

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.011

❖ 临床研究 ❖

急性颅内大动脉闭塞患者血管内治疗前行静脉溶栓的可行性

王玉¹, 国玲¹, 孙婧¹, 李皓², 阴均涛¹, 许英冬¹, 吴力娟¹, 贾亚男¹, 魏玉清¹

(1. 邢台市第三医院神经内科, 河北 邢台 054000; 2. 北京市中关村医院神经内科, 北京 100190)

【摘要】目的: 探究急性颅内大动脉闭塞(AIATO)患者血管内治疗前行静脉溶栓的可行性。**方法:** 选取 206 例 AIATO 患者为研究对象, 根据治疗方案不同将患者分为对照组($n=103$)与观察组($n=103$)。对照组给予直接血管内治疗; 观察组给予阿替普酶静脉溶栓联合血管内治疗(桥接治疗)。比较两组患者血管再通情况、美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、预后情况及不良反应发生情况。**结果:** 观察组发病至血管再通时间短于对照组($P<0.05$), 血管再通率高于对照组($P<0.05$)。两组患者 NIHSS 评分均随时间发展而逐渐降低; 治疗后 24 h、7 d, 观察组的 NIHSS 评分均低于对照组($P<0.05$)。治疗后 3 个月, 观察组患者改良 Ranin 量表(mRS)评分低于对照组($P<0.05$), 预后情况优于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** AIATO 患者血管内治疗前行静脉溶栓可有效促进血管再通, 促进神经功能恢复及预后改善, 且安全性较好。

【关键词】 急性颅内大动脉闭塞; 血管内治疗; 静脉溶栓; 阿替普酶

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Feasibility study of intravenous thrombolysis before intravascular therapy in patients with acute intracranial artery total occlusion

WANG Yu¹, GUO Ling¹, SUN Jing¹, LI Hao², YIN Jun-tao¹, XU Ying-dong¹, WU Li-juan¹, JIA Ya-nan¹, WEI Yu-qing¹

(Department of Neurology, 1. Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, Hebei; 2. Beijing Zhongguancun Hospital, Beijing 100190, China)

【Abstract】Objective: To explore the feasibility of intravenous thrombolysis before intravascular therapy in patients with acute intracranial artery total occlusion (AIATO). **Methods:** 206 AIATO patients were selected and divided into control group ($n=103$) and observation group ($n=103$) according to the different treatment methods. Direct intravascular therapy was used in the control group, and intravenous thrombolysis with alteplase combined with intravascular therapy (bridging therapy) was used in the observation group. The vascular recanalization, national institutes of health stroke scale (NIHSS) score, prognosis and occurrence of untoward effects of both groups were compared between the two groups. **Results:** The time from onset to vascular recanalization of observation group was shorter compared with the control group ($P<0.05$), and the vascular recanalization rate was higher compared with the control group ($P<0.05$). The NIHSS scores of both groups were gradually decreased over time, and the NIHSS scores of observation group at 24 h and 7 d after therapy were lower compared with the control group ($P<0.05$). The modified ranin scale (mRS) score of the observation group at 3 months after therapy was lower compared with the control group ($P<0.05$), and the prognosis was better compared with the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Intravenous thrombolysis before intravascular therapy in AIATO patients can effectively promote the vascular recanalization, the recovery of neurological function and prognosis improvement, with a good safety.

【Key words】 Acute intracranial artery total occlusion; Intravascular therapy; Intravenous thrombolysis; Alteplase

直径在 2 mm 以上的颅内动脉称为颅内大动脉, 其包括前循环与后循环^[1]。按照颅内动脉闭塞患者的病程, 可分为急性、亚急性及慢性闭塞, 其中急性闭塞起病急、预后更差, 需尽早开通闭塞动脉。

目前, 急性颅内大动脉闭塞 (acute intracranial artery total occlusion, AIATO) 的血管再通方法有静脉溶栓、血管内治疗。重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓是 AIATO 早期血管再通的有效方法, 但该方法

基金项目: 河北省邢台市科技计划项目(2019ZC268)

作者简介: 王玉(1983-), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: wangyujingyi@163.com

通讯作者: 魏玉清。E-mail: xyuqing@126.com

具有严格的时间窗限制,尤其对病情较重的患者,治疗后血管的再通率较低^[2]。血管内治疗包括动脉溶栓、动脉溶栓联合机械碎栓、血管成形术、机械取栓,可减少凝块负担,促进血管再通,从而改善相关功能^[3-4]。临床上将静脉溶栓与血管内治疗联合应用的方法称为桥接治疗。有研究^[5]证实联合应用药物和血管内治疗比单独应用其中任何一种治疗方式都可以获得更好的血管再通率,但血管内治疗前行静脉溶栓治疗对 AIATO 的有效性 & 安全性仍需进一步观察和明确。基于此,本研究拟探索 AIATO 患者血管内治疗前行静脉溶栓的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2023 年 1 月邢台市第三医院收治的 206 例 AIATO 患者为研究对象,根据治疗

