

•神经介入 Neurointervention•

不同溶栓方法治疗心源性脑栓塞的对比研究

李水仙, 郑维红, 庄晓荣, 林 威, 陈星宇, 阳清伟, 潘速跃

【摘要】 目的 了解不同溶栓方法治疗心源性脑栓塞患者的有效性、安全性。**方法** 66 例心源性脑栓塞患者分为静脉溶栓组 25 例、单纯动脉溶栓组 18 例、机械辅助动脉溶栓组 23 例, 评估不同溶栓方法治疗后血管再通率、NIHSS 评分、GCS 评分、Barthel 指数(BI)优率、症状性颅内出血率及病死率。**结果** 3 组患者治疗后的 NIHSS 评分、GCS 评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 机械辅助动脉溶栓组血管再通率(18/23, 78.3%)、BI 优率(10/25, 40%)均明显高于静脉溶栓组($P < 0.05$); 单纯动脉溶栓组的症状性颅内出血率(1/18, 5.6%)明显低于静脉溶栓组(8/25, 32%); 病因分析发现, 瓣膜性心脏病、黏液瘤所致脑栓塞的血管再通率低, 颅内出血率和病死率高。**结论** 溶栓治疗可改善心源性脑栓塞的神经功能缺损, 机械辅助动脉溶栓治疗效果较好。

【关键词】 溶栓; 治疗; 心源性脑栓塞

中图分类号: R743.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-10-0843-05

Thrombolytic treatment of cardiogenic cerebral embolism: comparison study between different thrombolytic methods LI Shui-xian, ZHENG Wei-hong, ZHUANG Xiao-rong, LIN Wei, CHEN Xing-yu, YANG Qing-wei, PAN Su-yue. Department of Neurology, Nanfang Hospital of South Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510515, China

Corresponding author: PAN Su-yue, E-mail: xrdsgz@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and safety of intravenous (IV) thrombolysis, intra-arterial (IA) thrombolysis and mechanical adjuvant intra-arterial thrombolysis (IA + MA) in treating cardiogenic cerebral embolism. **Methods** A total of 66 patients with cardiogenic cerebral embolism were randomly divided into IV group ($n = 25$), IA group ($n = 18$), IA + MA group ($n = 23$). The artery recanalization rate, NIHSS score, GCS score, BI excellent rate, symptomatic intracranial hemorrhage rate and mortality after different thrombolytic therapies were determined. The results were compared between each other among the three groups. **Results** In all three groups both the post-treatment NIHSS score and GCS score were significantly improved when compared with pre-treatment ones ($P < 0.05$). In IA + MA group the artery recanalization rate was 78.3% (18/23) and the BI excellent rate was 40% (10/25), which were significantly higher than those in IV group ($P < 0.05$). The symptomatic intracranial hemorrhage rate in IA group was 5.6% (1/18), which was strikingly lower than that in IV group (32%, 8/25). Analysis of the causes showed that the artery recanalization rate in patients with valvular heart disease or cardiac myxoma was rather lower, but the intracranial hemorrhage rate and mortality in these patients were much higher. **Conclusion** Thrombolytic therapy can improve neurological deficit in cardiogenic cerebral embolism, and the therapeutic effect of mechanical adjuvant intra-arterial thrombolysis is definitely better. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 843-847)

【Key words】 thrombolysis; treatment; cardiogenic cerebral embolism

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.10.002

作者单位: 510515 广州 南方医科大学南方医院神经内科(李水仙、潘速跃); 厦门大学附属中山医院神经内科(李水仙、郑维红、庄晓荣、林 威、陈星宇、阳清伟)

通信作者: 潘速跃 E-mail: xrdsgz@126.com

心源性脑栓塞, 多于活动中突然发病, 病情常迅速进展, 若不及时有效治疗, 往往导致大面积脑梗死, 预后差。由于其常动态发病, 比多于静态起病的脑血栓形成有更多机会能得到溶栓治疗。目前常用的溶栓方法包括: 静脉溶栓、动脉溶栓、机械碎栓

