

•神经介入 Neurointervention•

动脉溶栓与动静脉联合溶栓治疗急性期缺血性脑卒中的比较

徐浩文, 李明华, 管生, 宋波, 王建波, 顾斌贤

【摘要】 目的 评估动静脉联合溶栓(IV/IA)与动脉溶栓(IA)治疗急性期缺血性脑卒中的疗效和风险。**方法** 46 例符合溶栓适应证且无禁忌证的急性期缺血性脑卒中患者随机分组接受 IV/IA(24 例)或 IA(22 例)治疗, 评估不同方法治疗后血管再通率、早期临床改善率、症状性脑出血发生率、较好转归率及病死率。**结果** IV/IA 组从发病到接受溶栓的时间平均为 255 min, 明显低于 IA 组的 310 min($P = 0.012$)。IV/IA 组和 IA 组溶栓后闭塞血管再通率分别为 54.1%和 40.9%($P = 0.226$), 症状性颅内出血率则为 16.7%和 22.7%($P = 0.361$)。术后 3 个月 IV/IA 组较好转归率(54.2%)高于 IA 组(36.4%), 前者病死率(8.3%)低于后者(9.1%), 但差异均无显著性($P = 0.226$ 和 0.927)。**结论** 相对于动脉溶栓, 动静脉联合溶栓的疗效可能更佳, 风险较低, 但结果仍有待于大样本、双盲、对照试验证实。

【关键词】 缺血性脑卒中; 溶栓治疗; 尿激酶

中图分类号: R743.32 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2011)-06-0424-05

Combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a comparative study with simple intra-arterial thrombolytic therapy XU Hao-wen, LI Ming-hua, GUAN Sheng, SONG Bo, WANG Jian-bo, GU Bin-xian. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China.

Corresponding author: GU Bin-xian

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility, efficacy, safety and risk of combined intravenous and local intra-arterial thrombolytic therapy (IV + IA) for ischemic stroke and to compare the results with those obtained by simple intra-arterial thrombolytic therapy (IA). **Methods** A total of 46 consecutive patients with ischemic strokes, who were suitable candidates for thrombolytic therapy, were randomly divided into (IV + IA) group ($n = 24$) and IA group ($n = 22$). After the treatment, the arterial recanalization rates, the early clinical improvement, the occurrence of symptomatic intracerebral hemorrhage, the favourable outcome rate and the mortality were evaluated, and the results were compared between the two groups. **Results** The average interval between the onset of symptoms and the start of thrombolytic therapy in (IV + IA) group was 255 minutes, which was remarkably lower than that in IA group (310 minutes) with $P = 0.012$. After the thrombolytic therapy, the arterial recanalization rate for (IV + IA) group and IA group was 54.1% and 40.9% respectively ($P = 0.226$). The occurrence of symptomatic intracerebral hemorrhage for (IV + IA) group and IA group was 16.7% and 22.7% respectively ($P = 0.361$). Three months after the treatment the favourable outcome rate (modified Rankin Scale, 0 to 2) of (IV + IA) group was 54.2%, which was higher than that of IA group (36.4%), and the mortality in (IV + IA) group and IA group was 8.3% and 9.1% ($P = 0.927$) respectively. No statistically significant difference in recanalization rate and mortality existed between the two groups. **Conclusion** This pilot study indicates that both (IV + IA) thrombolytic therapy and simple IA thrombolytic therapy are clinically feasible and safe in treating acute ischemic stroke. Compared to simple IA thrombolytic therapy, (IV + IA) thrombolytic therapy is more effective with rather

minimal risks. The conclusion of this study needs to be further proved by double-blind and controlled studies with large sample. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 424-428)

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院 介入放射科 (徐浩文、管生、宋波); 上海交通大学附属第六人民医院 介入放射科 (李明华、王建波、顾斌贤)

