

## • 神经介入 Neurointervention •

## 动脉溶栓与机械碎栓联合动脉溶栓的对比分析

齐 立, 李慎茂, 俸军林, 唐永刚, 焦力群

**【摘要】 目的** 比较两种不同动脉溶栓方法治疗超早期脑梗死患者的疗效,探讨哪种方法更有益于开通血管。**方法** 收集 2009 年 10 月–2011 年 5 月 55 例脑梗死急性期并行超早期介入治疗患者,其中 25 例(联合治疗组)采用机械碎栓联合尿激酶进行动脉内溶栓治疗,30 例(尿激酶组)采用尿激酶进行单纯动脉内溶栓治疗。术后观察患者闭塞血管再通和神经功能障碍恢复情况,并比较分析两种动脉溶栓方法的疗效。**结果** 联合治疗组患者血管再通 23 例,成功再通率为 92%(23/25),尿激酶组患者则为 18 例,再通成功率仅为 60%(18/30)。术后平均 NIHSS(脑卒中量表)及 ADL(日常活动量表)评分联合治疗组(1 h 分别为  $8.6 \pm 2.5$  和  $20.0 \pm 4.6$ ;24 h 分别为  $9.0 \pm 1.8$  和  $17.0 \pm 2.5$ )改善程度明显优于尿激酶组(1 h 分别为  $7.5 \pm 2.0$  和  $28.0 \pm 3.5$ ;24 h 分别为  $8.1 \pm 2.0$  和  $24.0 \pm 2.1$ ),两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。尿激酶用量及溶栓时间联合治疗组分别为  $(36.8 \pm 8.4)$  万 u 和  $(35.3 \pm 11.6)$  min,尿激酶组分别为  $(50.4 \pm 15.3)$  万 u 和  $(55.7 \pm 13.3)$  min,前者低于后者,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 超早期应用动脉内机械碎栓联合动脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效优于单纯动脉溶栓。

**【关键词】** 急性脑梗死;动脉溶栓;机械碎栓;尿激酶

中图分类号:R543.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-03-0180-05

**Comparison of the therapeutic efficacy between simple arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy combined with arterial thrombolysis for acute cerebral infarction at its ultra-early stage** QI Li, LI Shen-mao, FENG Jun-lin, TANG Yong-gang, JIAO Li-qun. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China

Corresponding author: QI Li, E-mail: doctorqi2005@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the therapeutic efficacy between the simple arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy combined with arterial thrombolysis in treating acute cerebral infarction at its ultra-early stage, and to determine the optimal method more beneficial to endovascular recanalization. **Methods** During the period from Oct. 2009 to May 2011, emergency interventional therapy was carried out in 55 patients with acute cerebral infarction at its ultra-early stage. Arterial thrombolysis using urokinase combine with mechanical thrombectomy was employed in 25 patients (combination group), while pure arterial infusion of urokinase was adopted in 30 patients (urokinase group). After the treatment, the vascular recanalization and the recovery of the dysnesia were estimated, and the thrombolysis efficacy was compared between the two methods. **Results** The vascular recanalization rate in combination group and urokinase group were 92% (23/25) and 60% (18/30), respectively. After the treatment, the one-hour NIHSS and ADL scores of the combination group were  $8.6 \pm 2.5$  and  $20.0 \pm 4.6$ , respectively, while the 24-hour NIHSS and ADL scores of the combination group were  $9.0 \pm 1.8$  and  $17.0 \pm 2.5$ , respectively, both of which were significantly better than those of the urokinase group ( $P < 0.05$ ). The dosage of urokinase and the time of thrombolysis in combination group were  $(36.8 \pm 8.4) \times 10^4$  units and  $(35.3 \pm 11.6)$  minutes, respectively. The dosage of urokinase and the time of thrombolysis in urokinase group were  $(50.4 \pm 15.3) \times 10^4$  units and  $(55.7 \pm 13.3)$  minutes, respectively. Statistically significant difference existed between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The emergency use of mechanical thrombectomy combined with arterial thrombolysis is

very effective for acute cerebral infarction at its ultra-early stage, and its therapeutic efficacy is superior to that of pure arterial infusion of urokinase.(J Intervent Radiol, 2012, 21: 180-184)