术、球囊扩张血管成形术及机械取栓术等。选择个体化有效的溶栓方法对心源性脑栓塞患者的疗效、预后非常重要。本研究比较不同溶栓方法对心源性脑栓塞患者的疗效、安全性及预后,以期在将来的治疗中使更多的患者从中受益。

1 材料与方法

1.1 研究对象

我科 2009 年 5 月—2013 年 6 月收治的符合溶栓标准的心源性脑栓塞住院患者,共 66 例,随机分为静脉溶栓组 25 例、单纯动脉溶栓组 18 例、机械辅助动脉溶栓组 23 例。入选标准:① 年龄 > 18 岁;② 明确诊断为缺血性脑卒中,美国国立卫生研究院卒中量表 (national institute of health stroke scale, NIHSS) 评分 ≥ 4 分,且卒中症状持续至少 30 min;③ CT 平扫未见颅内出血或低密度影,MRA 证实为颅内大血管闭塞;④ 发病至溶栓时间:前循环静脉、动脉溶栓 1 ~ 6 h 内,后循环静脉溶栓 1 ~ 6 h、动脉溶栓 1 ~ 12 h 内;⑤ 血压控制在 180/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以内;⑥ 心电图及心脏彩色多普勒超声 (彩超) 证实合并有心房颤动、心脏瓣膜病、心肌梗死、心脏黏液瘤、先天性心脏病等;⑦ 患者或家属签署知情同意书。排除标准:① 有颅内出血病史;② 发病时伴有癫痫发作;③ 有出血倾向性疾病,凝血酶原时间国际正常化比值 (INR) > 1.5 或 48 h 内接受过肝素治疗,血小板计数 < $100 \times 10^9/L$;④ 严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病史;⑤ DSA 或 MRA 或经颅多普勒 (transcranial Doppler, TCD) 或头颈部血管彩超检查,排除具有颅内动脉粥样硬化的证据或系统性动脉粥样硬化的证据;⑥ 妊娠。

1.2 不同溶栓方法步骤

1.2.1 静脉溶栓 尿激酶 (UK) 100 万 u 溶于 0.9% 氯化钠溶液 100 ml 中,30 min 内静脉滴注。

1.2.2 单纯动脉溶栓 采用改良 Seldinger 技术穿刺右股动脉,置入 6 F 动脉鞘,全身肝素化。行 DSA 显示病变血管。在路图引导下将微导管头端紧贴血栓近端面,先从溶栓微导管中注射 UK 5 万 u,以 1 万 u/min 的速度从微导管内推注,每隔 5 min 行 DSA 观察溶栓情况。一旦证实闭塞血管再通,再追加 UK 5 万 u,之后停止灌注,UK 最大剂量不超过 50 万 u;如 UK 使用剂量已达 50 万 u,开通时间距发病时间在前循环达 6 h、后循环达 12 h,病变动脉仍未再通,则结束治疗。

1.2.3 机械辅助动脉溶栓 DSA 确定病变血管。将

微导管头端紧贴血栓近端面,从溶栓微导管中注射 UK 5 万 u,以 1 万 u/min 的速度从微导管内推注,5 min 后行 DSA 并调整微导管位置,用微导丝机械碎栓,当血流通过血栓部位时则停止使用 UK,再行 DSA 观察血流再通情况。机械辅助治疗血管再通后如无造影剂外溢,用肝素盐水反复冲洗再通血管,并追加 UK 5 万 u。如 UK 使用剂量已达 50 万 u,开通时间距发病时间在前循环达 6 h、后循环达 12 h,病变动脉仍未再通,则结束治疗。

1.3 溶栓后处理

溶栓后 24 h 内复查脑部 CT,对治疗后排除颅内出血及大面积脑梗死的患者,溶栓 24 h 后口服氯吡格雷 75 mg/d,或阿司匹林 100 mg/d,或华法令 2 ~ 3 mg/d,长期服用;并发颅内出血患者终止抗血小板聚集或抗凝治疗。血压控制在 120/80 mmHg ~ 160/100 mmHg。

