

·神经介入 Neurointervention·

rt-PA 动脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效观察

张 冰, 郑少俊, 方 淳, 李明华

【摘要】 目的 分析动脉溶栓治疗急性脑梗死的安全性及疗效。**方法** 对 21 例颈内动脉系统梗死患者(颈内动脉 3 例,大脑中动脉 12 例,大脑前动脉 5 例,豆纹动脉 1 例)进行 rt-PA 动脉溶栓治疗。治疗时间在发病后 2 ~ 6 h,观察术中血管再通及术后即刻、24 h 后分别行头颅 CT 或 MRI 扫描以明确有无颅内出血。术前及术后 30 d 采用中国脑卒中神经功能缺损程度量表(chinese stroke scale)进行评估。**结果** 21 例患者动脉溶栓治疗中技术成功率 100%。其中血管再通 TMI 分级 2 ~ 3 级 16 例,TMI 分级 0 ~ 1 级 5 例。症状性脑出血 3 例,其中 2 例死亡。17 例术后 30 d 神经功能缺损评分减少 > 50%, 2 例 < 50%,死亡 2 例。TMI 分级 2 ~ 3 级的血管再通患者生活状态明显优于 TMI 分级 0 ~ 1 级血管再通患者。**结论** 急性脑梗死 6 h 内动脉溶栓治疗比较合适,但也有并发脑出血的严重后果,开始溶栓时间越早越好。

【关键词】 脑梗死;动脉溶栓;重组组织型纤溶酶原激活剂

中图分类号:R743.4 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-09-0580-04

Inter-arterial thrombolysis using rt-PA for acute cerebral ischemic stroke ZHANG Bing, ZHENG Shao-jun, FANG Chun, LI Ming-hua. Huzhou Central Hospital, Huzhou Teachers College, Zhejiang 313000, China

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of intra-arterial thrombolysis in patients with acute cerebral ischemic stroke. **Methods** Twenty-one patients with acute internal carotid circulation infraction (internal carotid 3, MCA 12, ACA 5, lenticulostriate in 1) were treated with intra-arterial thrombolysis of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) which was performed within 2 - 6 hours of symptom onset. Recanalization was observed during the operation. Intracerebral hemorrhage (ICH) was monitored immediately and 24 h after the treatment by CT or MRI scanning. Chinese stroke scale was used to evaluate the recovery of neurological functions pre-operatively and 30 d after the treatment. **Results** All the 21 patients were 100% success in receiving intra-arterial thrombolysis technique and revealed 16 having the degree of recanalization of 2 to 3 grade as regards to TMI, 16 patients' degree of recanalization reached 2 to 3 grade according to TMI; 5 patients showed 1 to 2 grade. Symptomatic ICH was observed in 3 patients, with two dead. Arterial dissection was found in one patient. Thirty days after the operation, 17 patients' cerebral function reduced over 50 percent; 2 less than 50 percent; and 2 died. The patients achieved 2 to 3 grade of recanalization were obviously getting better than those achieving 0 to 1 grade. **Conclusions** It is adapt to have intra-arterial thrombolysis with six hours from onset; but still have the danger of severe ICH. The treatment should be started as early as possible. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 580-583)

【Key words】 Cerebral ischemic stroke; Intra-arterial thrombolysis; Recombinant tissue plasminogen activator

急性脑梗死死亡率高、致残率高及复发率高^[1,2],给社会和家庭带来沉重的经济负担。随着对该病理生理认识加深以及介入技术的发展,动脉溶栓治疗急性脑梗死成为可行的治疗方法之一,其优点是

在病变区保持溶栓药物的高浓度,可使闭塞血管再通率明显升高,有效的缓解症状,降低了病死率及致残率^[3-5]。我们在 2004 年 5 月至 2006 年 4 月对 21 例颈内动脉系统急性脑梗死(发病后 2 ~ 6 h)患者施行了动脉溶栓治疗,取得了较好的临床效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

作者单位:313000 浙江省湖州市中心医院湖州师范学院附属湖州中心医院(张 冰、郑少俊);上海交通大学附属第六人民医院放射科(方 淳、李明华)

通讯作者:张 冰

21 例急性脑梗死患者,其中男 15 例;女 6 例。年龄 42 ~ 76 岁,平均(65 ± 10)岁。所有患者术前 CT 扫描未显示低密度,DWI 显示高信号,并与临床体征相符。治疗时间在发病后 2 ~ 6 h。治疗前均签署知情同意书。溶栓药物均采用 rt-PA。

