

重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA) 静脉溶栓治疗急性脑大动脉闭塞患者的效果

沈春森 罗永春 何子骏 毛锦龙 张振海 袁春涛 马尚 胡野风 王斌

100700 北京, 陆军总医院附属八一脑科医院(沈春森、罗永春、何子骏、毛锦龙、张振海、袁春涛、马尚、胡野风); 100044 北京大学人民医院神经外科(王斌)

通信作者: 王斌, Email: allen_binwang@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.008

【摘要】目的 探讨重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA) 静脉溶栓治疗急性脑大动脉闭塞患者的效果及潜在的问题。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月—2016 年 8 月, 在北京陆军总医院附属八一脑科医院接受了 rt-PA 静脉溶栓治疗并有完整随访资料的 165 例患者, 记录了 MR 血管成像上的闭塞位置、入院和溶栓后 24 h 的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS) 评分, 溶栓后 1 个月血管再通情况以及 3 个月后的改良 Rankin 评分(mRS) 评分, 对临床预后及可能影响因素进行比较分析。**结果** 165 例静脉溶栓患者中, 89 例由大动脉闭塞引起, 76 例为非大动脉闭塞; 非大动脉闭塞组静脉溶栓后较大动脉闭塞组 NIHSS 评分改善明显, 同时 3 个月 mRS 评分更好($P < 0.05$)。在 89 例大动脉闭塞组中, 包括颈内动脉闭塞 43 例, 大脑中动脉闭塞 25 例及椎基底动脉闭塞 21 例, 其中颈内和大脑中动脉闭塞后 3 个月预后较椎基底动脉好($P < 0.05$); 考虑血栓形成导致的有 69 例, 栓子脱落导致的有 20 例; 栓子栓塞组 3 个月预后更好($P < 0.05$)。其中 70 例接受了血管复查, 总体血管再通率为 21.4%; 再通成功与否与闭塞部位或闭塞原因之间未发现明显差别($P=0.133, 0.779$)。**结论** rt-PA 静脉溶栓治疗脑大动脉闭塞造成的急性卒中再通率和 3 个月预后的改善并不明显。

【关键词】 卒中; 预后; 溶栓; 脑动脉闭塞

参 考 文 献

- [1] 谢鸿宇, 吴毅. 抑郁症治疗的新进展——海马齿状回颗粒细胞下层内源性神经再生[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(1): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2011.01.021.
- [2] 王彦恒. 中西医结合论治抑郁障碍[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [3] Banasr M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2007, 6(5): 311-320.
- [4] 王珑, 张迪, 田旭升, 等. 电针对慢性应激抑郁大鼠海马 CA3 区突触可塑性的影响[J]. 中国针灸, 2017, 37(2): 162-168. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.02.014.
Wang L, Zhang D, Tian XS, et al. Effects of electroacupuncture on synaptic plasticity in hippocampal CA3 area of rats with chronic stress of depression[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2017, 37(2): 162-168.
- [5] 田旭升, 李欣, 王珑, 等. 酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 β -catenin 表达影响的实验研究[J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 52-54. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2406.2017.01.016.
Tian XS, Li X, Wang L, et al. Experimental study on the effect of Suanzaoren decoction on the expression of β -catenin in hippocampus of Rats with Depression[J]. Traditional Chinese Medicine Information, 2017, 34(1): 52-54.
- [6] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2004, 20: 781-810. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126.
- [7] Polakis P. Wnt signaling and cancer[J]. Genes Dev, 2000, 14(5): 1837-1851.
- [8] Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer[J]. Nature, 2005, 434(7035): 843-850. DOI: 10.1038/nature03319.
- [9] Ture-Carel C, Pietrzak E, Kakati S, et al. The human wnt-1 gene is located at chromosome region 12q12-12q13 and is not rearranged in myxoid liposarcoma with t(12; 16)(q13; p11) [J]. Oncogene Res, 1987, 1(4): 397-405.
- [10] Willert K, Brown J, Danenberg E, et al. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors[J]. Nature, 2003, 423(6938): 448-452. DOI: 10.1038/nature01611.
- [11] Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, et al. Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on β -catenin in mouse hippocampus [J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(8): 781-784. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.01.008.

