·论著·

22例疑似急性心肌梗死猝死患者心肺复苏中r-PA溶栓治疗分析

张亮 李海林 袁玉霞 杨峥

浙江省立同德医院急诊医学科，浙江杭州 310012

通信作者：李海林，Email：newnew0410@qq.com

【摘要】 目的 探索疑似急性心肌梗死（AMI）猝死患者心肺复苏（CPR）中应用重组组织型纤溶酶原激活剂（r-PA）溶栓的临床应用效果。**方法** 统计分析2019年1月至2021年9月浙江省立同德医院急诊医学科收治的22例疑似AMI猝死患者CPR中使用r-PA的临床资料，记录并分析患者溶栓时间、CPR时长、并发症及转归等。**结果** 22例患者平均年龄57（44，72）岁，男性18例（81.82%）；其中7例（31.82%）患者发生心室颤动（室颤）。22例患者心搏骤停（CA）到入抢救室中位时间为26（0～60）min，CA至CPR中位时间为10（0～96）min，CA至第1剂溶栓中位时间为68（14～175）min，CPR至第1剂溶栓中位时间为51（14～150）min；溶栓治疗后10例（45.45%）患者实现了自主呼吸循环恢复（ROSC），4例（18.18%）患者存活出院，神经功能恢复良好〔格拉斯哥-匹兹堡脑功能分级（CPC）1～2级〕。10例ROSC患者中有5例出现呼吸道、消化道、泌尿道出血；4例存活患者随访1年，大脑功能CPC 1～2级。**结论** 在CPR抢救疑似心源性猝死患者过程中联合r-PA溶栓治疗可增加患者的存活机会。

【关键词】 急性心肌梗死猝死； 心肺复苏； 溶栓； 重组组织型纤溶酶原激活剂

基金项目： 浙江省卫生医药卫生科技计划项目（2020KY087）

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.007

Analysis of using recombinant tissue plasminogen activator thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation for treatment of 22 patients with suspected acute myocardial infarction sudden death

Zhang Liang, Li Hailin, Yuan Yuxia, Yang Zheng

Department of Emergency, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China

Corresponding author: Li Hailin, Email: newnew0410@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (r-PA) thrombolysis in cardiopulmonary resuscitation (CPR) for treatment of patients with suspected acute myocardial infarction (AMI) sudden death. **Methods** The clinical data of 22 patients with suspected AMI sudden death admitted in the department of emergency of Tongde Hospital of Zhejiang Province from January 2019 to September 2021 and treated by using r-PA during CPR were statistically analyzed. The thrombolytic time, duration of CPR, complications, outcomes, etc. were recorded. **Results** The average age of the 22 patients was 57 (44, 72) years old, there were 18 (81.82%) males; and 7 (31.82%) cases presented ventricular fibrillation. The median time of 22 patients with cardiac arrest (CA) from their CA to emergency room was 26 (0–60) minutes, their median times from CA to CPR, from CA to the first use of thrombolysis, from CPR to the first use of thrombolysis were 10 (0–96) minutes, 68 (14–175) minutes and 51 (14–150) minutes, respectively. After thrombolytic therapy, 10 patients (45.45%) achieved return of spontaneous circulation (ROSC), and 4 (18.18%) survived and were discharged with good neurological function recovery [Glasgow-Pittsburgh cerebral performance category (CPC) grades 1–2]. In the 10 patients with ROSC, there were 5 patients presented respiratory, elementary and urinary tract hemorrhages, and after follow-up for one year, 4 patients survived and their cerebral function CPC were grades 1–2. **Conclusion** In the process of CPR rescuing patients with suspected AMI sudden death, combination with r-PA thrombolysis can increase the patients' survival chance.