1.2 方法

全部手术均在局麻下进行。在 DSA 监视下,采用 Seldinger 技术,置 6 F 导管鞘,全身肝素化,置 4 F 造影导管行弓上造影及选择性全脑血管造影。所有病例 DSA 均显示局部血管堵塞,其中颈内动脉 3 例、大脑中动脉 12 例、大脑前动脉 5 例、豆纹动脉 1 例。明确阻塞血管部位后,将 5 F 导引导管置入病变侧颈内动脉,再经导引导管置入微导管到达血栓近端,尽可能到血栓内部;豆纹动脉阻塞者,置微导管到大脑中动脉开口处行区域灌注,先团注 rt-PA 5 mg,以后每分钟推注 rt-PA 1 mg,期间辅以旋转、抽拉微导丝和微导管行机械溶栓,每 15 min 重复一次造影,明确血管再通情况。直到达到再通或溶栓时间超过 2 h 则停止溶栓治疗。每例所用 rt-PA 量为 8 ~ 30 mg,平均 21.6 mg。治疗结束后不中和肝素,保留动脉鞘,6 h 后拔除动脉鞘。术后即刻及 24 h 后均复查头颅 CT。确认无颅内出血患者皮下注射低分子肝素(0.01 ml/kg)2 次/d,连续 10 d。

1.3 疗效评价

1.3.1 临床疗效评价 分别在术前、术后即刻及术后 30 d 采用中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表进行评估。术后神经功能缺损评分减少 > 50% 定为疗效好; < 50% 的为疗效差。

1.3.2 血管再通程度评价 对照分析术前、术后的血管造影,血管再通程度根据 TIMI 分类。分为 0 级:无灌注,未再通;1 级:极少灌注通过;2 级:部分灌注;3 级:完全灌注。TIMI 2 级或 2 级以上的被认为血管再通好;而 0 ~ 1 级为血管再通差。

1.4 统计学处理

所得数据采用计数资料的 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 技术成功率

21 例颈内动脉系统脑梗死患者接受动脉溶栓治疗,微导管均到位满意,技术成功率 100%。

2.2 血管再通率

溶栓术后即刻血管造影显示颈内动脉主干阻塞 3 例患者中有 2 例、大脑中动脉阻塞 12 例中有 9

例、大脑前动脉阻塞 5 例均血管再通好;1 例豆纹动脉阻塞的血管再通差。

2.3 溶栓效果

30 d 后预后好的患者共有 17 例,差者 4 例(其中 2 例死亡)。该 17 例中血管再通好的有 15 例预后佳,血管再通差的有 2 例。统计分析表明血管再通程度与预后明显相关。

2.4 术后出血并发症

9 例术后即刻头颅 CT 检查结果示缺血区或蛛网膜下腔有高密度影,9 例中 3 例表现为症状性脑出血,均为大脑中动脉阻塞患者且溶栓开始时间在 3 h 后,其中 2 例死亡。另外 6 例 24 h 后复查 CT 显示高密度影消失,1 例伴发颈内动脉夹层瘤,后予以支架成形。

2.5 血管再通程度与临床疗效

血管再通与预后关系见表 1。

表 1 TIMI 分级与预后的关系

血管再通	临 床 疗 效			
	好		差	
	例数	率(%)	例数	率(%)
TIMI2 ~ 3级	15	71.4	1	4.7
TIMI0 ~ 1级	2	9.5	3	14.4
合计	17	80.9	4	19.1

两组比较 $P < 0.05$

3 讨论

3.1 缺血性脑卒中后阻塞血管再通的重要性

脑动脉闭塞后其供血中心部分缺血严重,梗死将在 60 min 内形成,而周边部分通过侧支循环得到一定的血供,虽然其生理活动消失,但尚能维持自身的离子平衡,一旦血供改善可恢复正常,这就是 Astrup 提出的缺血半暗带。半暗带能存在一定时间,这为临床脑梗死的治疗提供了一个时间窗。脑缺血后阻塞血管的再通,脑组织血流灌注恢复,一直是神经病学医师对治疗缺血性脑卒中所追求的目标。虽然在急性脑梗死中可发生一定比率阻塞血管的自发性再通,但大多数自发性再通发生太迟以至对预后不能产生有益影响。因此,在发病早期给予药物干预,赶在缺血脑组织损伤可逆期予以阻塞血管的再通,恢复灌注将给整个治疗带来绝对的意义。PROACT (the Prolise in Acute Cerebral Thromboembolism) 中治疗组溶栓后 2 h 有 58% 的患者再通,安慰剂组患者应用选择性微导管在闭塞血管处滴注生理盐水仅 14% 的患者再通^[6]。文献报道用 rt-PA 静脉溶栓对脑动脉闭塞 30% ~ 40% 再通率,而近年来

