

低剂量重组组织型纤溶酶原激活剂 对心源性脑栓塞患者预后的影响

张爱莲, 陈 夏, 曾 路, 黄立波, 王建林, 黄 晨

(江西省上饶市人民医院 神经内科, 江西 上饶, 334000)

摘要: **目的** 探讨低剂量重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓对心源性脑栓塞(CCE)患者预后和出血转化的影响。**方法** 选取72例发病时间窗为4.5 h内的CCE患者作为研究对象,患者均具备溶栓指征且自愿接受rt-PA静脉溶栓治疗。采用简单随机数表法将患者分为标准剂量组(0.9 mg/kg)和低剂量组(0.6 mg/kg),每组36例。治疗后24~48 h复查颅脑CT或MRI,评估2组患者出血转化情况,比较2组溶栓前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数(BI),并比较2组溶栓后90 d时的改良Rankin量表(mRS)评分。**结果** 溶栓24 h、7 d后,2组NIHSS评分均低于溶栓前,BI均高于溶栓前,差异有统计学意义($P < 0.05$);溶栓前后,2组NIHSS评分、BI比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);出血转化评估结果显示,2组颅内出血发生率、其他部位出血发生率、病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);溶栓后90 d时,2组mRS评分均低于溶栓前,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组溶栓后90 d时mRS评分、预后良好率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** CCE患者采用低剂量(0.6 mg/kg)与标准剂量(0.9 mg/kg)rt-PA静脉溶栓治疗的近期预后和出血转化风险相近,均安全有效。

关键词: 心源性脑栓塞;重组组织型纤溶酶原激活剂;标准剂量;低剂量;预后;脑出血转化

中图分类号: R 743 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)17-069-04 DOI: 10.7619/jcmp.202017018

Effect of low-dose recombinant tissue plasminogen activator on the prognosis in patients with cardiogenic cerebral embolism

ZHANG Ailian, CHEN Xia, ZENG Lu, HUANG Libo, WANG Jianlin, HUANG Chen

(Department of Neurology, Shangrao City People's Hospital, Shangrao, Jiangxi, 334000)

Abstract: Objective To investigate the effect of low-dose recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) on the prognosis and hemorrhagic transformation of patients with cardiogenic cerebral embolism (CCE). **Methods** A total of 72 CCE patients with window time of onset within 4.5 h were selected as research objects. All patients had thrombolysis indications and received rt-PA intravenous thrombolysis voluntarily. Simple random number table method was used to divide them into standard dose (0.9 mg/kg) group and low dose (0.6 mg/kg) group, with 36 cases in each group. CT at 24 to 48 hours after treatment were reexamined. The cerebral CT or MRI reexamination were performed to evaluate conditions of hemorrhagic transformation in the two groups. The scores of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and Barthel (BI) index between the two groups before and after treatment were compared. The modified Rankin (mRS) score of the two groups was compared at 90 days after thrombolysis. **Results** After 24 hours and 7 days of thrombolysis, NIHSS scores of the two groups were significantly lower than those before thrombolysis, and BI was significantly higher ($P < 0.05$). There was no significant differences in NIHSS score and BI between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences between the two groups in the incidence rates of intracranial hemorrhage and other bleeding sites, as well as mortality rate ($P > 0.05$). The mRS scores at 90 days after thrombolysis in the two groups were significantly lower than that before thrombolysis ($P < 0.05$). There were no significant differences between the two groups in mRS score

and the good rate of prognosis at 90 days after thrombolysis ($P > 0.05$). **Conclusion** It is similar in short-term prognosis and the risk of bleeding transformation of CCE treated by rt-PA for intravenous thrombolysis at low dose of 0.6 mg/kg and standard dose of 0.9 mg/kg, and they are both safe and effective.

Key words: cardiogenic cerebral embolism; recombinant tissue plasminogen activator; standard dose; low dose; prognosis; cerebral hemorrhage transformation

