

急性缺血性脑卒中动静脉溶栓治疗时间窗研究*

【作者】 刘庆宪¹ 宋永建^{*}

1 浙江省荣军医院神经内科 (浙江省嘉兴市 314000)

2 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科 (上海 200025)

【摘要】 循证医学已证明溶栓治疗是唯一能促成血栓溶解,使闭塞血管即刻再通,从而缩小缺血性脑卒中体积的有效方法。溶栓时间窗目前倾向于有 3h、4.5h、6h 三种,溶栓治疗可以明显改善脑梗死患者的预后,但 >6h 时间窗的治疗也可使部分急性缺血性脑卒中患者得到功能恢复。溶栓时间窗是与多种因素密切相关的,仅以发病时间 <6h 作为治疗标准是不够全面的,应根据患者的个体差异、基础病情、侧支循环建立等情况合理选择放宽溶栓时间窗,最大限度降低患者的病残率,提高患者的生活质量。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;动静脉溶栓;时间窗

【中图分类号】 R743.3;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0032-05

Time windows of intra-arterial and intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke

【Abstract】 Intra-arterial and intravenous thrombolysis can significantly improve prognosis of the patients with acute ischemic stroke, thrombolysis with 6 h is not the only factor that influence intra-arterial and intravenous thrombolysis different time windows. It would be helpful for improving life quality to broaden time window based on individual condition, exact diseases and the forming of bypass circulation.

【Key words】 acute ischemic stroke; intra-arterial and intravenous thrombolysis; time window

急性缺血性脑卒中(AIS)的主要治疗目标就是抢救可逆性缺血组织(半暗带)。近年来,循证医学已证明溶栓治疗是唯一能促成血栓溶解,使闭塞血管即刻再通,从而缩小缺血性脑卒中体积的有效方法,是目前治疗急性缺血性脑卒中最有前途的根本性治疗方法之一。“治疗时间窗”即开始治疗的时间是关键因素,超过一定的时间界限,缺血损害变为不可逆,无论采取任何手段都不再有效。考察溶栓时间窗必须以临床疗效为标准,包括以血管再通与神经功能恢复为主的溶栓效果、预后以及不良反应多寡等。

1 治疗时间窗的提出

1981 年 Astrup 首先提出了局限性缺血性脑卒中

(AIS)周围存在可逆性缺血性半暗带(IP)的理论^[1]。根据此理论,闭塞动脉缺血核心区域周围并非立即死亡,而要经历一个从可逆性缺血到不可逆的梗死的发展过程。溶栓治疗的时机是影响疗效的关键因素。在这个时间界限内,如果采取合适的治疗措施,则有可能挽救濒死的组织,减少梗死范围,改善预后。这个时间段就是“治疗时间窗”。一般认为,治疗急性缺血性脑卒中的时间窗在发病 <6h,根据这个时间窗进行的多个中心的溶栓研究也取得了成功^[2]。然而随着神经科学的发展,将溶栓时机限制 <6h 的狭窄时间窗内,严重影响了溶栓治疗的实用化,人们发现并非所有 <6h 得到治疗的患者都改善了神经功能,>6h 时间

* 通信作者:宋永建,主任医师,主要从事脑血管疾病及癫痫的临床与研究。

窗的治疗也可使部分急性缺血性脑卒中患者得到功能恢复,这使人们对时间窗有了新的认识。能否对发病 >6h 的 AIS 患者进行溶栓治疗,目前尚有争议。

2 溶栓治疗的作用机制

缺血性脑卒中发生后, <6h 主要是细胞毒性水肿,6~24h 血脑屏障开始破坏,细胞外水肿,细胞变性、坏死,髓鞘脱失相继出血,梗死后 1d~1 周,血管源性水肿加重,使病变区蛋白含量增高,占位效应更明显,在梗死灶中央与外周尚有处于缺血状态的神经元(即缺血半暗区),因此早期溶栓、开通闭塞血管、恢复尚未坏死的脑细胞的功能,能最大可能改善神经功能障碍。