通信作者: 顾斌贤

【Key words】 ischemic stroke; throm-bolytic therapy; urokinase

近年来急性期缺血性脑卒中的动、静脉联合溶栓治疗日益受到重视。尽管静脉溶栓治疗仍然是目前急性期缺血性脑卒中的一个标准治疗方法,但静脉溶栓后闭塞血管再通率较低,只有 46.2%,而动脉溶栓再通率高达 66%^[1]。动脉溶栓操作复杂,对技术设备和人员要求高。目前国内外多推荐动静脉联合溶栓,因其兼顾静脉溶栓简单、快速和动脉溶栓高效的优点。有研究证实动静脉联合溶栓较静脉溶栓临床较好转归率高,出血风险不增加^[2]。2007 年 5 月至 2010 年 9 月郑州大学第一附属医院和上海交通大学附属第六人民医院进行合作,对符合溶栓适应证且无禁忌证的急性期缺血性脑卒中患者随机分组进行动静脉联合溶栓或单独动脉溶栓治疗,现将治疗结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 46 例接受溶栓治疗的急性期缺血性脑卒中患者,其中男 29 例,女 17 例,平均年龄(65 ± 12) 岁 (48 ~ 86 岁), 随机分入动静脉联合溶栓 (IA/IV) 组 26 例和单纯动脉溶栓 (IA) 组 22 例。临床资料详见表 1。溶栓适应证: ① 年龄 > 18 岁; ② 入院时按美国国立卫生院神经功能缺损量表 (NIHSS) 评分为 4 ~ 25 分; ③ 时间窗 6 h; ④ 头颅 CT 排除颅内出血、已形成明显低密度改变及范围广泛脑梗死; ⑤ 患者本人或家属同意动脉溶栓治疗。禁忌证: ① 6 周内症状性脑梗死; ② 3 个月内颅脑外伤史; ③ 3 个月内外科手术史; ④ 2 周内重要器官活检穿刺史; ⑤ 出血性脑血管病史; ⑥ 3 周内胃肠道或泌尿系出血史; ⑦ 经药物控制后收缩压 > 185 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg; ⑧ PT > 15 s, 血小板计数 < $100 \times 10^9/L$ 。

表 1 IA 组和 IV/IA 组患者临床资料

参数	IA 组 (n = 22)	IV/IA 组 (n = 24)	P 值
年龄(岁)	61 ± 8	65 ± 9	0.841
男性(%)	59.1%	66.7%	0.575
高血压病(%)	45.5%	41.7%	0.682
糖尿病(%)	31.3%	37.5%	0.686
TIA(%)	22.7%	20.8%	0.876
心房颤动(%)	27.3%	25.0%	0.861
冠心病(%)	27.3%	29.2%	0.877
入院时 NIHSS 评分	15 分 (8 ~ 22)	16 分 (7 ~ 24)	0.357
发病至接受溶栓时间(min)	310 ± 40	255 ± 48	0.012

1.1.2 影像学资料 一旦明确诊断,符合溶栓适应证且无禁忌证者,均行全脑血管造影,以明确责任血管、闭塞部位和侧支循环情况。46 例缺血性脑卒中患者闭塞血管位置在大脑中动脉 M1 段 27 例,颈内动脉 6 例,颈内动脉及大脑中动脉均受累 8 例,椎-基底动脉 5 例。

1.2 方法

1.2.1 动静脉联合溶栓 一旦明确诊断,符合溶栓适应证且无禁忌证者,IV/IA 组患者立即静脉滴注尿激酶 50 万 u/100 ml 生理盐水。与此同时积极做好动脉溶栓准备,以最快速度将患者送入介入手术室。经股动脉穿刺置鞘,完成全脑血管造影,明确责任血管、闭塞部位和侧支循环情况。6 F 导引导管超选病变侧颈动脉或椎动脉,肝素以 500 u/h 沿导引导管持续灌注。微导管在 0.014 英寸微导丝引导下置入血栓,微导丝及微导管反复疏通及破碎血栓。停止静脉内尿激酶溶栓,经微导管将尿激酶(30 万 u/10 min,总量 50 万 ~ 100 万 u,广州天普药业公司)缓慢注入血栓内、血栓近端及远端,期间反复经微导管和导引导管造影以确认闭塞血管再通情况,闭塞血管再通情况依据改良心肌梗死分级标准 (TIMI) 分级: 0 级,血管未通; 1 级,略微开通; 2 级,血管部分开通; 3 级,完全开通。术中每隔 10 min 神经系统查体,了解症状体征变化。溶栓终止指标为: ① 血管再通达到 TIMI 2 ~ 3 级; ② 超过溶栓时间窗; ③ 尿激酶总量达到 150 万 u; ④ 出现突发头痛或体征明显加重等高度怀疑脑出血征象。

