

rt-PA 静脉溶栓治疗高龄急性脑梗死患者的临床观察[△]

吴 晓*,徐冬娟#,李鸿飞,戴美芬,张为强(东阳市人民医院,浙江 东阳 322100)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4534-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.25

摘要 目的:探讨重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓治疗高龄(≥ 75 岁)急性脑梗死(ACI)患者的临床疗效和安全性。方法:选择78例高龄ACI患者,在常规治疗基础上,按患者或家属溶栓意愿分为溶栓组40例与非溶栓组38例。非溶栓组患者口服阿司匹林200 mg, qd;溶栓组患者采用rt-PA 0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg),先于1 min内静脉推注10%,余量在60 min内静脉滴注,溶栓治疗24 h后无禁忌证者使用阿司匹林200 mg, qd。两组疗程均为14 d。比较两组患者的总有效率,治疗前和治疗后24 h、7 d、14 d的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,以及治疗后90 d预后情况,并观察两组不良反应发生情况。结果:总有效率溶栓组为67.50%,非溶栓组为52.63%,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后24 h、7 d、14 d的NIHSS评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$);90 d预后情况溶栓组优于非溶栓组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:4.5 h时间窗内rt-PA静脉溶栓治疗高龄ACI患者安全、有效,可降低致残率和病死率、改善预后。

关键词 重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活物;高龄;静脉溶栓;急性脑梗死

Clinical Observation of rt-PA Intravenous Thrombolysis in the Treatment of Elderly Acute Cerebral Infarction

WU Xiao, XU Dong-juan, LI Hong-fei, DAI Mei-fen, ZHANG Wei-qiang (Dongyang People's Hospital, Zhejiang Dongyang 322100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate clinical efficacy and safety of recombinant human tissue type plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolytic in the treatment of elderly patients (over 75 years old) with acute cerebral infarction (ACI). **METHODS:** 78 elderly ACI patients, on the basis of routine treatment, were divided into thrombolysis group (40 cases) and non-thrombolysis group (38 cases) according to the will of patients or family members. Non-thrombolysis group received aspirin 200 mg, qd; thrombolysis group was given rt-PA 0.9 mg/kg (maximum dose of 90 mg) by intravenous push of 10% dose within 1 min, and intravenous dripping of residue dose within 60 min; receiving aspirin 200 mg, qd, 24 h after thrombolytic therapy without contraindications. Both groups were treated for 14 days. The effective rate, NIHSS score before treatment and 24 h, 7 d and 14 d after treatment, prognosis after 90 d were compared between 2 groups, and the occurrence of ADR was observed in 2 groups. **RESULTS:** The total effective rate was 67.50% in thrombolysis group and 52.63% in non-thrombolysis group, with statistical significance ($P < 0.05$); there was significant difference in NIHSS score between 2 groups 24 h, 7 d, 14 d after treatment ($P < 0.05$); 90 d prognosis of thrombolysis group was superior to that of non-thrombolysis group, there was statistically significance ($P < 0.05$); there was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** 4.5 h time window rt-PA intravenous thrombolytic therapy is safe and effective for elderly patients with ACI, and can reduce disability and fatality, improve prognosis.

KEYWORDS Recombinant human tissue type plasminogen activator; Elderly; Intravenous thrombolysis; Acute cerebral infarction

- [2] Stankovic I, Neskovic AN, Putnikovic B, *et al.* Sinus rhythm versus atrial fibrillation in elderly patients with chronic heart failure--insight from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 161(3): 160.
- [3] 段东杰,王绍欣,王宏运.卡维地洛治疗慢性心力衰竭疗效观察[J]. *临床荟萃*, 2007, 22(15): 1 115.
- [4] 郭静莹,李海燕.慢性心力衰竭的诊治进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(1): 11.
- [5] 王晓莉,柯元南,吴文静.比索洛尔和卡维地洛治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 11(5): 317.
- [6] 张玲,李枫.卡维地洛治疗慢性充血性心力衰竭的临床观察[J]. *中国基层医药*, 2009, 16(6): 1 108.
- [7] 丁永广.卡维地洛治疗冠心病慢性心力衰竭合并室性心律失常患者76例临床观察[J]. *中国医学工程*, 2011, 34(12): 73.
- [8] Sam F, Sawyer DB, Cheng DL, *et al.* Progressive left ventricular re-modeling and apoptosis late after myocardial infarction in mouse heart[J]. *Am J Physiol Circ Physiol*, 2000, 279(1): 422.
- [9] Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, *et al.* Heart type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Heart*, 2013, 99(10): 708.

