

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.12.006

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.12.006

阿替普酶静脉溶栓治疗发病3~4.5 h急性脑梗死的疗效及安全性研究

尚俊英¹, 李雪峰², 赵虹¹, 李亚楠¹, 刘菊¹, 袁烨¹

(1. 首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院神内二病区, 北京 100043;

2. 北京市丰台中西结合医院骨科, 北京 100072)

[摘要] 目的: 探讨阿替普酶(alteplase, rt-PA)静脉溶栓用于发病3~4.5 h急性脑梗死患者的临床疗效及安全性。方法: 将152例发病在3~4.5 h的急性脑梗死患者随机分配至观察组($n=76$)和对照组($n=76$), 对照组采用拜阿司匹林治疗, 观察组在对照组的基础上给予rt-PA静脉溶栓。观察两组临床疗效及治疗期间的出血性转化率。结果: 两组治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)、Barthel指数(BI)评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后14, 30, 90 d观察组的NIHSS评分低于对照组, BI评分高于对照组, 差异均有显著统计学意义($P<0.01$); 治疗后90 d观察组的改良Rankin量表(mRS)评估结果显著优于对照组($P<0.01$); 观察组治疗期间的出血性转化率高, 但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: rt-PA静脉溶栓治疗在3~4.5 h急性脑梗死患者中仍具有显著效果, 且并未明显增加出血性转化率。

[关键词] 急性脑梗死; 阿替普酶; 静脉溶栓

Clinical efficacy and safety of intravenous thrombolysis treated with alteplase on acute cerebral infarction within 3—4.5 h

SHANG Junying¹, LI Xuefeng², ZHAO Hong¹, LI Yanan¹, LIU Ju¹, YUAN Ye¹

(1. Unit 2 Internal Medicine-Neurology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043;

2. Department of Orthopaedics, Fengtai Beijing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Beijing 100072, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical efficacy and safety of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in patients with acute cerebral infarction (3—4.5 h). **Methods:** 152 patients with acute cerebral infarction (3—4.5 h) were randomly assigned to the observation group ($n=76$) and control group ($n=76$). The control group was given aspirin therapy, the observation group was given rt-PA intravenous thrombolysis on the basis of the control group. Observed the clinical curative effect of the two groups and the hemorrhagic transformation rate. **Results:** The difference of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Barthel index (BI) scores were not statistically significant ($P>0.05$) before treatment. The difference of

收稿日期 (Date of reception): 2016-08-22

通信作者 (Corresponding author): 李雪峰, Email: lxf285639@163.com

基金项目 (Foundation item): 北京市石景山医院基金(2014-05)。This work was supported by Shijingshan Hospital of Beijing Fund Project (2014-05), P. R. China.

NIHSS and BI scores (14th day, 30th day, 90th day after treatment) of two groups were statistically significant ($P < 0.01$); NIHSS was lower, the BI was higher compared to control group. The modified Rankin scale (mRS) (90th day) in the observation group was significantly better than the control group ($P < 0.01$). The hemorrhagic transformation rate of the observation group was higher than that of the control group, but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** rt-PA intravenous thrombolytic therapy in patients with acute cerebral infarction in 3—4.5 h still has significantly effect, and does not significantly increase the rate of hemorrhagic transformation.