心源性脑栓塞(CCE)是急性脑梗死的常见类型(约占20%),多由心房纤颤或心律失常引起,病理发生机制是心房内壁形成附壁血栓,来源于心脏的栓子随血液循环进入脑动脉造成脑血管堵塞,当机体侧支循环失代偿时,引起堵塞脑动脉供血区域的缺血性坏死。CCE起病急骤,具有较高的致残、致死风险,患者多表现为单侧肢体瘫痪、言语障碍甚至昏迷等症状。目前,急性脑梗死的治疗方法较多,静脉溶栓、机械取栓、抗血小板治疗和卒中单元均获得了循证医学的I级推荐、A级证据,其中以重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)为主要治疗药物,可于发病4.5 h内进行静脉溶栓,能迅速使闭塞血管再通。国内外相关指南和专家共识^[1-2]均将rt-PA静脉溶栓作为推荐疗法,标准剂量为0.9 mg/kg。但溶栓治疗是一把“双刃剑”,CCE患者在获益的同时也需警惕出血转化风险,尤其是合并心房颤动(简称房颤)的脑栓塞患者在溶栓治疗后可能易发生脑出血转化、脑疝,增大了死亡风险。因此,临床出于多种因素考虑,采用低剂量或低于标准剂量rt-PA行溶栓治疗^[3-4]。本研究观察了低剂量(0.6 mg/kg)rt-PA静脉溶栓对CCE患者预后和出血转化的影响,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年2月—2019年9月本院神经内科收治的72例CCE患者作为研究对象,纳入标准:①首次发病,年龄 ≥ 18 岁,经颅脑CT或MRI确诊^[5],溶栓时间窗 < 4.5 h,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 7 分者;②入院颅脑CT扫描未发现颅内出血和梗死病灶者;③具备溶栓指征,无溶栓禁忌证,自愿接受rt-PA静脉溶栓治疗者。排除标准:①心脏瓣膜病、感染性心内膜炎、肿瘤及心房黏液瘤等原因所致脑栓塞者;②近3个月有颅脑外伤或手术史者;③严重肝、肾功能不全者;④有长期抗凝治疗史者;⑤既

往颅内出血史、蛛网膜下腔出血者。采用简单随机数表法将患者分为标准剂量组和低剂量组,每组36例。标准剂量组男21例,女15例;年龄43~76岁,平均(60.25 \pm 6.37)岁;发病至溶栓时间3.0 h内者10例,3.0~4.5 h者26例,平均(3.54 \pm 0.57) h。低剂量组男24例,女12例;年龄46~75岁,平均(60.31 \pm 6.39)岁;发病至溶栓时间3.0 h内者9例,3.0~4.5 h者27例,平均(3.53 \pm 0.52) h。2组CCE患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

2组CCE患者均在溶栓时间窗4.5 h内接受rt-PA(广州铭康生物工程有限公司,国药准字S20150001)静脉溶栓治疗。①标准剂量组:按照相关指南推荐的0.9 mg/kg剂量进行rt-PA静脉溶栓治疗,最大剂量为90 mg,其中总量的10%于1 min内静脉推注,剩余90%以输液泵持续1 h滴完。②低剂量组:按照0.6 mg/kg剂量进行rt-PA静脉溶栓治疗,最大剂量为90 mg,其中总量的15%于1 min内静脉推注,剩余85%以输液泵持续1 h滴完。2组患者溶栓24 h后均行颅脑CT或MRI复查,明确无出血后给予抗血小板和他汀类药物,并随访至少90 d。

1.3 观察指标

①NIHSS评分和Barthel指数(BI):于患者溶栓前和溶栓24 h、7 d后复查颅脑CT或MRI时进行评估。NIHSS评分范围0~42分,评分越高表示神经缺损越严重;BI是反映受调查者生活自理能力(ADL)的常用调查工具,总分100分,评分越高,表示生活自理能力越好,依赖性越低。②出血转化评估:治疗后24~48 h内复查颅脑CT或MRI,观察2组患者颅内出血和其他部位出血的发生情况,其他部位出血包括消化道出血、牙龈出血等,并记录溶栓治疗30 d时的病死率。③改良Rankin量表(mRS)评分:mRS评分是评估CCE患者近期预后的常用工具,于溶栓后90 d时

进行评估,总分 6 分, ≤ 2 分表示预后良好, 3 ~ 6 分(较差 ~ 差)表示预后不良。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析数据, mRS 评分预后良好、颅内出血情况等为计数资料,以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 χ^2 检验; NIHSS 评分、BI、mRS 评分为计量资料,经检验满足方差齐性和正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行 *LSD-t* 检验,组内不同时间点 NIHSS 评分、BI 比较行重复测量方差分

