

· 疗效比较研究 ·

不同时间窗重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗椎-基底动脉系统脑梗死的临床疗效比较

韩树根, 张龙镇, 张天镇, 王刚, 邹世超

【摘要】 目的 比较不同时间窗重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 溶栓治疗椎-基底动脉系统脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2011年9月—2013年8月梅河口市中心医院收治的椎-基底动脉系统脑梗死患者86例, 根据发病至治疗时间分为研究组 (发病至治疗时间为4.5~8.0 h) 和对照组 (发病至治疗时间<4.5 h), 每组43例。两组均给予rt-PA溶栓治疗。比较两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分, 溶栓前及溶栓后14 d、90 d Bathel 指数评分, 并发症发生率、病死率、预后良好率。**结果** 组间比较, 两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d NIHSS 评分间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 组内比较, 两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d NIHSS 评分间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。组间比较, 两组患者溶栓前及溶栓后14 d Bathel 指数评分间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 研究组患者溶栓后90 d Bathel 指数评分低于对照组 ($P<0.05$); 组内比较, 两组患者溶栓前及溶栓后14 d、90 d Bathel 指数评分间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者非症状出血发生率、病死率及预后良好率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 治疗时间窗为4.5~8.0 h的椎-基底动脉系统脑梗死患者rt-PA溶栓治疗效果与治疗时间窗<4.5 h的患者相当, 但治疗时间窗<4.5 h的患者远期日常生活能力更优, 因此治疗时间窗为4.5~8.0 h的椎-基底动脉系统脑梗死患者也应尽量选择rt-PA溶栓治疗。

【关键词】 脑梗死; 椎基底动脉供血不足; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 不同治疗时间; 疗效比较研究

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** B doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.02.012

韩树根, 张龙镇, 张天镇, 等. 不同时间窗重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗椎-基底动脉系统脑梗死的临床疗效比较 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (2): 44-46. [www.syxnf.net]

Han SG, Zhang LZ, Zhang TZ, et al. Comparative study for clinical effect of different time-window recombinant tissue plasminogen activator in the thrombolytic therapy of vertebrobasilar cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (2): 44-46.

Comparative Study for Clinical Effect of Different Time-window Recombinant Tissue Plasminogen Activator in the Thrombolytic Therapy of Vertebrobasilar Cerebral Infarction HAN Shu-gen, ZHANG Long-zhen, ZHANG Tian-zhen, et al. The Central Hospital of Meihokou, Meihokou 135000, China

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect of different time-window recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in the thrombolytic therapy of vertebrobasilar cerebral infarction. **Methods** A total of 86 patients with vertebrobasilar cerebral infarction were selected in the Central Hospital of Meihokou from September 2011 to August 2013, and they were divided into control group (duration between attack and treatment less than 4.5 hours) and study group (duration between attack and treatment from 4.5 to 8.0 hours) according to duration between attack and treatment, each of 43 cases. Patients of both groups received rt-PA, NIHSS score before thrombolysis and after 24 hours, 7 days, 14 days and 90 days of thrombolysis, Bathel Index (BI) score before thrombolysis and after 14 days and 90 days of thrombolysis, incidence of complications, fatality rate and the proportion of patients with good prognosis were compared between the two groups. **Results** Inter-group comparison showed that, no statistically significant differences of NIHSS score was found before thrombolysis or after 24 hours, 7 days, 14 days or 90 days of thrombolysis ($P>0.05$); intra-group comparison showed that, there were statistically significant differences of NIHSS score before thrombolysis and after 24 hours, 7 days, 14 days and 90 days of thrombolysis ($P<0.05$). Inter-group comparison showed that, no statistically significant differences of BI score was found before thrombolysis or after 14 days of thrombolysis ($P>0.05$), while BI score of study group was statistically significantly lower than that of control group after 90 days of thrombolysis ($P<0.05$); intra-group comparison showed that, there were statistically significant differences of BI score before thrombolysis and after 14 days and 90 days of thrombolysis ($P<0.05$). No statistically significant differences of incidence of non-symptomatic hemorrhage, fatality rate or the proportion of patients with

good prognosis was found between the two groups. **Conclusion** The thrombolytic effect of vertebrobasilar cerebral infarction patients with duration between attack and treatment from 4.5 to 8.0 hours is similar with vertebrobasilar cerebral infarction patients with duration between attack and treatment less than 4.5 hours, but the long-term ability of daily living is relatively worse, so rt-PA is recommended in the thrombolytic therapy of vertebrobasilar cerebral infarction patients with duration between attack and treatment from 4.5 to 8.0 hours.