1.2.2 动脉溶栓 IA 组患者不接受静脉溶栓,其余操作步骤同动静脉联合溶栓。

1.2.3 术后处理 术后即刻行头颅 CT,如发现颅内出血,则立即用鱼精蛋白中和肝素。未发现出血者则术后 24 h 口服负荷量阿司匹林和氯吡格雷各 300 mg; 此后长期服用阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d (至少 3 个月)。期间如果症状及体征加重,则随时行头颅 CT 检查以尽早发现症状性颅内出血 (定义为 NIHSS 评分加重 ≥ 4 分,并且加重原因系颅内出血所致^[3])。

1.2.4 临床结果评估 包括: ① 闭塞血管再通率; ② 症状性颅内出血率; ③ 较好转归 (mRS 0 ~ 2 分) 率; ④ 病死 (mRS 6 分) 率。

1.3 统计学分析

采用 SPSS15.0 统计软件分析。两组间计数资料

和计量资料比较均采用方差分析;预后的各因素分析采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组资料

IV/IA 组患者 24 例,男 18 例,女 6 例,平均年龄(65 ± 9)岁;IA 组 22 例,男 13 例,女 9 例,平均年龄(61 ± 8)岁。两组间年龄、性别及脑卒中危险因素高血压病、糖尿病、冠心病、心房颤动、短暂性脑缺血发作(TIA)等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者入院时 NIHSS 评分接近(分别为 16 分和 15 分, $P = 0.357$);但 IV/IA 组自发病到接受溶栓平均时间明显少于 IA 组[分别为(255 ± 48) min 和 (310 ± 40) min, $P = 0.012$]。两组患者临床基本资料见表 1

2.2 临床及影像学结果

IV/IA 组溶栓后闭塞血管再通率为 54.1%,高于 IA 组(40.9%),但两组间差异无统计学意义($P = 0.226$)。溶栓术后 24 h,IV/IA 组 66.7%(16/24)患者 NIHSS 评分改善 ≥ 4 分,而 IA 组则只有 40.9%(8/22),两组间差异有统计学意义($P = 0.022$ OR =

表 2 IA 组和 IV/IA 组患者临床预后

参数	IA 组 ($n = 22$)	IV/IA 组 ($n = 24$)	P 值
早期临床改善 (24hNIHSS 评分改善 ≥ 4)	9(40.9%)	16(66.7%)	0.022
闭塞血管再通(TIMI 分级)			
2~3 级	9(40.9%)	14(58.3%)	0.226
0~1 级	13(59.1%)	11(45.9%)	0.253
mRS 评分(术后 3 个月)			
mRS 0~2 分(较好转归)	8(36.4%)	13(54.1%)	0.226
mRS 3~5 分(不良转归)	12(54.5%)	9(37.5%)	0.221
mRS 6 分(死亡)	2(9.1%)	2(8.3%)	0.927
症状性颅内出血	5(22.7%)	4(16.7%)	0.361

0.231 95%可信区间 0.066 ~ 0.810)。IA 组和 IV/IA 组溶栓后症状性颅内出血发生率分别为 22.7%(5/22)和 16.7%(4/24),但两组间差异无统计学意义($P = 0.361$)。术后 3 个月,IA 组和 IV/IA 组较好转归率为 36.4%(8/22)和 54.2%(13/24),两组间差异同样无统计学意义($P = 0.226$)。而术后 3 个月内 IA 组有 2 例患者死亡,死亡原因均为症状性颅内出血,IV/IA 组也有 2 例死亡,1 例死于颅内出血,1 例死于大面积脑梗死(图 1、2)。