(收稿日期: 2018-03-16)

(本文编辑: 戚红丹)

Effects of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis in patients with acute major cerebral artery occlusion

Shen Chunsen, Luo Yongchun, He Zijun, Mao Jinlong, Zhang Zhenhai, Yuan Chuntao, Ma Shang, Hu Yefeng, Wang Bin

Neurosurgical Department, PLA army General Hospital, Beijing 100700, China (Shen CS, Luo YC, He ZJ, Mao JL, Zhang ZH, Yuan CT, Ma S, Hu YF); Neurosurgical Department, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Wang B)

Corresponding author: Wang Bin, Email: allen_binwang@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis in patients with acute major cerebral artery occlusion and discuss its potential problems. **Methods** A retrospective study was performed to analyze 165 consecutive patients who received intravenous rt-PA thrombolysis in PLA army General Hospital from January 2014 to August 2016. The occlusion site on MRA imaging, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission and 24 hours after thrombolysis, recanalization of occlusion artery after one month, and the modified Rankin scale (mRS) score after three months were all documented and further compared and analyzed. **Results** In the 165 patients included, 89 cases were due to major arterial occlusions and the other 76 cases were without major artery occlusion. The NIHSS score of non-aortic occlusion group was significantly improved after intravenous thrombolysis compared with that of aortic occlusion group, and the mRS score was better at 3 months ($P < 0.05$). Of the 89 cases of major artery occlusion, there were 43 cases occluded in internal carotid artery (ICA), 25 cases in middle cerebral artery (MCA) and 21 cases in vertebrobasilar artery (VBA). The ICA and MCA groups enjoyed a better 3-month mRS scores compared to VBA group ($P < 0.05$). According to pathogenesis of occlusion, 89 cases could be divided into thrombosis subgroup with 69 cases and embolism subgroup with 20 cases. The embolism subgroup enjoyed better 3-month mRS scores compared to thrombosis subgroup ($P < 0.05$). Totally 70 cases received recanalization follow-up review, and the recanalization rates was 21.4%. The occlusion sited or occlusion pathogenesis did not show significant difference in recanalization ($P=0.133, 0.779$). **Conclusions** For acute stroke caused by major artery occlusion, the efficacy of intravenous rt-PA thrombolysis is not obvious in the recanalization rate and 3-month outcome improvements.

【Key words】 Stroke; Prognosis; Thrombolysis; Cerebral arterial occlusion

对于大动脉闭塞型急性缺血性卒中,虽然近期研究一直推崇机械取栓治疗,但重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓仍是指南推荐的首选治疗^[1-2],且血管内治疗不能延迟静脉溶栓治疗^[3]。相对于血管内治疗对设备、人员的高要求,静脉溶栓操作简单、适用性广,相当长的一段时间内仍将是急性脑梗死治疗的主要手段。北京陆军总医院附属八一脑科医院近3年来,采取静脉溶栓治疗包括大动脉闭塞在内的急性缺血性卒中,取得了一些经验,现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料: 回顾性分析2014年1月—2016年8月在我院就诊的,且有完整随访资料的急性脑缺血性卒中溶栓患者共165例,其中女65例(39.6%),男100例(60.6%),年龄45~82岁,中位年龄64岁。根据术前影像学检查证实,其中89例为急性大动脉闭塞梗死患者(大动脉组),年龄48~82岁;76例为非大动脉闭塞梗死患者(非大动脉组),年龄45~78岁。两组患者术前年龄、性别、既往病史等基线数据差异均无统计学意义。具体患者资料见表1。根据动脉闭塞部位,将大动脉组分为颈内动脉(internal carotid artery, ICA)闭塞组43例,大脑中动脉(median cerebral artery, MCA)闭塞组25例和椎基底动脉(vertebrobasilar artery, VBA)闭塞组21例。根据动脉