【Key words】 Brain infarction; Vertebrobasilar insufficiency; Recombinant tissue plasminogen activator; Different treatment time; Comparative effectiveness research

溶栓治疗是公认的治疗椎-基底动脉系统脑梗死的有效方法之一,其可延缓缺血半暗带进展、疏通脑血管,防止脑组织由于缺血缺氧造成不可逆性损伤^[1]。有研究显示,重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)能有效改善椎-基底动脉系统脑梗死患者的神经功能,临床疗效确切^[2]。椎-基底动脉系统脑梗死溶栓治疗时间窗一直是临床研究的热点,2008年欧洲急性卒中协作组专家建议将rt-PA溶栓治疗的有效时间窗从3.0h提高到4.5h,并得到了医学界的广泛认可^[3],但对于发病后4.5~8.0h的溶栓治疗尚存在不同的意见^[4]。本研究旨在比较不同时间窗rt-PA溶栓治疗椎-基底动脉系统脑梗死的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年9月—2013年8月梅河口市中心医院收治的椎-基底动脉系统脑梗死患者86例,根据发病至治疗时间分为研究组(发病至治疗时间为4.5~8.0h)和对照组(发病至治疗时间<4.5h),每组43例。患者均符合“各类脑血管疾病诊断要点”中椎-基底动脉系统脑梗死的诊断标准^[5]。对照组中男27例,女16例;年龄32~71岁,平均年龄(49.9±7.3)岁;平均美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(11.9±5.0)分;平均Bathel指数评分(29.0±13.3)分;梗死部位:脑干23例,小脑11例,枕叶5例,丘脑4例。研究组中男25例,女18例;年龄31~72岁,平均年龄(41.1±7.4)岁;平均NIHSS评分(12.0±5.0)分;平均Bathel指数评分(28.8±12.7)分;梗死部位:脑干24例,小脑9例,枕叶6例,丘脑4例。两组患者性别($\chi^2=1.37$)、年龄($t=1.14$)、NIHSS评分($t=1.20$)、Bathel指数评分($t=1.01$)、梗死部位($\chi^2=0.78$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经梅河口市中心医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)发病时间≤8.0h;(2)首次发病;(3)患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:(1)出血性疾病;(2)严重心、肝、肾功能障碍;

(3)精神疾病;(4)NIHSS评分>24分;(5)伴癫痫发作;(6)血-脑脊液屏障破坏或严重骨质疏松。

1.3 治疗方法 两组患者均给予rt-PA(广东铭康生物工程有限公司生产,国药准字H20130000)溶栓治疗,参照“缺血性卒中专家共识”中相关治疗方案进行治疗,rt-PA 0.9 mg/kg,最大剂量不超过90 mg,总剂量的10%在1 min内静脉推注,剩余的90%静脉滴注(约1 h)。溶栓期间密切观察患者的生命体征变化,若发生呕吐、恶心、头痛等症状则及时停止溶栓治疗。治疗24 h后复查颅脑CT显示无脑出血后采用抗血小板药物治疗,持续治疗7 d,可适当给予脑保护剂。

1.4 观察指标 比较两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d NIHSS评分,溶栓前及溶栓后14 d、90 d Bathel指数评分,并发症发生率、病死率、预后良好率。溶栓后90 d采用改良Rankin量表(mRS)评估患者预后,以mRS评分0~1分为预后良好。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用重复测量方差分析;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者溶栓前后NIHSS评分比较 组间比较,两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d NIHSS评分间差异无统计学意义($P>0.05$);组内比较,两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d NIHSS评分间差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

