

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0023-05

急性缺血性脑卒中的溶栓治疗

【作者】 耿同超

清华大学玉泉医院 (北京 100049)

【中图分类号】 R743.3; R97

【文献标识码】 B

经过神经科学界五十年的不懈探索,特别是近10年的研究,对急性缺血性脑卒中实施溶栓治疗已形成基本共识。本文就有关溶栓治疗的基本条件、药物、方法和进展等作一简要介绍。

1 溶栓条件^[1-4]

1.1 患者入组标准

①年龄18~80岁(文献报告中有89岁患者^[5]);②临床确诊的急性脑卒中,客观存在神经功能不全,比如语言、运动、认知、视力方面,美国国立卫生研究院卒中评分(NIHSS)≥5分;③自发病到开始溶栓治疗时间最好在3h内,依据颅脑MRI的影像学资料可放宽到6h甚至更长时间。在设备条件完善、专业技术成熟的医疗中心,椎基底动脉系统的动脉溶栓时间窗可延长至24h^[6]。

1.2 排除标准

①昏迷,完全偏瘫;②症状体征较轻,NIHSS≤4分或神经学体征迅速改善;③6周内无缺血性脑卒中史;④发病后有抽搐现象;⑤既往有脑出血,蛛网膜下腔出血病史,或颅内存在动静脉畸形、动脉瘤;⑥30d内有实质脏器外科手术或严重创伤;⑦7d内有腰穿或不易压迫部位的动脉穿刺;⑧90d内有颅脑外伤;⑨30d内有活动性出血史;⑩已知患者存在遗传性或获得性出血性疾病;⑪妊娠期、哺乳期、分娩后30d内;⑫其他重症、晚期病人;⑬基线血糖<50mg(2.7mmol/L),或>400mg(22.2mmol/L),血小板计数<100 000/mm³;⑭经过对症处理,收缩压>185mmHg或舒张压>110mmHg;⑮心肌梗死后心包炎或怀疑感染性栓子,如亚急性心内膜炎性栓子;⑯CT有脑出血

或蛛网膜下腔出血或CT显示占位效应超过大脑中动脉供血区1/3;⑰当前使用口服抗凝药或48h内使用肝素,凝血酶原时间>15s,国际标准化比值(INR)>1.7。

2 溶栓药物

血栓阻塞脑动脉引起脑灌注血流急剧降低即为缺血性脑卒中。因为血栓的主要成分是纤维蛋白和血小板,所以溶解血栓主要是通过将纤溶酶原激活成纤溶酶,降解纤维蛋白和纤维蛋白原,快速持久地恢复血流再灌注,挽救缺血脑组织。

2.1 重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA)

rt-PA是通过DNA重组技术体外人工合成的生物制剂,为单链分子,能选择性地与血栓表面的纤溶酶原及纤维蛋白结合形成复合物,将纤溶酶原转变为纤溶酶,迅速发生溶栓效应,但对血浆中的游离纤溶酶原作用较小,故不会造成全身纤溶状态和抗凝状态。rt-PA无抗原性,生物半衰期短,仅为8~12min,但是溶栓疗效确切。迄今为止,是美国国家食品和药品管理局批准的惟一脑卒中溶栓药物。有研究认为rt-PA具有神经细胞毒性作用,但尚缺乏有力证据。因其价格昂贵,在国内的临床使用仍然受到限制。

2.2 尿激酶(urokinase, UK)

尿激酶是从人新鲜尿液中提取的血栓溶解药物。尿激酶能直接激活纤维蛋白溶酶原,使其转变为纤维蛋白溶解酶,水解纤维蛋白,溶解血栓。尿激酶的生物活性半衰期因使用方式不同有区别,静脉点滴的半衰期在15min左右,作用可维持6~24h。

因其特异性差,在作用于血栓纤维蛋白溶酶原的同时,也激活血浆中游离的纤溶酶原,所以用量过大可引发全身纤溶状态,导致出血。尿激酶的不良反应是个别患者出现恶心、呕吐或转氨酶升高,但是因为非连续用药,且半衰期短,一般不会造成不可逆损害。因尿激酶的价格便宜,目前仍为国内首选溶栓药物。

