

动静脉联合溶栓治疗急性中重度脑梗死的临床疗效及安全性

王朝斌, 侯立刚

摘要 **目的:**观察动静脉联合溶栓治疗急性中重度脑梗死的临床疗效和安全性。**方法:**184例急性中重度脑梗死患者随机分为对照组和观察组各92例。对照组给予常规补液治疗和静脉溶栓治疗,观察组给予常规补液治疗和动静脉联合溶栓治疗,之后2组患者给予阿司匹林200 mg口服治疗,疗程均为14 d。治疗1、14、90 d后,用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和日常生活能力(ADL)量表评价2组患者的恢复情况;治疗14 d后,检测并且比较2组患者的血浆黏度、血浆纤维蛋白原及血小板聚集率等血流动力学指标;比较2组患者不良反应发生情况。**结果:**观察组患者在溶栓1 d后NIHSS评分和ADL评分较治疗前明显改善($P<0.05$),治疗14 d后观察组显著优于对照组($P<0.05$)。2组患者治疗14 d后均明显好转,观察组治疗总有效率为96.7%,显著高于对照组的91.3% ($P<0.05$);痊愈率和显效率显著高于对照组($P<0.05$)。治疗14 d后观察组血流动力学指标的恢复显著优于对照组($P<0.05$)。2组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**动静脉联合溶栓治疗急性中重度脑梗死患者临床疗效显著,且不增加不良反应的发生率。

关键词 静脉溶栓;动脉溶栓;中重度;脑梗死

中图分类号 R741;R743.33 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.01.013

脑卒中具有高发病率、高复发率、高致死率和致残率的特点,严重威胁人类的健康和生存质量。最新的《全球疾病负担报告》表明,脑卒中已经成为中国第一位死亡原因,每年大约有260万人死于脑血管疾病^[1]。并且由于我国人口老龄化加速及脑血管病危险因素控制欠佳,我国脑卒中发病率正以每年8.7%的速度迅速攀升^[2]。在2015年国家卫生与计划生育委员会发布的“中国脑卒中防治报告”中,这一增长速度甚至高达13.2%,我国40岁以上人群患脑卒中人数最新统计为1148万^[3]。随着血管外科和介入技术的迅速发展,经皮血管腔内介入治疗成为脑血管病治疗的重要手段之一^[4]。本研究收集、分析了本院接受动静脉联合溶栓治疗的急性中重度脑梗死患者的临床资料,发现治疗效果满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续前瞻性收集2013年1月至2015年12月来本院接受住院治疗的急性脑梗死患者184例的临床资料。按照随机分配的原则将患者分为观察组和对照组各92例。观察组中,男58例,女34例;年龄48~79岁,平均(64.2±11.7)岁;发病至接受治疗的时间为2.4~4.5 h,平均(3.3±1.3)h;主要表现为突发一侧肢体活动障碍、麻木、口角歪斜及言语不利等典型症状;美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分平均(18.5±7.1)分。对照组中,男62例,女30例;年龄53~80岁,平均(63.5±14.2)岁;发病至接受治疗的时间为1.5~4.5 h,平均(3.1±1.9)h;主要临床症状同观察组;

NIHSS评分平均(17.9±8.5)分。2组患者在基线资料(年龄、性别构成)、病程及临床表现方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①年龄45~80岁;②溶栓治疗前患者接受头颅核磁共振检查证实有新鲜脑梗死灶,且在前循环供血区域;③首次发病且发病至接受治疗时间不超过4.5 h;④中、重度脑梗死,NIHSS评分>8分;⑤告知患者及家属并且签署知情同意书。**排除标准:**①合并脑出血或既往颅内出血史、动静脉畸形及动脉瘤病史;②有出血倾向或者有出血性疾病史,血小板计数 $<100\times10^9/L$;③有严重心、肺、肝、肾功能不全病史,难以耐受溶栓治疗;④正在使用抗凝剂或其他影响研究结果的药物的患者;⑤生命体征不稳定或大面积脑梗死需手术治疗者。

