

# 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的远期疗效分析

曾红 王雪里红 王克英 王洪源 张建军

【关键词】 脑梗死, 急性; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 远期疗效; 溶栓治疗

我们前期研究表明,用 0.7 mg/kg 重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗 6 h 内急性脑梗死患者 90 d 是安全、有效的<sup>[1]</sup>。但其远期疗效如何报道不多。本研究中对前期研究的 179 例存活患者进行 1~3 年的随访与疗效分析,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择及方案:**对 2001—2004 年收治的 206 例急性脑梗死患者中 179 例存活者进行随访分析。其中 A 组为 rt-PA 0.9 mg/kg 组, B 组为 rt-PA 0.7 mg/kg 组, C 组为对照组; 各组又按是否使用肝素分为克塞组(1 组)和非克塞组(2 组)。对入选病例以电话或家访的形式随访,记录其临床神经功能缺损程度评分标准中的中国脑卒中神经评分(CSS)和 Barthel 指数(BI),以及再梗死和死亡原因,最后进行统计学分析。

**1.2 疗效评估:**记录患者随访 1、2、3 年的 CSS 及 BI。疗效判定标准:①CSS:基本痊愈:CSS 减少 91%~100%,病残程度为 0 级;显著有效:CSS 减少 46%~90%,病残程度为 1~3 级;有效:CSS 减少 18%~45%;无变化:CSS 减少 17%以下,或无变化,或增加 17%以下;恶化:CSS 增加 18%以上;死亡。②BI:提高 ≥95% 为接近完全恢复;提高 75%~94% 为轻度依赖;提高 50%~74% 为中度依赖;提高 <50% 为严重致残;0 为死亡。本研究中将中~重度致残统归为致残;将 CSS 评分在原有缓解基础上恶化 4 分以上,且除外脑出血为再次脑梗死。

基金项目:北京市科委科研基金资助项目(H010210270113)

作者单位:100043 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院京西院区(曾红,张建军);北京急救中心(王雪里红,王克英);北京大学公共卫生学院统计教研室(王洪源)

作者简介:曾红(1966-),女(汉族),四川省人,主任医师,Email: zenghong2708@sina.com.

表 1 135 例急性脑梗死患者随访 1~3 年中各组远期疗效比较 % (例)

随访时间	组别	例数	有效率	显效率	痊愈率	致残率	病死率	死亡+致残率
1 年	A 组	49	87.76(43)	83.87(41)	53.06(26)	4.08(2)	0 (0)	4.08(2)
	B 组	48	93.75(45)	91.67(44)	52.08(25)	4.17(2)	0 (0)	4.17(2)
	A+B 组	97	90.72(88)	87.63(85)*	52.58(51)*	4.12(4)	0 (0)	4.12(4)
	C 组	38	81.58(31)	68.42(26)	31.57(12)	7.89(3)	2.63(1)	10.52(4)
2 年	A 组	46	91.30(42)	86.96(40)	56.52(26)	6.52(3)	0 (0)	6.52(3)
	B 组	46	95.65(44)	89.13(41)	52.17(24)	2.17(1)	4.34(2)	6.52(3)
	A+B 组	92	93.48(86)	88.04(81)*	54.35(50)*	4.35(4)	2.17(2)	6.52(6)
	C 组	35	85.71(30)	71.43(25)	31.43(11)	8.57(3)	2.86(1)	11.43(4)
3 年	A 组	46	87.96(40)	82.60(38)	52.17(24)	8.70(4)	0 (0)	8.70(4)
	B 组	46	91.00(42)	82.61(38)	45.65(21)	6.52(3)	4.34(2)	10.87(5)
	A+B 组	92	89.10(82)	82.70(76)	48.90(45)	7.60(7)	2.20(2)	9.80(9)
	C 组	35	85.70(30)	71.40(25)	31.40(11)	8.60(3)	2.90(1)	11.40(4)