然而,脑组织的坏死过程在时空上不是均匀一致的,某一时刻存活的脑组织多少也不是整齐划一的。动态 PET 研究发现,缺血性脑卒中患者缺血半暗带中有足够维持脑细胞生存的氧摄取和局部脑血流,可持续存在于 AIS 发病后 7~18h。系列 PET 研究也表明,在缺血性脑卒中发生后的 18~24h 甚至 72h,在最终会发生梗死的区域内仍能检测到缺血而仍能够存活的脑组织^[3]。此外,种属、年龄、缺血程度、缺血性脑卒中类型、侧支循环状态、血压、体温、脑代谢率和并发症等因素对治疗时间窗都有不同程度的影响。这是造成溶栓治疗时间窗上出现不同选择的病因病理学基础。

3 溶栓与血管再通

溶栓的效果上,完全再通或部分完全再通比未通的疗效好,大部分患者在 1d 内达到明显疗效。在 Stephen^[4]的急性缺血缺血性脑卒中患者用尿激酶行动脉介入溶栓治疗(IATT)研究中发现,早期完全再通的 8 例有 7 例早期完全康复;Cönnner 等^[5] IATT 后 3 个月随访中发现成功再通与良好的预后呈显著相关。

溶栓的疗效上,溶栓药物包括重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)、尿激酶(UK)、链激酶等,国内临床以 rt-PA 和 UK 最为常用。1995 年,美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)脑卒中 rt-PA 研究组对 624 例急性缺血性卒中患者进行随机、双盲、对

照临床试验^[6],结果显示,急性缺血性卒中患者发病 3 h 内静脉应用 rt-PA ($0.90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)溶栓治疗,发病后 3 个月转归良好(神经功能恢复正常或接近正常)者约占 50%,对照组占 28%;溶栓组患者症状性颅内出血发生率约为 6.40%,对照组 0.60%,差异具有统计学意义,表明脑卒中 <3h 静脉应用 rt-PA 溶栓治疗可增加症状性颅内出血的风险,但可显著改善脑卒中患者的功能结局,不增加死亡风险;脑卒中 <6h rt-PA 静脉溶栓治疗仍可获益,但症状性颅内出血和死亡的风险均显著增加。CONNE 等分段研究显示脑症状出现后 <4h 开始溶栓再通占 94% (15/16),4~6h 为 45% (9/20), >6h 为 42.8% (3/7),说明 4h 内开始溶栓,闭塞血管很容易再通,溶栓开始的时间对再通有显著影响,但随着时间的延长,再通率下降^[5]。

国家“九五”攻关课题“急性缺血性脑卒中六小时以内的静脉溶栓治疗”是目前我国最大规模的尿激酶溶栓治疗临床试验^[2],51 家医疗中心参与研究,共纳入 465 例急性缺血性卒中患者,发病时间 <6 h。但是 Wardlaw 等^[7]进行的 Cochrane 系统评价则认为,该项临床试验未显示尿激酶可显著降低随访期末的病死率或病残率。这对 UK 治疗急性缺血性脑卒中是致命的结论。

4 溶栓治疗的时机

Astrup 认为局灶性缺血时 IP 能存在数小时。相关动物实验表明:局部脑缺血 0.5~3h 再灌注均较相应持续缺血神经元损害轻,且神经元损害仍能恢复;缺血 6h 再灌注,神经元细胞器固缩,并有暗黑颗粒沉积,出现细胞的不可逆改变。在高血压鼠局部脑缺血早期,恢复血流有助于边缘神经元(即半暗带)恢复。缺血性脑卒中 24h 静脉用溶栓剂能显著溶栓,但神经功能缺损改善与缺血性脑卒中体积大小有关^[1],如梗死体积减少 15%~20%,可显著减轻神经功能缺损;如严重缺血性脑卒中不可逆转,即使血栓溶解,神经功能缺损也难以恢复。不同种类的动物,安全时间窗不尽相同;即使同一动物模型,由于血栓大小、数量、成分和溶栓药物种