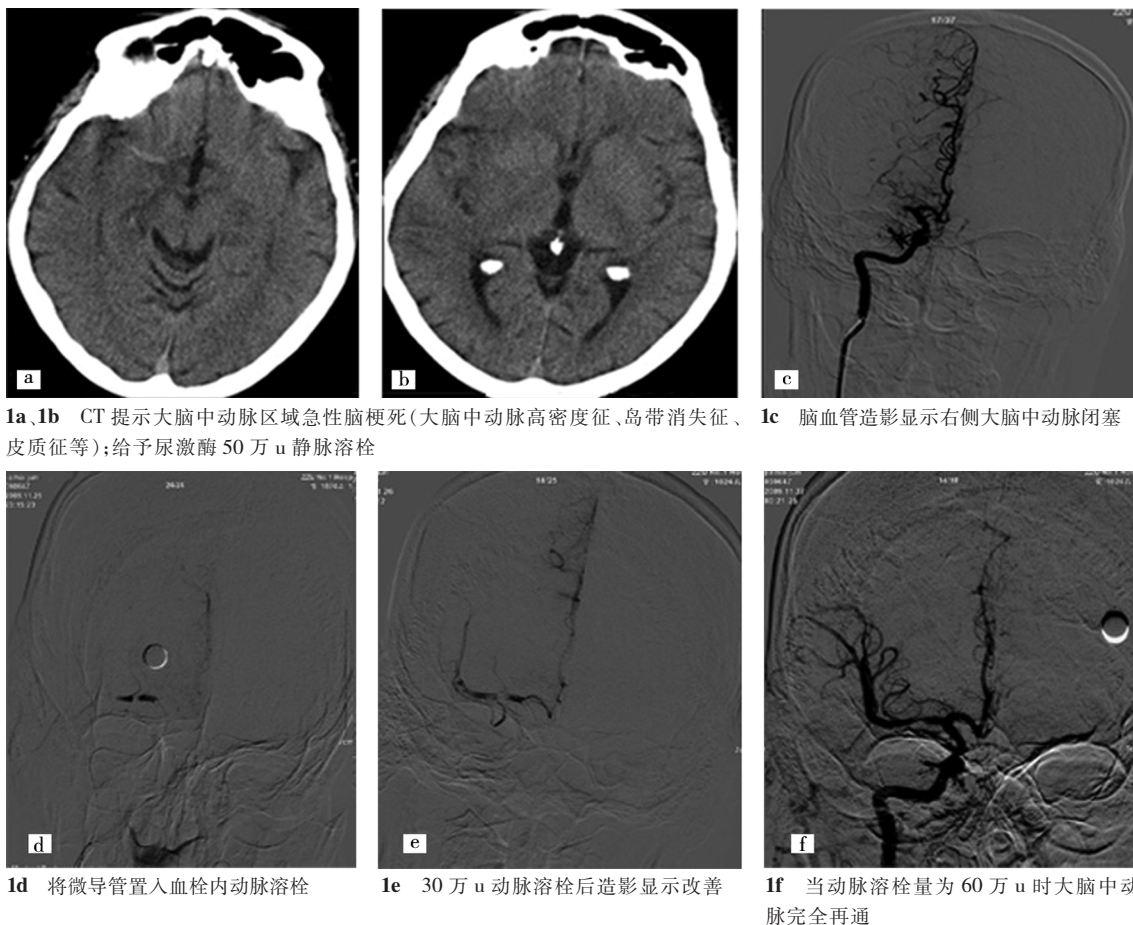


图 1 大脑中动脉区域急性梗死动静脉联合溶栓治疗前后

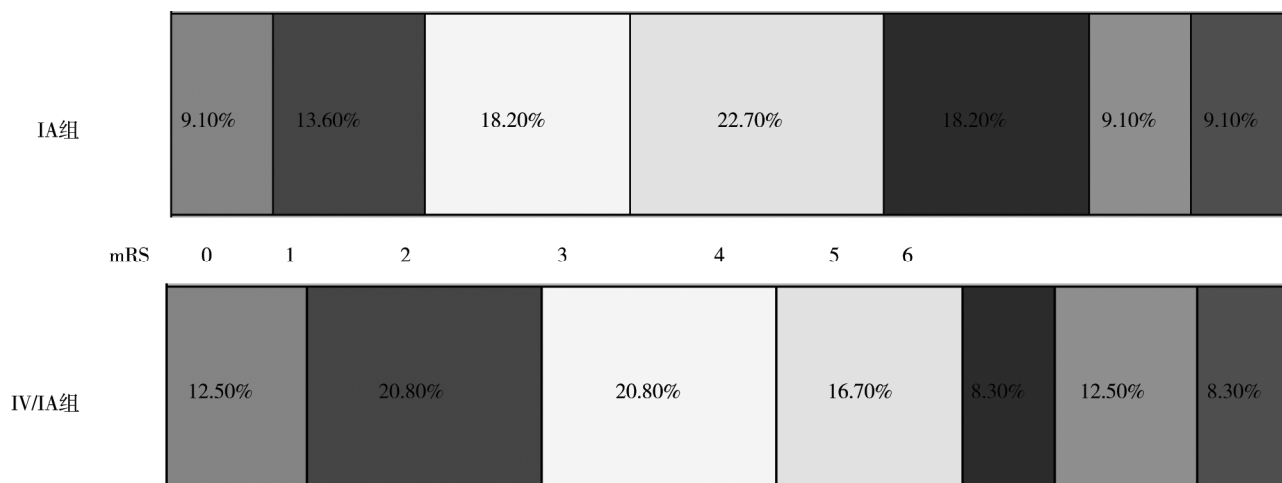


图2 IA组和IV/IA组溶栓术后3个月mRS评分分布图

3 讨论

缺血性脑卒中是严重威胁人类健康和生命的常见病和多发病,预后与治疗是否及时、正确的治疗密切相关。通过溶栓剂溶解血栓,再通闭塞的血管,重建血流,从而挽救缺血半暗带,是公认缺血性脑卒中急性期最有效的治疗方法。静脉溶栓操作简单,但时间窗较短;动脉溶栓有一定创伤性,操作复杂,但时间窗相对较长。本研究的动脉溶栓时间平均较静脉溶栓时间延长近 55 min,与国外报道结果类似^[4]。那么,这段时间是否可以充分利用呢,动静脉联合溶栓可将两者结合起来,充分发挥其优点,避免各自不足之处,理论上能获得较高的闭塞血管再通率和更好的治疗效果。

动脉溶栓可分为区域性和超选择性动脉溶栓。区域性动脉溶栓是将导管置于闭塞血管近端的动脉主干,如颈内动脉、椎动脉,通过导管注药溶栓,由于闭塞血管近端血流缓慢或接近停滞,因此能够抵达血栓处的药物浓度较低,适合于颅颈大血管的急性闭塞,但对于颈内动脉终末段、大脑中动脉、基底动脉及其分支血管的急性闭塞,溶栓效果较差^[9]。超选择性动脉溶栓则是将微导管头端置入血栓内或血栓近端,其优于区域性动脉溶栓之处主要为:①在溶栓之前可以先利用微导丝及微导管机械疏松、破碎血栓,从而有利于血栓的溶解;②溶栓靶点处溶栓药物浓度非常高,溶栓效果佳;③可能降低溶栓药物总量,从而减少全身出血风险。因此本研究所有动脉溶栓均采用超选择动脉溶栓。

