

• 专题笔谈 •

老年脑梗死溶栓治疗值得注意的问题

贺茂林

急性缺血性卒中的溶栓治疗是当代医学研究的一个热点和重要课题。1995 年,美国 NINDS 临床试验^[1]的结果表明,对经过谨慎选择的发病 3 h 以内的急性缺血性卒中患者,采用组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)静脉溶栓治疗,不仅可以显著降低卒中患者的死亡及严重残疾的危险性,而且还可以大大改善生存者的生活质量,从而开创了急性缺血性卒中治疗的新纪元。

目前,美国 NINDS 的 t-PA 疗法是惟一的一种被美国食品及药物管理局(FDA)批准治疗急性缺血性卒中的方法^[2],美国卒中学会(ASA)和欧洲卒中促进会(EUSI)的卒中指南对它均给予了强烈推荐^[2,3]。动脉内溶栓较静脉内溶栓治疗有较高的血管再通率,但耽误了治疗时间。一个随机对照研究(PROACT II)显示,对发病 6 h 之内采用重组尿激酶原(recombinant prourokinase)动脉内溶栓治疗大脑中动脉闭塞的缺血性卒中患者,可能是安全、有效的^[4],但目前有关动脉内溶栓治疗缺血性卒中的研究尚少,这一结论需进一步证实。

迄今为止,有关老年急性缺血性卒中患者溶栓治疗的研究很少。最近,美国加州大学洛杉矶分校报告的一项回顾性病例研究显示,老年急性缺血性卒中患者溶栓治疗也可以获得较好的疗效^[5]。该研究包括 1992 年至 2002 年间局部动脉内溶栓治疗的 114 例缺血性卒中患者,一般在症状出现 6 h 内接受治疗。将年龄 ≥ 80 岁的患者定义为老年患者。114 例患者中有 33 例年龄在 80 ~ 97 岁之间,平均年龄 86 岁。81 例非老年患者年龄在 25 ~ 79 岁之间,平均年龄 64 岁。老年组和非老年组患者除体重和卒中病史不同外,其他的基线特征相似。老年组患者有 42% 发生过脑卒中,而非老年组仅有 22%。结果表明,两组出血的发生率相似。虽然,与较年轻组患者相比,老年患者预后较年龄较小者差。但是,26%

的老年患者也获得了较好的预后,Rankin 修订量表评分为 0 ~ 2。血管再通率在老年组和非老年组相似,前者为 79%,后者为 68%。血管开通时间无差别。多因素分析显示,80 岁以上患者的预后并不比 80 岁以下患者的预后差。

溶栓治疗急性缺血性卒中存在巨大的风险,尤其是对老年患者风险更大^[6]。尽管 ASA 和 EUSI 卒中指南均没有限制老年卒中患者的溶栓治疗,但老年卒中患者溶栓治疗的安全性和有效性并没有被确定,至今也没有专门针对老年卒中患者溶栓治疗的随机对照研究,因此,老年卒中患者的溶栓治疗应特别谨慎使用,尤其是在病例选择方面有许多问题值得注意。

影响卒中溶栓疗效的最重要的因素无疑是起病后开始治疗的时间。目前国际上已完成 6 项大规模急性缺血性卒中静脉溶栓治疗的临床随机对照试验,溶栓药均为 t-PA,包括 NINDS(1, 2)、ECASS I、ECASS II 和 ATLANTIS(A, B),共 2775 例。对这 6 项 t-PA 试验病例资料的汇总分析^[7]表明,至少在卒中后 4.5 h 之前溶栓治疗是有效的,甚至在 6 h 内可能也有潜在价值(表 1)。我国“九五”攻关的随机双盲研究结果表明,对经过严格选择的发病 6 h 之内的急性缺血性卒中患者,采用尿激酶静脉溶栓治疗也是安全、有效的^[8]。然而,溶栓治疗的时间越早,疗效越好;而且超过 3 h 时间窗给予溶栓治疗的益处明显减少。发病 0 ~ 60 min 给予 t-PA 静脉溶栓治疗,患者死亡及严重残疾的绝对危险减少(the absolute risk reduction, ARR)为 45%,每多获得 1 个良好结局患者所需的治疗病例数(the number needed to treat, NNT)为 2;发病 0 ~ 90 min 治疗,ARR 为 25%,NNT 为 4;发病 0 ~ 180 min 治疗,ARR 为 14%,NNT 为 7;而发病 90 ~ 180 min 治疗,ARR 为 10%,NNT 为 10;发病 180 ~ 360 min 治疗,ARR 为 3%,NNT 为 32。由于目前溶栓治疗急性缺血性卒中的临床随机对照研究还比较少,超过 3 h 时间窗给予 t-PA 溶栓治疗的有效性和安全性也缺少足够的证据。因此,老年卒中患者的静脉溶栓治疗应严格控制在卒中发病

