【简报】

静脉溶栓用于伴颅内未破裂动脉瘤患者急性缺血性脑卒中治疗的有效性和安全性

张敏敏，陈 蕾，姜 一，朱 宣，吴 涛，邓本强*
（海军军医大学附属长海医院脑血管病中心，上海 200433）

摘要：目的 研究静脉溶栓用于伴颅内未破裂动脉瘤患者急性缺血性脑卒中治疗的安全性和有效性。**方法** 收集2013年9月至2016年5月在海军军医大学附属长海医院脑血管病中心接受重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）静脉溶栓治疗后入院的急性缺血性脑卒中患者275例。按溶栓后头颅电子计算机断层扫描血管造影（CTA）或磁共振血管成像（MRA）是否发现颅内动脉瘤分成伴动脉瘤组（n = 24）和不伴动脉瘤组（n = 251）。比较两组患者的疗效、预后和颅内出血情况。**结果** 两组人口学特征和既往病史无统计学差异。两组溶栓后的短期疗效和预后差异无统计学意义，两组溶栓的颅内出血转化情况差异也无统计学意义（P > 0.05）。**结论** 伴颅内未破裂动脉瘤的急性缺血性脑卒中患者rt-PA静脉溶栓治疗不仅有效，预后良好，而且安全性高。

关键词：急性缺血性脑卒中；静脉溶栓；颅内未破裂动脉瘤
中图分类号：R743.3；R743.4；R979.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）02-0108-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.007

Efficacy and safety of intravenous thrombolysis in the treatment of acute ischemic stroke patients with unruptured cerebral aneurysms

ZHANG Min-min, CHEN Lei, JIANG Yi, ZHU Xuan, WU Tao, DENG Ben-qiang*
(*Department of Stroke Center, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of intravenous thrombolysis in the patients who suffered from acute ischemic stroke with unruptured cerebral aneurysms. ***Methods*** The clinical data of 275 acute ischemic stroke patients admitted in Changhai Hospital from September 2013 to May 2016, who received intravenous thrombolysis, were analyzed retrospectively. The 275 patients were divided into aneurysm group（n = 24）and non aneurysm group（n = 251）through CTA/MRA. The curative effect, prognosis and intracranial hemorrhage were compared between the two groups. ***Results*** There was no significant difference in demographic characteristics and past medical history between two groups. There was no significant difference in efficacy and prognosis between two groups. There was no statistical difference in the intracranial hemorrhage between two groups（P>0.05）. ***Conclusion*** Intravenous thrombolysis is effective and safe in patients with acute ischemic stroke accompanied by unruptured cerebral aneurysms.

Key words: acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; unruptured cerebral aneurysm

---

收稿日期：2017-11-10；**修回日期：**2017-12-04
作者简介：张敏敏，硕士研究生，主治医师，研究方向：脑血管病、神经心理。
通信作者：邓本强，主任医师，研究方向：脑血管病、癫痫。
基金项目：上海市科学技术委员会医学引导项目（编号：124119a8900）；上海市科学技术委员会科研计划项目（编号：15ZR1413300）。

缺血性脑卒中作为脑血管系统的常见疾病，致残率及致死率均较高。缺血性脑卒中早期使用重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）静脉溶栓可以显著降低患者的致残率和致死率[1]。目前，我国使用 rt-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中较少。国内外溶栓指南均将颅内动脉瘤列为静脉溶栓的禁忌，因为理论上，静脉溶栓可能增加动脉瘤破裂出血的风险。然而，溶栓治疗受时间窗的限制，国内溶栓前能使用脑血管成像评估的医院有限，绝大多数缺血性脑卒中患者接受溶栓治疗前仅能行普通头颅电子计算机断层扫描（CT）平扫检查，而仅靠头颅 CT 平扫并不足以判断颅内动脉瘤的存在与否，所以临床上大部分急性缺血性脑卒中患者在颅内动脉瘤存在却未知的情况下采取了 rt-PA 静脉溶栓治疗。虽然近年来，临床有发现已接受溶栓治疗的动脉瘤患者结局良好，并未发生动脉瘤破裂出血，但伴有无症状颅内动脉瘤的急性缺血性脑卒中患者是否能从静脉溶栓中获益仍是一个争论的话题。迄今为止，国外报道的 4 项回顾性队列研究，共有 47 例伴有颅内未破裂动脉瘤的急性缺血性脑卒中患者接受了溶栓治疗[2-5]。国内仅有 1 项回顾性队列研究，且样本量较小[6]。本文探讨颅内未破裂动脉瘤的急性缺血性脑卒中患者接受静脉溶栓治疗的安全性和有效性，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组

