

文章编号:1003-2754(2019)06-0520-03

rt-PA 与尿激酶静脉溶栓治疗不同时间窗急性脑梗死的疗效分析

高想杰, 任丽华

摘要: **目的** 探讨 rt-PA 与尿激酶静脉溶栓治疗不同时间窗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取重庆医科大学附属永川医院神经内科 2018 年 1 月 - 2018 年 12 月期间收治的急性脑梗死患者 143 例,按照溶栓使用药物分为重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)组和尿激酶组,按照发病到静脉溶栓时间(time,简称 t)可分为 6 组:分别为 $t \leq 1$ h、 $1 < t \leq 2$ h、 $2 < t \leq 3$ h、 $3 < t \leq 4$ h、 $4 < t \leq 5$ h、 $5 < t \leq 6$ h。所有纳入研究的患者均在时间窗内给予了静脉溶栓治疗,记录溶栓治疗前、溶栓后 24 h、溶栓后 7 ± 2 d 的 NIHSS 评分和溶栓后患者并发症的发生情况。**结果** 在溶栓治疗前,rt-PA 组与尿激酶组的 NIHSS 评分比较差异无统计学意义,溶栓后 24 h、溶栓后 7 ± 2 d 的 NIHSS 评分均不同程度减低,差异有统计学意义,但 rt-PA 组与尿激酶组溶栓疗效及合并并发症比较,差异无统计学意义;发病时间 $t \leq 1$ h、 $1 < t \leq 2$ h、 $2 < t \leq 3$ h、 $3 < t \leq 4$ h、 $4 < t \leq 5$ h、 $5 < t \leq 6$ h 等 6 组溶栓效果及合并并发症个数的比较中,差异有统计学意义。**结论** 发生急性脑梗死时,不管是用尿激酶还是 rt-PA,都应尽快给予静脉溶栓治疗,且溶栓越早,疗效越好,合并的并发症越少。

关键词: 急性脑梗死; 不同时间; 静脉溶栓; rt-PA; 尿激酶

中图分类号:R743.3 **文献标识码:**A

The effect of rt-PA and urokinase intravenous thrombolytic therapy for acute cerebral infarction within different time windows GAO Xiangjie, REN Lihua. (Department of Neurology, The Yong Chuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of rt-PA and urokinase intravenous thrombolytic therapy for acute cerebral infarction within different time windows. **Methods** From January to December 2018, 143 patients with acute cerebral infarction admitted to the Department of Neurology, The Yong Chuan Hospital of Chongqing Medical University were selected. They were divided into recombinant tissue plasminogen activators (rt-PA) group and urokinase group according to the drugs used in thrombolysis. According to thrombolytic time (time, t), they can be divided into 6 groups: $t \leq 1$ h, $1 < t \leq 2$ h, $2 < t \leq 3$ h, $3 < t \leq 4$ h, $4 < t \leq 5$ h and $5 < t \leq 6$ h. All patients enrolled in the study were given intravenous thrombolysis treatment in the time window, and recorded the NIHSS score before thrombolysis, 24 h after thrombolysis, 7 ± 2 d after thrombolysis and complications after thrombolysis. **Results** Before thrombolysis, the NIHSS score of rt-PA group and urokinase group was not statistically significant, and the NIHSS score of 24 h after thrombolysis and 7 ± 2 d after thrombolysis were all reduced to different degrees. The difference was statistically significant. However, there was no significant difference between rt-PA group and urokinase group in thrombolytic efficacy and complications. The difference of thrombolytic effect and the number of complications among 6 groups ($t \leq 1$ h, $1 < t \leq 2$ h, $2 < t \leq 3$ h, $3 < t \leq 4$ h, $4 < t \leq 5$ h, $5 < t \leq 6$ h) is statistically significant. **Conclusions** When acute cerebral infarction occurs, whether it is urokinase or rt-PA, intravenous thrombolysis should be given as soon as possible, and the earlier the thrombolysis, the better the efficacy, and the fewer complications of the merger.