Keywords acute cerebral infarction; alteplase; intravenous thrombolysis

脑梗死又称缺血性脑卒中, 是因缺血、缺氧引起脑组织软化坏死所致的神经功能缺损综合征, 占脑卒中患者的2/3以上, 不仅具有高发病率及致残、致死率, 且较易复发, 静脉溶栓技术简单、设备要求低、方便快捷、患者易接受, 为国内外应用广泛的缺血性脑卒中早期治疗方法。第二代溶栓药物阿替普酶即重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA), 迄今仍是唯一经美国食品和药物监督管理局(FDA)获准可用于急性脑梗死静脉溶栓治疗的药物, 发病3 h内使用具有显著的预后改善效果和较低的出血发生率, 以A级循证医学证据在多个国家的诊疗指南中得到I类推荐^[1]。rt-PA狭窄的治疗时间窗成为制约更多患者受益的主要因素, 其超时间窗治疗成为临床研究的热点, 随着卒中溶栓登记处溶栓安全执行组织(safe implementation of thrombolysis in stroke-international stroke thrombolysis register, SITS-ISTR)、欧洲卒中研究小组(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS III)等大规模、多中心临床试验结果的公布, 有越来越多的证据^[2-3]表明将rt-PA治疗时间窗延长至4.5 h仍安全有效。为此我们进行了前瞻性临床对照研究, 以期进一步证明rt-PA静脉溶栓用于发病在3~4.5 h急性脑梗死患者的临床疗效及安全性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

从我院2014年1月至2016年4月收治的急性脑梗死患者中随机抽取152例作为观察对象, 患者均符合中华医学会第四届全国脑血管病学术会议制定的相关诊断标准^[4], 且为初发脑卒中, 随访资料完整。本次临床研究经我院伦理委员会审查批准, 患者及家属对试验目的及方法均知情同意, 依据电脑生成的随机数字表将患者

分为两组: 观察组76例中男53例、女23例, 年龄38~73(57.43 ± 7.56)岁, 发病至开始治疗时间(3.57 ± 0.23) h, 合并高血压34例、糖尿病20例、高脂血症15例、冠心病11例; 对照组76例中男50例、女26例, 年龄41~78(59.67 ± 8.30)岁, 发病至开始治疗时间平均(3.74 ± 0.36) h, 合并高血压32例、糖尿病18例、高脂血症17例、冠心病10例。两组年龄、性别比例、发病至开始治疗时间及合并症等一般情况无统计学差异($P > 0.05$), 具可比性。

1.2 纳入及排除标准^[5]

纳入标准: 年龄 < 80 岁的成年患者; 发病至治疗3~4.5 h; 神经功能损害症状明确为脑梗死所致, 美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分2~20分, 持续时间超过1 h, 治疗前无明显好转。排除标准: CT检查显示有颅内出血或大面积脑梗死; 有活动性出血或明显的出血倾向, 凝血功能障碍性疾病; 发病前3个月内曾发生头部创伤或行颅内手术, 3周内有过胃肠道/泌尿系出血, 2周内曾实施较大的外科手术, 1周内于不易压迫止血处进行过动脉穿刺; 有颅内动脉瘤、动静脉畸形及颅内出血病史; 严重心、肝、肾功能不全; 高血压患者经采取控制措施后血压仍 $> 180/100$ mmHg, 糖尿病患者出现低血糖或酮症酸中毒。

1.3 治疗方法

两组患者均给予神经营养药物、自由基清除剂和改善循环类药物治疗, 对照组口服阿司匹林肠溶片(拜阿司匹林, 拜耳医药保健公司, 国药准字J20080078)300 mg, 每天1次, 7 d后改为100 mg/d口服; 观察组给予注射用阿替普酶(爱通立, 德国勃林格殷格翰药业有限公司, 国药准字S20020034)0.9 mg/kg(最大剂量不超过90 mg), 先将其总量的10%在1~2 min内推入静脉, 剩余剂量静脉滴注, 60 min滴完, 溶栓后24 h复查CT证实无

颅内出血后给予阿司匹林肠溶片 100 mg/d 口服。

1.4 观察指标

比较两组治疗前及治疗后 14、30、90 d NIHSS、Barthel 指数 (Barthel index, BI) 评分; 治疗后 90 d 采用改良 Rankin 量表 (mRS) 对两组患者的恢复情况进行评估; 治疗后 24~72 h 行 CT 复查, 统计两组治疗期间的出血性转化率。

1.5 统计学处理

研究所得数据均以 SPSS18.0 软件进行统计学处理, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用成组 t 检验, 计数资料采用四格表 χ^2 检验, 等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 NIHSS 评分比较