纳入 2013 年 9 月 1 日到 2016 年 5 月 31 日海军军医大学附属长海医院脑血管病中心通过多模式血流重建诊疗的急性缺血性脑卒中患者 275 例。患者发病时间在 3 ～ 4.5 h 内，诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》公布的标准[7]。

入选标准：①预计能在发病 4.5 h 内进行静脉溶栓；②年龄 18 ～ 80 岁，3 h 内溶栓者年龄可大于 80 岁；③临床考虑为缺血性脑卒中，并引起神经功能缺损；④患者或家属同意。

绝对排除标准：①近 3 个月内明显头部创伤或脑卒中病史；②近 7 d 内不可压迫部位的动脉穿刺；③颅内出血史，颅内新生物、动静脉畸形，近期颅内或椎管内手术史，CT 提示多个脑叶梗死（低密度范围超过大脑半球的 1/3）；④血压升高（收缩压＞ 185 mmHg，舒张压＞ 110 mmHg）；⑤活动性出血；⑥急性出血倾向，包括血小板计数＜ 100×10^9/L；⑦近 48 h 内曾接受肝素治疗［活化部分凝血活酶时间（APTT）异常增高（超过正常上限）］；⑧近期使用抗凝剂［国际标准化比值（INR）＞ 1.7 或凝血酶原时间（PT）＞ 15 s］，近期使用直接凝血酶抑制剂或直接 Xa 因子抑制剂，且相关指标升高；⑨血糖＜ 2.7 mmol/L[8]。

4.5 h 内溶栓者附加排除标准：①年龄＞ 80 岁；②美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分＞ 25 分；③使用口服抗凝药，无论 INR 值；④既往有糖尿病和缺血性脑卒中病史[9]。

相对排除标准：①轻微或自发改善的脑卒中症状；②妊娠；③癫痫发作后遗留神经功能缺损；④近 14 d 内有重大手术或严重创伤；⑤ 21 d 内有胃肠道或泌尿系统出血；⑥ 3 个月内有心肌梗死病史。

所有患者在溶栓前后行头颅 CT 血管造影（CTA）或头颅磁共振血管成像（MRA）检查，根据检查结果分为伴动脉瘤组及不伴动脉瘤组。

1.2 重组组织型纤溶酶原激活剂使用

静脉溶栓治疗选用德国勃林格 - 英格翰公司生产的 rt-PA（商品名：爱通立，规格：50 mg，生产批号：503981；规格：20 mg，生产批号：601944），患者使用剂量按 0.9 mg/kg 计算，总量不超过 90 mg，其中 10% 静脉推注，余下 90% 静脉微泵注射持续 60 min。溶栓过程中予急诊心电图检查。用药过程中以及用药后 24 h 内不使用抗凝、抗血小板药物。对于存在高血压及糖尿病的患者，对症给予调整血压、血糖等治疗。溶栓完成即刻复查头颅 CT 排除颅内出血，予他汀类药物治疗；溶栓后 24 h 复查头颅 CT，若排除出血，可应用抗血小板 / 抗凝药物，其他常规治疗包括给予活血药物、依达拉奉等治疗[10]。