2.2 两组患者溶栓前后Bathel指数评分比较 组间比较,两组患者溶栓前及溶栓后14 d Bathel指数评分间差异无统计学意义($P>0.05$),研究组患者溶栓后90 d Bathel指数评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);组内比较,两组患者溶栓前、溶栓后14 d、溶栓后90 d Bathel指数评分间差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

表1 两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 1 Comparison of NIHSS score between the two groups before thrombolysis and after 24 hours, 7 days, 14 days and 90 days of thrombolysis

组别	例数	溶栓前	溶栓后24 h	溶栓后7 d	溶栓后14 d	溶栓后90 d	F值	P值
对照组	43	11.85±5.02	6.71±4.28 ^a	5.91±1.30 ^{ab}	3.16±3.43 ^{abc}	2.01±2.13 ^{abcd}	9.381	0.000
研究组	43	12.01±4.97	6.59±3.95 ^a	6.01±2.13 ^{ab}	3.07±1.92 ^{abc}	1.97±1.62 ^{abcd}	7.854	0.000
t 值		0.472	0.392	0.721	0.893	0.194		
P 值		0.533	0.621	0.584	0.492	0.812		

注:NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;与溶栓前比较,^a $P<0.05$;与溶栓后24 h比较,^b $P<0.05$;与溶栓后7 d比较,^c $P<0.05$;与溶栓后14 d比较,^d $P<0.05$

表2 两组患者溶栓前、溶栓后14 d、90 d Bathel 指数评分比较 (x̄ ± s, 分)

Table 2 Comparison of Bathel index score between the two groups before thrombolysis and after 14 days, 90 days of thrombolysis

组别	例数	溶栓前	溶栓后14 d	溶栓后90 d	F 值	P 值
对照组	43	29.01 ± 13.28	70.53 ± 23.01 ^a	93.04 ± 32.30 ^{ab}	14.231	0.000
研究组	43	28.79 ± 12.69	68.24 ± 22.65 ^a	80.54 ± 21.73 ^{ab}	10.837	0.000
t 值		0.894	0.904	7.370		
P 值		0.514	0.472	0.000		

注:与溶栓前比较,^aP<0.05;与溶栓后14 d比较,^bP<0.05

2.3 两组患者并发症发生率、病死率、预后良好率比较 两组患者非症状出血发生率、病死率及预后良好率比较,差异无统计学意义 (P>0.05, 见表3)。

表3 两组患者并发症发生率、病死率、预后良好率比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of incidence of complications, fatality rate and the proportion of patients with good prognosis

组别	例数	非症状出血	死亡	预后良好
对照组	43	3 (6.98)	1 (2.33)	26 (60.47)
研究组	43	5 (11.63)	3 (6.98)	21 (48.84)
χ ² 值		0.839	0.753	1.293
P 值		0.284	0.301	0.082

3 讨论

椎-基底动脉系统为脑干、丘脑、小脑、枕叶的血液供应部位,因此椎-基底动脉系统脑梗死病情危急,极易造成死亡^[6]。有研究显示,椎-基底动脉系统血栓或栓塞的形成是椎-基底动脉系统脑梗死形成的主要原因^[7]。因此,临床治疗椎-基底动脉系统脑梗死以疏通脑血管、恢复脑部血供为主要原则,减轻或防止脑组织由于缺血造成的不可逆损伤。传统保守治疗椎-基底动脉系统脑梗死的临床疗效较差,病死率高达80%^[8]。溶栓治疗是临床治疗椎-基底动脉系统脑梗死最有效的治疗方法,但因患者的个体差异、血管闭塞程度、血流梗死区与灌注区的匹配程度、治疗时间窗不同,患者的溶栓效果也不同^[9]。

有研究显示,当磁共振弥散加权成像 (DWI) /血流灌注加权成像 (PWI) 梗死区匹配时,溶栓时间窗 <3.0 h 与 3.0 ~6.0 h 的椎-基底动脉系统脑梗死患者的临床疗效相似。有专家指出,对于有明显影像学证据支持的患者,可适当延长rt-PA溶栓治疗时间窗,以使更多患者获益。随着治疗时间窗的延长,脑组织缺血时间延长及缺血程度加重,脑梗死病灶中心坏死区会进一步扩大,因此,治疗时间窗的临界值备受争议。有研究显示,椎-基底动脉系统脑梗死患者发病8 h内进行溶栓治疗仍有效,也有研究显示治疗时间窗可延长至12 h^[10-11]。

