

88 例缺血性脑卒中患者动脉溶栓治疗 回顾性研究

王 鹏, 吉训明, 罗玉敏, 宣 芸, 李 克, 李大磊, 凌 锋

【摘要】 目的 总结动脉溶栓治疗的影响因素,为动脉内溶栓治疗的合理应用提供理论依据。**方法** 通过回顾我中心 88 例急性缺血性脑卒中动脉内溶栓治疗住院病例,采集患者病史、起病过程的特点、发病与动脉溶栓的间隔时间、有无出血、是否死亡以及治疗之后(包括治疗后即刻、治疗后 24 h)患者主要神经功能的变化过程,我们所选用的神经功能包括肌力、眼震及意识水平。脑血管造影回顾则采集动脉溶栓前后 DSA 血管形态的异常发现及变化,以及尿激酶用量。此后对上述指标进行整理,统计学处理。**结果** 本组患者,平均溶栓时间为 $5.8(5.8 \pm 3.3)$ h; DSA 资料丢失 20 例,造影阴性率为 14.7%,血管再通率(部分及完全再通)为 36.2%,溶栓后早期(< 24 h)症状加重 24 例(27.3%)。起病后 6 h 内接受动脉内溶栓的急性缺血性脑卒中患者在治疗后 24 h 内加重率为 31.7%,与 6 h 以上接受治疗者相比(18.5%)有明显差异($P = 0.01$);而与年龄、起病特点、溶栓后神经功能评分及血管造影结果及血管再通率间均无统计学差异。**结论** 在不分辨前后循环所有患者群体内,急性脑缺血性脑卒中的动脉溶栓时间窗可以延长至 6 h,却面临更高的早期加重率。所以对于早期加重的原因揭示及有效处理,可以改善动脉溶栓的治疗效果。

【关键词】 动脉溶栓;急性缺血性脑卒中;回顾性研究

中图分类号:R743.4 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-05-0299-04

Retrospective analysis of intraarterial thrombolysis in 88 patients with acute ischemic stroke WANG Peng, JI Xun-ming, LUO Yu-min, XUAN Yun, LI Ke, LI Da-lei, LING Feng. Department of Interventional Radiology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective Intra arterial thrombolysis is thought to be the most effective therapy of acute ischemic stroke, a high rate of deterioration occurred after the treatment. To find the cause is the chief aim. **Methods** We reviewed all cases of acute ischemic stroke treated by intraarterial thrombolysis, including 88 patients with collection of the basic characteristics, such as age, gender, cause, the onset, the time interval between the onset and the beginning of thrombolysis, the bleeding rate and the mortality. We adopted a convenient stroke scale (consciousness, movement function, dystagmus etc). For summarizing the functions of patients and then followed by reviewing the DSAs of these patients. Finally, all items above were analyzed statistically. **Results** Eighty eight patients with mean age of $59(59 \pm 11)$ years old, 63 males and 25 females were reviewed. The mean time from the onset of stroke to the beginning of thrombolysis was 5.8 hours (5.8 ± 3.3). We used an unique stroke scale to evaluate the neural function outcoming with 27.3% neural function worser in 24 hours after thrombolysis. The recanalization rate was 36.2% and the time delay of intraarterial thrombolysis was related to the change of neural function 24 hours after the therapy. We also tested the relations among age, neural function after thrombolysis, the character of the onset of the disease, results of DSA before thrombolysis and the recanalization ratio, but no positive results were found. **Conclusion** Intraarterial thrombolysis is thought to have a longer treating window, therefore patients treated 6 hours after the onset of stroke would have about one third with neural function improved dramatically. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 299-302)

【Key words】 Stroke; ischemic; Intraarterial thrombolysis; Respective analysis

脑血管病是严重威胁人类健康的疾病之一。其中缺血性脑血管病占 80% 左右,溶栓治疗被认为是惟一有效的治疗方法,静脉内溶栓已经过详细的临床研究。动脉内溶栓则是将血管内治疗技术与溶栓药物治疗相结合的方法,理论上,动脉内溶栓可以在血栓局部形成更高的药物浓度,更有效的溶解血栓,并可减少溶栓药物的用量及由此所带来的不良反应。到目前为止,许多病例系列都显示动脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的有效性,但这些结论都是以远期神经功能改善为观察终点,而我们则关注该疗法早期的神经功能改变并试图寻找其原因以利治疗。

