者临床预后^[5-8]。本研究旨在分析静脉溶栓桥接血管内介入治疗的有效性和

安全性, 并评价其预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 回顾性分析 2015 年 7 月至 2016 年 8 月武警后勤学院附属医院神经外三科住院治疗的急性缺血性卒中患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准: ① 头颅 CT 检查排除脑出血、其他颅内疾病或磁共振弥散加权成像(DWI)提示脑梗死; ② 医生确诊为颅内大动脉粥样硬化、心源性栓塞和血栓形成所致缺血性卒中; ③ 年龄 ≥ 18 岁; ④ 发病至溶栓开始时间 < 4.5 h; ⑤ 静脉溶栓时或结束后行数字减影血管造影(DSA); ⑥ 符合血管内机械取栓或血管成形术的适应证标准; ⑦ 患者家属同意并签署静脉溶栓和 DSA 知情同意书。

1.1.2 排除标准: ① 影像学检查提示存在大面积脑梗死; ② 有明确的造影剂过敏史; ③ 既往严重残疾[改良 Rankin 量表(mRS)评分 > 3 分]; ④ 存在肾功能障碍或衰竭。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 一般资料: 研究期间共纳入 7 例静脉溶栓桥接血管内介入治疗的急性缺血性卒中患者,其中男性 5 例,女性 2 例。患者性别、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、病史和同型半胱氨酸(Hcy) ≥ 15 μmol/L、入院血糖 ≥ 6.1 mmol/L 病例数及开始溶栓时间、开始 DSA 时间、血管再通时间、动脉闭塞部位等一般资料见表 1。

表 1 7 例静脉溶栓桥接血管内介入治疗急性缺血性卒中患者的一般情况

项目	数值
性别(例)	
男性	5
女性	2
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.0 ± 12.6
NIHSS 评分[分, $M(Q_L, Q_U)$]	22(12, 25)
病史(例)	
高血压	7
糖尿病	1
高血脂	1
Hcy ≥ 15 μmol/L(例)	4
入院血糖 ≥ 6.1 mmol/L(例)	4
开始溶栓时间[h, $M(Q_L, Q_U)$]	3.5(1.5, 4.0)
开始 DSA 时间[h, $M(Q_L, Q_U)$]	5.7(4.0, 13.0)
血管再通时间[h, $M(Q_L, Q_U)$]	6.8(5.5, 15.0)
动脉闭塞部位(例)	
颈内动脉	1
大脑中动脉	5
基底动脉	1

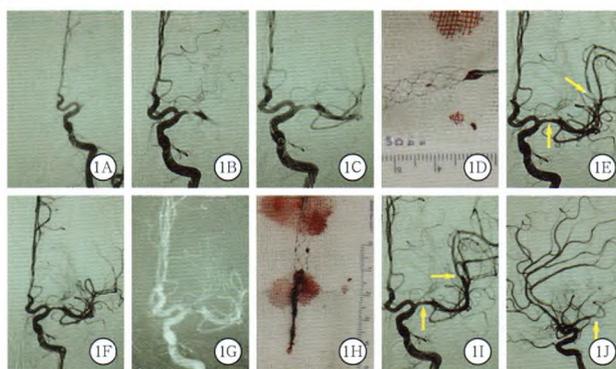
1.3 治疗方法

1.3.1 静脉溶栓: 采用阿替普酶干粉制剂(上海勃林格殷格翰药业有限公司,每支 50 mg 或 20 mg),溶剂剂量为 0.9 mg/kg,最大剂量 < 90 mg, 10% 剂量先静脉推注,其余剂量持续静脉微量泵 60 min 注入。

1.3.2 介入治疗: 7 例患者均在静脉溶栓时或结束后立即进行了 DSA 检查,并根据造影结果选择机械取栓、球囊扩张、支架置入至少 1 项血管内介入治疗方式,血管内介入治疗符合中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南标准^[3]。

1.3.2.1 机械取栓治疗: 2 例患者气管插管全身麻醉后,采用改良 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,置入 6F 导管鞘,使用微导丝配合 RebarTM18 微导管通过血管闭塞段,手推微导管造影明确微导管的位置及血栓的长度。将 SolitaireTMAB 支架(4 mm × 20 mm)通过微导管送入,固定支架推丝的同时缓慢回撤微导管以释放支架,同时通过 Rebar 微导管的“Y”阀进行负压抽吸,保留约 5 min 后将支架与微导管同时拉出体外。检查支架上附着的血栓情况,同时继续使用 20 mL 注射器抽吸导引导管内的血栓,当看到导引导管血液外流通畅时再次经导引导管进行血管造影。必要时再次取栓,为减少对血管内膜的损伤,取栓一般不超过 3 次。当开放血管达到脑梗死溶栓分级(TICI)2 级水平时,停止拉栓。例 1(图 1)患者造影提示左侧大脑中动脉闭塞,使用 SolitaireTMAB 支架共取栓 2 次后可见左侧大脑中动脉血流通畅,TICI 分级 3 级。

