维普资讯 http://www.cqvip.com

中国局解手术学杂志 2002年第11卷第3期
Chin J Regional Anat & Operative Surg, 2002, Vol.11, No.3

·综 述·

缺血性卒中溶栓疗法的研究进展

卫启明*

1995年美国国立神经病与卒中研究院(NINDS)rtPA卒中研究组报道了静脉应用rtPA治疗发病3h内的缺血性卒中的有效性。1996年美国食品与药物管理局(FDA)批准对急性缺血性卒中患者使用rtPA。所以,rtPA治疗缺血性卒中是卒中治疗史上的里程碑,是到目前为止唯一证实对缺血性卒中有效的治疗方法。本文主要探讨溶栓疗法的过程。

一、治疗时间窗

目前的资料证实,缺血性卒中发病3h内应用溶栓疗法是有效的。但确定发病时间有时比较困难。特别是对晨起发现异常的患者,容易将发现异常的时间作为发病时间。在这种情况下,医生最好问"患者最后的正常表现是什么时间?",而不是问"什么时间发现异常?"。临床研究未证实发病3 h后应用rt-PA的有效性,相反增加了出血的危险性,因此不主张使用。经NINDS治疗的患者发病时间均在3 h内并证实了rtPA的有效性,而发病90 min内应用rtPA比发病90~180 min内应用效果更加明显[1]。第一次及第二次欧洲急性卒中协作组(ECASS-I及ECASS-II)将应用rtPA的时间延长至6 h,总体分析均未证实rtPA的有效性,而将发病3 h内的患者单独统计分析时有明显效果的趋势[2]。最近一项新的随机安慰剂对照研究是美ATLANTIS试验,将rtPA应用到发病3~5 h的患者,结果采用4种评估方法(NIHSS, Barthel指数, Rankin评分, Glasgow评分)均未能显示有效[3]。3项大规模链激酶溶栓试验入选标准患者发病均超过3 h:意大利急性卒中试验(MST-I)[4]、欧洲多中心急性卒中研究(MAST-E)为6 h[5],澳大利亚链激酶试验为4 h。以上3项试验均因为出血发生率增高及与对照组相比无疗效而提前中止。发病3 h内应用溶栓疗法大大限制了其临床应用。Katzan等[6]对29家医院1997-1998年住院的卒中患者进行了分析,共收治4986例患者,其中缺血性卒中4345例。在这些患者中,17%发病3 h内入院,只有1.8%的患者应用rtPA治疗。由此可见,在缺血性卒中急性期溶栓治疗的观念上远不如心肌梗死受重视。因此应该加强宣传教育,将卒中列为像"心肌梗死"一样的急症,对于缺血性卒中早期治疗及预后非常重要。

二、控制血压

NINDS治疗方案中规定溶栓治疗时,患者收缩压应在185 mmHg以下,舒张压应在110 mmHg以下,因为高血压增加了溶栓疗法出血的危险性。如果患者血压略高于185/110 mmHg可暂不给予处理,休息15~20 min后血压可自然下降。若需要药物控制血压,可采用拉贝洛尔静推,剂量不超过20 mg。溶栓前血压控制后,大多数患者在溶栓治疗时不需要控制血压。如果溶栓后24 h内血压超过185/105 mmHg,则必须严密监控血压。NINDS研究显示,rtPA治疗后血压增高与有症状以脑出血的发生率明显相关[7]。

三、CT扫描

早期CT扫描异常改变对应用rtPA的影响尚不明确。在NINDS方案中,只有CT扫描发现颅内出血、肿瘤、脓肿、血管畸形以及可以解释的动脉瘤时才禁止使用溶栓疗法[8]。尽管CT扫描出现低密度病灶或占位效应时,rtPA治疗后有症状脑出血的发生率增高,但溶栓治疗组疗效仍优于安慰剂组。因此,FDA治疗指南中未将CT异常列为rtPA治疗的禁忌证。到目前为止,CT扫描异常不是3h内溶栓治疗的禁忌证。

四、溶栓治疗的实施方法 1. 溶栓药与剂量:目前只有静脉应用rtPA得到了美国和加拿大的批准。如上所述,链激酶150万U用于治疗急性缺血性卒中未见疗效。NINDS和ECASS-Ⅱ应用rtPA的剂量为0.9 mg/kg,首先静推10%的剂量,推注时间应超过1 min,剩余剂量在1 h内滴入,最大剂量为90 mg,这也是FDA批准的剂量。

2.动脉内溶栓:以往动脉内溶栓未见到大宗双盲对照研究报道,PROACT Ⅱ期试验是一项随机对照研究,该研究对发病6h内大脑中动脉闭塞患者进行动脉内重组尿激酶原(r-prourokinase)灌注治疗,取得了一定的疗效[9]。早期采用重组尿激酶原试验也有效,但是肝素所致出血并发症很明显。静脉内溶栓再通率为20%~60%,增加溶栓药物的剂量并不能增加颈内动脉(ICA)、基底动脉(BA)闭塞后的脑血流。动脉内溶栓直接将药物注入血块内,能增加血栓溶解的可能性,但是容易延误治疗时机[10]。

五、溶栓疗法的禁忌证

NINDS提出溶栓疗法的禁忌证为[8]:(1)目前正应用抗凝药或凝血酶原时间(PT)超过15 s,国际标准化比率(INR)超过1.7;(2)发病前48h应用肝素,而且部分凝血活酶时间(aPTT)延长;(3)血小板计数小于10×109/L;(4)发病前3个月出现过另一次卒中或严重脑外伤;(5)发病前14 d做过大手术;(6)治疗前收缩压超过185 mmHg或舒张压超过110 mmHg;(7)神经系统体征迅速改善;(8)孤立、轻度的神经功能缺损,如单纯共济失调、感觉丧失、语言障碍、轻度肌无力等;(9)以往有脑出血病史;(10)血糖低于2.8 mmol/L或高于22.2 mmol/L;(11)发病时有癫痫发作;(12)发病前21 d内有胃肠道或泌尿道出血;(13)近期发生心肌梗死。