1999 年 EMS 研究率先报道动静脉联合溶栓(静脉溶栓时间窗 3 h,动脉溶栓时间窗 6 h)治疗可使急性大脑中动脉闭塞的再通率达到 82%,远高于单纯动脉溶栓 50%的再通率,而前者出血风险后者

接近,病死率却是后者的 5 倍,但该文作者指出动静脉联合溶栓组的 5 例死亡患者中有 3 例死于其他疾患如肺癌等,而与脑卒中本身无关,作者认为联合溶栓的风险可能不高于单纯动脉溶栓^[6]。此后 Zaidat 等^[7]的研究结果支持这一观点。尽管 2008 年 ECASS III 研究证实静脉溶栓时间窗可以延长到 4.5 h,但即使欧美国家也只有 5%的患者有机会在此时间窗接受静脉溶栓治疗,在我国符合 4.5 h 静脉溶栓时间窗的缺血性脑卒中患者应该更少^[8],因此本研究将静脉时间窗延长至 6 h。中国“九五”公关的随机双盲多中心急性期缺血性脑卒中静脉尿激酶溶栓研究结果表明,在发病 6 h 内,采用尿激酶静脉溶栓是安全、有效的^[9]。本研究对具备适应证及排除禁忌证的 IV/IA 组患者给予小剂量尿激酶(50 万 u)静脉溶栓,与此同时以最快速度进行动脉溶栓准备,完成脑血管造影和开展动脉溶栓(尿激酶剂量为 50 万 ~ 100 万 u)。

研究结果显示在 6 h 内动静脉联合溶栓和单纯动脉溶栓均安全、有效,联合溶栓的症状性颅内出血率和病死率均低于动脉溶栓组,而再通率和良好转归率则高于动脉溶栓组。缺血性脑卒中的预后与闭塞血管的开通时间关系密切,溶栓治疗越早,再通率越高,预后越好。