1.4 观察指标

1.4.1 影像学评价 溶栓前均行颅脑 CT、MRI + MRA,动脉溶栓组术前术后行 DSA。溶栓后 24 h 复查脑部 CT 了解有无颅内出血,之后根据病情复查颅脑 CT。溶栓后 3 d 内复查脑部 MRA 评估血管再通情况:病变血管及其远端未显影为未再通,病变血管及其远端显影为再通。

1.4.2 根据心电图、心脏彩超对心源性栓子的病因分类 分为心房颤动,心脏瓣膜病,心肌梗死,心脏黏液瘤,其他心脏病。

1.4.3 临床疗效评价 应用 NIHSS、格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow coma score, GCS)、Barthel 指数量表 (Barthel Index, BI) 评价临床疗效,在患者溶栓前、溶栓后 1 周进行 NIHSS、GCS 评分,溶栓后 1 个月进行 BI 评定 (BI ≥ 90 为优, BI 50 ~ 90 为良, BI < 50 为差) 以及病死率评定。

1.5 统计学分析

采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验;计数资料、率的比较应用卡方检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 66 例患者,静脉溶栓组 25 例、单纯动脉溶栓组 18 例、机械辅助动脉溶栓组 23 例。66 例中男性 45 例,女性 21 例,年龄 21 ~ 83 岁,平均 (60.2 \pm 18.1) 岁。患者主要表现为活动中突发偏瘫、

言语障碍、意识障碍、眩晕。3 组患者间性别、年龄及产生心源性栓子病因方面比较,差异均无统计学意义。3 组患者发病至溶栓时间比较,静脉溶栓组短于

单纯动脉溶栓组、机械辅助动脉溶栓组,差异有统计学意义,见表 1。

2.2 血管再通率比较

表 1 静脉溶栓组、单纯动脉溶栓组、机械辅助动脉溶栓组患者基线资料比较

(例)

组别	例数	男/女	年龄/岁	心房颤动	瓣膜病	心肌梗死	黏液瘤	其他心脏病	发病至溶栓时间/h
静脉溶栓组	25	16/9	60.3 ± 19.5	15	5	0	2	6	3.51 ± 1.05 ^{ab}
单纯动脉溶栓组	18	14/4	61.2 ± 17.6	9	3	3	2	1	7.23 ± 1.72
机械辅助动脉溶栓组	23	18/5	60.9 ± 18.8	13	3	2	3	2	7.95 ± 1.81

注:^a与单纯动脉溶栓组相比, $t = 9.140, P = 0.000$; ^b与机械辅助动脉溶栓组相比, $t = 10.500, P = 0.000$

静脉溶栓组脑血管再通 10 例 (10/25, 40.0%); 单纯动脉溶栓组再通 11 例 (11/18, 61%); 机械辅助动脉溶栓组再通 18 例 (18/23, 78.3%)。机械辅助动脉溶栓组再通率明显高于静脉溶栓组 ($P < 0.05$), 与单纯动脉溶栓组比较差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。不同病因心源性栓子比较,心房颤动者再通率 (30/37, 81.1%) 明显高于瓣膜病、黏液瘤和其他心脏病组 ($P < 0.05$), 瓣膜组脑血管再通率最低 (2/11, 18.2%)、黏液瘤组次之 (2/7)。溶栓前的脑部 CT、溶栓前后的 MR、DSA 影像检查见图 1 ~ 5。



图 1 CT 平扫(溶栓前)示左侧大脑中动脉闭塞 图 2 MRA(溶栓前)示左侧大脑中动脉 M1 段闭塞 图 3 DSA(溶栓前)示左侧大脑中动脉 M1 段闭塞 图 4 DSA(机械辅助溶栓后)示左侧大脑中动脉 M1 段开放 图 5 MRA(溶栓后)示左侧大脑中动脉 M1 段开放