**【Key words】** acute cerebral infarction; arterial thrombolysis; mechanical thrombectomy; urokinase

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.03.002

基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻 10124001B-16)

作者单位:541001 桂林医学院附属医院神经内科(齐立、俸军林、唐永刚);首都医科大学宣武医院介入放射科(李慎茂、焦力群)

通信作者:齐立 E-mail: doctorqi2005@163.com

脑梗死是神经系统常见病,致死率及致残率高,对人类及社会危害巨大。如何在发病早期进行有效的治疗,提高患者的生存质量,一直是备受人们关注的课题。近年来,超早期动脉溶栓越来越受到神经科医师的重视。然而对于某些患者,单纯性的药物接触性动脉溶栓并未得到很好的效果。因此,很多医师及学者都在积极地探索更好的动脉溶栓方法。我院神经内科、介入治疗中心及北京宣武医院介入放射治疗科采用机械碎栓联合尿激酶动脉溶栓方法治疗超急性期脑梗死患者,并与单纯应用尿激酶进行动脉溶栓患者的疗效进行对比分析,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院及首都医科大学宣武医院 2009 年 10 月—2011 年 5 月急性脑梗死患者 55 例,其中男 31 例,女 24 例,年龄 33 ~ 75 岁,纳入标准及排除标准按中国脑血管病防治指南动脉溶栓部分<sup>[1]</sup>。患者的急性临床表现包括对侧运动和感觉障碍、同向偏盲和(或)高级功能障碍。25 例(联合治疗组)采用机械碎栓联合尿激酶动脉溶栓治疗,30 例(尿激酶组)单纯应用尿激酶进行动脉溶栓。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 单纯动脉溶栓 进行常规术前准备(双侧腹股沟、会阴部备皮、导尿、碘过敏试验)后即送入导管室进行脑血管造影及动脉溶栓治疗。以 Seldinger 技术穿刺股动脉成功后全身肝素化(按体重 3 mg/kg 计算,如有出血倾向按体重 0.6 ~ 0.7 mg/kg 计算)。首先进主动脉弓及全脑血管造影,明确责任血管,了解病变部位、程度,详细评价全脑动脉循环及静脉回流情况,有无侧支循环开放及代偿。有溶栓指征后,把微导管置入责任血管按 1 万 u/min 的速度向责任血管泵入尿激酶,每注射 20 万 u 即重复血管造影,如果造影显示堵塞血管已经再通则停止溶栓治疗,如果未通则继续追加尿激酶,最大量为 70 万 u。治疗结束后自然中和肝素(手术完毕时也不必用鱼精蛋白,让肝素自然代谢),如有出血倾向用鱼精蛋白中和肝素(1 mg 鱼精蛋白对抗 100 u 肝素),保留导管鞘,6 h 后拔除动脉鞘,局部压迫止血 15 ~ 20 min 之后绷带加压包扎,穿刺侧下肢制动,卧床休息 8 h。术中及术后常规行持续心电、血压、血氧饱和度监测。术前、术后、即刻和 24 h 后常规复查头颅 CT 扫描以了解有无颅内出血。溶栓 24 h 后

口服阿司匹林 300 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d,3 个月后再减为口服阿司匹林 100 mg/d,长期服用。

1.2.2 机械碎栓联合尿激酶动脉溶栓 造影确定梗死的脑动脉及血栓部位,采用微导丝机械性碎栓后联合尿激酶接触溶栓。机械性碎栓使用微导管、导丝技术,先将微导丝通过血栓插入远端血管,再将微导管经过微导丝导入远端血管腔内,然后操纵微导丝、微导管反复 2 ~ 3 次通过血栓处,使非机化性血栓碎裂,将微导管引至血栓处撤出微导丝,将尿激酶 30 万 u 溶解于 30 ml 生理盐水中,以 1 ml/min 的速度由输液泵通过微导管泵入栓塞血管处,尿激酶用量为 30 万 ~ 70 万 u。造影确认溶栓效果,显示溶栓满意后撤出导管,留置动脉鞘,结束溶栓治疗。