与国外类似研究相比,本研究动静脉溶栓组入院时 NIHSS 评分为 16 分,高于 EMS 研究的 11 分,与 IMS 研究的 18 分接近;而发病至溶栓时间为 255 min (4.2 h) 明显较 EMS 和 IMS 溶栓时间延迟(分别为 2.6 h 和 2.3 h),但再通率、良好临床转归率、症状性颅内出血率和病死率等反映临床疗效和风险的指标优于或近似于 EMS 和 IMS 研究^[10]。并且联合溶栓组的症状性颅内出血率和病死率也低于

Zaidat 等^[7]报道的 rt-PA 动静脉联合溶栓结果(症状性颅内出血率和病死率均为 20%)。本研究与上述研究操作的明显不同之处在于我们在微导管到达血栓处后均进行微导丝和微导管反复疏松和破碎血栓,之后方开始动脉溶栓,从而提示闭塞血管血栓的机械处理对药物溶栓有较大的帮助作用。本研究与 EMS 和 IMS 研究一样,尽管 IV/IA 组的再通率和临床较高转归率明显高于 IA 组,但两组间差异均无统计学意义,我们认为这与以上 3 项研究样本量偏小有关,但至少可以认为动静脉联合溶栓的安全性至少不低于单纯动脉溶栓,但仍有必要进行多中心大样本、双盲、对照研究加以证实。

相对于单纯动脉溶栓,动静脉联合溶栓的优势可能在于提前溶栓时间,通过静脉溶栓使得血栓体积缩小,从而有利于动脉溶栓。因此,建议基层医院临床医师对于符合溶栓适应证患者,可以在静脉溶栓的同时立即转送至有神经介入治疗条件的医院进行动脉溶栓,以最大程度开通闭塞血管,挽救缺血半暗带,改善临床预后。临床工作中的一个常见疑惑是如果静脉给予足量的溶栓药,效果不佳,而此时尚在动脉溶栓时间窗以内,是否可以进行动脉溶栓(接近于动静脉联合溶栓),Shaltoni 等^[11]对足量 rt-PA(0.9 mg/kg)静脉溶栓但未及时开通的缺血性脑卒中患者(经颅多普勒检测静脉溶栓 1 h 后闭塞血管仍未开通,而发病尚在 6 h 以内)给予动脉溶栓(溶栓药物最大剂量:尿激酶 75 万 u,rt-PA 24 mg,瑞替普酶 6 u),动脉溶栓后再通率为 72.5%,症状性脑出血发生率为 5.8%,病死率为 4.4%,显示对于足量静脉溶栓的患者,如果即刻效果不佳,仍然可以考虑联合动脉溶栓。

总之,本研究结果支持动静脉联合溶栓在急性期缺血性脑卒中的应用,该方法技术上可行,安全有效。相对于单纯动脉溶栓,具有广泛的应用前景。

[参考文献]

- [1] The National Institute of Neurological Disorders, Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333: 1581 - 1587.
- [2] Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, et al. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study[J]. Stroke, 2006, 37: 1805 - 1809.
- [3] Köhrmann M, Schellinger PD. Symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 23: 83-84.
- [4] Keris V, Rudnicka S, Vorona V, et al. Combined intraarterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. AJNR, 2001, 22: 352 - 358.
- [5] Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, et al. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery [J]. Stroke, 1988, 19: 802 - 812.
- [6] Lewandowski C, Frankel M, Tomsick T, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: emergency management of stroke (EMS) bridging trial. [J]. Stroke, 1999, 30: 2598 - 2605.
- [7] Zaidat O, Suarez J, Santillan C, et al. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion [J]. Stroke, 2002, 33: 1821 - 1826.
- [8] 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: 1317 - 1329.
- [9] 国家“九五”攻关课题协作组.急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35: 210 - 213.
- [10] The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the interventional management of stroke study[J]. Stroke, 2004, 35: 904 - 911.
- [11] Shaltoni H, Albright K, Gonzales N, et al. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? [J]. Stroke, 2007, 38: 80 - 84.

(收稿日期:2011-02-24)

·书 讯·

《介入放射学——临床与并发症》出版

《介入放射学——临床与并发症》一书已由人民卫生出版社出版。该书由李麟荪与滕皋军主编,刘玉清院士为之题词,认为这对推动我国介入放射学的发展将会起到积极作用。全书 1343 千字,一百余典型病例,100 余位介入放射学者参与。国内尚属首次出版。

根据主编建议,本书敬献给我国介入放射学事业的主要开拓者林贵与刘子江两位教授(稿费捐赠给林贵与刘子江基金会[筹])。