方案不同将患者分为对照组($n = 103$)与观察组($n = 103$)。纳入标准:(1)符合 AIATO 的相关诊断标准^[6];(2)经颅脑电子计算机断层扫描(CT)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查证实为 AIATO;(3)均接受直接血管内治疗或桥接治疗;(4)符合血管内治疗适应证;(5)近 2 d 内未使用过抗凝药物或凝血酶及 X 因子抑制剂;(6)患者均知情同意,自愿参与研究。排除标准:(1)因伴随严重脏器病变而无法完成血管内治疗的患者;(2)合并脑出血、脑动脉瘤及颅内感染等颅脑疾病;(3)凝血功能异常;(4)近 3 个月内进行过颅内手术治疗;(5)近两周内需要接受大型手术治疗;(6)近 3 周内出现消化道、泌尿系统出血;(7)活动性出血或存在出血倾向;(8)恶性肿瘤患者。该研究经医院伦理委员会的审查批准。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/cm ²)	合并症				有吸烟史	有饮酒史
	男	女			糖尿病	高血压	冠心病	心房纤颤		
对照组($n = 103$)	55(53.40)	48(46.60)	66.48 ± 10.09	23.94 ± 2.89	12(11.65)	25(24.27)	7(6.80)	5(4.85)	72(69.90)	81(78.64)
观察组($n = 103$)	53(51.46)	50(48.54)	67.91 ± 9.47	23.62 ± 2.79	15(14.56)	20(19.41)	6(5.82)	6(5.83)	65(63.11)	84(81.55)
χ^2/t 值	0.078		-1.051	0.828	0.384	0.711	0.082	0.096	1.068	0.274
P 值	0.780		0.293	0.408	0.536	0.399	0.774	0.757	0.301	0.601

1.2 方法

1.2.1 对照组 对照组给予直接血管内治疗。在急诊行 DSA 后,根据发病机制、闭塞血管及梗死区的侧枝代偿情况,制定血管内治疗方案:机械取栓、动脉溶栓、球囊扩张及血管内支架植入术等血管再通术。手术主要操作过程:采用 Selding 技术行股动脉穿刺,置入 6/8 F 动脉鞘,行 DSA,对责任血管进行观察,并确定其他血管代偿情况,在责任血管的近端置入导引导管,在路图引导下,将微导丝辅助微导管缓慢穿过血管闭塞处,退出微导丝,经微导管造影,观察远端血管是否通畅,进一步确保其通畅。遂通过微导管送入 Solitaire AB 支架(EV3 公司,美国, SAB-4-20 mm/SAB-6-20 mm),将微导丝固定住后,再缓慢回撤微导管,使支架在血栓部位释放,维持支架释放 3 ~ 5 min 并使其与血栓紧密贴合,沿着支架导丝向前推送微导管至支架后 1/3 处,在负压抽吸后,将支架和微导管一并回撤取栓。即刻复查造影,观察闭塞血管再通情况[参照脑梗死溶栓分级^[7](modified thrombolysis in cerebral infarction, mTICI) 2 b 或 3 级为再通良好]。如果血管未再通,则再次行以上操作,将取栓次数控制在 3 次。如血栓逃逸

到血管远端或残余狭窄处有附壁血栓时,可动脉内推注替罗非班或注入阿替普酶,剂量为 0.3 mg/kg,总剂量最高为 20 mg;如果血管再通,但血管残余狭窄仍在 70% 及以上,远端血流灌注不足 mTICI 分级 $\leq 2a$ 级,经微导管置换小球囊,扩张球囊,以解除血管狭窄。如果球囊扩张术后残余狭窄仍较重,难以维持远端血流,则可于狭窄处行支架成形术。术后复查颅脑 CT,入重症病房监护。

1.2.2 观察组 观察组给予静脉溶栓联合血管内治疗(桥接治疗):在血管内治疗前行静脉溶栓治疗,具体方法参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6]给予阿替普酶(德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG)治疗。血管内治疗操作步骤均与对照组保持一致。

1.3 观察指标

(1)血管再通情况:比较两组患者发病至血管再通时间、血管再通率。其中 mTICI 分级 2 b 或 3 级为血管再通良好,血管再通率 = (2 b + 3 级)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)神经功能:采用美国国立卫生院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)^[8]分别评估两组患者治疗前及治疗后