(收稿日期:2015-05-27 修回日期:2015-08-31)

(编辑:黄 欢)

[△] 基金项目:金华市科学技术研究计划项目(No.2012-3-089)
* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0579-86856079。E-mail: zjdywx@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:脑血管病。电话:0579-89605123。E-mail: xdj0108@126.com

随着人口老龄化进程的加快,临床患急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)的患者不断增多,若不及时治疗,会导致较高的致残率甚至死亡率。溶栓被认为是最有效的可以在急性期改善脑梗死预后的治疗方法^[1],并逐渐普及,但由于种种顾虑,其在高龄ACI患者中的应用受限。我院应用重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活物(Recombinant tissue type plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓治疗高龄(≥ 75 岁)ACI患者,取得了一定的疗效。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与退出标准

纳入标准:(1)发病在4.5 h以内;(2)脑功能损害的体征持续存在超过1 h,且比较严重;(3)颅脑CT已排除颅内出血,且无早期大面积脑梗死影像学改变;(4)患者或家属已签署知情同意书。

排除标准:(1)既往有颅内出血包括可疑蛛网膜下腔出血者;近3个月有头颅外伤史者;近3周内胃肠或泌尿系统出血者;近2周内进行过大的外科手术者;近1周内存在不易压迫止血部位的动脉穿刺者。(2)近3个月内有脑梗死或心肌梗死史(不包括陈旧小腔隙梗死而未遗留神经功能体征)者。(3)严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病患者。(4)体检发现有活动性出血或外伤(如骨折)的证据者。(5)已口服抗凝药,且国际标准化比值(INR) > 1.5 者;48 h内接受过肝素治疗[活化部分凝血活酶时间(APTT)超出正常范围]者。(6)血小板计数 $< 100 \times 10^9 L^{-1}$ 或血糖 $< 2.7 mmol/L$ 者。(7)收缩压 $> 180 mm Hg$ ($1 mm Hg = 0.133 kPa$)或舒张压 $> 100 mm Hg$ 者。(8)不配合治疗者。(9)药物过敏者。

退出标准:试验中检测时点拒绝检测或失访的患者。

1.2 研究对象

研究方案经医院医学伦理委员会批准后,将我院2011年1月—2014年7月收治的78例高龄ACI患者,按患者或家属溶栓意愿分为溶栓组40例与非溶栓组38例。其中,溶栓组男性18例,女性22例,年龄75~87岁,平均年龄(79 ± 4.1)岁;非溶栓组男性20例,女性18例,年龄75~85岁,平均年龄(78 ± 3.3)岁。诊断符合第四届全国脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》^[2]。两组患者的年龄、性别、病程、发病时间等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

在常规治疗基础上,非溶栓组患者口服阿司匹林(德国Bayer Vital GmbH,注册证号:H20130339,规格:100 mg)200 mg, qd;溶栓组患者给予rt-PA(注射用阿替普酶,德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,注册证号:S20110052、S20110051,规格:50 mg/支、20 mg/支)0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg),先于1 min内静脉推注10%,余量在60 min内静脉滴注完,溶栓治疗后24 h内不用抗凝、抗血小板聚集药物,24 h后无禁忌证者使用阿司匹林200 mg, qd。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 根据第四届全国脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[3]中的评分要点,采用NIHSS评分方法对患者治疗前和治疗后24 h、7 d、14 d进行神经功能缺损评分。