注:与同年 C 组比较,\* $P < 0.05$

**1.3 统计学处理:**用析因设计的方差分析各年的 CSS 及 BI, 各组间率的比较应用 logistic 回归模型,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

对 179 例患者进行随访,因拒访、搬家、电话变更或随访资料不全而被排除者共 44 例,其中随访 1 年内 37 例失访,第 2 年 5 例失访,2 例随访资料不全。实际随访 135 例,男 87 例(占 64.44%),女 48 例(占 35.56%)。

**2.1 疗效比较(表 1):**随访 1 年、2 年, A+B 组显效率、痊愈率明显高于 C 组 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 随访 3 年的显效率、痊愈率及各年的有效率、致残率、病死率、死亡+致残率 A+B 组与 C 组、A 组与 B 组间比较差异均无统计学意义。

**2.2 是否使用肝素组间疗效比较:**3 年间是否使用肝素组间治疗有效率、显效率、痊愈率、致残率、病死率及死亡+致残率比较差异均无统计学意义。

**2.3 死亡情况(表 1):**15 例患者均在 2 年内死亡,其中 A 组 4 例, B 组 7 例, C 组 4 例。3 例死于再次脑梗死(其中 A+B 组 2 例, C 组 1 例), 1 例死于脑出血(A1 组), 6 例死于心脏病, 2 例死于肺部疾病, 3 例死因不明。3 年间各组病死

率比较差异无统计学意义。

**2.4 脑出血及再梗死情况(表 2):**2 例在随访后 1.5 年出现脑出血, 其中 A1 组死亡 1 例, B2 组严重致残 1 例。3 年内 A+B 组再梗死率为 13.40%, C 组为 18.42%, 各组间差异无统计学意义。

表 2 各组患者 3 年间再梗死和再出血比较 例(%)

组别	例数	再梗死	再出血
A 组	49	3(6.12)	1(2.04)
B 组	48	10(20.83)	1(2.08)
A+B 组	97	13(13.40)	2(2.06)
C 组	38	7(18.42)	0(0)

## 3 讨论

2000 年 Schmülling 等<sup>[2]</sup>报道,使用 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死后 1 年的随访结果令人鼓舞。本研究中对急性脑梗死患者进行 1~3 年的随访结果显示,2 年内 rt-PA 溶栓组的显效率及痊愈率均高于非溶栓对照组,说明溶栓组较对照组在 2 年内仍显示出较好的预后;1 年后两组间的病死率及死亡+致残率差异无统计学意义;而 90 d 的病死率及死亡+致残率两组间差异有统计学意义<sup>[1]</sup>,说明溶栓能降低早期(90 d 内)的病死率或死亡+致残率,但对 1 年后

的病死率或死亡+致残率无影响。随访 3 年两组间各率无差异,说明随着时间的延长,溶栓治疗的益处递减。其影响因素有多方面,主要有并发症、年龄、生活方式、心理状态及各种不可预知的影响因素。

在前期的研究中,溶栓组 14 d 内脑出血发生率高于对照组,但梗死灶内的出血预后良好,提示这部分患者有早期再灌注<sup>[1]</sup>。本研究中溶栓组有 2 例患者在 1.5 年后发生脑出血,分析其原因与溶栓没有直接的相关性,而与患者自身脑血管病变或其他因素有关。有文献报道,溶栓后 24 h 的再梗死与溶栓没有相关性,而与梗死严重程度、同侧颈动脉狭窄程度及是否先前服用阿司匹林、年龄等有关<sup>[3]</sup>。在前期研究中,急性期的再梗死被认为可能是溶栓后的一个现象而不是结果,导致血栓形成的各种因素均可以导致再梗死,没有解决形成血栓的始动因素,即使溶栓也无法避免血栓的继续形成<sup>[1]</sup>。本研究中,3 年内溶栓组的再梗死率与对照组比较差异无统计学意义,进一步说明溶栓对再梗死影响不大。不同剂量溶栓组间及克塞亚组间预后各指标的率差异无统计学意义,与前期 90 d 的结果<sup>[1]</sup>一致。

关于溶栓的时间窗问题,美国国立神经疾病和中风研究所(NINDS)将溶栓时间窗定为 3 h 内<sup>[4]</sup>。但 Perez 等<sup>[5]</sup>报道,仅 8% 的急性脑梗死患者能在 3 h 内