2.3 NIHSS、GCS、BI 评分比较

与治疗前相比,静脉溶栓组、单纯动脉溶栓组、机械辅助动脉溶栓组溶栓治疗后 1 周 NIHSS 评分均明显降低 ($P < 0.05$), GCS 评分均明显增加 ($P <$

0.05), 3 组相同时间点的 NIHSS 评分、GCS 评分比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 1 个月, 3 组 BI 评分优级比例比较, 静脉溶栓组明显低于机械辅助动脉溶栓组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 静脉溶栓组、单纯动脉溶栓组、机械辅助动脉溶栓组 NIHSS 评分、GCS 评分、BI 优率比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分		GCS 评分		BI 优率(%)
		溶栓前	溶栓 1 周后	溶栓前	溶栓 1 周后	溶栓 1 个月
静脉溶栓组	25	17.9 ± 6.5	10.3 ± 5.5 ^{ab}	9.5 ± 3.8	12.5 ± 3.9 ^{ab}	10/25(40) ^c
单纯动脉溶栓组	18	18.2 ± 6.4	9.3 ± 4.9 ^{ab}	9.3 ± 3.9	12.8 ± 4.1 ^{ab}	13/23(56.5)
机械辅助动脉溶栓组	23	18.0 ± 6.8	8.5 ± 4.5 ^{ab}	9.6 ± 3.7	13.1 ± 3.9 ^{ab}	16/23(69.6)

注:^a与溶栓前比较, $P < 0.05$; ^b相同时间点组间比较, $P > 0.05$; ^c与机械辅助动脉溶栓组比较, $P < 0.05$

2.4 颅内出血率、病死率

治疗后 24 h, 静脉溶栓组症状性颅内出血率明显高于单纯动脉溶栓组 ($P < 0.05$)。不同病因的心源性栓塞溶栓后颅内出血率比较, 黏液瘤组 (5/7)、瓣膜组 (5/11, 45.5%) 明显高于房颤组 (6/31, 19.4%)、心肌梗死组 (0) ($P < 0.05$)。治疗后 1 个月, 静脉溶栓组死亡 9 例 (继发脑出血致死 7 例, 脑梗死后脑疝致死 2 例), 动脉溶栓组死亡 4 例 (继发脑出血致死 1 例, 脑梗死后脑疝致死 3 例), 机械辅助溶栓组死亡 6 例 (继发脑出血致死 3 例, 脑梗死后脑疝致死 2 例、多脏器衰竭致死 1 例); 3 组病死率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。不同病

因的心源性栓塞病死率比较, 黏液瘤组 (5/7) 明显高于房颤组、心肌梗死组 ($P > 0.05$)。

表 3 静脉溶栓组、单纯动脉溶栓组、机械辅助动脉溶栓组症状性颅内出血率、病死率比较 [例, 率(%)]

组别	例数	溶栓后 24 h	溶栓后 1 个月
		症状性颅内出血率	病死率
静脉溶栓组	25	8/25(32) ^{ab}	9/25(36) ^c
单纯动脉溶栓组	18	1/18(5.6)	4/18(22.2)
机械辅助动脉溶栓组	23	3/23(13.1)	6/23(26.1)

注:^a与单纯动脉溶栓组比较, $P < 0.05$; ^b与机械辅助动脉溶栓组比较, $P > 0.05$; ^c3 组间比较, $P > 0.05$

3 讨论

心源性脑栓塞, 常发生于较年轻的患者^[1], 社会

危害性大。由于心源性栓子往往较大,易堵塞脑部大、中血管,病情常较重^[2];若不及时有效治疗,常迅速进展并导致大面积脑梗死,而大面积脑梗死的治疗非常棘手,容易出现梗死后出血^[3-5]。溶栓是开通急性闭塞脑血管的最有效办法,故心源性脑栓塞理论上应该积极溶栓治疗。本研究显示,不同溶栓方法治疗后,患者的 NIHSS 评分、GCS 评分均较治疗前明显改善,提示不论采用静脉溶栓、动脉溶栓、机械辅助动脉溶栓治疗,对心源性脑栓塞的神经功能改善均有效。溶栓后 1 个月时 BI 优率以机械辅助动脉溶栓组最高,提示机械辅助动脉溶栓治疗对心源性栓塞的效果优于静脉溶栓、单纯动脉溶栓。