Key words: Acute cerebral infarction; Different time windows; Intravenous thrombolysis; rt-PA; Urokinase

脑梗死又称缺血性脑卒中,是指各种原因所致脑部血液供应障碍,导致局部脑组织缺血、缺氧性损伤的一组急性脑血管疾病,是脑卒中最常见的一种类型(60% ~ 80%)^[1]。因其具有高发病率、高复发率、高致残及病死率等特点,近年来,越来越受到广大医务工作者的重视。最新的专家共识中指出,急性脑梗死最有效的治疗方法是在时间窗内给予血管再通治疗,包括静脉溶栓和机械取栓^[2]。本研究旨在探讨重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)和尿激酶静脉溶栓治疗不同时间窗急性脑梗死的疗效性及安全性,以期临床治疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析重庆医科大学附属永川医院神经内科 2018 年 1 月 - 2018 年 12 月期间收治的急性脑梗死患者 143 例,所有纳入研究的患者均在时间窗内给予了静脉溶栓治疗,按照溶栓治疗使用药物分为重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-

收稿日期:2019-04-25;修订日期:2019-06-02

作者单位:(重庆医科大学附属永川医院神经内科,重庆 402160)

通讯作者:高想杰, E-mail: gaoxiangjie0310@126.com

PA)组和尿激酶组,其中 rt-PA 组 79 人,男性 43 例,女性 36 例,年龄范围 44 ~ 97 岁,平均(71.27 ± 12.575)岁,其中合并高血压 42 人,糖尿病 13 人,心脏病 29 人,房颤 25 人;尿激酶组 64 人,男性 31 例,女性 33 例,年龄范围 37 ~ 97 岁,平均(70.80 ± 12.746)岁,其中合并高血压 34 人,糖尿病 11 人,心脏病 19 人,房颤 29 人。按发病到溶栓时间窗(time,简称 t)的不同,可分为 6 组:其中 t ≤ 1 h 7 例,1 < t ≤ 2 h 37 例,2 < t ≤ 3 h 43 例,3 < t ≤ 4 h 27 例,4 < t ≤ 5 h 19 例,5 < t ≤ 6 h 10 例。纳入研究的所有患者中,有 33 例在溶栓后出现并发症,主要包括脑出血、消化道出血、脑疝形成、肺部感染、应激性溃疡、继发性癫痫等,另外 110 例无并发症。

所有病例均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》中脑梗死诊断标准^[3]:(1)急性起病;(2)局灶神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木、语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;(3)症状或体征持续时间不限(当影像学显示有责任缺血性病灶时),或持续 24 h 以上(当缺乏影像学责任病灶时);(4)排除非血管性病因;(5)头部 CT/MRI 排除脑出血。所有病例均有静脉溶栓适应证,并排除了禁忌证。

1.2 治疗方法

1.2.1 rt-PA 组 给予本组患者 rt-PA 溶栓治疗,总剂量为 0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg),总剂量的 10% 在 1 min 内静脉推注完成,剩余的 90% 在 1 h 内静脉滴注完毕。

1.2.2 尿激酶组 给予本组患者尿激酶溶栓治疗,具体方案为:100 万 U 的尿激酶,加入 100 ml 的生理盐水中,30 min 内静脉滴注完毕。

所有患者在静脉溶栓过程中及结束后 2 h 内,每 15 min 进行一次神经功能评分和测血压;然后每 30 min 一次,持续 6 h;以后每小时一次直至 24 h。如在此期间,患者出现严重的头痛、急性血压增高、恶心呕吐或神经症状体征恶化,应立即停用溶栓药物,急诊复查头部 CT。如收缩压 ≥ 180 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg,应增加血压监测次数,并给予降压药物。鼻饲管、导尿管及动脉内测压管在病情许可的情况下应延迟安置。所有患者溶栓 24 h 后行头部 CT 检查,证实无出血,均给予抗血小板、调脂、改善脑代谢、活血化瘀、康复理疗等常规治疗,其他