1.3 治疗方式

2组患者在急诊接诊后均给予常规治疗,包括立即采取监护、吸氧措施,调节血糖、血压、血脂,保持呼吸道通畅,建立静脉通道等治疗。然后观察组和对照组患者分别给予动静脉联合溶栓治疗和静脉溶栓治疗。观察组患者首先给予rt-PA 0.9 mg/kg体重(最大剂量90 mg),先静脉推注10%(1 min内),其余剂量加入100 mL生理盐水中,连续静滴1 h,之后行动脉溶栓治疗,在全脑血管造影引导下采用微导丝将尿激酶通过微量泵以1万U/min的速度泵入血栓近端,首次剂量为3万U,之后每次增加2万U,总量为30~100万U。对照组仅给予rt-PA静脉溶栓治疗,用法及剂量同上。2组患者溶栓24 h后给予阿司匹林肠溶片 200 mg口服,1次/d,连续用药14 d。同时2组患者给予对症支持治疗,包括补液、活

作者单位

首都医科大学良乡
教学医院神经内科
北京 102401

收稿日期

2016-09-26

通讯作者

王朝斌

nathanb5897@sina.
com

血化瘀、营养神经及正规康复训练等。

1.4 观察指标与疗效判定

在治疗1、14、90 d使用NIHSS和日常生活能力(activity of daily living,ADL)量表记录评分变化情况,并且根据NIHSS评分评价疗效;治疗14 d后检测并且比较血液流变学指标,包括血浆粘度、血浆纤维蛋白原及血小板聚集率;记录并且比较2组患者治疗过程中出现的不良反应情况。

疗效判定参照参考文献[5]的方法进行评价,分为痊愈、显效、好转和无效。痊愈:NIHSS评分减分率 $\geq 91\%$;显效:NIHSS评分减分率在46%~90%之间;好转:NIHSS评分减分率在18%~45%之间;无效:NIHSS评分减分率 $<18\%$;总有效率=(痊愈例数+显效例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。NIHSS评分减分率(%)=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0进行数据分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料以相对数构成比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后NIHSS评分、ADL评分比较

观察组患者在溶栓1、14、90 d后NIHSS评分、ADL评分均较治疗前明显改善($P<0.05$),并且在溶栓14、90 d后观察组均明显优于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 2组患者疗效比较

2组患者治疗14 d后均明显好转,其中观察组总有效率为96.7%,明显高于对照组的91.3%($P<0.05$);痊愈率和显效率(42.4%和44.6%)也明显高于对照组(28.3%和32.6%)($P<0.05$),见表2。

2.3 2组患者治疗前后血液流变学指标比较

2组患者治疗前血浆粘度、血浆纤维蛋白原及血小板聚集率差异无统计学意义($P>0.05$),治疗14 d后各项血液流变学指

标较治疗前明显好转,且观察组明显优于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 2组患者不良反应比较

观察组患者在治疗过程中有3例(3.26%)出现不良反应,其中卒中出血性转变1例,黑便2例;对照组有2例(2.04%)出现不良反应,其中黑便1例,牙龈出血1例。2组出现不良反应的患者给予对症处理后症状均有所好转,未出现因不良反应终止治疗者。2组不良反应比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.543, P=0.731$)。

3 讨论

目前脑血管疾病成为继心脏病和癌症之后的第三死亡原因,缺血性脑卒中占全部卒中患者的80%^[6],而目前对缺血性脑卒中尚缺乏确切有效的治疗措施,循证医学证实脑梗死急性期快速给予溶栓治疗是有效的治疗方法^[7]。目前常用的溶栓方式有静脉溶栓和超选择性动脉溶栓,其中超选择性动脉溶栓能够使药物直接作用于病变部位,且增加局部药物浓度,实现病灶部位的血供以最快的速度恢复,从而挽救缺血半暗带的神经元和神经胶质,减小梗死体积;同时可以行造影检查明确血管再通情况,甚至进一步行血管成形术,可大大提高血管再通率。另外,动脉溶栓的时间窗较静脉溶栓长,动脉溶栓在颈内动脉系统栓塞发病后6 h内进行,椎基底动脉系统和侧支循环较好的前循环梗死可在发病后12 h内实施^[4,8]。静脉溶栓主要通过溶栓药物作用于血栓中的纤维蛋白,进而溶解血栓,恢复梗死部位血液供应,一般静脉溶栓时间窗为4.5 h^[9],因此动脉溶栓较静脉溶栓具有较大的优势。

本研究中,与对照组比较,观察组患者治疗14 d后NIHSS评分、ADL评分明显优于对照组;治疗总有效率优于对照组($P<0.05$),痊愈率和显效率也明显高于对照组($P<0.05$);2组患者治疗14 d后,各项血液流变学指标较治疗前明显好转,且观察组明显优于对照组($P<0.05$);治疗过程中,观察组患者有3例