闭塞原因,将大动脉组分为血栓形成组69例和栓子栓塞组20例。

2. 研究方法: (1) 静脉溶栓适应证和禁忌证。适应证: ①临床诊断符合急性缺血性脑卒中^[2]; 发病4.5 h内来到我院急诊,并引起了可评估的神经功能缺损[如语言、运动功能,认知损害,凝视障碍,视野缺损和(或)视觉忽视]; ②患者家属治疗意愿强烈,并签署静脉溶栓治疗同意书; ③患者自发病起3个月内未进一步接受血管内治疗。禁忌证: ①严重头部创伤或3个月内有卒中病史; ②颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤或既往颅内出血病史; ③血压过高(收缩压 > 180 mmHg或舒张压 > 110 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa); ④活动性内出血; ⑤口服抗凝药或急性出血倾向: 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$; 48 h内接受过肝素治疗,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)超过正常上限; ⑥严重低血糖(血糖值 < 2.7 mmol/L); ⑦CT提示多脑叶梗死(超过1/3半球面积的低密度); ⑧发病超过3 h,并且年龄 > 80 岁; ⑨既往严重残疾[改良Rankin评分(Modified Rankin Score, mRS) > 3 分]或存在肾功能不全,定义为:血清肌酐 $> 177 \mu\text{mol/L}$ 或肾小球滤过率 < 30 ml/(min $\cdot 1.73$ m²)。 (2) 静脉溶栓治疗主要流程和评估。结合国外研究结果和自身经验,本研究对发病4.5 h内的患者制订了详细的诊

疗流程^[1,4-5]:当怀疑患者为卒中发作后,在急诊由神经科医师询问病史后,采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评估神经功能。入院5 min内完成血液的抽取,包括血常规、血糖、电解质、肝肾功能、凝血功能,然后在到院10 min内完成急诊头颅CT扫描,绿色通道值班医师在CT室完成初步阅片,排除脑出血;如果患者病情及时间窗允许,到院30~40 min内完成MRI检查,包括时间飞跃法磁共振血管成像(TOF-MRA)和弥散加权相(DWI),进一步判断血管闭塞位置和梗死范围;与此同时值班医师向家属交代病情,签署知情同意,准备静脉溶栓;整体Door-To-Needle-Time控制在20~50 min。静脉溶栓在急诊室完成,对溶栓患者,首先静脉给予0.9 mg/kg rt-PA,总量最多90 mg;10%剂量在1 min内团注,剩余剂量在30 min内静脉匀速泵入。如果在注射过程中患者病情发生恶化则及时行头部CT检查。注射完成后患者转入卒中病房进一步治疗。

3.疗效评估和随访:按照预先设计的资料收集表格,每例患者的详细信息都得到完整收集,包括入院时、24 h后、1周后的NIHSS评分、3个月后的mRS评分等。

入院后1~14 d内常规行第2次MRI检查(病情不允许时用CT替代DWI),评估梗死体积,同时了解有无脑内出血。发病后1个月,常规使用MRI评估颅内情况,同时MRA评估闭塞血管再通情况。MRA评价再通的标准为原闭塞部位血流恢复并使远端分支显影;如果患者需要呼吸机支持或病情严重不能移动,则使用经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)评估再通情况。

发病3个月内的病情变化由专门的神经科医师或研究护士记录。3个月时的mRS评分通过预约复查或电话随访收集。卒中的病因由神经科医师根据所有的病史资料和影像学记录进行判断。

4.统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行分析。正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;比较采用 t 检验;非正态分布计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,选择Wilcoxon符号秩检验;计数资料采用频数表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.大动脉闭塞与非大动脉闭塞患者静脉溶栓效果比较:见表1。非大动脉组静脉溶栓前后NIHSS评分改善效果相比大动脉组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);3个月预后评价方面,非大动脉闭塞静脉溶栓组预后更好,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.大动脉闭塞静脉溶栓组亚组分析:见表2、3。