【Key words】 Acute myocardial infarction sudden death; Cardiopulmonary resuscitation; Thrombolysis; Recombinant tissue plasminogen activator

Fund program: Medicine and Health Science and Technology Planning Projects in Zhejiang Province (2020KY087)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.007

已知世界范围内心源性猝死（sudden cardiac death，SCD）患者的预后不佳，其中85%～90%的患者无法存活，近30年无明显改善[1]。冠状动脉或肺动脉血栓是猝死最常见的原因[2-3]，在循环停止期间，凝血系统大量被激活，致使微循环紊乱[4]。而纤维蛋白溶解是一种病理生理学上有充分依据的治疗凝血功能和微循环障碍的选择手段，其有效性已在动物实验中得到证明[5]。2021年欧洲复苏委员会（European Resuscitation Council，ERC）复苏指南建议，对疑似或确诊肺动脉栓塞（pulmonary embolism，

PAE）的猝死患者在进行心肺复苏（cardiopulmonary resuscitation，CPR）期间应该进行溶栓治疗[6]。但许多医疗单位不愿意使用溶栓治疗，主要原因可能是担心溶栓药物会引起出血或是加重溶栓 CPR 过程中并发的器官和组织损伤[7]。一项 CPR 过程中溶栓治疗疗效与安全性的 Meta 分析表明，尽管溶栓组严重出血发生率增加，但溶栓组患者的出院率还是明显高于非溶栓组，表明溶栓治疗可以使心搏骤停（cardiac arrest，CA）患者总体获益，因此，出血风险不应成为 CPR 时溶栓治疗的禁忌原因[8]。2020 年美国心脏学会（American Heart Association，AHA）“CPR 和心血管急救指南”也提出，虽然目前没有充分证据证明在 CPR 中可以使用溶栓治疗，但 CPR 并不是溶栓疗法的禁忌证，对于 SCD 患者 CPR 时溶栓治疗可能使患者获益[9]。为此，浙江省立同德医院急诊医学科在收治疑似急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）猝死患者，对其在 CPR 期间接受重组组织型纤溶酶原激活剂（intravenous recombinant tissue plasminogen actiator，r-PA）溶栓联合超长 CPR 的临床资料进行数据统计及分析，探讨 CPR 时溶栓治疗的可行性。

1　材料和方法

1.1　病例选择：选择 2019 年 1 月至 2021 年 9 月本院急诊医学科收治的疑似 AMI 猝死患者作为观察对象。患者符合以下条件初步判断为 SCD：① 在 1 h 内不可预料的突然发生无意识、无呼吸、心音消失、大动脉搏动消失；心电图表现为心室颤动（室颤）、无脉电活动、心电静止；② 排除各种创伤、中毒、出血性休克、心包填塞、张力性气胸；③ 猝死前有胸闷、或胸痛、或气急、或 2 个以上导联 ST-T 改变，符合 AMI 表现；④ 有高血压、高血脂、糖尿病、心律失常、冠心病等病史。对所有患者在 CPR 过程中同时进行 r-PA 溶栓治疗。

1.2　溶栓方法：静脉注射普通肝素 3～5 kU（60 U/kg），同时 18 U r-PA 加入 10 mL 生理盐水静脉注射，30 min 后重复静脉注射 1 次 r-PA。溶栓过程中不间断进行标准人工或机械胸外心脏按压及机械人工呼吸，直至自主呼吸循环恢复（return of spontaneous circulation，ROSC）或溶栓治疗 1.5 h 后无自主心搏。

1.3　疗效标准：① ROSC 有效：心电图有连续 QRS 波；闻及心音、触及大动脉搏动；血压＞60/30 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa）；上述指标持续 1 h 以上。② ROSC 无效：抢救 90 min 仍为室颤或心电图显示为一条直线，宣布临床死亡。③ 24 h 存活：ROSC 持续 24 h 以上。④ 出院存活：治疗 1 周，生命体征稳定；神经功能格拉斯哥-匹兹堡脑功能分级（Glasgow-Pittsburgh cerebral performance category，CPC）1 分或 2 分[10-11]。

1.4　伦理和知情同意：根据国家临床试验规范，本研究经浙江省立同德医院伦理委员会伦理批准（审批号：2020-004）。本研究根据《赫尔辛基宣言》的准则和条例进行，文件登记遵循 CONSORT 2010 年标准，匿名信息在科学期刊上发表，患者家属签署治疗知情同意，接受本研究设计的治疗方案。