表1 2组患者治疗前后NIHSS评分、ADL评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NIHSS评分				ADL评分			
		治疗前	治疗后1 d	治疗后14 d	治疗后90 d	治疗前	治疗后1 d	治疗后14 d	治疗后90 d
对照组	92	17.9 $\pm$ 8.5	14.1 $\pm$ 8.1	8.2 $\pm$ 4.1 ^①	5.4 $\pm$ 3.3 ^①	42.7 $\pm$ 8.6	52.1 $\pm$ 15.0	63.2 $\pm$ 12.1 ^①	65.2 $\pm$ 14.5 ^①
观察组	92	18.5 $\pm$ 7.1	10.8 $\pm$ 4.0 ^{①②}	4.8 $\pm$ 2.2 ^{①②}	2.1 $\pm$ 3.2 ^{①②}	41.1 $\pm$ 5.8	61.1 $\pm$ 13.9 ^{①②}	71.9 $\pm$ 14.1 ^{①②}	74.9 $\pm$ 11.0 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表2 2组患者治疗14 d后疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	92	26(28.3)	30(32.6)	28(30.4)	8(8.7)	91.3
观察组	92	39(42.4)	41(44.6)	9(9.8)	3(3.3)	96.7

表3 2组患者治疗14 d后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血浆粘度(mpa/s)		血浆纤维蛋白原(g/L)		血小板聚集率(%)	
		治疗前	治疗14 d	治疗前	治疗14 d	治疗前	治疗14 d
对照组	92	2.80 $\pm$ 0.38	1.96 $\pm$ 0.61 ^①	3.96 $\pm$ 0.58	3.11 $\pm$ 0.86 ^①	84.47 $\pm$ 10.91	75.02 $\pm$ 16.21 ^①
观察组	92	3.10 $\pm$ 0.51	1.31 $\pm$ 0.41 ^{①②}	3.91 $\pm$ 0.49	1.89 $\pm$ 0.43 ^{①②}	84.91 $\pm$ 11.02	54.11 $\pm$ 13.08 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

(3.26%)出现不良反应,对照组为2例(2.04%),2组比较差异无统计学意义($P=0.731$),90 d随访时患者临床恢复较好,观察组患者临床疗效明显优于对照组($P<0.05$)。结果提示动静脉联合溶栓治疗能提高急性脑梗死患者的神经功能恢复,提高生活质量。急性脑梗死溶栓治疗的并发症和不良反应是溶栓安全性的重要评估指标,溶栓后出血发生率相对较高^[10]。国外临床大型试验中溶栓后脑出血性转化发生率为2.4%~10.9%^[11]。本研究中观察组患者颅内、外出血3例,对照组2例,2组出血发生例数比较差异无统计学意义($P>0.05$),2组均未出现颅内、外大出血及死亡情况,出现并发症及不良反应后经对症支持治疗,预后较好,说明早期动静脉溶栓治疗对中重度脑梗死患者是安全有效的。

本研究发现采用动静脉联合溶栓治疗急性中重度脑梗死是安全、有效的。但是目前急性脑梗死采用动静脉溶栓治疗的患者数量仍偏少,主要由于接受治疗时超出了溶栓时间窗,因此在保证溶栓安全的前提下,治疗时间窗能否延长有待进一步研究。

参考文献

[1] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2016, 387: 251-272.

[2] Zhao D, Liu J, Wang W, et al. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project[J]. Stroke, 2008, 39: 1668-1674.
[3] 王陇德.中国卒中防治报告(2015)[M].北京:中国协和医科大学出版社,2015:53-55.
[4] van Houwelingen RC, Luijckx GJ, Mazuri A, et al. Safety and outcome of intra-arterial treatment for basilar artery occlusion[J]. JAMA Neurol, 2016, 73: 1225-1230.
[5] 巫嘉陵,王纪佐,王世民,等.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分的信度与效度[J].中华神经科杂志, 2009, 42: 75-78.
[6] Campbell BC. Thrombolysis and thrombectomy for acute ischemic stroke: Strengths and synergies[J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43: 185-190.
[7] Gadodia G, Rizk N, Camp D, et al. Presenting symptoms and dysphagia screen predict outcome in mild and rapidly improving acute ischemic stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25: 2876-2881.
[8] Wang L, Shi W, Su Z, et al. Endovascular treatment of severe acute basilar artery occlusion[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22: 195-198.
[9] Groot AE, van Schaik IN, Visser MC, et al. Association between i.v. thrombolysis volume and door-to-needle times in acute ischemic stroke[J]. J Neurol, 2016, 263: 807-813.
[10] Aleksic-Shihabi A, Jadrijevic E, Milekic N, et al. Spontaneous splenic rupture following intravenous thrombolysis with alteplase applied as stroke therapy-case report and review of literature[J]. Med Arch, 2016, 70: 69-71.
[11] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study(SITS-MOST):An observation study[J]. Lancet, 2007, 369: 275-282.