表2结果显示,不同部位大动脉闭塞静脉溶栓效果并不一致($\chi^2=22.947, P < 0.05$),ICA组溶栓后NIHSS评分较溶栓前有改善,差异有统计学意义($P=0.025$);MCA组和VBA组溶栓前后改善则不明显。各组间3个月预后比较显示,ICA组和MCA组之间预后差异无统计学意义($P=0.625$),VBA组预后最差,与ICA和MCA两组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表3结果显示,两组患者不论是组内溶栓前后NIHSS评分比较,还是组间溶栓前后NIHSS评分分别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而3个月时mRS评分相比较,血栓形成组mRS 0~2分、3~5分和6分比例分别为21.7%、43.5%、34.8%;栓子栓塞组分别为35.0%、50.0%、15.0%;栓子栓塞组相对预后更好,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.大动脉闭塞静脉溶栓再通效果评价:见表4。溶栓后1个月,除了19例患者因死亡或其他原因未能复查血管情况外,其余70例均在1个月时接受了MRA或TCD检查,其中47例由MRA复查,23例改由TCD检查替代MRA评估再通情况。再通例数15例,未再通者55例;血栓形成10例(17.5%),栓子栓塞5例(38.5%),各组间差异无统计学意义($P=0.133$);再通患者中MCA相对较高,但各组间差异亦无统计学意义($P=0.779$)。

讨论 1996年美国FDA批准了rt-PA静脉注射用于治疗急性缺血性卒中,研究显示其对于大动脉闭塞造成的急性脑梗死疗效有限,死亡率、致残率很高^[6-11]。直到2015年新英格兰医学杂志连续发表了以MR CLEAN为代表的血管内取栓治疗的研究结果^[12-14],极大地促进了血管内治疗急性脑梗死的发展,美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国卒中协会(American Stroke Association, ASA)随即更新了相关的指南,推荐对前循环大动脉闭塞的患者进行血管内治疗。但是指南仍指出了血管内治疗不应是延误静脉溶栓治疗的原因,即只要发病在4.5 h内无溶栓禁忌证的患者仍应该首先接受静脉rt-PA溶栓治疗^[3]。而在更为广泛的基层医院,可能根本不具备血管内治疗的能力。鉴于静脉溶栓的各种优势,短时间内将仍是急性脑梗死的主要治疗手段之一,对它的研究仍有重要的意义。本研究即通过单纯接受静脉治疗的大动脉闭塞的急性脑梗患者,探讨此类患者静脉溶栓治疗中存在的各种问题。

1.再通率:对大动脉闭塞患者的静脉溶栓再通率是一直以来关注的重点。国外Bhatia等^[15]的研究显示MCA的M1段闭塞静脉溶栓的血管开通率为32.3%,而ICA闭塞开通率仅为4.4%。国内廖晓凌

表1 两组溶栓患者基线资料比较

项目	大动脉组(n=89)	非大动脉组(n=76)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
女性(例, %)	37(41.6)	28(36.8)	0.21	0.65
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.84 ± 10.32	56.84 ± 14.08	3.68	0.54
高血压(例, %)	43(48.3)	40(52.6)	0.30	0.58
糖尿病(例, %)	26(29.2)	28(36.8)	1.08	0.30
陈旧性脑梗死(例, %)	20(22.4)	15(19.7)	0.18	0.67
吸烟(例, %)	34(38.2)	25(32.9)	0.50	0.48
发病-给药时间(h, $\bar{x} \pm s$)	2.76 ± 0.94	2.92 ± 0.86	-1.13	0.26
NIHSS评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]				
溶栓前	16.00(11.50, 19.50)	11.00(7.50, 14.75)	6.23	< 0.01
溶栓后	16.00(10.50, 19.00)	9.00(7.25, 14.25)		
出血(例, %)	6(6.7)	7(9.2)	0.08	0.76
3个月随访mRS评分(例, %)				
0~2分	22(24.7)	47(61.8)	9.57	< 0.01
3~5分	40(44.9)	19(25.0)		
6分	27(30.3)	10(13.2)		