类、剂量、注射速度及衡量指标、观察时间不同,安全时间窗也不同。

目前国内外大量临床资料提出,应在脑梗死发病后 6~48h 内进行早期溶栓治疗,更强调 <6h 的超早期治疗的重要意义。应用 UK 静脉溶栓治疗发病 <72h 的 41 例 AIS 患者,发病 <6h 用药者 10 例,7~24h 16 例,25~72h 15 例。结果:41 例中显效 27 例 (66.0%),有效 9 例 (22.0%),无效 5 例 (12.0%),总有效率 88.0%,说明 UK 溶栓治 AIS 在发病 <72h 均有效,<6h 效果最佳。<72h 溶栓仍然有效的可能原因是^[8]:①多数 AIS 患者的梗塞情况与急性脑缺血动物模型并不完全一致,即属大面积脑梗死者很少,多数患者属于局限性脑梗死,如边缘带梗塞或多发性腔隙梗塞等。这些患者的临床治疗时间窗可能远比动物模型显示的缺血时间窗要长;②新鲜血栓内部含着大量水分和纤溶酶原,只有在水分完全消失 UK 才失去活性,而血栓内水分慢慢消失。因缺血后神经元不可能存活很长时间,故一般认为溶栓治疗越早效果越好。侧支循环丰富相对脑血流量 (CBF) 在 35%~70% 之间是溶栓治疗的最佳适应证。

5 溶栓给药途径

临床通常采用静脉溶栓治疗,但是由于药物剂量较大,易发生全身不良反应,尤其是增加颅内出血的风险,其他治疗途径包括动脉溶栓、联合(动脉+静脉)溶栓等。尿激酶治疗急性脑栓塞 II 期试验 (PROACT II)^[9],对美国 and 加拿大 43 家医疗中心的 180 例大脑中动脉近端急性缺血性卒中(发病时间 <6h)患者施行单链尿激酶型纤溶酶原激活物 (SCUPA) 和肝素动脉溶栓治疗,结果显示,溶栓组患者血管再通率达 66%,对照组为 18%;随访 90 d,溶栓组 40% 患者神经功能接近正常水平 (MRS 评分 <2 分),对照组为 25%,有统计学差异,表明动脉溶栓有效。Mielkfi 等^[10]引进行的一项 Cochrane 系统评价,对不同溶栓途径的疗效进行比较结果显示,rt-PA 静脉溶栓治疗后再行动脉溶栓治疗者,与单纯静脉溶栓治疗者比较,随访期末病死率或病

残率并未显著降低。基底动脉国际协作研究 (BASICS) 共纳入 662 例基底动脉闭塞患者,184 例抗血栓治疗者中 37% 预后良好,80 例静脉溶栓者中 45% 预后良好,41 例联合(动脉+静脉)溶栓者中 36% 预后良好,290 例动脉溶栓者中 25% 预后良好,表明尽管动脉溶栓是治疗基底动脉闭塞最为常用的方法,但与其他方法比较并无明显优势^[11]。

6 欧洲指南"溶栓时间窗"

2009 年欧洲卒中组织 (ESO) 执行委员会和写作委员会新版《缺血性卒中与短暂性脑缺血发作治疗指南》有关溶栓新观念^[12]:采用多模式影像学检查有助于溶栓治疗患者的筛查,但不建议在临床中常规应用 (Ⅲ类证据, C 级建议);急性缺血性卒中后 4.50h 静脉应用 rt-PA ($0.90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 最大剂量为 90 mg), 10% 静脉注射,其余于 60 min 内静脉滴注 (I 类证据, A 级建议),尽管发病后 3~4.50 h 溶栓治疗超出欧洲指南规定的范围;尽管欧洲指南尚未提及,但是对于 <18 岁或 >80 岁患者,建议选择静脉应用 rt-PA 溶栓治疗 (Ⅲ类证据, C 级建议);若神经功能缺损与急性缺血性卒中有关,建议脑卒中伴抽搐患者应用 rt-PA 静脉溶栓治疗 (Ⅳ类证据, 优良 I 临床实践点);建议血压 $\geq 185/110 \text{ mm Hg}$ 的急性缺血性卒中患者,溶栓治疗前行抗高血压治疗 (Ⅳ类证据, 优良临床实践点);急性大脑中动脉闭塞 <6h 患者,可选择动脉溶栓治疗 (Ⅱ类证据, B 级建议);急性基底动脉完全闭塞患者选择性建议动脉溶栓治疗 (Ⅲ类证据, B 级建议);发病时间 >3h 的基底动脉闭塞患者仍可以选择静脉溶栓治疗 (Ⅲ类证据, B 级建议);拟施行溶栓治疗患者,24 h 内不可应用阿司匹林或其他抗血栓药物。