### 1.3 评价方法

1.3.1 影像学评价 术前、术中、术后行脑血管 DSA 检查,观察闭塞血管治疗前后的情况,依据影像学表现将溶栓结果分为完全再通(所有血管显示完整)、部分再通(仅有部分血管显示)、未通(血管未见显影)。

1.3.2 临床疗效评价 应用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)及日常活动量表(ADL)评分,患者入院时、血管开通后 1 h 和 24 h 进行 NIHSS 评分及 ADL 评分。评价标准:①基本治愈。症状和体征消失,肌力恢复正常或恢复至发病前水平。②显效。主要症状体征明显好转,瘫痪肢体肌力提高 2 级以上,生活自理。③有效。肌力提高 1 级以上,其他症状体征稍有好转。④无效。症状体征无明显改善<sup>[2]</sup>。

1.3.3 尿激酶用量评价 对所用尿激酶的量及溶栓时间进行对比分析。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析。计量资料采用两样本 *t* 检验,等级资料比较采用秩和检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

尿激酶组患者中完全再通 10 例,部分再通 8 例,未通 12 例,颅内出血 2 例,手术操作颅内血管损伤 0 例。联合治疗组术后完全再通 17 例,部分再通 6 例,未通 2 例,颅内出血 2 例,手术颅内血管损伤 0 例。联合治疗组的平均 NIHSS 及 ADL 评分明显优于尿激酶组,两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,表 1)。尿激酶用量和溶栓所用时间(微导管及

微导丝到责任血管开始计算溶栓时间)联合治疗组分别为 $(36.8 \pm 8.4)$ 万 u 和 $(35.3 \pm 11.6)$ min,尿激酶组分别为 $(50.4 \pm 15.3)$ 万 u 和 $(55.7 \pm 13.3)$ min,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组术后出血、手术损伤比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 两组 NIHSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	评分方法	术前	术后	
			1 h	24 h
联合治疗组(25例)	NIHSS	6.5 ± 2.3	8.6 ± 2.5 <sup>a</sup>	9.0 ± 1.8 <sup>a</sup>
	ADL	37.6 ± 5.3	20.0 ± 4.6 <sup>a</sup>	17.0 ± 2.5 <sup>a</sup>
尿激酶组(30例)	NIHSS	6.6 ± 2.6	7.5 ± 2.0	8.1 ± 2.0
	ADL	36.3 ± 4.2	28.0 ± 3.5	24.0 ± 2.1

a 与尿激酶组相比  $P < 0.05$

### 3 讨论

#### 3.1 动脉内溶栓治疗的理论基础

脑组织对缺血耐受性有限,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,但尚能维持自身离子平衡,一旦血供改善可恢复正常,这就是 Astrup<sup>[3]</sup>提出的缺血半暗带(ischemic penumbra)。半暗带能存在一定时间,这为临床上脑梗死的治疗提供了时间窗<sup>[3,4]</sup>。正常脑组织(100 g 脑组织/min)的血流供给为 50 ~ 80 ml,如果血流量 < 10 ml 时,脑组织将发生不可逆性梗死。由于缺血半暗带的存在,血流量在 10 ~ 20 ml 的脑组织如果能及时恢复血流供给,仍能恢复正常的生物活性<sup>[5]</sup>,在半暗带存活的时间内,设法将血栓溶解,解除血管狭窄,使血管及时再通,恢复脑血流灌注,就可挽救半暗带区脑组织,这就是溶栓和血管内治疗的理论依据。因此,是否进行溶栓治疗除了考虑脑梗死的部位和病程外,还要根据临床表现、MRI 上可见的缺血半暗带面积和部位综合判断。血管内介入治疗在这方面有直接、微创、疗效明确、并发症相对较少等优势<sup>[6-8]</sup>。动脉接触性溶栓是目前最理想的溶栓方法<sup>[9]</sup>。溶栓所用的尿激酶是疗效确切的溶栓药物,能使血栓溶解,血管再通,同时能降低血液黏滞度,促进侧支循环建立,使梗死核心周围的缺血半暗区血流灌注增加,促进神经细胞功能恢复<sup>[10]</sup>。作用机制为尿激酶将纤溶酶原分子中的精氨酸-缬氨酸间的肽键断裂而形成纤溶酶。药物能迅速进入血栓内部,激活血栓中的纤溶酶原,起到局部溶栓作用<sup>[11]</sup>。