表2 不同部位大动脉闭塞患者行静脉溶栓的效果比较

闭塞位置	例数	NIHSS[分, $M(P_{25}, P_{75})$]				mRS(例, %)		
		溶栓前	溶栓后	Z值	P值	0~2	3~5	6分
ICA	43	16.00(11.00, 18.00)	15.00(10.00, 18.00)	-2.243	0.025	12(27.91)	22(51.16)	9(20.93)
MCA	25	15.00(10.50, 17.50)	15.00(9.50, 16.50)	-0.767	0.443	7(28.00)	15(60.00)	3(12.00)
VBA	21	17.00(14.50, 23.50)	18.00(14.00, 23.50)	-1.577	0.115	3(14.29)	3(14.29)	15(71.42)
总计	89	16.0(11.5~19.5)	16.0(10.5, 19.0)	-1.240	0.215	22(24.72)	40(44.94)	27(30.34)

注: mRS评分ICA组比MCA组 $\chi^2=0.941, P>0.05$; VBA组比MCA组 $\chi^2=17.384, P<0.05$; ICA组比VBA组 $\chi^2=15.624, P>0.05$

表3 不同病因组大动脉静脉溶栓效果比较

组别	例数	NIHSS[分, $M(P_{25}, P_{75})$]				mRS(例, %)		
		溶栓前	溶栓后	Z值	P值	0~2分	3~5分	6分
血栓形成组	69	15.00(11.00, 19.00)	15.00(10.00, 18.50)	-0.848	0.396	15(21.7)	30(43.5)	24(34.8)
栓子栓塞组	20	17.00(12.25, 21.25)	16.00(11.50, 20.50)	-0.887	0.375	7(35.0)	10(50.0)	3(15.0)
总计		16.00(11.50, 19.50)	16.00(10.50, 19.00)	-1.240	0.215	22(24.7)	40(44.9)	27(30.3)
Z/ χ^2 值		-2.519	-1.936				15.375	
P值		0.031	0.105				< 0.05	

表4 大动脉闭塞静脉溶栓再通效果评价(例, %)

组别	例数	梗死原因			闭塞部位		
		血栓形成(n=57)	栓子栓塞(n=13)	ICA(n=35)	MCA(n=23)	VBA(n=12)	
再通组	15	10(17.5)	5(5/13)	7(20.0)	6(26.1)	2(2/12)	
未通组	55	47(82.5)	8(8/13)	28(80.0)	17(73.9)	10(10/12)	
χ^2 值		0.097			0.049		
P值		0.133			0.779		

等^[16]报道大脑中动脉闭塞组溶栓后血管再通率为55.2%, 而颈内动脉闭塞组为0, 基底动脉闭塞组为40%, 在本研究中, 总体血管再通率仅为21.4%, 即使在最高的MCA中也仅占26.1%, 仍略低于文献报道, 原因可能是由于再通标准选择不同, 本研究选择

的MRA即TCD探查对于微弱的血流再通不甚敏感; 另一方面, 从数据分析仍可发现一些问题: (1) 血栓负荷量直接关系到再通成功率, 直径越粗的血管越难再通, 本研究中ICA闭塞再通率为20.0%, MCA则为26.1%, 两者之间差异显著, 样本数不具有统计效

能。(2) 栓塞与血栓形成之间,可能栓塞的溶通概率更高,本组研究中闭塞两组间再通率虽然差异没有统计学意义(17.5%比5/13, $P=0.133$),但几乎2:1的比例仍然提示两者之间巨大的差距,而3个月预后mRS评分更显示了栓子栓塞组经过溶栓后预后更优于血栓形成组。廖晓凌等^[16]的研究中也持有类似观点,其研究中MCA再通组和未再通组的基线特征比较也提示心房颤动所致的心源性栓塞静脉溶栓的开通率可能会更高些。整体而言,在中国人群中颅内动脉狭窄的发病率高于其他人群,脑梗死病因中颅内动脉狭窄的比例也高于其他人群^[17],本组数据中77.5%的患者病因为动脉狭窄基础上的闭塞,这可能是造成整体再通率低的原因;对于极重度的狭窄,即使一时再通,仍处于高度危险之中,可能迅速的再次形成血栓而闭塞,这在血管内治疗时经常遇见。