1.5　统计分析：采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，不符合正态分布的计量资料以中位数（四分位数）〔$M(Q_L, Q_U)$ 或 M（范围）〕表示；计数资料用百分比表示。

2　结　果

2.1　基本资料（图 1；表 1）：22 例患者 CPR 中接受了 r-PA 溶栓治疗，平均年龄 60 岁左右；男性占绝大多数；超过 50% 发生在公共场所。有 86.36% 的患者在发生 CA 时是有目击者的，但只有不足 40% 的患者接受了目击者的 CPR，CPR 启动中位时间为 10 min，最长为 96 min；约 1/3 的患者在初始心电图（electrocardiogram，ECG）记录中观察到室颤；CA 至溶栓中位时间约 1 h，最长者达 3 h 左右。

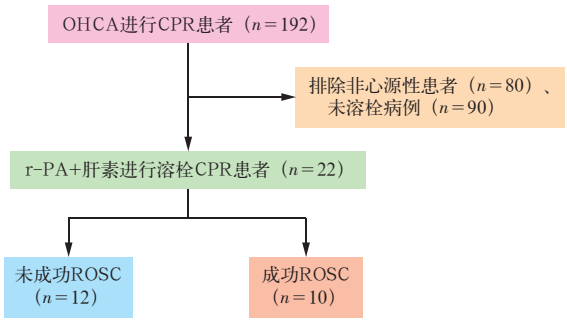

图 1　22 例疑似 AMI 的院外心搏骤停（OHCA）患者筛选流程图

表 1　22 例疑似 AMI 猝死 CPR 中接受 r-PA 溶栓治疗患者的临床特征

项目	数值	项目	数值
年龄〔岁，$M(Q_L, Q_U)$〕	57（44，72）	目击者〔例（%）〕	
男性〔例（%）〕	18（81.82）	被目击的 CA	19（86.36）
场所〔例（%）〕		目击者发起的 CPR	8（36.36）
家/私人场所	8（36.36）	初始心律〔例（%）〕	
公共场所	14（63.64）	心室停搏	15（68.18）
		心室颤动	7（31.82）

2.2 溶栓治疗时间(表2):CA至CPR时间0~96 min,CA至到达急诊科抢救室时间0~60 min,CA至第1剂溶栓时间14~175 min,CPR至第1剂溶栓时间14~150 min。

表2 22例疑似AMI猝死CPR中接受r-PA溶栓治疗患者的治疗结果

项目	数值	项目	数值
时间〔mn,M(范围)〕		药物用量($\bar{x}\pm s$)	
CA至CPR	10(0~96)	肝素(kU)	4.27±0.94
CA至入抢救室	26(0~60)	肾上腺素(mg)	28.57±9.45
CA至第1剂溶栓	68(14~175)	ROSC〔例(%)〕	10(45.45)
CPR至第1剂溶栓	51(14~150)	生存率〔例(%)〕	
出血率〔例(%)〕	5(22.73)	24 h	8(36.36)
		出院	4(18.18)
		CPC	1~2级