#### 3.2 机械碎栓联合尿激酶动脉溶栓的优势分析

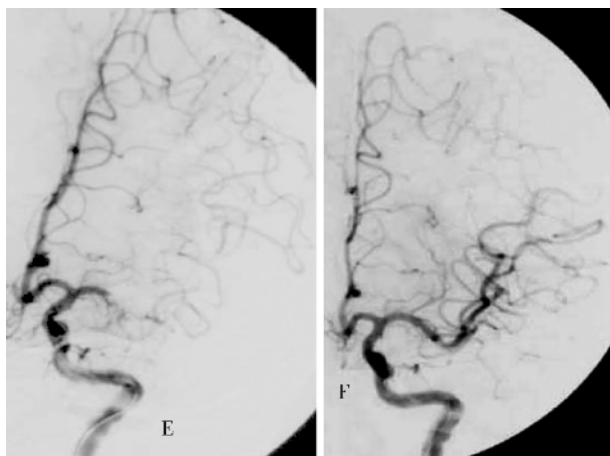
临床研究证实,虽然单纯动脉溶栓血管再通率

平均为 70%,优于静脉溶栓的 34%,但动脉溶栓仍有近 30%的失败率<sup>[12]</sup>。诸多学者为了进一步提高动脉溶栓的成功率,开始采用机械碎栓及取栓方法,如微导丝、微导管碎栓、球囊支架成形及应用取栓装置等辅助措施提高闭塞血管的再通率<sup>[13-18]</sup>。在本试验中,联合治疗组比尿激酶组能更快的开通血管,更大比例的开通血管,能更好的提高临床疗效,而所用的尿激酶量更少,究其原因,可能有以下几种:①机械碎栓方法直截了当,有如外科手术一样,直接开通血管,使缺血的闭塞远端更快拥有血液供应,使缺血、缺氧的脑组织尽快恢复血供,从而挽救更多的缺血半暗带细胞,挽救濒死的脑组织<sup>[19]</sup>(图 1)。②单纯动脉内接触溶栓与静脉溶栓相比的优势在于动脉内接触溶栓使局部动脉内药物浓度高、用药量大大减少,故有较高再通率和较少的并发症<sup>[20-21]</sup>,而机械碎栓动脉溶栓将这种优势继续扩大,更大限度的增加局部药物浓度,减少药物用量,提高再通率,缩短了溶栓时间。③与单纯动脉溶栓相比,机械碎栓使栓子与药物有更大的接触面积。因尿激酶本身不与纤维蛋白结合,而是直接作用于血块表面的纤溶酶原,使纤溶酶原分子中的精氨酸-缬氨酸键断裂,产生纤溶酶而起溶栓效果。血管闭塞后,血管内的血流淤积,血液处于静止状态,这时用尿激酶,只有很少量尿激酶与血块表面的纤溶酶原发生作用,如果血管开通后就会有流动的血通过,会使血中的尿激酶与血块表面的纤溶酶原充分的发挥作用。另外,内皮和单核细胞表面存在尿激酶受体可增加尿激酶的催化活性,如血管开通后流动的血中有大量单核细胞,可很好的发挥尿激酶的催化活性。因此,用此种方法溶栓用药量更少,溶栓时间更短,挽救的脑组织也会更多。④与单纯动脉溶栓相比,机械碎栓能防止尿激酶随周边血管或侧支循环流失,从而提高闭塞血管血栓处药物浓度,更好地起到溶栓作用<sup>[10]</sup>(图 1)。如果大脑中动脉近端闭塞,大脑中动脉血流处于静止状态,此时应用尿激酶,尿激酶会通过同侧的大脑前动脉、后交通动脉或豆纹动脉流走,只留有少量尿激酶作用闭塞血管(图 2)。⑤另外,Sorimachi 等<sup>[13]</sup>报道,采用 J 型导丝及微导管技术碎栓辅助动脉溶栓治疗大脑中动脉急性闭塞完全或部分再通率及治疗颈内动脉急性闭塞的成功率较高。该研究结果也与本文的研究结论相符。