研究显示局部动脉内溶栓的再通率为 64%(40% ~ 100%)^[7-9], 动脉溶栓再通率差异较大的原因可能与入选患者基本情况、闭塞部位、溶栓抗凝药物种类及剂量、治疗时间不同有关, 但可以显示脑动脉闭塞血管再通关键在于局部干预治疗。

3.2 急性脑梗死动脉内溶栓的优点

局部动脉内溶栓能将高浓度的药物直接注入血栓, 在再通闭塞血管方面可能较静脉溶栓更有效, 因为静脉溶栓中溶栓药物很少到达血流缓慢的靶血管, 影响治疗效果。另外, 还可有效的控制溶栓药物剂量, 因为在溶栓过程中随时造影观察, 并根据情况调整导管位置和溶栓药物剂量, 使其一直保持位于病变血管血栓近端或血栓内, 保证局部药物的高浓度, 一旦血管再通即停止用药, 避免盲目过度灌注溶栓药物。本组病例所用 rt-PA 的平均剂量为 21.6 mg, 明显低于静脉溶栓的标准剂量(0.9 mg/kg)^[10], 从而减少了药物不良反应的发生。

动脉内局部药物灌注与机械疏通相结合, 不仅加快血管再通, 提高再通率, 明显改善神经功能, 且可减少动脉溶栓药物的剂量。因为机械疏通后可更有利于药物与血栓充分接触, 微导丝、微导管与血栓的接触可以作为一种机械作用, 疏通血栓, 使药物与血栓的接触面增加, 另外, 机械疏通作用可以加快建立闭塞段的前向血流, 有利于血管的快速再通^[11]。这使脑缺血时间缩短, 闭塞区域残留脑血流将大于神经细胞及血管内皮细胞生存所需水平, 明显改善患者预后, 这在动静脉溶栓中都已得到证实。本组患者经动脉灌注和机械疏通相结合溶栓后, DSA 所示闭塞血管均有效快速再通, 其血管再通好的即达到 16/21(76.2%), 也证实了这一点。美国心脏学会认为局部动脉内溶栓是可以接受的治疗措施, 目前已有许多脑卒中诊治中心为起病 6 h 内的急性缺血性脑卒中患者进行动脉溶栓。

动脉溶栓治疗急性脑梗死可以明显改善患者的功能预后。第一个随机双盲多中心安慰剂对照动脉溶栓试验是 PROACT 试验^[6], 在症状发作 6 h 内给予 rpro-UK 显著提高了大脑中动脉急性闭塞的再通率。PROACT 试验中患者平均年龄 67 岁, 溶栓前 NIHSS 平均 17, 治疗后 90 d 好结果(MRS0-1)治疗组为 31%, 安慰剂组为 21%。病死率在治疗组为 27%, 安慰剂组为 43%。动脉溶栓后 1 ~ 3 个月时患者的独立生活能力为评价疗效的主要指标。本组病例采用中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表进行评价, 预后好的有 17/21(89.5%)。本组的数

据与 PROACT 的差异主要系 PROACT 治疗组患者年龄稍大、病情较重、均为大脑中动脉闭塞, 另与两组采用的评判标准不一有关。虽不可进行直接比较, 但粗略对照看结果还是令人满意的。另患者的功能预后与血管再通程度相关, 动脉溶栓与静脉溶栓相比有更高的血管再通率, 因此可推断动脉溶栓较静脉溶栓能更好地改善患者的功能预后。

3.3 急性脑梗死动脉内溶栓的时间窗限制

总体而言, 目前比较认同的介入溶栓治疗时间窗, 前循环梗死为 6 ~ 8 h; 后循环梗死由于其预后差、病死率极高; 脑干对缺血再灌注损伤的耐受性强, 可放宽至 12 h, 甚至 24 ~ 36 h^[2, 12]。然而由于个体差异, 脑缺血强度、侧支循环建立的快慢、多少各不相同, 治疗的时间窗也不可能完全一样。有条件的单位可借助 MRI 或 SPECT 检查, 以了解血流动力学改变来决定是否可以溶栓治疗。颈内动脉系统急性脑梗死, 当患者出现严重的神经功能障碍, CT 出现大脑中动脉高密度征(M1 血管闭塞的标志), 或早期皮质、灰白质界限消失和脑沟变浅; MRA 或 DSA 显示颈内动脉及其主要分支或大脑中动脉 M1 段闭塞, 预后往往极差, 溶栓时机应尽可能掌握在 6 h 内, 能在 3 h 内则更好。文献报道在起病后的 6 h 内进行动脉溶栓, ICH 的发生率为 10.9% ~ 32%; 而在 6 ~ 8 h 进行溶栓 ICH 的发生率可达 53%^[13, 14]。本组病例中发生的 3 例脑出血溶栓时间均在 3 h 后也支持以上观点。