两组治疗前 NIHSS 评分比较差异无统计学意

义 ($P > 0.05$), 治疗后 14、30、90 d 观察组的 NIHSS 评分均显著低于对照组 ($P < 0.01$, 表 1)。

2.2 两组治疗前后 BI 评分比较

两组治疗前 BI 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 14、30、90 d 观察组的 BI 评分均显著高于对照组 ($P < 0.01$, 表 2)。

2.3 两组治疗后 90 d 的 mRS 评估结果比较

治疗后 90 d 观察组的 mRS 评估结果显著优于对照组 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.4 两组治疗期间出血性转化率比较

开始治疗后 24~72 h 行 CT 复查, 观察组发生 12 例出血性转化, 其中有症状 5 例、无症状 7 例; 对照组发生 6 例出血性转化, 其中有症状 2 例、无症状 4 例, 观察组治疗期间的出血性转化率高于对照组, 但两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.269$, $P = 0.013$)。

表 1 两组治疗前后 NIHSS 评分比较

Table 1 Comparison of NIHSS scores between two groups

组别	治疗前	治疗后 14 d	治疗后 30 d	治疗后 90 d
观察组	10.21 \pm 3.71	4.89 \pm 2.19	3.36 \pm 1.65	2.14 \pm 1.41
对照组	11.04 \pm 4.10	7.45 \pm 3.61	5.16 \pm 3.04	4.08 \pm 2.61
t	1.309	5.286	4.537	5.701
P	0.193	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组治疗前后 BI 评分比较

Table 2 Comparison of BI scores between two groups

组别	治疗前	治疗后 14 d	治疗后 30 d	治疗后 90 d
观察组	26.68 \pm 11.36	57.18 \pm 14.39	70.46 \pm 12.59	82.67 \pm 9.90
对照组	25.27 \pm 9.63	41.42 \pm 12.05	54.55 \pm 13.58	65.74 \pm 12.36
t	0.825	7.321	7.490	9.320
P	0.411	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组治疗后 90 d 的 mRS 评估结果比较

Table 3 Comparison of mRS evaluation results after treatment of 90 d

组别	无症状	无明显残障	轻度残障	中度残障	重度残障	严重残障
观察组	9	13	30	20	4	0
对照组	3	6	18	37	8	4
Z	4.144					
P	<0.001					

3 讨论

1977年Astrup等^[6]在动物实验的基础上首次提出了缺血半暗带的概念,是指位于脑梗死病灶中心与正常脑组织之间、多分子表达的可逆性受损区,其进展为完全性脑梗死常需数小时乃至更长时间,期间如果得到有效的血流再灌注则脑细胞功能仍可恢复正常。溶栓治疗正是以缺血半暗带理论为依据诞生和发展,相较于自由基清除剂、营养神经、改善微循环、高压氧等方法,其是唯一针对病因的治疗措施。溶解血栓,可在急性期使闭塞的脑动脉血管再通,缺血脑组织的血供得到及时恢复,逆转脑细胞凋亡,减轻或避免神经功能缺损,降低病死率和致残率,提高患者的生活质量。

阿替普酶为世界上首个采用DNA重组技术在体外获得的特异性纤溶酶原激活剂,无抗原性,可特异性地与血凝块表面的纤维蛋白结合,作用于纤维蛋白溶解酶原精氨酸-缬氨酸结合部,激活纤溶酶原使之转化为纤溶酶从而溶解血栓;其对血栓纤维蛋白具有较高的选择性和亲和力,对循环纤维蛋白原影响轻微,不会产生全身性纤溶亢进,因而导致出血的概率相对较低^[7]。自美国FDA1996年批准rt-PA用于发病在3 h之内、且经过筛选的脑梗死患者的溶栓治疗以来,针对其治疗效果和溶栓时间的确定进行了大量临床试验,一方面明确了开始溶栓的时间与患者预后之间存在线性关系,另一方面是在进一步肯定了rt-PA超早期溶栓治疗疗效和安全性的同时,证明其时间窗可延长至发病后4.5 h。国内2012年报道了来源于TIMS-China项目^[8]的研究结果,分别对发病0~3 h组和3~4.5 h的两组患者静脉注射rt-PA后,两组24~36 h有症状颅内出血的发生率及90 d时的病死率和神经功能结局均无显著差异($P>0.05$),且有症状颅内出血的发生率还低于ECASS III研究。