3 溶栓时间窗

10年前,美国国立卫生研究院神经疾病和脑卒中研究所(NINDS)发表的临床报告,严格要求溶栓治疗应在卒中发生后的3h内开始。超过3h的溶栓,会增加脑出血并发症的机会而不增加溶栓效果,因而3h时间窗的限制,仅有5%的患者能接受溶栓治疗^[1]。

从1996年10月~1998年1月欧洲和大洋洲108个研究中心开展大型随机、双盲、安慰剂对照临床观察(ECASS II)^[2],共纳入800例急性缺血性脑卒中患者,安慰剂组391例,rt-PA治疗组409例。在rt-PA组,发病3h内开始治疗者81例,3~6h治疗者328例。研究的主要终点为治疗后90d时神经功能改善的患者比例,通过改良Rankin分级(mRS)评价神经功能,采用二分法分析疗效,mRS≤1判断为功能改善,分析患者的自理能力时mRS≤2被认为功能改善。次要标准为与基线相比,30d时的NIHSS、90d时的mRS和Bathel指数(BI)功能变化。结果显示神经功能改善在接受rt-PA治疗和接受安慰剂治疗的两组间无显著差异,虽然rt-PA组发生症状性颅内出血的病例增加,但治疗3个月后两组间的死亡率无显著差异。分析患者的生活自理能力时神经功能改善在两组间存在显著差异,提示发病6h内溶栓治疗能改善患者的神经功能。

北美140家大学及社区医院共同完成的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验(ATLANTIS)^[3]和美国57个医疗中心共同参与的大型前瞻性、多中心临床试验(STARS)^[4]也证实,将rt-PA的溶栓时间窗拓宽至6h或5h内,仍安全有效,

但可能存在个体差异,需要依据患者的具体条件分析。

从缺血性脑卒中的病理生理过程看,脑组织在缺血后几分钟神经细胞即可发生死亡,溶栓治疗目的在于挽救坏死核心组织周边的低血流灌注区半暗带。利用MRI技术,可以快速明确一个较大灌注加权成像(PWI)病变区和一个较小弥散加权成像(DWI)受损区的不匹配部分,即低血流灌注的半暗带。PWI能提供半定量的脑血流成像,其中主要为良性低血流区,DWI代表着不可逆的缺血核心区,其中也有部分随着再灌注可被挽救的受损区。有研究结果显示,许多急性卒中的患者在发病后的6h内,MRI仍存在半暗带征象,这些技术不仅能帮助医生选择合适的对象作溶栓治疗,而且有助于医生监测溶栓治疗的病灶变化^[7]。

还有研究结果显示,如果采用动脉溶栓,前循环梗塞的溶栓时间窗可延长至发病后9h,后循环梗塞的溶栓时间窗可延长至24h^[6]。

4 溶栓方式

4.1 静脉溶栓

静脉溶栓的优点是容易实施。如果选择rt-PA静脉给药,rt-PA的剂量为0.9mg/kg,最大剂量为90mg。将rt-PA溶于已备的注射用水中,首先在1~2min内静脉推注总剂量的10%,剩余的90%用超过60min的时间静脉滴入。

如果选择尿激酶溶栓,常用总剂量为100万~150万IU,将尿激酶溶于100mL生理盐水或5%的葡萄糖溶液中,同rt-PA一样,首先静脉注射总剂量的10%,剩余量用多于60min的时间静脉点滴。

巴曲酶溶栓时,首次10U,溶于生理盐水100mL,用多于60min的时间静脉滴入,以后隔天静脉滴入1次,共3次,但是第2次和第3次的巴曲酶剂量均为5U。

4.2 动脉溶栓

动脉溶栓属有创介入治疗,多经右侧股动脉或右肘动脉穿刺,并依据患者临床表现选择血管造影,明确血栓所处位置后,将药物注入,也可将溶

栓药物经微导管直接注入到血栓内。动脉溶栓的药物剂量应低于静脉溶栓剂量。有人用 rt-PA 溶栓,以 1mg 的递增方式经导管注入药物,在前循环总剂量为 4~5mg,后循环为 7~8mg,也有人给予 8~10mg,总剂量为 20mg。若用尿激酶首先通过微导管注射 3 万~5 万 IU,然后以 1 万 IU/min 速度微管滴入,总剂量在 20 万~30 万 IU。