到达急诊,如果将溶栓时间界定在 3 h 内,这将使大部分患者不能得到溶栓治疗。半暗带理论给溶栓治疗提供了依据,灌注加权像(PWI)与弥散加权像(DWI)不匹配提示存在可逆的缺血区,最长可达 48 h 以上甚至数日,部分患者仍有再灌注治疗的指征,因此,对个体而言,溶栓的时间窗远不止 3 h<sup>[5-8]</sup>。有报道,超过 3 h 的急性脑梗死患者,在严格筛选后及医院里有较强的神经科时,可进行 6 h 以内的溶栓治疗<sup>[1,7-8]</sup>。随着现代医学影像学技术的发展,以及 DWI 和 PWI 在临床的广泛应用,急性缺血性脑卒中的溶栓时间窗可延长至 9 h<sup>[4]</sup>或更长。

综上所述,rt-PA 静脉溶栓治疗 6 h 内急性脑梗死能改善 1 年、2 年的预后;随着时间的推移,其有效性呈现递减趋势。rt-PA 0.7 mg/kg 与 0.9 mg/kg 剂量疗效基本相同。

参考文献

[1] 王雪里红,曾红,樊琨.重组组织型纤溶酶原激活剂早期静脉溶栓对急性脑梗死的疗效[J].中华神经科杂志,2006,39(10):678-683.

[2] Schmülling S,Grond M,Rudolf J,et al. One-year follow-Up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine[J]. Stroke, 2000, 31 ( 7 ): 1552-1554.

[3] Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute

ischemic stroke [J]. Stroke, 2005, 36 (7):1452-1456.

[4] 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 (24): 1581-1587.

[5] Perez A, Restrepo L, Kleinman JT, et al. Patients with diffusion-perfusion mismatch on magnetic resonance imaging 48 hours or more after stroke symptom onset: clinical and imaging features [J]. J Neuroimaging, 2006, 16(4): 329-333.

[6] Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. A phase I MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase [J]. stroke, 2005, 36(1): 66-73.

[7] Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study [J]. Stroke, 2004, 35(2): e27-29.

[8] Kent DM, Ruthazer R, Selker HP. Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom onset [J]? Stroke, 2003, 34(2): 464-467.

(收稿日期:2008-03-10  
修回日期:2008-10-20)  
(本文编辑:李银平)

• 启事 •

中华医学会与万方数据签署系列杂志数据库独家合作协议

2008 年 2 月 29 日,中华医学会与万方数据股份有限公司在京签署独家期刊数据库合作协议。中华医学会拥有百年办刊历史,其主办的《中华医学杂志英文版》刚刚庆祝了 120 周年华诞。截至 2008 年 3 月,中华医学会主办的系列杂志已达 118 种,形成了国内外医药卫生界数量最大的期刊群。中华医学会杂志社是以编辑出版中华医学会主办的各类医学期刊为主要任务的全国医学期刊出版机构,也是中华医学会对其所主办的各类医学期刊实施管理的重要业务部门。2007 年 7 月,中华医学会启动中华医学会系列杂志数据库标识工作,旨在通过优势互补、合作共赢,达到建立品牌、规范市场的目的,进一步拓展纸版期刊的服务和影响,打造数字化医学期刊信息服务平台。此次标识,本着“公开、公正、公平”的原则,严格按照既定规范程序,中华医学会最终确定万方数据股份有限公司为战略合作伙伴。

根据双方达成的共识,中华医学会与万方数据股份有限公司将共同打造中华医学会系列杂志电子版专项产品。万方数据股份有限公司将提供技术支持和从事市场营销活动,开发中华医学会系列杂志的数据信息资源,打造“中华医学会系列杂志数据库”品牌。

此次合作,顺应了国家新闻出版总署所倡导的数字化出版发展方向,将进一步推动中国医药卫生期刊出版的数字化进程。通过强强联合,实现传统期刊出版的产业升级,探索符合我国国情的医学期刊出版行业的全新业态和发展模式,以实现“传承百年经典,铸就精品中华期刊群;再现世纪华章,打造医学信息新航母”的宏伟目标。