析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶栓治疗前后 NIHSS 评分、BI 比较

溶栓治疗 24 h、7 d 后, 2 组 NIHSS 评分均低于溶栓前, BI 均高于溶栓前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组间 NIHSS 评分、BI 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组溶栓治疗前后 NIHSS 评分、BI 比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 组别 | n | NIHSS 评分 | | | BI | | |
|-------|----|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | | 溶栓前 | 溶栓 24 h 后 | 溶栓 7 d 后 | 溶栓前 | 溶栓 24 h 后 | 溶栓 7 d 后 |
| 标准剂量组 | 36 | 11.58 \pm 3.17 | 9.16 \pm 2.12* | 5.37 \pm 1.40* | 47.35 \pm 8.72 | 54.06 \pm 8.63* | 68.51 \pm 9.02* |
| 低剂量组 | 36 | 11.54 \pm 3.21 | 9.18 \pm 2.15* | 5.38 \pm 1.42* | 48.02 \pm 8.94 | 53.76 \pm 8.47* | 68.37 \pm 8.90* |

NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; BI: Barthel 指数。与溶栓前比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 出血转化结果比较

2 组颅内出血、消化道出血和牙龈出血的发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 低剂量组死亡 1 例,标准剂量组死亡 2 例,死亡原因均为出血转化致脑疝形成, 2 组病死率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 mRS 评分和近期预后比较

2 组溶栓后 90 d 时的 mRS 评分均低于溶栓

表 2 2 组出血转化结果比较 $[n(\%)]$

| 组别 | n | 颅内出血 | 消化道出血 | 牙龈出血 | 死亡 |
|-------|----|---------|---------|---------|---------|
| 标准剂量组 | 36 | 3(8.33) | 0 | 1(2.78) | 2(5.56) |
| 低剂量组 | 36 | 1(2.78) | 2(5.56) | 3(8.33) | 1(2.78) |

前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组间溶栓后 90 d 时 mRS 评分和近期预后良好率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 mRS 评分和近期预后比较 $(\bar{x} \pm s)$ $[n(\%)]$

| 组别 | n | mRS 评分/分 | | 近期预后 | |
|-------|----|-----------------|------------------|-----------|----------|
| | | 溶栓前 | 溶栓后 90 d 时 | 良好 | 不良 |
| 标准剂量组 | 36 | 3.25 \pm 0.40 | 1.87 \pm 0.29* | 28(77.78) | 8(22.22) |
| 低剂量组 | 36 | 3.24 \pm 0.38 | 1.88 \pm 0.32* | 30(83.33) | 6(16.67) |

mRS: 改良 Rankin 量表。与溶栓前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

流行病学报道^[6-7]指出,中国心脑血管疾病的发病率呈上升趋势,且随着老龄化进程加快、心血管病危险因素聚集现象增多,心脑血管疾病的防治形势日益严峻。房颤是最常见的心律失常类型,随年龄的增长,患者发生房颤的风险增大,易引起以 CCE 为代表的血栓栓塞性并发症,房颤所致 CCE 已成为神经科不容忽视的临床难题。研究^[8]报道,中国 30 ~ 85 岁居民的房颤患病率为 0.77%,且 CCE 是房颤致死、致残的主要原因。结合中国心脑血管疾病流行病学特点可知,不断提高对 CCE 等房颤相关疾病的防治水平,具有重要的医学价值和社会价值。rt-PA 静脉溶栓被诸

多指南推荐为脑梗死的有效治疗方案,但由于中国 rt-PA 溶栓技术开展较晚,许多医生仍对 rt-PA 溶栓治疗的安全性和有效性存在质疑,或认为 rt-PA 静脉溶栓会增加 CCE 患者出血转化风险,引起脑疝导致死亡。随着溶栓技术的不断进步,溶栓的适应证更加明确,房颤也并非溶栓的禁忌证,且溶栓时间窗由 3.0 h 内延长至 4.5 h 内,能有效抢救缺血半暗带和减轻脑组织缺血、缺氧损伤,减少神经功能损害。rt-PA 静脉溶栓救治 CCE 的价值日益受到重视,关于 rt-PA 静脉溶栓治疗 CCE 的剂量研究^[9-10]也逐渐成为热点。