澳大利亚学者通过回顾 10 年动脉尿激酶溶栓病例,在评估了从卒中发生时间到血管造影溶栓、动脉栓塞的分类、症状性脑出血的发生率和溶栓 3 个月时患者状况等多个参数后认为,经过认真选择适应证采用动脉溶栓的成功率更高^[6]。

与静脉溶栓相比,动脉溶栓有几个优势^[8]:①通过血管造影可以评价血栓、血栓位置和侧枝循环。②提高血栓部位溶栓药物的浓度,减少用药总量。③有助于明确溶栓后血管是否部分或完全再通。④延长溶栓时间窗。但是动脉溶栓需要大型医疗设备和专业技术人员,只有在较大的医疗中心才有可能开展。

4.3 静-动脉溶栓相结合

有研究者^[9]曾尝试静-动脉联合溶栓的方式,rt-PA 的剂量按 0.3mg/kg 计算,最大剂量 60mg,首先用>1min 的时间静脉注射总量的 15% (总剂量和首次静脉注射量根据 NIHDS 用量计算),剩余的剂量在>30min 时间静脉点滴。随后立即行脑血管造影,经动脉追加 rt-PA 22mg,并将其送至血栓附近,在 2h 内注射完毕。在非随机收治的 62 例患者中,NIHSS \geq 10,其中男性 37 例,女性 25 例,平均年龄为 69 岁,年龄范围为 20~89 岁。治疗 3 个月后,50% 的患者 mRS 为 0~2,死亡率为 18%,颅内症状性出血率为 8%,在年龄>80 岁的患者中,死亡率和颅内出血的发生率较高。作者认为本组的静-动脉结合溶栓治疗安全、有效,但应谨慎用于治疗年龄>80 岁的患者。

韩国学者^[10]对平均年龄为 71 岁的 10 例大脑中动脉近段梗塞患者,在足量 rt-PA 静脉溶栓失败(临床症状无改善或改善不明显)后,采用局部动

脉内前尿激酶溶栓。溶栓治疗 3 个月后,对血管再通率、溶栓后出血的发生率和临床结果进行评价(评价入、出院时的 NIHSS 评分,3 个月时死亡率、BI 的指数和修订 mRS 指数)。结果有 2 例患者因发生症状性颅内出血死亡,3 个月时 4 例患者的 mRS 为 0~2,3 例患者的 BI \geq 95。作者认为可以考虑将动脉内溶栓作为静脉溶栓失败后的补救措施。

4.4 其他

动物实验发现,低频率超声能增强溶栓作用而不增加出血的副作用。据此德国学者^[11]在静脉滴入 rt-PA 的同时,实施经颅多普勒低频率 (300KHz) 超声治疗,以增强溶栓效果。这项 II 期临床试验被提前终止,原因是经 MRI 检查发现,rt-PA 叠加超声治疗,有 13 例患者发生颅内出血,认为低频率超声增加溶栓患者颅内出血的危险性。还有学者在动-静脉溶栓效果不满意后,辅助给予抗血小板糖蛋白抑制因子 IIb/IIIa 治疗,实现血管再通^[5]。有学者改良介入导丝的形态,将血栓机械性取出^[12]。

无论采取何种溶栓药物和溶栓方式,溶栓前必须准备处理发生出血并发症的急救药品,包括新鲜血浆、血小板等,甚至需要得到神经外科医师的支持。在溶栓过程中和溶栓后 24h 内,应该密切观察患者的病情变化,以便及时发现和处理颅内或内脏出血的并发症。