1 材料及方法

1.1 一般资料

病例来源于我脑血管病中心 2002 年 8 月至 2005 年 6 月住院经动脉溶栓的缺血性脑血管病患者 88 例,平均年龄 59 岁;其中男 63 例,女 25 例。入院后首先经病史询问明确脑梗死诊断^[1],均行 CT 扫描以排除脑出血及蛛网膜下腔出血,血常规及凝血功能化验、血生化检查均无动脉造影检查禁忌证。

1.2 方法

动脉内溶栓治疗患者选用局部麻醉方式,其中对于半球大面积梗死或椎基底动脉系统梗死而意识不清患者术中出现躁动者改用全麻方式或提前结束手术。经股动脉插管行全脑血管造影,如发现与症状相符合的闭塞血管则将微导管留置于闭塞部位近端的血管内灌注尿激酶。DSA 结果则分为可以见到确切的血管闭塞、与症状相关血管狭窄及未见到血管闭塞 3 种情形。而对于 DSA 未见到血管闭塞患者则按照临床表现进行血管定位并行溶栓治疗。动脉溶栓的药物均为尿激酶,药物用量则依不同患者的情形单独确定,治疗终点则以闭塞血管再通、部分再通或者达到最大用量(120 万 u),如果血管未再通则按照患者病史所提示的出血风险决定用量。所有动脉溶栓治疗后患者均接受抗血小板、抗凝及扩充血容量等治疗。术后发生脑出血的患者经 CT 确定后按需要行开颅清除血肿治疗。

按患者起病形式分为 3 种类型:①起病即达高峰(突发型);②起病后呈现逐渐加重过程(进展型);③起病后症状波动或呈 TIA 形式(波动型)。计算溶栓治疗时间窗时,前 2 型均以出现症状时间为计算起点,后者则以溶栓治疗前最后一次症状加重

的时间算起(表 1)。

表 1 急性神经功能评分表

意识	
清楚,可正确回答问题	0
嗜睡,但仍可正确回答问题	1
浅昏迷,不能形成有目的的交流	2
深昏迷,对疼痛刺激反应差	3
肢体运动	
无肌力障碍	0
肌力Ⅳ级	1
肌力Ⅲ级	2
肌力Ⅱ级	3
肌力Ⅰ级	4
肌力0级	5
无有目的的运动及遵嘱动作	6
眼球震颤	
不存在	0
存在	1
死亡	28

本病历回顾关注患者经溶栓治疗后神经功能的演变过程,而非溶栓治疗前后神经功能的变化。而且病例包括累及前后循环的患者,所以选用意识、肌力和眼震颤 3 个指标,这些指标随脑血流供应状况的变化而发生变化的速度快,从而更灵敏,而且这也是中国医师面对繁重临床工作时最能注意到的体征,所以更容易采集到,更适用于回顾性研究。对于这 3 项指标我们设计评分标准。溶栓完毕后能采集到的第 1 次神经系统检查记录为基准,如果上述指标变化(上升或下降)分别定义为好转或加重。在所有病例中有 1 例患者例外,该患者以语言不清起病且不伴有其他不适,对其神经功能变化则以语言清晰度的变化为标准。

1.3 病例资料

采用 SPSS 12.0 软件进行分析,对于患者的人口学特征、起病特点、溶栓后神经功能演化特点分别进行统计描述,并对于不同起病特点患者治疗后神经功能演化的特点之间、不同的起病特点与动脉造影发现之间以及不同的动脉造影发现与治疗后的神经功能演化特点之间的关系进行卡方分析, $P < 0.05$ 为显著性差异。

2 结果

2.1 本组病例共 88 例,平均年龄 59 岁(33 ~ 79 岁);其中男 63 例,占 71.6%。既往心房纤维颤动病史者 6 例(6.8%),高血压者 46 例(52.3%),糖尿病史者 15 例(17.0%)。平均溶栓时间为(5.8 ± 3.3) h。溶栓后即刻急性神经功能评分平均为 7.07 分,出院时