本课题始于2014年初,当时各国的急性缺血性脑卒中诊治指南中出于谨慎原则,均未将发病4.5 h内采用溶栓rt-PA溶栓作为规范治疗,仅限于在影像学指导下使用。但在不到两年的时间,几乎各大指南均将其列入,且推荐级别为I B,如2015年4月和6月相继发布的《中国急性期缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[9]、美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)“新版急性缺血性卒中患者管理指南”^[10],相当于正式确定了rt-PA溶栓在发病4.5 h内急性脑梗死治疗中的有效性和安

全性。我们的观察结果也印证了上述观点,对于发病3~4.5 h的急性脑梗死患者,使用rt-PA溶栓的观察组比采用拜阿司匹林治疗的对照组,治疗后14, 30, 90 d的NIHSS评分降低, BI评分增高,且治疗后90 d的mRS评估结果更优,差异均有显著统计学意义。脑梗死后出血性转化是指梗死区内的自发性脑出血,其既是脑梗死的自然病理转归过程,也可因溶栓、抗凝治疗所致。由于阿替普酶本身所具有的出血倾向,使得出血性转化率成为评价其治疗安全性的主要指标,而国内临床医师对于溶栓治疗的应用相对保守也与惧怕溶栓后出血有关。本文观察组治疗期间的出血性转化率高于对照组,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);同时Lindley等^[11]的荟萃分析表明,出血性转化在脑梗死患者中的自然发生率为8%~30%,与梗死面积、占位效应、年龄等因素也有密切的联系。

综上所述,在掌握好适应证的前提下阿替普酶溶栓用于发病后3~4.5 h的急性脑梗死患者同样安全有效,可显著提高患者预后的神经功能及日常生活活动能力,且并未明显增加出血性转化率,临床医师应提高早期使用阿替普酶溶栓的积极性,以使更多符合条件的患者受益。

参考文献

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 1983, 38(3): 845-855.
2. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 866-874.
3. 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.
4. 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 376-381. Academic conference of the fourth national cerebrovascular disease. Points of diagnosis of cerebral vascular diseases[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 1996, 29(6): 376-381.
5. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153. Neurology branch of cerebrovascular disease diagnosis and treatment

- of acute ischemic stroke group guidelines writing group of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China(2010)[J]. Chinese Journal of Neurology, 2010, 43(2): 146-153.
6. Astrup J, Symon L, Branston NM, et al. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia[J]. Stroke, 1977, 8(8): 51-57.
 7. Longstaff C, Williams S, Thelwell C. Fibrin binding and the regulation of plasminogen activators during thrombolytic therapy[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2008, 6(3): 212-223.
 8. Liao XL, Wang CX, Wang YL, et al. Implementation and Outcome of Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 h After Acute Stroke in Chinese Patients[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(1): 43-47.
 9. 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(4): 246-257.
 10. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment[J]. Stroke, 2015, 46(10): 3020-3035.
 11. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2004, 13(6): 235-246.

本文引用: 尚俊英, 李雪峰, 赵虹, 李亚楠, 刘菊, 袁烨. 阿替普酶静脉溶栓治疗发病 3~4.5 h 急性脑梗死的疗效及安全性研究[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(12): 1923-1927. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.12.006

Cite this article as: SHANG Junying, LI Xuefeng, ZHAO Hong, LI Yanan, LIU Ju, YUAN Ye. Clinical efficacy and safety of intravenous thrombolysis treated with alteplase on acute cerebral infarction within 3—4.5 h[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(12): 1923-1927. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.12.006