恢复或改善缺血区血流灌注是脑梗死治疗的重心。脑栓塞时由于栓子突然堵塞脑血管,缺血脑组织不能及时形成有效的侧支循环,闭塞血管的再通显得尤为重要^[6]。各种溶栓方法的疗效与其能否及时恢复缺血脑组织的灌注息息相关。本研究中,机械辅助动脉溶栓组的血管再通率达 78.3%,明显高于静脉溶栓组,治疗后 1 个月时的 BI 优率明显高于静脉溶栓,考虑与其血管再通率高有关。而在不同病因的心源性栓塞中,心肌梗死后脑栓塞的血管再通率最高,心房颤动者次之,瓣膜病变者最低。在溶栓前若能明确栓子的病因,对评估血管再通率、指导治疗方法的选择及预测神经功能恢复有重要价值。

症状性颅内出血是溶栓治疗最严重的并发症,国内外文献报道发生率为 6.14% ~ 19.18%,并常导致死亡^[7-8]。脑栓塞患者更易发生出血,即便非溶栓治疗,出血率仍高达 30.95%^[9-10]。本研究发现,心源性脑栓塞静脉溶栓颅内出血率高达 32%。其原因可能为心源性栓子栓塞脑部大血管,导致局部血管痉挛;随后局部痉挛恢复,溶栓治疗后栓子碎裂、溶解变小,并向远端移动,原来闭塞的血管再通;缺血受损的闭塞血管和尚未发育健全的新生血管,在随后的再灌注损伤及溶栓药物作用下引起继发性脑出血^[11-14]。本研究中单纯动脉溶栓出血率较静脉溶栓明显降低,机械辅助治疗组较单纯动脉溶栓组出血率稍高,但二者比较,差异无统计学意义;结合溶栓后神经功能改善情况,仍首选机械辅助治疗。与静脉溶栓症状性颅内出血率高同时存在的,尚有其病死率高于动脉溶栓组。提示我们若条件允许,治疗时不应首选静脉溶栓。但由于动脉溶栓尤其是机械碎栓设备、技术要求高,在不具备条件的医院,仍可考虑静脉溶栓。

本研究中,将血管再通率、颅内出血率、病死率与心源性栓子的病因结合进行分析,发现不同病因的心源性栓子的脑血管再通率、颅内出血率、病死率存在明显差异:心房颤动所致脑栓塞血管再通率最高、颅内出血率和病死率最低,瓣膜病性脑栓塞则相反。可能与不同栓子的成分有关。心肌梗死后附壁血栓多形成于急性心肌梗死^[15-16],常为混合血栓。本研究中的心肌梗死后脑栓塞患者多为近期心肌梗死,考虑这种心源性栓子尚未机化、对溶栓药物或机械作用力反应好。房颤附壁血栓也多为混合血栓,但一般形成时间较长,常有机化。对于心房颤动患者心源性栓子中新鲜栓子来说,尿激酶溶栓效果较好,机化栓子则效果不佳而且容易导致脑出血,此时机械碎栓较药物溶栓效果好。瓣膜性血栓主要见于风湿性心脏病,由于这种栓子所处位置的血流速度快,常为以血小板为主的白色血栓,其质硬、粗糙;这种栓子造成的栓塞,溶栓药物效果常欠佳;另外,静脉应用溶栓药物尚有造成未脱落的栓子继续脱落的风险,此时取栓可能是最有效的治疗^[17]。心脏黏液瘤是起源于心脏的原发肿瘤,胶冻状,结构松散,易受血流冲击而剥脱引起栓塞,并易引起脑出血和死亡^[18]。其主要成分为黏液样基质,溶栓药物对这种栓子无效^[19];但由于其质地较脆,在外力作用下有可能进一步破碎,使闭塞血管再通,故机械碎栓/取栓治疗对其有效^[20]。所以,在心源性脑栓塞的治疗中,最好能针对不同病因的栓子选择不同的溶栓方法。总的来说,机械碎栓联合动脉溶栓常能达到较高的血管再通率、较好的预后。