的平均急性神经功能评分为 7.82 分。溶栓后早期 (24 h 内) 神经功能恶化者占 27.3%。在 68 例脑血管造影资料完整者, 造影阴性率为 14.7%, 血管再通率 (部分及完全再通) 为 36.2%。

2.2 溶栓后 24 h 神经功能变化及其原因 (表 2)

2.2.1 与年龄的关系 将患者按年龄分为 < 50 岁和 > 50 岁两组, 经卡方分析两组之间 24 h 内神经功能加重率无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.2.2 与起病特点的关系 按临床观察, 将急性缺血性脑卒中的起病特点分为 3 种类型: 突发型、进展型和波动型, 检验不同类型经溶栓治疗后的病情变化, 但未发现显著性差异。

2.2.3 与溶栓后神经功能评分的关系 为评价溶栓治疗后不同的神经功能评分对其后病情变化的影响, 我们把患者分为 < 15 分、> 15 分, 但经检验未发现 24 h 神经功能变化的显著差异。

2.2.4 溶栓时间的关系 在急性缺血性脑卒中的治疗中, 时间窗是最受关注的因素。我们首先按 < 3 h、3 ~ 6 h、> 6 h 分组, 分析各组之间溶栓后 24 h 的神经功能变化; 经统计检验可以得出, < 3 h 及 3 ~ 6 h 两组的溶栓后 24 h 内神经功能变化无显著差异, 但两组与 > 6 h 组之间均存在显著差异 (数据未

表 2 急性缺血性脑卒中动脉内溶栓治疗后 24 h 内再加重率及相关因素

因素	总病例数	24 h 加重例数	24 h 加重比率	P 值
年龄				
< 50 岁	23@	6	26.0%	0.053
> 50 岁	64	18	28.1%	
溶栓时间窗				
< 6 h	60@	19	31.7%	0.01
> 6 h	27	5	18.5%	
起病特点				
波动及进展型*	39@	13	33.3%	0.543
突发型	48	11	23.0%	
溶栓后神经功能				
< 15 分	48@	11	22.9%	0.339
> 15 分	38	13	34.2%	
造影表现				
阴性或狭窄	23	7	30.4%	0.582
闭塞	45	10	22.2%	
再通程度				
阴性或狭窄	37	9	24.3%	0.481
部分或完全再通	31	8	25.8%	
溶栓时间窗				
< 6 h	43	12	28.0%	0.026
> 6 h	25	5	20.0%	

* 该处因卡方统计时, 33.3% 预计值小于 5, 故将波动型起病和进展型起病相合并; @ 因部分患者的资料丢失, 所以纳入统计的例数小于本组所有病例数; 对造影资料完整的 38 例患者, 对时间窗按 6 h 分组亦有统计学差异

列出)。又分 < 6 h 和 > 6 h 两组, 而且卡方检验显示两组的 24 h 内神经功能变化之间差异有统计学意义 ($P = 0.01$)。

2.2.5 与血管造影结果及再通率之间的关系 由于资料丢失, 本组共有 20 例溶栓前造影结果丢失, 剩余 68 例结果显示, 造影阴性率为 14.1%, 再通率 (部分及完全再通) 为 36.2%。统计分析显示溶栓之后 24 h 内病情变化与溶栓前的造影表现及溶栓后血流再通之间均无统计学差异。

3 讨论

溶栓治疗急性缺血性脑卒中可再通闭塞的血管, 重建血流, 从而挽救缺血半暗带, 被认为是最有效的脑卒中治疗方法。上世纪 90 年代, 大规模临床试验证明了脑卒中起病 3 h 内静脉应用溶栓药物 (rt-PA)^[3] 是有效的。然而动脉内溶栓治疗由于设备及人员的限制, 仅在少数医学中心开展。到目前为止, 动脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中仅有一项随机对照临床试验 (PROACT)^[4,5], 其结果也显示了该法有效。许多病例系列的结果也提示了鼓舞人心的结果。在 Lisboa 等^[2] 综述中, 回顾 27 组病例系列的结果后认为动脉溶栓的血管再通率为 72.2%, 有效率为 41.5%。但上述试验及临床结果均以远期神经功能改善作为观察终点。