24 h、7 d 的神经功能。该量表包括意识、凝视等 11 项内容,总分为 0~47 分,分值与神经功能呈反比。

(3) 预后情况:采用改良 Ranin 量表(modified ranin scale, mRS)^[9] 评估两组患者的治疗后 3 个月的预后情况。该量表分值为 0~5 分,0~2 分为预后良好,3~6 分为预后不良。(4) 不良反应:记录并比较两组患者出现牙龈出血、症状性颅内出血、鼻出血、消化道出血的不良反应情况。其中症状性颅内出血评估标准为复查颅脑 CT 提示颅内出血,48 h 内 NIHSS 评分增加 4 分及以上^[10]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计与分析。计数资料用[n(%)]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血管再通情况比较

观察组发病至血管再通时间短于对照组($P < 0.05$),血管再通率高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血管再通情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	发病至血管再通时间(min)	血管再通
对照组(n=103)	145.09 ± 11.34	88(85.44)
观察组(n=103)	132.56 ± 12.78	98(95.15)
t/ χ^2 值	7.572	5.538
P 值	<0.001	0.019

2.2 两组患者 NIHSS 评分比较

治疗前,两组患者 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 24 h、7 d,两组患者 NIHSS 评分均随时间发展而逐渐降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后 24 h	治疗后 7 d
对照组(n=103)	20.98 ± 1.45	19.42 ± 1.62*	17.50 ± 1.92**
观察组(n=103)	21.23 ± 1.40	18.77 ± 1.93*	16.59 ± 2.40**
t 值	1.271	2.616	3.015
P 值	0.205	0.010	0.003

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比;# $P < 0.05$, 与同组治疗后 24 h 相比。

2.3 两组患者预后情况比较

治疗 3 个月后,观察组的 mRS 评分低于对照组($P < 0.05$),且预后良好率高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者预后情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	mRS 评分(分)	预后良好
对照组(n=103)	2.06 ± 0.87	76(73.79)
观察组(n=103)	1.63 ± 0.67	93(90.29)
t/ χ^2 值	3.938	9.521
P 值	<0.001	0.002

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	牙龈出血	症状性颅内出血	鼻出血	消化道出血	合计
对照组(n=103)	4(3.88)	10(9.71)	2(1.94)	3(2.91)	19(18.45)
观察组(n=103)	2(1.94)	6(5.83)	1(0.97)	2(1.94)	11(10.68)
χ^2 值					2.497
P 值					0.114

3 讨论

颅内大动脉疾病是缺血性脑血管意外的最常见原因,而缺血性脑血管意外又是神经残疾的重要原因^[10]。AIATO 可能引发大面积脑梗死,发病后将会威胁患者生命安全。因此对于 AIATO,需尽早开通闭塞血管,恢复缺血脑组织的血流,对改善患者预后具有重要作用^[11-12]。静脉溶栓是 AIATO 血管再通的常用方法。目前,静脉溶栓治疗主要使用阿替普酶进行,该药物可与纤维蛋白结合形成复合体,发挥溶栓作用,从而疏通闭塞的血管。血管内治疗应用于颅内动脉闭塞治疗中,可快速促进血管再通,恢复脑功能,达到良好的临床预后^[13]。

本研究显示,观察组发病至血管再通时间短于对照组,血管再通率高于对照组;两组患者 NIHSS 评分均随时间发展而逐渐降低,相较于对照组,观察组治疗后的 NIHSS 评分更低。说明 AIATO 患者血管内治疗前行静脉溶栓可有效促进血管再通,改善神经功能。阿替普酶能够通过赖氨酸与纤维蛋白产生结合作用,激活纤溶酶原并形成纤溶酶,促使纤维蛋白降解,溶解堵塞血管的血凝块,从而促进血管再通^[14-15]。阿替普酶发挥溶栓作用后,可增加脑组织血流灌注,恢复脑血流,促进血液循环,减轻神经损伤,进而改善神经功能^[16]。血管内治疗中使用的 Solitaire AB 支架可多次、反复进行取栓操作,可快速将堵塞血管的大部分血栓碎片取出,提高血栓再通率,促进血流再灌注,进而促进神经功能修复^[17]。桥接治疗以先溶栓、后取栓为特点,一方面可获得更

早的血管再通,并可减少取栓次数;另一方面能够使血栓提前软化,有利于取栓的顺利进行。故桥接治疗更有助于促进血管再通及神经功能的改善。李胜愉等^[18]对急性缺血性脑卒中患者先行阿替普酶溶栓,然后使用 Solitaire AB 支架,发现可有效促进血管再通及神经功能的恢复,与本研究结论一致。