欧洲建议比较合理,可结合中国病人实际,参考应用。

7 溶栓的不良反应

AIS 溶栓并发症主要有症状性颅内出血、再灌注损伤、再栓塞及远端血管分堵塞或靶血管闭塞等。

7.1 颅内出血

溶栓治疗的颅内出血是动脉内溶栓治疗主要

的严重并发症,发生率 5% ~ 10%,死亡率高^[13]。出血发生与许多因素有关,譬如发病至治疗时间、溶栓剂剂量、闭塞是否累及豆纹动脉、溶栓治疗时血压是否过高,(即 > 200/100mmHg)、溶栓前 CT 有否显示大片低密度梗死灶等。合并有动脉硬化、高血压、糖尿病基础、栓塞部位在大脑中动脉主干的血管特别警惕并发症性脑出血。研究表明早期接受溶栓、血栓体积小、UK 的用量小,则继发出血的可能性小。

7.2 再灌注损伤

再灌注损伤与再恢复灌注的时间窗紧密相关,超早期(< 6h)接受溶栓,发生再灌注损伤的概率小。再灌注损伤原因可能为缺血脑组织恢复血液供应后不能完全利用氧,导致氧自由基积累,损伤缺血半暗带脑组织,或血栓溶解后该血管及其远端血管仍无血流流通,多数可通过内科保守治疗后好转,一般不引起严重不良后果^[14]。

7.3 脑水肿

脑水肿是脑损伤后脑细胞缺氧而引起的应激性反应,并且溶栓术作为一种手术操作本身也可引起脑水肿^[15]。

7.4 再栓塞

再栓塞也是溶栓治疗的常见并发症,再闭塞(或再梗死)与缺血时间长短及溶栓的程度有关,溶栓越早且血栓被充分溶解则再闭塞的可能性越低,术后抗凝治疗和应用血小板糖蛋白抑制药,可能会减少患者栓塞的发生^[16]。

8 结语

急性缺血性卒中预防和治疗,高级别证据证实有效的方法仅包括卒中单元、超早期溶栓治疗和阿司匹林治疗等。由于受到治疗时间窗较短及治疗后出血等因素的限制,未能在临床广泛应用溶栓治疗。

综上所述,溶栓时间窗目前倾向于有 3h、4.5h、6h 三种,根据临床实践,< 6h 时间窗似乎过于武断,在积极倡导 < 6h 溶栓同时,应当根据病变部位、侧支循环、发病时间,结合缺血脑组织在 CT

特别是 MRI (MRI 弥散 - 灌注成像或 CT 灌注成像)上缺血半暗带的情况决定是否适合溶栓治疗,对于诸如进展型缺血性脑卒中等病例,只要头颅影像学检查无责任病灶改变时,则可将治疗时间窗适当扩大到 12h,甚至达到 24h,即有选择地开展延迟溶栓治疗,则更为科学、有效、安全。也就是说遵循"个体化"原则选择和治疗,而不应机械地遵从较窄的治疗时间窗。

目前对于延迟溶栓时间,临床主要担忧的是可能发生出血转化(脑出血)等并发症,只要严格掌握用药适应证、用药剂量、用药方法及联合用药等情况,就能充分发挥其治疗作用,最大限度减少其并发症,取得满意的治疗效果。