虽然不同的溶栓方法可有效治疗心源性栓塞,但仍存在较高的致残率、病死率,应积极治疗原发病以减少心源性脑栓塞的发生。本研究中,因为心肌梗死、黏液瘤、其他心脏病等病因的病例较少,未能把各种病因的心源性栓子的治疗及结果进一步分层、细化,今后随着病例的增多,可在这方面进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Chotmongkol V, Limpawattana P, Chimsuk U. Clinical outcomes of patients with cardiogenic cerebral emboli in Srinagarind Hospital [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2006, 37: 1209 - 1212.
- [2] Hong KS, Lee J, Bae HJ, et al. Greater stroke severity predominates over all other factors for the worse outcome of cardioembolic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22:

- e373 - 380.
- [3] 顾爱华, 张松礼. 心源性脑栓塞临床治疗分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20: 10 - 11.
- [4] 韩 钊, 叶祖森, 陈伟建, 等. 心源性脑栓塞磁共振 DWI 病灶特点分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18: 1091 - 1094.
- [5] 汪志忠, 黎红华, 武 强, 等. 心源性脑栓塞 100 例临床分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8: 44 - 46.
- [6] Nam HS, Lee KY, Kim YD, et al. Failure of complete recanalization is associated with poor outcome after cardioembolic stroke[J]. Eur J Neurol, 2011, 18: 1171 - 1178.
- [7] 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: 866 - 874.
- [8] 宋 军, 史万超, 苏志国, 等. 超选择性动脉接触性溶栓联合机械碎栓术治疗急性脑梗死的研究 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2013, 33: 314 - 317.
- [9] 陈加俊, 张 爽, 赵云华, 等. 脑梗死后出血性转化的临床特征及危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33: 1176 - 1180.
- [10] 贺建华, 张 茁, 张 菁, 等. 126 例心源性脑栓塞的临床分析[J]. 北京医学, 2001, 23: 272 - 274.
- [11] Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis [J]. Curr Cardiol Rev, 2010, 6: 150 - 161.
- [12] Weir NU. An update on cardioembolic stroke [J]. Postgrad Med J, 2008, 84: 133 - 142; quiz 139 - 40.
- [13] Ferro JM. Brain embolism-Answers to practical questions [J]. J Neurol, 2003, 250: 139 - 147.
- [14] Murtagh B, Smalling RW. Cardioembolic stroke [J]. Curr Atheroscler Rep, 2006, 8: 310 - 316.
- [15] Mansencal N, Nasr IA, Pillière R, et al. Usefulness of contrast echocardiography for assessment of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2007, 99: 1667 - 1670.
- [16] Delewi R, Nijveldt R, Hirsch A, et al. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging [J]. Eur J Radiol, 2012, 81: 3900 - 3904.
- [17] Moorthy N, Kumar S, Kapoor A, et al. Renal artery embolism following thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis[J]. Heart Views, 2011, 12: 81.
- [18] Sabageh D, Odujoko OO, Komolafe AO. Right atrial myxoma as a possible cause of hemorrhagic stroke and sudden death [J]. Niger Med J, 2012, 53: 102 - 104.
- [19] Kohno N, Kawakami Y, Hamada C, et al. Cerebral embolism associated with left atrial myxoma that was treated with thrombolytic therapy[J]. Case Rep Neurol, 2012, 4: 38 - 42.
- [20] Kebede S, Edmunds E, Raybould A. A large left atrial myxoma causing multiple cerebral infarcts[J]. BMJ Case Rep, 2013.

(收稿日期:2014-02-10)

(本文编辑:李 欣)