如果有微导丝通过闭塞段困难,提示血栓形成部位有动脉狭窄的可能,此时要谨慎使用 Solitaire 支架拉栓,否则损伤血管内膜或狭窄部位易造成血栓再次形成,此时需要进行血管成形术治疗。

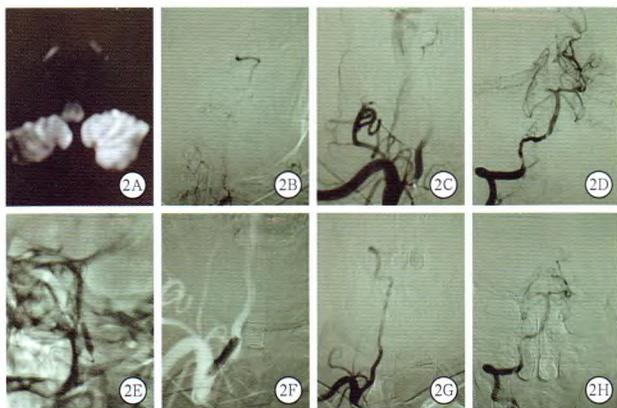


注: A 为 DSA 示左侧大脑中动脉 M1 闭塞; B 为 M1 血栓形成,远端血管部分显影; C 为 Solitaire 支架释放后造影; D 为 Solitaire 支架第 1 次取栓; E 为第 1 次取栓 DSA 示大脑中动脉 M1 狭窄, M3 上干可见血栓(箭头所示); F 为再次 DSA 示大脑中动脉 M3 上干闭塞; G 为 Solitaire 支架释放拉栓; H 为 Solitaire 支架第 2 次取出血栓; I 为正位 DSA 示 M1 和 M3 仍有狭窄(箭头所示); J 为侧位 DSA 示 M3 分叉处仍有血栓(箭头所示)

图 1 例 1 左侧大脑中动脉闭塞患者 Solitaire 支架取栓过程

1.3.2.2 血管成形术治疗: 5 例患者均存在动脉粥样硬化所致重度狭窄。1 例患者造影提示左侧大

脑中动脉 M1 段全闭塞,导引导管到位后,使用微导丝通过 M1 狭窄段,沿微导丝送入 Apollo 支架 (2.5 mm×8 mm) 到位并释放。1 例患者经颈内动脉抽吸约 30 mL 血液后(未见明显血栓),造影发现颈内动脉末端重度狭窄,使用 Gateway 球囊 (3.0 mm×15 mm) 预扩张后送入 Winspan 支架 (3.5 mm×20 mm) 释放, TICI 分级 2b 级。1 例患者微导管造影发现右侧大脑中动脉 M1 闭塞段较短(约 3 mm),考虑由重度狭窄造成,使用 Gateway 球囊 (2.25 mm×9 mm) 预扩张后送入 Enterprise 支架 (4.5 mm×22 mm) 释放, TICI 分级 2b 级。例 2 (图 2) 患者造影提示左椎动脉闭塞,右椎动脉开口次全闭塞,造影剂在右椎动脉 V2 远端不显影,首先使用 LitePAC 球囊 (4.0 mm×20 mm) 预扩张后,将 6F 导引导管远端放置在椎动脉 V2 远端造影,提示右椎动脉颅内段重度狭窄,右侧大脑后动脉闭塞,沿微导丝送入 Apollo 支架 (3.5 mm×13 mm) 至椎动脉颅内段狭窄处释放,再次沿微导丝送入 Express 球囊扩张支架 (5.0 mm×19 mm) 至椎动脉开口处释放,基底动脉 TICI 分级 3 级,右侧大脑后动脉闭塞 P2 段显影。1 例患者造影提示颈内动脉岩骨段重度狭窄,家属拒绝行支架治疗,仅使用 Monorail 球囊 (3.5 mm×8 mm) 进行狭窄处扩张, TICI 分级 3 级。