(本文编辑:雷琪)

(上接第34页)

因为残障是一种复杂状态。相关学者提出联合生存质量可以更全面评价,其中EQ-5D量表和SF-36量表对于60岁以上卒中患者有较高的特异度和敏感度^[13]。因此本研究选择上述两种量表,结果表明2组大部分幸存者评分均较低,生存质量低下。抑郁是卒中幸存者的常见精神症状,本研究中患者抑郁程度与其他研究相当,抑郁评分甚至不高于年轻卒中患者,但由于部分患者存在失语症,评分数据并不能反映整体情况。2组严重不良事件发生率无明显差异,手术组不良事件稍多于保守治疗组,应该与手术组总体生存时间和住院时间更长相关。

对本研究数据的解读有几点需要注意:①本研究为单中心研究,样本量偏小而且研究时间跨度较大,混杂因素在所难免;②虽然本研究结果再次证明手术可能有利于大面积脑梗死患者延长生存时间,但临床上做出手术的决定依然比较困难,其中最大的原因是mRS评分 >3 分并不是每一位患者都能接受,手术后只有小部分幸存者能康复至轻度残障,大部分患者为重度残障,因此术前应该向患者家属进行详细的病情交代;③脑梗死预后与康复锻炼有极大关系,Jüttler等^[14]对2组患者进行个体化康复训练,手术组预后明显优于保守治疗组,因此两种治疗方法的实际差异应结合临床实践判断。

综上所述,早期大骨瓣减压术能增加老年大面积脑梗死患者的生存率,但不能改善肢体残障程度和生存质量,手术的确切获益仍需要更多研究证实。

参考文献

[1] 张晓辉,贾敏,韩劲松,等.去骨瓣减压术治疗恶性大脑中动脉梗死的研究进展[J].天津医药, 2015, 43: 1082-1085.
[2] Alexander P, Heelsandsell D, Siemieniuk R, et al. Hemisphericity versus medical treatment with large MCA infarct: A review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2016, 6: e014390.
[3] Arac A, Blanchard V, Lee M, et al. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age[J]. Neurosurg Focus, 2009, 26: E3.
[4] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257.
[5] 武轶群,刘括,唐迅,等.采用欧洲五维健康量表测量北京郊区老年人健康效用的实证研究[J].北京大学学报(医学版), 2012, 44: 397-402.
[6] 王纯,楚艳民,张亚林,等.汉密尔顿焦虑量表的因素结构研究[J].临床精神医学杂志, 2011, 21: 299-301.
[7] van der Worp HB, Kappelle LJ. Early decompressive hemisphericity in older patients with nondominant hemispheric infarction does not improve outcome[J]. Stroke, 2011, 42: 845-846.
[8] Jüttler E, Hacke W. Early decompressive hemisphericity in older patients with nondominant hemispheric infarction improves outcome[J]. Stroke, 2011, 42: 843-844.
[9] Jüttler E, Bösel J, Amiri H, et al. DESTINY II: Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery[J]. Int J Stroke, 2011, 6: 79-86.
[10] Schwarz S, Kühner C. Prognosis and quality of life after decompressive hemisphericity: a nationwide survey in Germany on the attitudes held by doctors and nurses[J]. Nervenarzt, 2012, 83: 731-740.
[11] Broussalis E, Trinka E, Wallner A, et al. Thrombectomy in patients with large cerebral artery occlusion: a single-center experience with a new stent retriever[J]. Vasc Endovascular Surg, 2014, 48: 144-152.
[12] Honeybul S, Ho KM, Blacker DW. ORACLE Stroke Study: Opinion regarding acceptable outcome following decompressive hemisphericity for ischemic stroke[J]. Neurosurgery, 2016, 79: 231-236.
[13] Sprigg N, Gray LJ, Bath PM, et al. Quality of life after ischemic stroke varies in western countries: Data from the Tinzaparin in acute ischaemic stroke trial (TAIST)[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21: 587-593.
[14] Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemisphericity in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke[J]. N Engl J Med, 2014, 370: 1091-1100.

(本文编辑:雷琪)