收稿日期:2004-11-30

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院神经内科

作者简介:贺茂林,男,1962 年 1 月生,湖北省仙桃市人,医学硕士,教授,科副主任。E-mail:maolinh@hotmail.com

3 h 以内。

表 1 6 项 t-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性卒中随机对照试验的汇总分析

时间间隔(min)	例数	比数比(OR)	95%可信区间
0~90	311	2.81	1.75~4.50
91~180	617	1.55	1.12~2.15
181~270	801	1.40	1.05~1.85
271~360	1046	1.15	0.90~1.47

溶栓治疗急性缺血性卒中的主要危险是合并症状性脑出血。基于总数 5727 例全球 18 个临床试验的汇总分析^[9],在 6 h 时间窗内,溶栓治疗急性缺血性卒中合并症状性脑出血的发生率为 8.7%,对照组为 2.5%,溶栓治疗增加症状性脑出血的危险性超过 3 倍,比数比(odds ratios, OR)为 3.37, 95%可信区间为 2.68~4.22, $P < 0.00001$;每溶栓治疗 1000 例额外增加 58 例症状性脑出血。即使在 3 h 时间窗内,溶栓治疗症状性脑出血的发生率也高达 5.2%^[10]。且症状性脑出血随年龄增加而增加,年龄每增加 10 岁危险性增加约 1.6 倍^[6]。

由于老年患者溶栓治疗急性缺血性卒中更容易合并症状性脑出血,在病例选择方面,除严格按照现在的溶栓指南方案外,有下列合并症状性脑出血高危因素的患者应特别谨慎使用或避免使用:(1)年龄太大,超过 75 岁或 80 岁。(2)时间窗超过 3 h。对于睡醒后发现卒中症状的患者,发病时间应假定为患者就寝前知道无症状的最后时刻。如果患者有轻微的症状,但在随后数小时加重,发病时间应假定为开始出现症状的时间。(3)意识障碍。急性缺血性卒中溶栓治疗时存在意识障碍,症状性脑出血的危险性增加 3.4 倍^[6]。(4)基线 NIH 卒中量表评分(the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) ≥ 20 分。尽管 t-PA 治疗可增加重症卒中患者(NIHSS $\geq 20 \sim 25$ 分)完全或接近完全恢复的机会,但总体成功率较低;而症状性脑出血的危险性增加约 4 倍^[11]。发病早期临床神经功能缺损严重的缺血性卒中常常表明存在大血管闭塞;而静脉溶栓治疗对颈动脉闭塞的血管再通率仅约 10%,对大脑中动脉主干闭塞的血管再通率也不足 30%;如果对这些重症患者进行溶栓治疗,最好采用动静脉联合溶栓或动脉溶栓^[12]。(5)脑 CT 已显示早期脑梗死低密度改变或水肿占位效应。CT 表现为多个脑叶梗死或

低密度影(水肿或缺血)超过大脑中动脉范围 1/3 的患者,t-PA 治疗后转归良好的可能性很小,而症状性脑出血的危险性增加 5~9 倍^[11,13]。(6)基线收缩压 > 180 mmHg,或舒张压 > 100 mmHg。溶栓治疗前、溶栓治疗过程中及溶栓治疗后高血压均是合并症状性脑出血的重要危险因素,尤其是溶栓治疗过程中高血压的管理特别重要。(7)其它因素:糖尿病和血糖 > 200 mg/dl,房颤,及正在使用阿司匹林等抗血小板药物^[13,14]。

参考文献

- 1 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581-1587.
- 2 Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*, 2003, 34: 1056-1083.
- 3 Hacke W. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16: 311-337.
- 4 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: The PROACT II Study. *JAMA*, 1999, 282: 2003-2011.
- 5 Kim D. Intra-arterial thrombolysis for acute stroke in elderly patients. *Neurology*, 2003, 60 (suppl 1): S53.
- 6 Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA*, 2004, 292: 1831-1838.
- 7 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 2004, 363: 768-774.
- 8 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. *中华神经科杂志*. 2002, 35: 210-213.
- 9 Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD000213.
- 10 Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*, 2003, 34: 2847-2850.
- 11 The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*, 1997, 28: 2109-2118.
- 12 贺茂林.应重视急性缺血性卒中的动静脉联合溶栓治疗研究. *中国脑血管病杂志*, 2004, 1: 337-338.