注: A 为术前 MR 提示双侧小脑半球和蚓部急性缺血性脑梗死; B 为左椎动脉颅内段闭塞; C 为右椎动脉开口次全闭塞; D 为右椎动脉 V4 近端重度狭窄,右侧大脑后动脉 P1 近端闭塞; E 为右椎动脉 V4 段 Apollo 支架释放; F 为右椎开口支架释放; G 为右椎动脉开口支架术后; H 为术后右侧大脑后动脉 P2 段显影

图 2 例 2 椎基底动脉闭塞患者球囊扩张及支架置入过程

1.4 术后处理: 术后 24 h 给予抗血小板聚集药物 (阿司匹林 100 mg/d, 氯吡格雷 75 mg/d, 维持 3 个月) 后改用阿司匹林 100 mg 长期服用; 给予钙离子拮抗剂 (尼莫通 4 mL/h, 根据血压调节用量, 连用 1~3 d) 预防血管痉挛; 控制收缩压在 120~140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。

1.5 疗效评估及随访: 血管再通成功标准为 TICI 评分 ≥ 2 b 级或 3 级。比较患者治疗前后 NIHSS 评分, 采用 mRS 评分评估患者预后状况, 并每个月进行电话随访和 mRS 评分。术后 3~7 d 复查 MRI 或 CT 了解梗死及脑血管情况。

1.6 统计学分析: 使用 SPSS 19.0 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血管再通情况: 7 例患者均成功获得血管再通。本组有 4 例患者发病至血管再通时间超过 7 h, 最长为 10 h, 1 例患者在静脉溶栓 1 h 后语言功能及右上肢功能恢复, 但 4 h 后再次出现言语不能和右上肢无力后行 DSA 检查, 然后行血管内介入治疗。

2.2 并发症发生情况: 1 例患者术后出现大面积脑梗死, 术后 2 d 行去骨瓣减压手术治疗。3 例术后出现肺部感染, 经对症治疗后痊愈。1 例梗死区出血, 治疗 2 周后出血吸收。1 例蛛网膜下腔少量造影剂外渗。

2.3 NIHSS 评分及预后: 治疗后 NIHSS 评分较治疗前明显降低 (分: 5.86 ± 4.10 比 19.71 ± 5.56 , $P < 0.01$)。90 d 随访临床结局良好者 3 例 (mRS 评分 ≤ 2 分)。

3 讨论

由各种原因导致颅内大血管闭塞所引起的缺血性卒中患者往往有很高的致死率和重度致残率。目前对急性缺血性卒中的治疗包括静脉溶栓、动脉溶栓、血管内机械取栓和血管成形术以及几种方法联合使用等。静脉溶栓桥接血管内介入治疗是近几年出现的新技术, 在将其应用于颅内大血管闭塞患者再通治疗过程中的体会如下。

3.1 明确闭塞血管的情况: 对于临床表现高度提示可能存在大血管闭塞的急性缺血性卒中患者, 应进行多模式 CT 或磁共振成像 (MRI) 等影像学检查, 一旦明确存在大血管闭塞及缺血半暗带, 静脉溶栓联合 DSA 检查可以明确闭塞血管的情况, 了解责任血管、侧支代偿及脑供血情况, 对血管是否可以再通和预后进行评估。

3.2 扩大时间窗: 欧洲协作急性卒中研究 III (ECASS III) 将静脉溶栓治疗的时间窗延长至 4.5 h 后^[9], 静脉溶栓治疗是缺血性卒中超急性期的有效治疗方案, Emberson 等^[10]对 9 个随机对照使用阿

替普酶治疗急性缺血性脑卒中患者的荟萃分析表明,溶栓时间窗超过 4.5 h,患者的 3 个月预后良好率(mRS 评分 ≤ 1 分)为 32.6%(401/1 229),但对于 NIHSS 评分较高的患者,3 个月预后良好率较低,其中 NIHSS 评分 11~15 分的 794 例患者中有 198 例(24.9%)预后良好,NIHSS 评分 16~21 分的 662 例患者中有 77 例(11.6%)预后良好,NIHSS 评分 ≥ 22 分的 309 例患者中只有 22 例(7.1%)预后良好。对于疑诊可能由颅内大动脉闭塞引起的急性缺血性卒中患者,及时针对责任血管采取血管内机械取栓或血管成形术可以提高再通率^[9-11]。本组有 4 例患者发病至血管再通时间超过 7 h,最长为 10 h,6 例患者均在静脉溶栓同时或结束后立即行 DSA 检查,发现责任血管后进行了血管内介入治疗,有 1 例患者在溶栓 1 h 后语言功能及右上肢功能恢复,但 4 h 后再次出现言语不能和右上肢无力,然后行血管内介入治疗。7 例患者术前影像检查提示没有大面积脑梗死发生,说明患者存在侧支代偿或梗死时间较短,为改善血流,提高再通率,应及时进行血管内介入治疗以防止梗死区域扩大。