#### 3.3 两种溶栓方法的风险分析

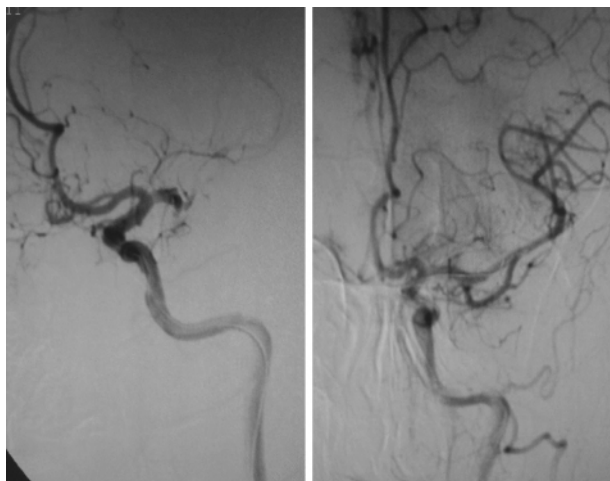
两种动脉溶栓都易出现出血并发症<sup>[22]</sup>,尤其是





1a 左侧大脑中动脉主干闭塞 1b 经机械碎栓联合尿激酶动脉溶栓后大脑中动脉及其分支显影可

图 1 联合治疗组中 1 例患者治疗后肢体无力及言语障碍完全恢复



2a 左侧大脑中动脉主干闭塞 2b 经单纯尿激酶动脉溶栓后大脑中动脉上干显影可, 下干远端未见显影

图 2 尿激酶组中 1 例患者治疗后肢体无力恢复但残留有运动性失语

脑出血,其发生率约 9.0%<sup>[23]</sup>。脑梗死后出现再灌注损伤或过度灌注的风险与侧支循环建立好坏明显相关<sup>[24]</sup>。但两种溶栓方法哪一种术后出血或过度灌注的风险更低,未见明确报道。本试验中,两种溶栓方法的术后出血率并没有显著性差异,可能因为样本量过少。另有文献报道,动脉溶栓致脑出血多位于大脑中动脉供血区域,豆纹动脉容易破裂出血<sup>[25]</sup>。这对两种溶栓方法来说没有太大差异。但是从理论上考虑,机械碎栓脑出血率应该低于单纯动脉溶栓。可能原因如下:①有学者认为症状性脑出血与溶栓药物的剂量有关<sup>[23,25]</sup>。如尿激酶一部分溶解血栓,另一部分药物则激活循环中的纤溶酶原,产生

过量的纤溶酶,从而导致循环中的纤维蛋白原产生过量的纤溶酶,从而导致循环中的纤维蛋白原、凝血因子 V、Ⅷ等降解,引起全身性的纤溶亢进而易致出血<sup>[11]</sup>,而机械碎栓动脉溶栓应用药物剂量明显较少,故出血风险随之减少。②机械碎栓动脉溶栓操作时间更短,能更快开通血管,恢复血供,减少因脑组织坏死后恢复灌注导致的出血。

另外,微导丝及微导管较细且表面光滑,机械碎栓效果有限,常需反复多次机械开通,操作过程较复杂,容易造成医源性血管损伤,还有潜在并发症如动脉破裂、痉挛、造成夹层等风险。但这些风险单纯动脉溶栓也存在,本研究中两种方法均未发生以上损伤。因此,不论哪种溶栓方法都要求术者操作熟练,注意细节。总体而言,机械碎栓联合尿激酶动脉溶栓风险小于单纯尿激酶动脉溶栓。对急性脑梗死患者,在严格把握时间窗前提下,尽量采用动脉内接触溶栓并联合机械碎栓的治疗方法,能使闭塞的血管尽快开通,这是一种安全有效的介入治疗术式。