根据患者病情需要,给予调节血压、吸氧、脱水降颅内压或应用抗生素等对症治疗。

1.3 观察指标 (1)临床疗效:观察记录患者溶栓治疗前、溶栓后 24 h、溶栓后(7 ± 2)d 的 NIHSS 评分。美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)是一种评定内容最全面、已经过信度效度检验的、最好的卒中量表,可用于评估各种类型脑卒中患者的神经功能缺损程度,分值越高,说明患者神经功能缺损状况越严重。其中分别定义溶栓后 24 h NIHSS 评分与溶栓治疗前 NIHSS 评分的差值为即时疗效,溶栓后(7 ± 2)d NIHSS 评分与溶栓治疗前 NIHSS 评分的差值为短期疗效,差值越大,提示神经功能缺损改善越明显,溶栓的及时疗效和短期疗效越好。(2)安全性:记录溶栓后所有患者出现脑出血、消化道出血、脑疝形成、肺部感染、应激性溃疡、继发性癫痫等并发症的情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 进行数据统计,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较用 *t* 检验,多组间比较用单因素方差检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 与溶栓治疗前比较,rt-PA 组与尿激酶组溶栓后 24 h、溶栓后(7 ± 2)d NIHSS 评分均不同程度减低,差异有统计学意义(*P* < 0.05),提示两组患者溶栓治疗有效,溶栓后患者神经功能缺损均有不同程度改善;但分别比较两组患者溶栓治疗前、溶栓后 24 h、溶栓后(7 ± 2)d NIHSS 评分,差异无统计学意义(*P* > 0.05),提示 rt-PA 与尿激酶溶栓治疗的疗效性无显著差异(见表 1)。不同时间窗的溶栓效果比较,即时疗效 *P* < 0.05;短期疗效 *P* < 0.05,差异有统计学意义(见图 1、图 2),提示溶栓时间窗越短,神经功能恢复越好,疗效越好。

2.2 安全性 rt-PA 组与尿激酶组合并基础疾病及并发症比较(见表 2),差异无统计学意义(*P* > 0.05),提示 rt-PA 与尿激酶的溶栓治疗的安全性无显著差异;不同时间窗合并并发症个数的比较(见图 3),差异有统计学意义(*P* < 0.05),提示溶栓时间窗越短,合并的并发症越少或无并发症。

表 1 rt-PA 组与尿激酶组溶栓前后 NIHSS 评分比较

	溶栓前(分)	溶栓后 24 h(分)	溶栓后 7 ± 2 d(分)	<i>P</i>
rt-PA 组(79 例)	13.42 ± 8.504	9.49 ± 7.752	7.85 ± 8.174	0.000*
尿激酶组(64 例)	13.53 ± 8.745	11.06 ± 9.287	9.02 ± 10.186	0.000*
<i>P</i>	0.938	0.273	0.452	

与同组溶栓前比较 * *P* < 0.05;两组之间同时点比较 *P* > 0.05

表2 rt-PA 组与尿激酶组基础疾病及并发症比较

	高血压 (例)	糖尿病 (例)	心脏病 (例)	房颤 (例)	并发症 (例)
rt-PA 组(79 例)	42	13	29	25	18
尿激酶组(64 例)	34	11	19	29	15
P	0.996	0.907	0.377	0.094	0.927

两组基础疾病及并发症比较 $P > 0.05$

3 讨论

最新的研究表明,一旦发生脑梗死,缺血缺氧的脑组织即刻开始受损,引发自由基连锁反应,加重细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿,导致脑组织缺血坏死^[4]。超急性期脑梗死病灶是由中心核心坏死区以及周围缺血半暗带构成的,已经坏死的脑组织所致的损伤是不可逆的,但缺血半暗带内的损伤尚具有可逆性,故急性脑梗死的超早期治疗,即是挽救缺血半暗带,缩小最终梗死面积,进而减轻患者的神经功能缺损,改善预后^[5-7]。挽救缺血半暗带的措施主要包括恢复缺血脑组织的供血和对缺血脑组织实施脑保护,其中早期为急性脑梗死患者实施静脉溶栓治疗是目前公认的首选方案^[8]。