2.3 ROSC与生存率(表2):22例患者中有10例(45.45%)实现ROSC,8例(36.36%)患者持续ROSC,4例(18.18%)患者存活出院(CPC 1级)。

2.4 并发症和结果(表2):10例ROSC患者中5例发现呼吸道、消化道和泌尿道出血;4例幸存者随访1年,大脑功能CPC 1~2级。

3 结 论

在抢救疑似AMI猝死患者CPR中给予r-PA溶栓治疗可增加存活机会。AMI是成人SCD的主要原因,早期开通栓塞的血管可显著降低SCD并改善预后。传统医学将复方丹参滴丸等活血方药应用于AMI患者均取得了良好的疗效[12-14]。CA及随后的CPR过程中,缺氧、酸中毒以及缺血/再灌注(ischemia/reperfusion,I/R)损伤等因素可造成组织和血管内皮细胞损伤,损伤的内皮细胞可释放组织因子启动凝血系统,促进微循环内微血栓形成[15]。目前早期开通栓塞血管的主要方法有经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)、静脉溶栓,但由于猝死患者需要进行持续胸外心脏按压,以保持大脑及重要器官的血流灌注;同时需要强大的介入治疗团队,在极短的时间内进行介入手术,因此很难在猝死发生后立即进行PCI治疗。研究证明,AMI在血栓形成3 h内溶栓治疗与PCI疗效相近,发病2 h内栓塞血管的开通率均在90%左右,且溶栓治疗能够更好地改善微循环,同时静脉溶栓治疗方法简便、易行,更加适合SCD后的CPR抢救。

早在20多年前,溶栓治疗就已经应用于院内CA,rt-PA和替奈特普酶前体药物阿替普酶与肝素联合给药[16]。这种辅助治疗降低了纤维蛋白和活化组织激素分裂产物引发的再血栓形成的频率。Böttiger等[17]报道了一个多中心研究,使用第二代溶栓药物rt-PA,配合常规CPR,与对照组相比,没有检测到结果的改善。笔者认为阿替普酶药物起效时间>30 min,不能够短时间内达到有效血药浓度,从而影响溶栓效果,同时CPR时间相对较短,CPR成功率无明显提高。我们采用第三代溶栓药物r-PA,其药物起效时间为25 min,其使用方法为弹丸给药方式,18 mg r-PA加注10 mL生理盐水,静脉推注2 min,间隔30 min重复注射1次,更加适合CPR中使用。有关指南明确指出,一旦开始溶栓,CPR时间应该至少维持60~90 min[18],因此第三代溶栓药物及超长的CPR时间更有利于提高SCD抢救成功率。

CA导致体内微循环血栓广泛形成,溶栓治疗可改善CA后的微循环再灌注和预后,并对脑缺血耐受性产生积极影响。为确定溶栓治疗的影响,学者们进行了一系列研究。Renard等[19]报告的一项回顾性研究发现,在CPR期间接受溶栓的患者可以改善ROSC的恢复和出院生存率。Böttiger等[15]进行了前瞻性队列研究,报告了更高的ROSC和住院率,但出院率并没有差异。近期一项Meta分析显示,CPR期间进行溶栓治疗并不能提高CA患者的出院率、ROSC及24 h生存率[20],这种现象可能与CPR的质量相关。Grabmaier等[21]观察到在CPR期间微血管血流与冠状动脉灌注压密切相关,故高质量的CPR给予充分的冠状血管灌注,可以使患者从溶栓CPR中更好地获益。有关指南明确提出,一旦开始溶栓治疗,CPR的时间应该维持至少60~90 min,为溶栓提供时间窗[22]。

溶栓可能导致CPR过程中出现严重出血并发症是其被质疑的主要原因。本研究中5例患者发现呼吸道、消化道或泌尿道出血,主要的出血并发症是呼吸道出血,且60%的呼吸道出血与CPR引起的肋骨骨折有关。因此,这些并发症是否与溶栓药物的使用有因果关系值得怀疑。

总之,本研究表明,在CPR期间或之后进行溶栓治疗是可行的。在接受溶栓治疗的患者中,与目前形式[1]相比,持续性ROSC发生率和康复出院的比率更高。溶栓治疗的可能优势似乎超过了潜在风险,因此,不应忽视溶栓在降低发病率和病死率方面的作用。考虑到本研究为回顾性,样本量较小,应进行大型随机、前瞻性、多中心研究,以检查适应证,降低风险因素,以提高治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Myat A, Song KJ, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts [J]. Lancet, 2018, 391 (10124): 970-979. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30472-0.

[2] Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death [J]. N Engl J Med, 1984, 310 (18): 1137-1140. DOI: 10.1056/NEJM198405033101801.

[3] Silfvast T. Cause of death in unsuccessful prehospital resuscitation [J]. J Intern Med, 1991, 229 (4): 331-335. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00355.x.