#### [参考文献]

- [1] 卫生部疾病控制司. 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病防治指南(节选)[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7: 217 - 256.
- [2] 高元桂, 蔡幼铨, 蔡祖龙. 磁共振诊断影像学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1993: 196 - 200.
- [3] Astrup RH. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra[J]. Stroke, 1981, 12: 723 - 725.
- [4] Smith WS. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective[J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15(1 Pt 2): S3 - 12.
- [5] Jordán J, Ikuta I, García-García J, et al. Stroke pathophysiology: management challenges and new treatment advances[J]. J Physiol Biochem, 2007, 63: 261 - 277.
- [6] 张永巍, 刘建民, 洪波, 等. 急性脑梗死患者超选择性局部动脉溶栓治疗[J]. 介入放射学杂志, 2004, 12(S1): 143 - 145.
- [7] 朱凤水, 李慎茂, 缪中荣, 等. 急性缺血性脑卒中动脉内溶栓治疗临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31: 289 - 290.
- [8] Higashida RT, Dion J. Interventional treatment and management of ischemic stroke[J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15: 1 - 3.
- [9] Bourekas EC, Silvka AP, Shah R, et al. Intraarterial thrombolytic therapy within 3 hours of onset stroke[J]. Neurosurgery, 2004, 54: 39 - 44.
- [10] 朱青峰, 王国芳, 王千, 等. 机械碎栓联合颅内动脉注射尿激酶、罂粟碱治疗急性脑血管闭塞的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2009, 16: 9 - 10.

- [11] 李 杨, 邢成名, 杜冠华. 神经精神疾病合理用药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 122.
- [12] Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34: e109 - e137.
- [13] Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, et al. Recanalization by mechanical embolus disruption during intra-arterial thrombolysis in the carotid territory[J]. *AJNR*, 2004, 25: 1391 - 1402.
- [14] 鲁海涛, 李明华, 赵俊功, 等. 机械取栓在急性血栓性脑卒中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 601 - 604.
- [15] Brekenfeld C, Schroth G, Mordasini P, et al. Impact of retrievable stents on acute ischemic stroke treatment [J]. *Neuroradiology*, 2011, 32: 1269 - 1273.
- [16] 缪中荣. 急性缺血性卒中经动脉溶栓技术探讨[J]. 中国脑血管病杂志, 2005, 2: 97 - 101.
- [17] Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, et al. Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. *Neurosurgery*, 2001, 48: 1282 - 1288.
- [18] Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, et al. Direct precut aneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis[J]. *Stroke*, 2002, 33: 2872 - 2876.
- [19] 史 跃, 高从敬, 孟宪俊, 等. 颅内动脉溶栓联合机械碎栓治疗急性脑梗死[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 309 - 312.
- [20] Ng PP, Higashida RT, Cullen SP, et al. Intraarterial thrombolysis trials in acute ischemic stroke[J]. *J Vase Radiol*, 2004, 15: 77 - 85.
- [21] Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis[J]. *J Neurol Neurosur Psychiatry*, 2004, 75: 857 - 862.
- [22] 张 冰, 郑少俊, 方 淳, 等. rt-PA 动脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 580 - 583.
- [23] Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study[J]. *AJNR*, 2010, 31: 454 - 458.
- [24] 齐 立, 李慎茂, 焦力群, 等. 颈动脉支架术高灌注损伤因素分析[J]. 中华神经外科杂志, 2010, 26: 32 - 34.
- [25] Gates J, Hartnell GG. When urokinase was gone: commentary on another year of thrombolysis without urokinase [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15(1 Pt 1): 1 - 5.

(收稿日期:2011-09-28)

(本文编辑:侯虹鲁)