13 Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation*, 2002, 105: 1679-1685.

14 Alvarez-Sabín J, Molina CA, Ribó M, et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*, 2004, 35: 2493-2498.

· 专题笔谈 ·

脑梗死治疗的基本观点、原则及方法

黄如训

神经科学的迅猛发展,特别是脑血管疾病的成像(CT、MRI、DSA、SPECT、TCD 等)以及分子生物学等技术手段的应用,使脑血管病的基础及临床研究获得了巨大进展。然而脑卒中的病死率和致残率仍很高,其治疗仍然十分复杂和困难,尤其是临床上最常见的缺血性脑卒中(脑梗死),虽已有很多治疗措施,且不断有新治疗方法问世,但在临床治疗中仍存在许多疑难问题,对各种治疗措施也是褒贬不一,至今尚无一种公认普遍适用的治疗方法。究其原因,除有实验动物、临床试验、设计方法、判断标准、观察指标和统计学处理等研究方法方面的问题外,尚有临床处理过程中逻辑思维的失当。为更好的提高脑梗死的治疗水平和实行有效治疗措施,现就脑梗死治疗的基本观点、原则及方法进行简要论述。

1 基本观点

1.1 脑梗死是一组疾病,需行个体化治疗原则 脑梗死是动脉供血不足引起的脑组织缺血性损害,可有多种病因;梗死灶的部位、大小及侧支循环代偿能力也有个体差异,造成了脑功能损害程度不一的临床综合征。因此,其不是单一疾病,而是包括不同的病因、病理损害、临床表现严重程度及转归的一组疾病的总称。另外,临床药理反复证实,基因多态性成为个体疗效差异的重要原因之一。由此可见,在进行治疗时,不可能通用一个模式,必须根据临床、病因、病理的具体情况,对每个患者采用针对性强的治

疗措施,才有可能取得较好的疗效。

1.2 脑梗死有多种不同的临床病理类型,需分型施治 梗死灶是治疗的主要目标,而由受累血管大小、部位及侧支循环功能等所决定的梗死灶的范围、位置是影响病情轻重及预后的主要因素。由此可组成多种临床病理类型,通常可据结构性影像分为大、中、小、腔隙及多发性梗死等,按临床 OCSP 分型,有可分为完全前循环、部分前循环、后循环及腔隙性梗死四型。实施治疗时必须首先考虑分型,如穿通支闭塞引起的腔隙性梗死,临床表现轻者可不需特殊治疗,大多数的临床预后也较好;而大脑中动脉主干近端闭塞或栓塞所致的恶性大脑中动脉分布区梗死,其梗死灶范围广、水肿严重,占位效应明显,临床征象严重,进展迅速,尽管使用多种治疗预后仍极差。这充分说明梗死灶的部位及大小成为决定治疗方案的重要依据,必须按梗死灶的分型,来选择治疗方法才较为合理。

1.3 脑梗死有动态演变过程,需分期施治 通常脑梗死的病程可分为超早期、急性期、恢复期及后遗症期,其间的治疗差别是不言而喻的。脑缺血开始至梗死灶的形成、演变,有一个动态发展过程,不同阶段的主要病变及病理生理改变也有差异,这是分期治疗的基础。

1.4 人体是一有机的整体,需有整体观 人体是十分复杂的系统,各器官间密切相关,基础疾病、基础血压及脑血管自动调节能力等在患者之间存在差异。机体与治疗药物或疗法的相互作用,表现出同一种治疗在不同患者之间的效果很不一致。从解剖结构上,脑血管是循环系统的一部分,在功能上循环系统对脑的血供有十分精细的调节。在病理状态

收稿日期:2004-12-06

作者单位:510080 广州市,中山大学附属第一医院神经脑血管专科

作者简介:黄如训,男,1937 年 5 月生,福建省漳平人,教授,主任医师。Tel:020-87606221