[4] Böttiger BW, Motsch J, Böhrer H, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis [J]. Circulation, 1995, 92 (9): 2572-2578. DOI: 10.1161/01.cir.92.9.2572.

[5] Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, et al. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat [J]. Intensive Care Med, 1996, 22 (11): 1214-1223. DOI: 10.1007/BF01709339.

[6] Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council guidelines 2021: cardiac arrest in special circumstances [J]. Resuscitation, 2021, 161: 152-219. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.011.

[7] Weiss A, Frisch C, Hornung R, et al. A retrospective analysis of fibrinolytic and adjunctive antithrombotic treatment during cardiopulmonary resuscitation [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 24095. DOI: 10.1038/s41598-021-03580-6.

[8] Li X, Fu QL, Jing XL, et al. A meta-analysis of cardiopulmonary resuscitation with and without the administration of thrombolytic agents [J]. Resuscitation, 2006, 70 (1): 31-36. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2005.11.016.

[9] Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. Circulation, 2020, 142 (16_suppl_2): S366-S468. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000916.

[10] Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation [J]. Circulation, 2015, 132 (13): 1286-1300. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000144.

[11] Grossestreuer AV, Abella BS, Sheak KR, et al. Inter-rater reliability of post-arrest cerebral performance category (CPC) scores [J]. Resuscitation, 2016, 109: 21-24. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.09.006.

[12] 曲丽霞, 马俊, 朱巧. 益气化瘀汤对急性心肌梗死再灌注后心肌微血管保护作用的观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (5): 303-305. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.05.015.

[13] 张冀军, 牛青英. 复方丹参滴丸对急性心肌梗死溶栓治疗的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (5): 312-313. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2005.05.021.

[14] 诸葛丽敏, 吴清, 楼正家. 川芎嗪对急性心肌梗死溶栓后血管内皮功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (1): 31-33. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2005.01.007.

[15] Böttiger BW, Martin E. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest [J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7 (3): 176-183. DOI: 10.1097/00075198-200106000-00006.

[16] Böttiger BW, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial [J]. Lancet, 2001, 357 (9268): 1583-1585. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04726-7.

[17] Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (25): 2651-2662. DOI: 10.1056/NEJMoa070570.

[18] 瑞替普酶用于急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗中国专家. 瑞替普酶(重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物)用于急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (7): 572-577. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.022.

[19] Renard A, Verret C, Jost D, et al. Impact of fibrinolysis on immediate prognosis of patients with out-of-hospital cardiac arrest [J]. J Thromb Thrombolysis, 2011, 32 (4): 405-409. DOI: 10.1007/s11239-011-0619-0.

[20] Wang YW, Wang MY, Ni YN, et al. Can systemic thrombolysis improve prognosis of cardiac arrest patients during cardiopulmonary resuscitation? A systematic review and Meta-analysis [J]. J Emerg Med, 2019, 57 (4): 478-487. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.07.011.

[21] Grabmaier U, Rizas KD, Massberg S, et al. Association of prehospital acetylsalicylic acid and heparin administration with favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a matched cohort analysis of the German Resuscitation Registry [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (10): 1934-1936. DOI: 10.1007/s00134-020-06075-6.

[22] 王立祥, 孟庆义, 余涛. 2016 中国心肺复苏专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (12): 1059-1079. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.002.

(收稿日期: 2022-08-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国中西医结合急救杂志》关于统计学方法的写作要求

尽可能详细描述,补充有关统计研究设计、资料的表达与描述、统计分析方法的选择、统计结果的解释和表达等要求。应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析等)和统计量的具体值(如 $t=3.45$),并尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.023$);当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,还应给出 95% 可信区间。对于服从偏态分布的定量资料,应采用中位数(四分位数间距或四分位数)〔$M(Q_R)$ 或 $M(Q_L, Q_U)$〕方式表达,不应采用均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)方式表达。对于定量或定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,前者不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析,后者不应盲目套用 χ^2 检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时,分母不宜小于 20;要注意区分百分率与百分比的不同。统计学符号按 GB/T 3358.1-2009《统计学词汇及符号 第 1 部分:一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写,一律用斜体。