3.3 提高再通率: Bhatia 等^[4]报道阿替普酶静脉溶栓对合并大血管闭塞或病情较重的患者效果不佳,其再通率低,其中颈内动脉末端闭塞的再通率为 4.2%(1/24),基底动脉闭塞再通率为 4.2%(1/24),大脑中动脉 M1 闭塞再通率为 32.3%(21/65)。介入技术的发展为血管内治疗提供了一种新的选择。Castaño 等^[11]报道在 8 h 内使用 Solitaire AB 型支架取栓治疗 20 例前循环急性动脉闭塞患者,18 例获得再通,术后 2 例发生症状性颅内出血,随访 3 个月死亡 4 例,患者 mRS 评分 < 2 分占 45%。本组 7 例静脉溶栓桥接血管内介入治疗患者的闭塞大动脉均获得再通,TCICI 分级 2b 或 3 级,治疗技术包括机械取栓、单纯球囊扩张及球囊扩张 + 支架置入术。

3.4 改善预后: Saver 等^[12]报道在 6 h 内静脉溶栓联合支架取栓治疗 98 例前循环闭塞患者,与对照组比较,随访 3 个月病死率差异无统计学意义(9% 比 12%, $P=0.50$),患者临床预后(mRS 评分 < 2 分)良好率明显高于对照组(60% 比 35%, $P<0.001$)。本组有 1 例患者出现梗死区少量渗血,出血部位在基底节,考虑为闭塞动脉(大脑中动脉)再通后侧支动脉再灌注损伤引起。1 例患者出现蛛网膜下腔造影剂少量外渗,考虑为造影剂通过缺血损伤的血管内皮引起。90 d 随访临床预后良好患者 3 例。

但血管内介入治疗对于设备和人员要求高,费

用昂贵,尤其对于急性缺血性卒中患者的治疗,要求医院具备卒中绿色通道,神经内科、神经重症加强治疗病房(ICU)及神经介入医师紧密合作,才能使静脉溶栓与血管内介入治疗更好地衔接,尤其可以使颅内大动脉闭塞引起的急性缺血性卒中发病后快速有效地恢复血流,并改善患者预后。

综上所述,我们认为静脉溶栓桥接血管内介入治疗急性颅内大动脉闭塞是一种安全有效的方法,为提高闭塞血管的再通率及扩大时间窗提供了新的解决方案和发展方向,有可能成为急性脑梗死患者的首选治疗方法。本组有 6 例(85.7%)患者是在静脉溶栓同时或刚结束就进行 DSA 检查,发现责任血管并给予介入治疗。所以建议在有血管介入治疗条件的医学中心,对考虑可能存在大血管闭塞的急性缺血性卒中患者,在积极静脉溶栓的同时进行 DSA 检查,及时进行介入治疗。虽然本组患者血管再通率和预后良好率较高,但样本量小,期待进行大样本、多中心的随机对照试验评价其有效性和安全性。

参考文献

- [1] 段淑荣,赵庆杰,谭纪萍,等.早期静脉溶栓治疗急性脑梗死[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(2):108.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.急性缺血性脑卒中介入诊疗指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南[J].中华神经科杂志,2015,48(5):356-361.
- [4] Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action [J]. Stroke, 2010, 41(10): 2254-2258.
- [5] Franssen PS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2014, 15: 343.
- [6] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2015, 372(11): 1019-1030.
- [7] Demchuk AM, Goyal M, Menon BK, et al. Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology [J]. Int J Stroke, 2015, 10(3): 429-438.
- [8] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. N Engl J Med, 2015, 372(11): 1009-1018.
- [9] Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(12): 1095-1102.
- [10] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. Lancet, 2014, 384(9958): 1929-1935.
- [11] Castaño C, Dorado L, Guerrero C, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study [J]. Stroke, 2010, 41(8): 1836-1840.
- [12] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke [J]. N Engl J Med, 2015, 372(24): 2285-2295.

(收稿日期:2017-01-27)