5 溶栓后处理

溶栓后如何预防梗塞再发生,何时开始抗凝或(和)抗血小板聚集治疗意见并不统一。根据 NINDS 提供的操作规程,抗凝和抗血小板的药物治疗应在溶栓治疗 24h 后开始,有作者报告溶栓后应立即给予静脉或皮下肝素治疗会增加脑实质水肿的发生率。

但是,越来越多的证据表明,溶栓后 24h 内约有 1/3 的患者发生血管再梗塞,在溶栓治疗后 24h 内给予足量的静脉内抗凝治疗不增加脑出血的发生率。虽然 rt-PA 的生物学半衰期仅有 8~12min,但是对凝血和抗凝血生理学平衡的影响却会持续很长一段时间,比如在 rt-PA 治疗后会出现短暂性二聚体增加,可以引起继发性高凝状态,其

机制包括激活纤溶酶原活化因子的抑制因子 I, 导致抑制内源性的纤溶蛋白溶解, 增加凝血酶的产生和活性, 增加凝血酶和抗凝血酶 III 复合物的水平, 诱导缺血性脑组织的低灌注等。rt-PA 的促凝血反应可持续到溶栓后 72h^[13], 因为低灌注引发新梗塞可被肝素治疗, 建议 rt-PA 溶栓后的早期即开展肝素治疗^[14]。

另外, 有关心肌梗死溶栓疗法的研究表明, 溶栓后立即或早期给予肝素治疗可以显著降低心脏血管发生再梗塞的风险, 无论是低分子肝素或全肝素抗凝作用相似。也有病例报告显示, 溶栓后使用低分子量肝素不足以抗凝, 尤其在合并其他危险因素, 如高凝状态、房颤、发生过心肌梗死等条件下, 系统性足量肝素抗凝可以阻止血管的再梗阻。作者认为 rt-PA 治疗后的再梗塞问题被低估了, 因此早期肝素抗凝治疗可以预防再血栓的发生^[14]。

从学术座谈会上获悉, 北京市有医师模拟心肌梗死的溶栓治疗模式, 在溶栓前首先对患者实施肝素化 (4000~5000IU), 再经颈内动脉穿刺注入足量 rt-PA 溶栓, 最后用大剂量肝素 (1000IU/h) 静脉点滴维持治疗 72h。据称在治疗的 40 余例患者中, 短期内所有患者的临床表现均有明显改善, 仅有 2 例发生颅内出血, 无死亡病例。随之有医师谨慎仿效, 在 rt-PA 溶栓后, 采用低剂量 (500IU) 肝素静点维持治疗 72h, 未发生出血现象。

我们虽然对其资料的可靠性存有疑虑, 对其激进的治疗措施不无担心, 但根据 rt-PA 和尿激酶等药物的生物学半衰期特性, 如何预防溶栓后血栓复发的后续治疗, 的确是值得关注的问题, 有必要进一步研究。但是违反常规的溶栓治疗, 可能会因为患者自身的内在因素而出现较为严重的并发症, 如颅内出血, 增加死亡率。建议只在具有诊断和处理卒中经验的内科医生、且有处理急症颅内出血能力的医疗中心开展溶栓工作^[15]。

6 小结

目前, 虽然急性缺血性脑卒中的溶栓治疗已经取得重大进展, 但是绝大多数患者仍不能接受溶栓

治疗, 其主要原因是发病后就诊时间延迟, 失去溶栓机会。更好普及群众卫生知识, 提高大众对脑卒中的认识, 教育患者及家属发病后及时到医院就诊很有必要。医院应该建立绿色通道, 缩短患者转运、诊治时间。当然, 新的溶栓治疗措施, 比如溶栓时间窗、动-静脉溶栓相结合、溶栓与抗血小板药物相结合、用机械的方法去栓和超声辅助溶栓等有待进一步评估。相信随着治疗方案的完善和规范, 将会有更多的急性脑卒中患者从溶栓治疗中获益。