3.4 动脉溶栓的主要并发症

动脉溶栓和静脉溶栓相同, 其主要并发症为症状性 ICH, 文献报道 ICH 发生率为 10.9% ~ 32%; 发生 ICH 者病死率为 83% ~ 86%^[13, 14], 本组 ICH 发生率为 3/21(14.3%)。与目前报道的动脉和静脉溶栓治疗的出血率无显著差异。分析本组 ICH 病例, 我们发现在临床病情明显改善后不能力求影像学上的完美, 为单纯提高血管再通程度而过度溶栓, 从而导致医源性脑出血的发生。因此在溶栓过程中要对影像和临床的综合分析并做出正确的判断。本组患者中共有 9 例术后即刻头颅 CT 检查结果显示缺血区或蛛网膜下腔有高密度影, 而真正是症状性脑出血的只有 3 例, 6 例系脑染色。因而作好脑染色和出血的鉴别关系到术后的治疗, 查看文献结合我们的经验鉴别要点主要如下: ①脑染色仅见于皮层灰质或(和)深部核团, 脑白质无染色。②无水肿带, 无占位效应。③消散速度快, 24 h 后复查头颅 CT 高密度影多消失。④临床症状不加重^[15]。此外严重的并

发症为动脉夹层瘤。对这类病例操作一定要十分谨慎、格外小心,避免与血管粗暴接触,必要时可考虑支架成形。

总之,本组病例治疗观察证实了动脉溶栓治疗急性脑梗死的肯定疗效。因此,我们认为急性脑梗死 rt-PA 在治疗时间窗内动脉溶栓治疗有效并相对安全,局部接触性溶栓与机械疏通相结合可有效提高血管再通率,大大提高疗效;并减少溶栓药物剂量,从而也减少了药物不良反应的发生。熟练操作及准确的病情判断成为治疗成功的关键。

[参 考 文 献]

- [1] 李明华,主编.神经介入影像学[M].上海:上海科学技术文献出版社,2000,149-156.
- [2] 刘新峰,主编.脑血管介入治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2006,4-5.
- [3] 方 淳,李明华,赵俊功,等.动静脉结合 rt-PA 溶栓治疗早期脑梗死[J].介入放射学杂志,2005,10:452-456.
- [4] Jose I, Dsana O, Jffrey L, et al. Endovascular Administration after intravenous infusion of thrombolysis agents for the treatment of patients with acute ischemic strokes[J]. Neurosurgery, 2002, 50: 251-259.
- [5] Ringer AJ, Tomsick TA. Develepment in endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. Neurol Res, 2002, 1291-1299.
- [6] Gregory J, Randall TH, Anthony JF, et al. Proct; A Phase II Randomized Trial of recombinant pro-Urokinade by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke [J]. Stroke, 1998, 29: 4-11.
- [7] Boysen G, Overgaard K. Thrombolysis in ischaemic stroke; how far from a clinical breakthrough?[J]. J Intern Med, 1995, 237: 95-103.
- [8] Bendszus M, Urbach H, Ries F, et al. Outcome after local intra-arterial fibrinolysis compared with the natural course of patients with a dense middle cerebral artery on early CT [J]. Neuroradiology, 1998, 40: 54-58.
- [9] Schumacher S, Kraft RS, Iekmann IS. Local intra-arterial fibrinolysis contraindicated in elderly patients with cerebral artery occlusion[J]. Neuroradiology, 1998, 40: 822-826.
- [10] 中华内科杂志编委会. 临床应用重组组织型纤溶酶激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 7: 613-614.
- [11] Joon K, Song D, Edwin D, et al. Intracranial balloon angioplasty of acute terminal internal carotid artery occlusions [J]. AJNR, 2002, 23: 1308-1312.
- [12] 张继方,刘 健,杨 华,等. rt-PA 动脉内溶栓治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 229-232.
- [13] Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intraarterial thrombolysis[J]. Stroke, 2002, 33: 717-724.
- [14] Bourekas E, Slivka A. Intraarterial thrombolytic therapy within 3 hours of the onset of stoke[J]. Neurosurgery, 2004, 54: 39-46.
- [15] 高 艳,李坤成. 急性脑梗死动脉溶栓术后脑出血与“脑染色”的鉴别诊断[J]. 中华急诊医学, 2005, 12: 1019-1023.

(收稿日期:2007-04-27)