本研究发现,治疗3个月后,观察组的 mRS 评分低于对照组,且预后情况优于对照组;两组患者不良反应无差异。可见 AIATO 患者血管内治疗前行静脉溶栓可改善预后,并有一定安全性。血管内治疗前行静脉溶栓,可使闭塞血管再通,可更早、更快地恢复脑组织灌注,促进神经功能恢复,从而改善预后。同时,桥接治疗通过将血栓软化后,有助于提高血管内治疗的效果,加快血管再通,并使纤溶酶原活化,促进脑灌注改善,纠正脑组织缺血状态,从而有助于改善预后^[19]。血管内治疗可能是使用支架等器具,会对血管内壁造成损伤或细胞分支血管移位,容易引发出血事件。单纯行血管内治疗,可能需要取栓的次数较多、较反复,因而会增加出血风险。而在阿替普酶静脉溶栓后,可快速清除血栓,加快取栓的速度及减少取栓次数,可避免对血管壁内膜造成太大损伤,有效减少出血事件的发生。

综上,AIATO 患者血管内治疗前行静脉溶栓可有效促进血管再通,促进神经功能恢复及预后改善,且安全性较好。

参考文献

[1] 庄灿彬,万杰清. 颅内动脉闭塞治疗进展[J]. 心脑血管病防治,2020,20(4):333-339.

[2] 贺国华,王振. 急性缺血性脑血管病血管内治疗进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2020,23(13):1193-1197.

[3] 项国叶,潘雯燕. 急性脑梗死患者 Hcy、叶酸、维生素 B12 水平与预后关系研究[J]. 健康研究,2021,41(3):320-323.

[4] Bhatia K, Bhagavan S, Bains N, et al. Current endovascular treatment of acute ischemic stroke[J]. Missouri Medicine, 2020, 117(5):480-489.

[5] Rajeev S, Katsumi T. Microsurgical embolectomy in the current era of pharmacological and mechanical (endovascular) thrombolysis-a reappraisal[J]. Neurology India, 2021, 69(3):567-572.

[6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管

病学组,彭斌,等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

[7] Berndt MT, Maegerlein C, Boeckh-Behrens T, et al. Microstructural integrity of salvaged penumbra after mechanical thrombectomy[J]. AJNR American Journal of Neuroradiology, 2020, 41(1):79-85.

[8] 范晓雪,王超,于琦莉,等. 老年急性脑梗死患者血清 Hcy、IMA 水平与神经功能缺损程度和预后的关系[J]. 川北医学院学报,2023,38(4):470-473.

[9] Hu J, Liu X, Liu S, et al. Outcomes of endovascular therapy in young patients with acute basilar artery occlusion: a substudy of BASILAR registry study[J]. Neurology and Therapy, 2022, 11(4):1519-1532.

[10] Rajamani L, Basetti B, Rangasami R, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of the pathologies affecting large intracranial arteries[J]. Journal of Neurosciences in Rural Practice, 2023, 14(1):35-40.

[11] 许琰,魏薇. 湖州市长兴县脑梗死患者社区健康管理现状研究[J]. 中国公共卫生管理,2022,38(4):492-495.

[12] Lu CJ, Lin YH, Lee CW. Transcarotid mechanical thrombectomy for embolic intracranial large vessel occlusion after endovascular deconstructive embolization for carotid blowout syndrome[J]. Neurointervention, 2020, 15(1):37-43.

[13] Sun X, Zhang J, Tong X, et al. A comparison between acute large vessel occlusion in the posterior circulation and anterior circulation after endovascular treatment: the ANGEL-ACT registry experience[J]. Stroke and Vascular Neurology, 2022, 7(4):285-293.

[14] 赵小辉,卢双动,陈杰,等. 重组人尿激酶原与阿替普酶溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的作用评价[J]. 中南医学科学杂志,2021,49(1):72-77.

[15] 李世超,郭志勇,刘春林,等. 血管内治疗与静脉溶栓治疗后循环急性缺血性脑卒中的早期疗效及安全性对比分析[J]. 实用心脑血管病杂志,2023,31(4):31-34.

[16] 张乐石,李仕林,韩楠楠,等. 不同剂量阿替普酶对高龄急性缺血性脑卒中患者的临床疗效观察[J]. 贵州医药,2022,46(12):1928-1930.

[17] 常小娜,钟立清,刘应,等. Solitaire AB 型支架机械取栓术联合静脉溶栓治疗前循环急性缺血性脑卒中的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志,2023,26(1):19-24.

[18] 李胜愉,黄彩球,韦生伟,等. 阿替普酶溶栓桥接 Solitaire 支架治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察[J]. 中华保健医学杂志,2021,23(2):128-131.

[19] 李晋峰,史楠,金磊,等. 急性颅内大动脉闭塞性缺血性脑卒中桥接治疗临床疗效观察[J]. 中国药物与临床,2020,20(20):3359-3362.

(收稿日期:2023-02-11

修回日期:2023-04-12)