【参考文献】

- [1] National institute of neurological disorders in stroke rt-pa stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581-1587
- [2] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomized double blind placebo control trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS-2). *Lancet*, 1998, 352: 1245-1251
- [3] Clark MW, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 28: 2019-2026
- [4] Albers GW. Prospective, monitored, multicenter, post-approval experience with intravenous t-PA for treatment of acute stroke: the standard treatment with activase to reverse stroke (STARS) study [abstract]. *Stroke*, 1999, 30: 244
- [5] Deshmukh VR, Fourella DJ, Albuquerque FC, et al. Intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: preliminary experience with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors as adjunctive therapy. *Neurosurgery*, 2005, 56 (1): 46-54
- [6] Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, et al. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20 (1): 12-17
- [7] Hjort N, Butcher K, Davis SM, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*, 2005, 36 (2): 388-397
- [8] Jones MM, Nogijski JH, Faulder K, et al. Intra-arterial thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Intern Med J*, 2005, 35 (5): 300-302

- [9] Flaherty ML, Woo D, Kissela B, et al. Combined IV and intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology*, 2005, 64 (2): 386-388
- [10] Lee KY, Kim DJ, Kim DI, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(9): 1470-1475
- [11] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*, 2005, 36 (7): 1441-1446
- [12] Versnick EJ, Do HM, Albers GW, et al. Mechanical thrombectomy for acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26 (4): 875-879
- [13] Doepp F, Sanad W, Schreiber SJ, et al. Left ventricular apical thrombus after systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a patient with acute ischemic stroke. *Cardiovasc Ultrasound*, 2005, 3 (1): 14
- [14] Kilic E, B?hr M, Hermann DM. Effect of recombinant tissue plasminogen activator after intraluminal thread occlusion in mice. Role of hemodynamic alterations. *Stroke*, 2001, 32: 2641-2647
- [15] Bravata DM. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: optimizing its use in routine clinical practice. *CNS Drugs*, 2005, 19 (4): 295-302

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0027-07

急性心肌梗死静脉溶栓药物研究现状及进展

【作者】 郭远林 李建军

中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院 (北京 100037)

【中图分类号】 R541.4; R97

【文献标识码】 B

1986年, GISSI研究首次表明, 采用链激酶静脉溶栓治疗能降低ST段抬高急性心肌梗死(AMI)患者的死亡率, 并可以与冠状动脉内溶栓治疗相媲美, 为AMI的治疗和预后带来了革命性的转变。随着介入治疗时代的到来, 直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)在梗死相关冠状动脉开通率、颅内出血发生率等方面较静脉溶栓更具优势, 进一步改变了AMI的治疗格局。近年来许多研究旨在比较直接PCI与静脉溶栓的疗效, 至今尚无定论, 尤其在远期疗效和临床预后方面^[1], 然而目前仍普遍存在盲目和过于热衷介入治疗的现象, 因此, 有必要重申和强调静脉溶栓治疗的重要性, 并对新型溶栓药物的研究现状及进展作一概述。

1 溶栓治疗的研究方向

成功的溶栓治疗在于重点优化以下方面: 溶栓剂的生化及药理学特性, 如纤维蛋白特异性、抗原

性、血浆半衰期、抗纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)活性等; 溶栓方案, 如溶栓药使用方法及其伴随的抗凝抗血小板治疗; 疗效学指标, 包括有效性及安全性, 主要是冠状动脉再通率、近远期心脏事件率和严重出血发生率(如颅内出血)等。因此, 溶栓治疗的研究方向主要集中在两方面, 一是理想溶栓剂的研究和开发, 二是强有效的辅助治疗(包括药物及介入治疗等), 以保证梗死血管的持续再通, 减少严重不良反应。

2 新型溶栓药物进展

理想的溶栓剂应具备如下特点: 高效(梗死动脉再通率高, 并达到充分、持续再通)、安全(颅内出血发生率低)、低毒(无抗原性)、用药方便(如弹丸式给药法, 且伴随用药简便)、易于获得、成本低廉等。可能的途径: 一是寻找符合上述特征天然来源的溶栓药物, 并将其转化为基因工程产