1.4.2 临床疗效^[3] 疗效评价标准——基本治愈:症状及体征恢复正常,生活自理;显效:症状及体征明显改善,肌力增加II级;有效:症状及体征改善,肌力增加I级;无效:症状及体征无变化或恶化。总有效率=基本治愈率+显效率+有效率。

1.4.3 90 d预后情况^[3] 采用改良Rankin量表,于90 d随访时评定预后情况:0~2分为预后良好,有轻微或无神经功能障碍,可独立生活;3~6分为不良结局,存在中度或严重残疾或死亡。

1.4.4 不良反应 观察并记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

使用SPSS 16.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者NIHSS评分比较

两组患者治疗后24 h、7 d和14 d的NIHSS评分均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),且治疗后各时点溶栓组患者的NIHSS评分明显优于非溶栓组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者NIHSS评分比较见表1。

表1 两组患者NIHSS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of NIHSS score between 2 groups (score, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 治疗前 | 治疗后24 h | 治疗后7 d | 治疗后14 d |
|------|----------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 溶栓组 | 40 | 13.93 \pm 7.53 | 9.25 \pm 6.95** | 7.13 \pm 5.57** | 5.12 \pm 4.19** |
| 非溶栓组 | 38 | 14.51 \pm 7.22 | 12.02 \pm 7.46 [#] | 10.09 \pm 5.10 [#] | 7.75 \pm 4.77 [#] |

注:与非溶栓组比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较,[#] $P < 0.01$

Note: vs. non thrombolysis group, * $P < 0.05$; vs. before treatment, [#] $P < 0.01$

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗后14 d,溶栓组患者的总有效率明显高于非溶栓组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

| 组别 | <i>n</i> | 基本治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率, % |
|------|----------|-----------|----------|----------|-----------|---------|
| 溶栓组 | 40 | 12(30.00) | 9(22.50) | 6(15.00) | 13(32.50) | 67.50* |
| 非溶栓组 | 38 | 9(23.68) | 6(15.79) | 5(13.16) | 18(47.37) | 52.63 |

注:与非溶栓组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. non thrombolysis group, * $P < 0.05$

2.3 两组患者90 d预后情况比较

根据改良 Rankin 量表,溶栓组患者总预后良好的比例明显高于非溶栓组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者 90 d 预后情况比较见表 3。

表 3 两组患者 90 d 预后情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of 90 d prognosis between 2 groups[case (%)]

| 组别 | n | 预后良好 | 不良结局 |
|------|----|------------|------------|
| 溶栓组 | 40 | 29(72.50)* | 11(27.50)* |
| 非溶栓组 | 38 | 22(57.89) | 16(42.11) |

注:与非溶栓组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. non thrombolysis group, * $P < 0.05$

2.4 两组患者不良反应比较

溶栓组患者溶栓后 1 周内发生颅内出血 6 例(15.0%),症状性颅内出血 3 例(7.5%),死亡 2 例(5.0%),其中 1 例死于心力衰竭,1 例死于颅内出血。非溶栓组患者 1 周内出现颅内出血 5 例(13.16%),症状性颅内出血 3 例(7.89%),死亡 2 例(5.26%),其中 1 例死于肺部感染,1 例死于多脏器功能衰竭。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

ACI 是供应脑部的动脉系统粥样硬化和血栓形成使动脉管腔狭窄、闭塞导致急性脑供血不足所引起的局部脑组织坏死。该症起病急、病情重,多发于老年人。治疗的关键是早期血管再通,恢复缺血缺氧部位的血液再灌注,减少继发性神经功能损伤^[1]。近年来,国内外均已开展超早期静脉溶栓治疗,明显降低了该症的致残率和病死率。