目前,中国 rt-PA 静脉溶栓的标准剂量多参考欧美缺血性卒中相关指南中的推荐剂量(0.9 mg/kg),但由于体质差异较大,标准剂量 0.9 mg/kg 作为中国

rt-PA 静脉溶栓的最佳剂量尚无定论。由于预后不良、脑出血风险和药物费用昂贵等原因,临床中采用低剂量或低于标准剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗者并不少见^[11],但其能否达到满意溶栓效果和降低 CCE 出血转化风险尚缺乏足够循证依据支持。本研究结果显示,2 组溶栓 24 h、7 d 后 NIHSS 评分和溶栓后 90 d 时 mRS 评分均低于溶栓前,溶栓 24 h、7 d 后 BI 高于溶栓前,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 2 组各评分差异无统计学意义($P > 0.05$),表明低剂量(0.6 mg/kg) rt-PA 静脉溶栓治疗 CCE 的效果与标准剂量 rt-PA 相当,均能显著改善 CCE 患者神经功能和提高生活自理能力,近期预后良好。何雪苹等^[12]研究发现,0.6 mg/kg 与 0.9 mg/kg rt-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中均能改善近期预后,且 2 者疗效接近,与本研究结论相符。本研究还发现,2 组颅内出血、消化道出血、牙龈出血的发生率和脑疝致死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与相关研究^[13-14]结论吻合,提示与标准剂量比较,低剂量(0.6 mg/kg) rt-PA 静脉溶栓可能不会明显降低 CCE 患者出血转化风险。值得注意的是,本研究纳入样本量偏少,可能造成一定程度的统计分析误差,加上 rt-PA 静脉溶栓治疗时机存在个体差异,不同时间窗(3.0 h 内或 3.0~4.5 h)对出血转化风险的影响尚不明确^[15],因此后续需扩大样本量进行深入分析。

综上所述,低剂量(0.6 mg/kg)与标准剂量(0.9 mg/kg) rt-PA 静脉溶栓治疗 CCE 的疗效相当,均能显著改善患者神经功能和提高生活自理能力,且近期预后和出血转化风险相似。

参考文献

[1] 汪晓玲,倪志福,王云甫. rt-PA 静脉溶栓对大面积脑梗死病人脑周围组织血流动力学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1427-1430.

[2] 李乐,常保强,黄丽霞,等. rt-PA 静脉溶栓联合亚低温治疗急性脑梗死效果[J]. 青岛大学学报:医学版, 2018, 54(4): 450-453, 457.

[3] 李军涛,郭林霞,李国山,等. 依达拉奉对急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓后出血性转化的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(1): 47-50, 59.

[4] 余凡,王小平. 急性脑梗死患者静脉溶栓发生出血性转化的独立危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 87-88.

[5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.

[6] 王宙,周琳,刘洋,等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 1022-1024.

[7] 王志宏,张兵,王惠君,等. 中国 15 省份 18~59 岁成年人心血管代谢危险因素现状及人口经济因素的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(7): 904-908.

[8] 刘鸿亚,王玲. 房颤的发病机制及其合并心衰的相关性研究[J]. 疾病监测与控制, 2018, 12(2): 139-143.

[9] 冯海霞,丘红燕,任力杰,等. 轻型急性缺血性卒中 rt-PA 静脉溶栓的疗效和安全性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(3): 223-228.

[10] 王莹梅. 小剂量 rt-PA 与尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(8): 138-139.

[11] 唐友莲. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗超急性期心源性脑栓塞的疗效及安全性[J]. 广西医学, 2018, 40(23): 2792-2793, 2801.

[12] 何雪苹,莫晔,李应宏. 不同剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗对急性缺血性脑卒中患者颅内血流动力学及 NIHSS 评分的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(12): 1860-1863, 1871.

[13] 李颖,余曼,伍绍强. 高龄超急性期脑梗死患者应用小剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(6): 655-658.

[14] 高先彬. 不同剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗急性前循环脑梗死伴心房颤动患者的疗效及安全性分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(35): 95-96.

[15] 吴慧君,王立敏,李倩,等. rt-PA 静脉溶栓和双联抗血小板聚集治疗不同发病时间轻型急性缺血性脑卒中的效果观察[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(1): 28-35.

(上接第 68 面)

[12] 龙海成. 用微创颅内血肿清除术与开颅血肿清除术治疗高血压性脑出血的疗效对比[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(6): 95-97.

[13] 廖恺,曹亚琨,余斐. 硬通道微创穿刺引流术在高血压性脑出血患者中的应用及再出血影响因素研究[J]. 当代医学, 2020, 26(4): 110-112.

[14] 王小刚,朱伟杰. 钻孔置管引流与内镜下微创手术治疗高血压性脑出血的效果及术后神经功能对照的临床研

究[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(11): 1701-1703.

[15] 刘杰文,宋畅. 高血压性脑出血软通道微创穿刺治疗与开颅血肿清除术疗效比较[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(7): 1104-1105.

[16] 姚俊恒,高永峰. 微创定向钻孔软通道血肿穿刺引流术治疗高血压性脑出血临床疗效观察[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(10): 26-26.