【参考文献】

- [1] Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra [J]. *Stroke*, 1981, 12: 723.
- [2] 国家"九五"攻关课题协作组. 急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35: 210-213.
- [3] Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra - arterial and intravenous thrombolysis [J]. *Stroke*, 2006, 37: 922-928.
- [4] Stephen MD, Goffrey AD. Basilar artery thrombosis: canalization is the key [J]. *Stroke*, 2006, 37: 145-150.
- [5] Gönner F, Remonda L, Mattle H, et al. Local intra - arterial thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1998, 29: 1894-1990.
- [6] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581-1587.
- [7] Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 3: CD000213.
- [8] Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra - arterial and intravenous thrombolysis [J]. *Stroke*, 2006, 37: 922-928.
- [9] Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, et al. The third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. *Trials*, 2008, 9: 37.
- [10] Mielke O, Wardlaw JM, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (2): CD000514.

难治性哮喘的诊断与处理专家共识的解读

【作者】 刘国梁

卫生部中日友好医院呼吸内科 (北京 100026)

【摘要】 难治性哮喘是造成哮喘医疗负担的主要原因,目前难治性哮喘的疾病特征、病理机制等尚存在许多不能回答的问题。遵循一定的诊疗处理流程,可以提高难治性哮喘的鉴别处理水平,从而提高哮喘控制水平,降低哮喘疾病负担,改善患者生活质量。

【关键词】 难治性哮喘;依从性;临床评估;吸入激素;长效 β_2 受体激动药;omalizumab

【中图分类号】 R56;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0036-05

支气管哮喘(简称哮喘)是一种慢性气道炎症疾病,是严重影响人们健康的最常见的慢性疾病之一。近 20 年来,儿童和成人哮喘的发病率和死亡率持续增加,以每 10 年 20%~50% 比率增长。难治性哮喘约占哮喘患者的 5%,其急诊就医率和住院率分别为轻、中度哮喘患者的 15 倍和 20 倍,是导致哮喘治疗费用增加的重要原因之一^[1]。提高难治性哮喘的诊断与处理水平对提高哮喘控制水平及降低哮喘疾病负担有重要意义。因此,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组新近发表了《难治性哮喘的诊断与处理专家共识》(简称《共识》),这对于我国难治性哮喘的诊治具有十分重要的指导意义。

1 难治性哮喘的定义

目前国内外对于难治性哮喘还没有完全统一的定义。《共识》将难治性哮喘定义为采用包括吸入激素和长效 β_2 受体激动药两种或更多的控制药物,规范治疗至少 6 个月仍不能达到良好控制的哮喘^[2]。该定义是参考了欧洲呼吸学会(ERS)、美国胸科学会(ATS)和 2006 年全球哮喘防治倡议(GINA)对难治性哮喘的定义制定的。

1999 年 ERS 强调所有难治性哮喘患者均应在呼吸专科医生按照哮喘诊治指南治疗 >6 个月,在保证依从性的基础上,除外诱发加重的因素和其他疾病情况下方可诊断^[3]。2000 年 ATS 提出的难治性哮喘诊断标准包括以下两部分^[4]。

[11] Rothwell PM. Is intravenous recombinant plasminogen activator effective up to 4.5 h after onset of ischemic stroke [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2009, 6: 164-165

[12] European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Update Guidelines January 2009 New Elements [EB/OL]. [2009-06-28]. <http://www.Eso-stroke.org>.

[13] Davis S, Donnan G. The ECASS III results and the t-PA paradox [J]. Int J Stroke, 2009, 4: 17-18

[14] 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: 1317-1329.

[15] Adams H P, del Zoppo G, Alberts M J, 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]. Circulation. 2007, 115: e478-534.

[16] Davis SM, Donnan GA. Basilar artery thrombosis: recanalization is the key [J]. Stroke, 2006, 37: 2434-2440.