在临床工作中注意到动脉溶栓治疗后早期存在神经功能急剧恶化的情况。经上述分析, 早期加重率为 27.3%。以治疗后 24 h 内神经功能好转为早期治疗有效标准, 则有效率仅 18.4%。Saurez 等^[6] 报道将入院到发病 24 h NIHSS 提高 4 分作为早期有效标准, 动脉内溶栓治疗之后的早期有效率为 43%。

对于早期加重患者, 我们均按急性血栓形成处理, 包括急查凝血功能、应用东菱克栓酶以及加大抗血小板形成药物用量等治疗措施。我们发现小于 6 h 的早期溶栓伴有更高的早期加重率, 与 6 h 后溶栓组比较, 具有统计学差异。所以据此推测, 早期加重主要原因在于神经细胞缺血程度与时间, 而并非血栓再形成。

我们的分析包括了起病特点、溶栓后神经功能评分以及造影结果与早期病情加重的关系, 均无阳性发现。所以对于早期病情加重的原因尚需深入探讨。再灌注损伤是缺血性疾病的一个重要的疗效决定因素, 但对于其在急性缺血性脑卒中所起的作用则缺乏文献报道。其中重要原因在于急性缺血性脑

卒中再通疗法创用的时间尚短。Alexandrov 等^[7]报道静脉溶栓治疗脑卒中时成功重建血流的患者中仍然有高达 37% 未表现出神经功能变化, 甚至加重。其分析中未发现该现象与溶栓时间窗的关系。这与我们的发现不一致。

本研究所发现的急性缺血性脑卒中起病 6 h 以内接受动脉溶栓后出现的早期加重率, 提示在不分辨前后循环的患者, 6 h 应当是可以接受的治疗时间窗, 在这个时间之内治疗可有更多的神经组织能被挽救。这与当前所认为的 3 h 时间窗更长, 但真正改善急诊治疗效果, 应当深入研究早期再加重的原因。

我们的研究类似于动脉溶栓的社区应用, 我们选择患者的标准相对宽松, 所以再通率只有 36.2%, 治疗作用不如文献报道。Lindsberg 等^[8]指出, 社区应用静脉溶栓时, 其总体效果接近于临床随机对照试验中的对照组。所以我们的结果并不能认为动脉溶栓治疗无效。

本研究属于回顾性研究, 所以受既往病例的影响而存在一定的局限; 同时我们在回顾 DSA 结果时未采用盲法, 且有资料丢失。但我们仍采集到 77% 病例的 DSA 资料, 所以仍有统计学意义。虽然有上述限制, 我们的发现仍揭示了一个很有意义的发现, 即在不分辨前后循环的患者, 急性脑缺血性脑卒中的动脉溶栓时间窗可以延长至 6 h, 却面临更高的早期加重率。所以对于早期加重的原因揭示及

有效处理, 可以改善动脉溶栓的治疗效果。

[参考文献]

- [1] Adams JH, TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial [J]. Stroke, 1993, 24, 35 - 41.
- [2] Lisboa RC. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke [J]. Stroke, 2002, 33: 2866 - 2871.
- [3] NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 1995, 333: 1581 - 1587.
- [4] Del Zepo GJ. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke: PROACT investigators: Prolyse in acute cerebral thromboembolism [J]. Stroke, 1998, 29: 4 - 11.
- [5] Furlan A. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II Study: a randomized controlled trial: Prolyse in acute cerebral thromboembolism [J]. JAMA, 1999, 282: 2003 - 2011.
- [6] Saurez JI. Predictors of clinical improvement, angiographic recanalization, and intracranial hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. Stroke, 1999, 30: 2094 - 2100.
- [7] Alexandrov AV. Ischemic stunning of the brain: Early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2004, 35: 449 - 452.
- [8] Lindsberg PJ. Thrombolysis for acute stroke [J]. Curr opin neurol, 2003, 16: 73 - 80.

(收稿日期: 2007-03-05)