目前,临床上常见的溶栓药物有链激酶(SK)、尿激酶(UK)和 rt-PA 等。SK 和 UK 作为非选择性纤维蛋白溶解剂,对高龄患者而言,因并发症较多使其临床应用受到一定程度的限制。rt-PA 是一种纤溶酶原激活物,通过激活患者体内纤维蛋白溶解系统而溶解血栓,对纤溶酶具有很强的亲和力,从而发挥特异性局部溶栓作用。它是唯一被欧美国家经多中心临床试验证实并推荐用于治疗缺血性脑卒中的溶栓药物^[6]。相比其他溶栓药物,rt-PA 具有显著的优势,其对整个凝血系统的作用极其轻微,对血小板、凝血酶原时间(PT)、APTT、纤维蛋白原(FIB)和凝血酶时间(TT)的影响很小,出血倾向不良反应的发生率较低^[6],且不具有抗原性,可多次重复使用。

rt-PA 是通过基因工程技术制备的一类特殊糖蛋白,是纤维蛋白特异性溶栓剂,可选择性激活血栓中与纤维蛋白结合的纤溶酶原,转化为纤溶酶使血栓溶解,对全身的纤溶活性影响较小,降低了出血的风险。其半衰期为 4~5 min,起效迅速,作用快,具有快速、使用简便、安全性高、无抗原性的特点^[7]。但其能否用于高龄(≥ 75 岁)患者溶栓一直存在着争议。研究表明,脑梗死患者在 4.5 h 的时间窗内采用 rt-PA 溶栓治疗,神经功能缺损的恢复要明显好于非溶栓组。这说明对患者进行 rt-PA 溶栓治疗能够显著改善患者神经功能,减轻患者脑梗死带来的不良反应后果,缩短治疗期限,提高脑梗死治疗的有效率^[8-9]。本研究结果显示,rt-PA 静脉溶栓治疗高龄 ACI 患者的

总有效率高于非溶栓组,溶栓组患者在治疗后 24 h、7 d、14 d 的 NIHSS 评分明显优于非溶栓组。出血是 ACI 患者溶栓治疗最为常见的并发症,对高龄患者而言,这个矛盾更为突出。Costello CA 等^[10]对 227 例进行溶栓治疗的患者研究发现,尽管高龄会增加脑白质疏松的风险,但并未增加脑出血的风险。本研究中,高龄患者进行溶栓治疗并未增加脑出血风险,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,在发病 4.5 h 内使用 rt-PA 静脉溶栓治疗高龄 ACI 患者安全、有效、可行。但由于 rt-PA 价格昂贵,这在一定程度上限制了其临床应用。本研究样本量较小,故结果存在一定的局限性,还需要大样本、多中心的临床研究来进一步探讨 rt-PA 静脉溶栓治疗 ACI 的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Hatcher MA, Starr JA. Role of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(3):364.
- [2] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].*中华神经科杂志*,1996,29(6):379.
- [3] 中华神经科学会,中华神经外科学会.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J].*中华神经科杂志*,1996,29(6):383.
- [4] Whiteley WN, Thompson D, Murray G, et al. Targeting recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke based on risk of intracranial hemorrhage or poor functional outcome: an analysis of the third international stroke trial[J]. *Stroke*, 2014, 45(4):1 000.
- [5] Casolla B, Bodenat M, Giroto M, et al. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification[J]. *J Neurol*, 2013, 260(2):635.
- [6] Pfeilschifter W, Bohmann F, Baumgarten P, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator under dabigatran anticoagulation in experimental stroke[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(5):624.
- [7] 赵志强.阿替普酶 50 mg 静脉溶栓治疗急性心肌梗死的疗效观察[J].*山西职工医学院学报*,2013,23(4):1.
- [8] 李宏建.急性缺血性卒中后 3~4.5 h 静脉阿替普酶溶栓治疗:SITS-ISTR[J].*国际脑血管病杂志*,2009,17(4):247.
- [9] Demaerschalk BM, Hwang HM, Leung G. Cost analysis review of stroke centers, telestroke, and at-PA[J]. *Am J Manag Care*, 2010, 16(7):537.
- [10] Costello CA, Campbell BC, Perez de la Ossa N, et al. Age over 80 years is not associated with increased hemorrhagic transformation after stroke thrombolysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(3):360.

(收稿日期:2015-01-26 修回日期:2015-03-09)

(编辑:胡晓霖)