本研究结果显示,组间比较,两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d NIHSS 评分间均无差异;组内比较,两组患者溶栓前及溶栓后24 h、7 d、14 d、90 d NIHSS 评分间有差异,溶栓后 NIHSS 评分降低;表明不同时间窗rt-PA溶栓治疗均能有效降低椎-基底动脉系统脑梗死患者的 NIHSS 评分,改善患者神经功能。组间比较,两组患者溶栓前及溶栓后14 d

Bathel 指数评分间无差异,研究组患者溶栓后90 d Bathel 指数评分低于对照组;组内比较,两组患者溶栓后 Bathel 指数评分均较溶栓前升高;表明治疗时间窗 <4.5 h 的患者远期日常生活能力优于治疗时间窗为4.5 ~8.0 h 的患者,因此建议椎-基底动脉系统脑梗死患者应尽可能在4.5 h内采用溶栓治疗,以改善患者远期日常生活能力。两组患者非症状出血发生率、病死率及预后良好率间无差异;表明溶栓治疗时间窗从4.5 h延长至8.0 h不会增加患者的并发症发生率、病死率,且二者预后良好率相当,与胡汉楚等^[12]、武晓宁等^[13]研究结果相似。由于本研究样本量及研究时间有限,临床还需进一步探讨。

综上所述,治疗时间窗为4.5 ~8.0 h 的椎-基底动脉系统脑梗死患者rt-PA溶栓治疗效果与治疗时间窗 <4.5 h 的患者相当,但治疗时间窗 <4.5 h 的患者远期日常生活能力更优,因此治疗时间窗为4.5 ~8.0 h 的椎-基底动脉系统脑梗死患者也应尽量选择rt-PA溶栓治疗。

参考文献

- [1] 唐观跃,刘静.不同时间窗rt-PA溶栓治疗椎-基底动脉系统脑梗死的疗效及安全性分析 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43 (4): 164-167.
- [2] 陈丽霞,王宁,张荟雪,等.急诊超时间窗溶栓治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 中国急救医学, 2011, 31 (9): 790-792.
- [3] 张荟雪,王宁,陈丽霞,等.急性脑梗死拓展时间窗溶栓治疗的临床研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46 (2): 150-152, 156.
- [4] 王少君,刘建,马海,等.重组型组织纤溶酶原激活剂联合他汀扩大时间窗溶栓治疗急性脑梗死研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (12): 54-57.
- [5] 中华医学会全国第四次脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 379-380.
- [6] 陈其元,严严,王建明,等.不同时间窗进行脑梗死溶栓治疗的疗效及安全性观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15 (5): 91-92.
- [7] 沈健,白青科,赵振国,等.不同时间窗重组型组织纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗椎-基底动脉系统脑梗死的疗效 [J]. 临床神经病学杂志, 2012, 25 (4): 302-304.
- [8] 李欣,李雯,刘凌云,等.依达拉奉联合rt-PA超时间窗静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (14): 3287-3288.
- [9] 石进,丁笑笑.脑梗死溶栓治疗延长时间窗的探索与挑战 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15 (8): 789-791.
- [10] 毕敏,童缓君,张艺丹,等. rt-PA动脉溶栓治疗超时间窗急性脑梗死 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (4): 414-417.
- [11] 徐敏,金静芬,陈金花,等.急性脑梗死患者溶栓治疗时间窗实时追踪分析前后的比较 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (11): 1272-1274.
- [12] 胡汉楚,许康,陈小奇,等. rt-PA联合必存静脉溶栓治疗急性期脑梗死42例 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27 (9): 1668-1670.
- [13] 武晓宁,闵连秋,罗玉敏,等.如何延长急性缺血性卒中溶栓治疗时间窗? [J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20 (5): 362-367.

(收稿日期: 2015-10-26; 修回日期: 2016-02-05)

(本文编辑: 毛亚敏)