目前常用的静脉溶栓药物包括 rt-PA 和尿激酶,二者通过催化裂解或激活纤溶酶原让其转化为纤溶酶,进而将血栓溶解。本次研究中 rt-PA 组和尿激酶组患者治疗后的 NIHSS 评分均明显低于治疗前,差异有统计学意义,证实了急性期溶栓治疗的有效性。而 rt-PA 与尿激酶溶栓疗效及出现并发症的比较中,差异均无统计学意义,提示 rt-PA 与尿激酶溶栓治疗的疗效及安全性无显著差异。这些结论都和另外一项涉及 48 例急性脑梗死静脉溶栓治疗的研究相一致^[9]。但也有研究提出 rt-PA 与尿激酶相比,溶栓后总体有效率更高,脑出血等不良反应的发生率更低^[10]。一项涉及 111 例急性脑梗死患者的研究得出 rt-PA 在溶栓后 2 w 内疗效优于尿激酶,但两者治疗 3 个月后的神经功能恢复状况相当,且 rt-PA 并发症少,死亡率低,相对较安全^[11]。也有研究指出 rt-PA 在溶栓后 24 h 内疗效优于尿激酶,但溶栓后 7 d、10 d 等的短期预后相当^[12]。

另外,针对不同发病时间窗内给予静脉溶栓的疗效性及安全性的评估中,大量研究证实时间窗为 $t < 3\text{ h}$, $3 < t \leq 4.5\text{ h}$ 与 $4.5 < t \leq 6\text{ h}$ 之间的疗效性与安全性相当^[13,14]。也有研究指出,越早给予静脉溶栓治疗,神经功能评分改善越明显^[15]。而本研究中把发病 $t \leq 1\text{ h}$, $1 < t \leq 2\text{ h}$, $2 < t \leq 3\text{ h}$, $3 < t \leq 4\text{ h}$, $4 < t \leq 5\text{ h}$, $5 < t \leq 6\text{ h}$ 溶栓效果比较,及时疗效、短期疗效差异有统计学意义,提示溶栓时间窗越短,疗效越好,神经功能恢复越完善。在不同时间窗合并并发

症个数的比较中,差异也有统计学意义,提示时间窗越短,合并的并发症越少或无并发症。这些都指导我们,发生急性脑梗死时,不管是用尿激酶还是 rt-PA,都应该尽快给予静脉溶栓治疗。那么如何能够尽快溶栓治疗呢?加大脑卒中的宣传教育,建立卒中中心,优化卒中救治绿色通道等都将是一些切实有效的措施。

[参考文献]

- [1] Zhi-Jian Lin, Hong-Yan Qiu, Xiao-Xin Tong, et al. Evaluation of efficacy and safety of reteplase and alteplase in the treatment of hyper-acute cerebral infarction [J]. Bioscience Reports, 2018, 38: BSR20170730.
- [2] 中国老年医学学会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中医学组,中国卒中医学会急救医学分会,等.急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识 2018[J].中国卒中杂志,2018,13(9):956-967.
- [3] 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.
- [4] Singh K, Sofat P, Abdelhamid N, et al. Time is brain: A quality improvement project to improve stroke outcomes by educating EMS [J]. Neurology, 2015, 84(14):308-309.
- [5] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(11):1019-1030.
- [6] Aldo A, Mendez, Edgar A, et al. Update in the early management and reperfusion strategies of patients with acute ischemic stroke [J]. Crit Care Res Pract, 2018, 2018:9168731.
- [7] Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(11):1009-1018.
- [8] Tsvigoulis G, Kargiotis O, Alexandrov AV, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a bridge between two centuries. Expert Review of Neurotherapeutics, 2017, 17(8):819-837.
- [9] 黄金凤. rt-PA 与尿激酶溶栓治疗急性脑梗死 48 例疗效对照分析 [J]. 中国民康医学, 2017, 29(20):38-39.
- [10] 芦云, 陈晓虹. 不同药物溶栓对急性脑梗死的治疗效果对比 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(13):91-92.
- [11] 苏清梅, 苏全喜, 陈石伙, 等. 阿替普酶与尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及安全性比较 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(30):1-3.
- [12] 鲍宇, 李国忠. 阿替普酶与尿激酶治疗急性脑梗死疗效的比较研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(7):633-635.
- [13] Ichiro Deguchi, Norio Tanahashi, Masaki Takao, et al. Clinical study of intravenous, low-dose recombinant tissue plasminogen activator for acute cerebral infarction; comparison of treatment within 3 hours versus 3.4-5 hours [J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018, 27(4):1033-1040.
- [14] Natalie T, Cheng S, Anthony Kim. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke within 3 hours versus between 3 and 4.5 hours of symptom onset [J]. The Neurohospitalist, 2015, 5(3):101-109.
- [15] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. Lancet, 2014, 384:1929-1935.