2. 低再通率造成了临床预后的不理想:我们的患者中仅24.7%能够在3个月随访时达到良好预后的标准($mRS \leq 2$),而死亡率达到30.3%,尤其是椎基底动脉闭塞的患者,死亡率为71.4%,仅仅略低于基底动脉闭塞自然死亡率的85%~95%^[18]。所以对于大动脉闭塞的急性脑梗死患者,及时的再通显得尤为重要,否则将给患者家庭和社会带来巨大的负担。现在的指南已经推荐血管内治疗前循环闭塞^[3],可以进一步提高患者预后,对于这样的患者各级医疗机构应该加倍重视,在静脉溶栓的基础上积极转运患者到有血管内治疗能力的医院接受介入治疗,不要消极应对,丧失治疗时机。对于后循环梗死者更是如此,虽然目前的指南因研究数据的限制仅仅推荐了前循环的血管内治疗,实际上后循环梗死预后更差,文献显示如果不能及时再通血管,基底动脉闭塞患者良好预后率会低至2%,所以我们在临床实践中虽缺乏更有力的证据,也应更积极地对后循环梗死患者进行血管内治疗,这也是后续临床研究的热点。

3. 溶栓后远端分支的栓塞:在血管内治疗中栓子碎片造成远端分支梗死的发生率大约为16%^[19],而在静脉溶栓中这一并发症很少提及,可能仅仅是因为相比血管造影,静脉溶栓时很少有影像学证据去判定它的发生。静脉溶栓时很难控制远端栓子碎片栓塞的发生,不过大多数时候并不引起严重的后果;但如果血栓负荷量大、碎片体量大时,也可能引起严重后果,如若溶栓后碎片栓塞了大脑中动脉主干,可造成严重的残疾;对于这样的情况,该溶栓策略没有问题,但是结局不理想,而且目前没有更好的

方法预判和处理;在有能力的中心,应该更积极地开展血管内治疗,以尽可能多的清除血栓。

4. 再闭塞:这是血管内治疗中常见的问题,主要是由于闭塞处残留的极重度狭窄短时间内再次形成血栓造成的,文献报道发生率在18%~22.29%^[19-20]。以往的静脉溶栓研究中对于这一情况基本没有涉及,原因是没有血管影像可以判定,但是临床工作中常见患者溶栓好转后再次恢复到之前状况,极有可能就是由此引发,这也是再通率低的重要因素之一。一些血管内治疗的研究建议对于有易栓倾向的残余狭窄可以在动脉内给予替罗非班灌注预防再次闭塞,但是对于静脉溶栓患者,指南不建议溶栓后24 h内使用抗血小板药物;缺血性卒中抗血小板联合溶栓治疗(Antiplatelet Therapy in Combination with rt-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke, ARTIS)研究显示静脉溶栓后给予静脉阿司匹林治疗并不能提高3个月预后,反而增加了症状性颅内出血的风险^[21-22]。如何解决这一问题还有待研究,而且我们相信这非常有助于提高静脉溶栓再通率和改善预后。

本研究中显示出的问题都是临床工作中可能碰到的,需要引起重视。在血管内治疗日益受到推崇的今天,不应该忽视静脉溶栓仍具有操作简单,时间延误短,费用较低等明显优势,尤其是在我国医疗资源分布不均的国情下,静脉溶栓可能是唯一的选择。所以广大基层医务工作者应该对此有更多的了解,对于不具备血管内治疗团队,或血管内治疗团队到位较慢,可能造成治疗时间明显延误的情况,或是血管内治疗风险较高的患者,如肾功能较差、动脉路径差或不稳定斑块多,存在较大栓塞风险的患者,静脉溶栓应是医务人员不该放弃且要作为首选的治疗。当然,对于有血管内治疗条件的中心,最佳的处理方法仍应是在启动静脉溶栓时,若评估可能存在急性大动脉闭塞,应同时尽快启动血管内治疗准备,酌情桥接治疗。