六、溶栓疗法实施过程中的注意事项

监测血压,及时观察神经系统体征的变化。病情突然加重

* 作者单位:300060 天津市环湖医院神经外科

维普资讯 http://www.cqvip.com

提示可能发生颅内出血。NINDS溶栓试验中，有50%的有症状脑出血发生在治疗后8 h内，20%发生在3 h内。

NINDS方案规定治疗后24 h内禁止使用抗血小板药和抗凝剂(如华法林、肝素)。动脉内溶栓时及溶栓后应静脉推注肝素，但具体方案无统一意见。

溶栓疗法最严重的并发症是颅内和其他器官出血，这是许多临床医师不敢使用溶栓疗法的主要原因。由于不同溶栓试验对引发颅内出血的机制不同、溶栓药的种类和剂量不同以及是否使用肝素等原因，出血发生率有较大差异。根据以往报道，rtPA溶栓后脑出血的发生率为9%～22%，而有症状脑出血发生率为3%－16%。目前没有确切证据表明发病6 h内应用rtPA引发脑出血的危险较发病3 h内应用高。但增加rtPA剂量、早期CT扫描显示低密度病灶或占位效应、神经功能重度缺损均预示颅内出血危险性增加。如果怀疑出血，应测定红细胞比容、血红蛋白、PT、aPTT、INR、血小板计数和纤维蛋白原，还应检查血型并行交叉配血试验以备成分输血用。

参 考 文 献

1. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Earlier treatment associated with better outcome in the NINDS t－PA stroke study. Stroke, 1999, 30(1): 244.
2. Ford G, Freemantle N. ECASS－II: intravenous alteplase in acute ischaenic stroke. European Cooperative Acute Stroke Study－II. Lancet, 1999, 353(9146): 65－68.
3. Clark WM, Albers GW. The ATLANTIS stroke study investigators. The ATLANTIS rt－PA (alteplase) stroke trail: final results. Stroke, 1999, 30(1): 234.
4. Multicenter Acute Stroke Trial－Itlay (MAST－I) Group. Rando－mised controlled trail of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. Lancet, 1995, 346 (8989): 1509－1514.
5. The Multicenter Acute Trial－Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischaemic stroke. N Eng J Med, 1996, 335(3): 145－150.
6. Katzan IL, Furlan AJ, Lioyd LE, et al. Use of tissue type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. JAMA, 2000, 283(9): 1151－1158.
7. The NINDS t－PA Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t－PA therapy for ischemic stroke. Stroke, 1997, 28 (11): 2109－2118.
8. 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(24): 1581－1587.
9. Furlan A, Higashida R, Wechsler T, et al. PROACT II: recombinant prourokinase in acute cerebral thromboembolism. Initial trial results. The PROACT－II Investigators. Stroke, 1999, 30(1): 234.
10. Osuka K, Suzuki Y, Watanabe Y, et al. Inducible cyclooxygenase expression in canine basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage. Stroke, 1998, 29(6): 1219－1222.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA, 1995, 274(13): 1017－1025.
12. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue type plasminogen activator for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trail. Thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. JAMA, 1999, 282(21): 2019－2026.

(收稿日期：2002－04－11)

颈动脉狭窄的诊断与治疗进展

刘春生*

颈动脉狭窄与缺血性脑血管病有明确的关系。颈动脉狭窄引起的卒中占缺血性卒中的15%，颈动脉狭窄＞70%的患者其年卒中率可以高达13%，无症状者为1‰～2%，与狭窄处粥样斑块稳定性有关[1]。不同程度的颈动脉狭窄引起的缺血性卒中类型和卒中部位也不相同[2]。因此，积极治疗颈动脉狭窄对预防缺血性卒中和降低卒中致残率、致死率有重要意义。

目前，颈动脉狭窄的诊断与治疗已取得很大进展。超声检查、数字减影血管造影(DSA)、磁共振血管造影(MRA)、螺旋CT血管造影(CTA)和有关生化因子的测定可准确判断颈动脉狭窄的部位、程度及附壁斑块的情况。颈动脉内膜切除术、血管成形术及新型药物的应用明显提高了颈动脉狭窄的疗效，减少了并发症。

一、颈动脉狭窄的诊断

1. 超声检查：目前用于检测颈动脉狭窄的超声仪器有二维超声、经颅多普勒超声(TCD)和双功经颅彩色多普勒超声(transcranial color duplex sonography, TCCD)。颈部二维超声能检测颈动脉内膜、管腔和内膜斑块情况。估计狭窄程度的公式为：狭窄程度(%) = (1 － 最小残腔直径/远端正常颈动脉直径) × 100%[3]。TCD无创、体积小、费用少且操作方便，可以连续测定并用于筛选和随诊颈动脉狭窄患者，在脑血管检查方面有一定优势。TCD诊断颈动脉狭窄的依据为：(1)狭窄段血流速度加快，狭窄越严重流速越快，但狭窄＜25%流速可无变化；(2)狭窄远端血液流速降低；(3)侧支循环的血流变化；(4)频谱图形异常；(5)血管杂音颈内动脉收缩期血液流速峰值(IPSV)是检

* 作者单位：300060 天津市环湖医院神经外科