(中华医学会杂志社)

## 疗效分析

作者: [曾红](#), [王雪里红](#), [王克英](#), [王洪源](#), [张建军](#)  
作者单位: [曾红,张建军\(首都医科大学附属北京朝阳医院京西院区,北京,100043\)](#), [王雪里红,王克英\(北京急救中心,北京,100043\)](#), [王洪源\(北京大学公共卫生学院统计教研室,北京,100043\)](#)  
刊名: [中国危重病急救医学](#) **ISTIC** **PKU**  
英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)  
年,卷(期): 2008, 20(11)  
被引用次数: 1次

## 参考文献(8条)

- [1. Kent DM;Ruthazer R;Selker HP Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom onset 2003\(02\)](#)
- [2. Kleindorfer D;Kissela B;Schneider A Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute isehemic stroke:a population-based study 2004\(02\)](#)
- [3. Hacke W;Albers G;Al-Rawi Y A phase I MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase 2005\(01\)](#)
- [4. Perez A;Restrepo L;Kleinman JT Patients with diffusion-perfusion mismatch on magnetic resonance imaging 48 hours or more after stroke symptom onset:clinical and imaging features 2006\(04\)](#)
- [5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA StrokeStudy Group Tissue plasminogen activator for acute ischemie stroke 1995\(24\)](#)
- [6. Ruhiera M;Alvarez-Sahin J;Ribo M Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke 2005\(07\)](#)
- [7. Schmiilling S;Grond M;Rudolf J One-year follow-Up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine 2000\(07\)](#)
- [8. 王雪里红;曾红;樊琨 重组组织型纤溶酶原激活剂早期静脉溶栓对急性脑梗死的疗效\[期刊论文\]-中华神经科杂志 2006\(10\)](#)

## 相似文献(1条)

- [1. 期刊论文 \[王沈燕\]\(#\). \[王雪里红\]\(#\). \[曾红\]\(#\). \[左鹰\]\(#\). \[胡南\]\(#\). \[李学英\]\(#\). \[黄飞\]\(#\). \[于海玲\]\(#\). \[王洪源\]\(#\) 艾通立早期静脉溶栓治疗急性脑梗死—附100例病例分析 -中国危重病急救医学2003, 15\(9\)](#)

目的:评价重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)艾通立对急性脑梗死早期静脉溶栓治疗的疗效及安全性,同时探讨国人应用rtPA治疗的最佳剂量。方法:凡符合入选标准的患者随机分为A、B、C 3组,A组为rtPA 0.9 mg/kg,B组为rtPA 0.7 mg/kg,C组作为对照组不用rtPA。溶栓两组先将总量中的8 mg静脉快速推入,剩余量在1 h内用静脉泵输入,总量均不超过90 mg。观察3组治疗后24 h、90 d神经功能缺损评分,及90 d日常生活能力指数(Barthel),同时观察3组治疗后30 d脑出血率及病死率。结果:A组溶栓后24 h和90 d治愈及显效率为41.18%和76.47%,90 d Barthel指数为95~100分者占58.82%,30 d脑出血率为8.82%,病死率为5.88%。B组溶栓后24 h和90 d治愈及显效率为39.39%和69.70%,90 d Barthel指数为95~100分者占54.55%,30 d脑出血率为9.09%,病死率为9.09%。C组治疗后24 h和90 d治愈及显效率为21.21%和30.30%,90 d Barthel指数为95~100分者占21.21%,30 d病死率为9.09%。90 d溶栓组显效率(73.13%)明显高于对照组(30.30%, $P=0.0017$ ),严重致残率分别为13.43%和24.24%。结论:急性脑梗死静脉应用rtPA溶栓治疗是安全有效的,国外0.9 mg/kg的剂量也适用于国人。

## 引证文献(1条)

- [1. 王荣喜 以眩晕为首发表现的基底动脉尖综合征6例误诊分析\[期刊论文\]-青岛医药卫生 2010\(4\)](#)