本研究显示静脉溶栓在大动脉闭塞患者中的效果有限,再通率较低,这可能与我国颅内血管狭窄发病率高有一定关系;尤其对于椎基底动脉闭塞患者,死亡率仍然很高;研究如何避免在重度狭窄基础上再次闭塞的风险,可能有助于提高再通比例,改善预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章研究思路,研究方法为王斌,论文撰写为沈春森、王斌,数据收集和整理为毛锦龙、张振海、袁春涛、马尚、胡野风,论文修订为罗永春、何子骏

参 考 文 献

- [1] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e138. DOI: 10.1161/STR.000000000000163.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [3] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment A Guideline for Healthcare Professionals From the American [J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 3020-3035. DOI: 10.1161/STR.000000000000074.
- [4] Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists [J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1655-1711. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.181486.
- [5] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
- [6] 高宗恩, 陈晓辉, 陈健, 等. 以机械取栓为主的动脉内多模式方法治疗急性大动脉闭塞性脑梗死的效果分析 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14(2): 71-76. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.02.003.
Gao ZN, Chen XH, Chen J, et al. Effect analysis of multi-interventional modes mainly with mechanical thrombectomy for large artery occlusive acute cerebral infarction [J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2017, 14(2): 71-76.
- [7] Lindsberg PJ, Soine L, Tatlisumak T, et al. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion [J]. *JAMA*, 2004, 292(15): 1862-1866. DOI: 10.1001/jama.292.15.1862.
- [8] Sairanen T, Strbian D, Soine L, et al. Intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion: predictors of recanalization and outcome [J]. *Stroke*, 2011, 42(8): 2175-2179. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.605584.
- [9] Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid Artery Occlusion: the ICARO study [J]. *Stroke*, 2012, 43(1): 125-130. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.630624.
- [10] 张萍, 张永巍, 吴涛, 等. 静脉溶栓联合血管内治疗对急性中重症脑梗死患者预后的影响因素分析 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(7): 343-347. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2016.07.002.
Zhang P, Zhang YW, Wu T, et al. Analysis of influencing factors of the prognosis of intravenous thrombolysis combined with endovascular interventional therapy in patients with acute moderate to severe cerebral infarction [J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2016, 13(7): 343-347.
- [11] Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis [J]. *Stroke*, 2006, 37: 2301-2305. DOI: 10.1161/01.STR.0000237070.80133.1d.
- [12] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.
- [13] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1019-1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
- [14] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1009-1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792.
- [15] Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real world experience and a call for action [J]. *Stroke*, 2010, 41: 2254-2258. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
- [16] 廖晓凌, 王伊龙, 潘岳松, 等. 不同大血管闭塞性急性缺血性卒中患者静脉溶栓疗效比较 [J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(4): 278-284. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.04.004.
Liao XL, Wang YL, Pan YS, et al. Comparison of Intravenous Thrombolytic Effect of Acute Ischemic Stroke Patients ; with Different Large Vessel Occlusion [J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2014, 9(4): 278-284.
- [17] Wang Y, Lu Z, Sun S, et al. Risk factors, topographic patterns and mechanism analysis of intracranial atherosclerotic stenosis ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2016, 127(3): 267-275. DOI: 10.1080/00207454.2016.1188298.
- [18] Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis [J]. *Stroke*, 2006, 37(3): 922-928. DOI: 10.1161/01.STR.0000202582.29510.6b.
- [19] Janjua N, Alkawi A, Suri MF, et al. Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(2): 253-258. DOI: 10.3174/ajnr.A0825.
- [20] Kang DH, Kim YW, Hwang YH, et al. Instant reocclusion following mechanical thrombectomy of in situ thromboocclusion and the role of low-dose intra-arterial tirofiban [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(5): 350-355. DOI: 10.1159/000362435.
- [21] Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 731-737. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60949-0.
- [22] Zinkstok SM, Beenen LF, Majoie CB, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the antiplatelet therapy in combination with recombinant t-PA thrombolysis in ischemic stroke trial [J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3080-3082. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006268.

(收稿日期: 2018-01-16)

(本文编辑: 戚红丹)