1.3 评估方法

1.3.1 临床数据收集

收集患者性别、年龄、NIHSS 评分、格拉斯哥昏迷评分（GCS）、高血压、糖尿病、短暂性脑缺血发作（TIA）和吸烟等既往病史。

1.3.2 观察指标

比较治疗前、治疗后的 NIHSS 评分，观察静脉溶栓 24 h 后有无颅内出血及 NIHSS 增加情况，观察 CTA 或 MRA 发现的动脉瘤的数目、位置和大小。随访治疗后 3 个月的改良 Rankin 量表（mRS）评分。

1.3.3 疗效和预后评定

疗效评估方法：有效是指 rt-PA 治疗后 NIHSS 评分与治疗前 NIHSS 评分相比较，降低值≥ 4 分或者降至 0 分，其余为无效[11]。

预后判定：以 mRS 作为评定预后的标准，90 d 时 mRS 0 ～ 2 分为预后良好组，3 ～ 6 分（包括死亡者）为预后不良[12]。

安全性评估方法：症状性颅内出血（sICH）是指与治疗前 NIHSS 评分相比较，出血后增加的 NIHSS 评分≥ 4 分且与出血相关[13]。

1.4 统计学方法

本次所有研究资料均采用 SPSS17.0 统计学软件处理。计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，符合正态分布的数据组间比较采用独立样本 t 检验，不符合正态分布的数据采用独立样本的 Mann-Whitney U 检验；计数资料组间比较采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

所有入选并接受单纯 rt-PA 静脉溶栓的 275 例患者的基线临床资料见表 1。其中男 174 例，女 101 例；年龄 22 ～ 91 岁，平均（67.5±12.1）岁。其中，患有高血压 163 例（59.3%），糖尿病 72 例（26.2%），既往 TIA 63 例（22.9%），吸烟史 99 例（36.0%）。基线 NIHSS 评分平均数为（6.2±1.9）分，基线 GCS 评分平均数为（14.3±1.5）分。两组基线资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 The comparison of baseline characteristic between two groups

项目	总数（n=275）	伴动脉瘤组（n=24）	不伴动脉瘤组（n=251）
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	67.5±12.1	68.1±11.5	67.1±13.1
性别（男：女）/例	174：101	15：9	159：92
NIHSS 评分（$\bar{x}\pm s$）/分	6.2±1.9	6.0±2.3	6.2±3.1
GCS 评分（$\bar{x}\pm s$）/分	14.3±1.5	14.1±2.0	14.3±1.9
高血压病史[n(%)]	163(59.3)	13(54.2)	150(59.8)
糖尿病病史[n(%)]	72(26.2)	6(25.0)	66(26.3)
TIA 病史[n(%)]	63(22.9)	5(20.1)	58(23.1)
吸烟史[n(%)]	99(36.0)	9(37.5)	90(35.9)

在 24 例动脉瘤患者中，22 例为单发动脉瘤，2 例为多发动脉瘤。其中 22 例单发动脉瘤患者中，11 例患者的动脉瘤位于颈内动脉，4 例患者动脉瘤位于椎动脉，位于大脑中动脉、前交通动脉和后交通动脉各有 2 例，1 例患者动脉瘤位于基底动脉；而另 2 例患者的动脉瘤为多发的动脉瘤，均位于双侧颈内动脉，位于后循环的动脉瘤占比为 29.2%。动脉瘤平均最大直径为（2.7±1.9）mm，未发现最大径超过 5 mm 的动脉瘤。

2.2 有效性及预后

静脉溶栓后 24 h 评估疗效，伴动脉瘤组有效率为 37.5%，不伴动脉瘤组有效率为 37.1%，组间比较显示，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后 3 个月随访结果显示，伴动脉瘤组预后良好患者占该组 75.0%，不伴动脉瘤组预后良好患者占该组 77.7%，组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$），详见表 2。

表 2 两组患者有效性及预后比较[n(%)]

Table 2 The comparison of curative effect and prognosis between two groups [n(%)]

项目	病例总数（n=275）	伴动脉瘤组（n=24）	不伴动脉瘤组（n=251）
有效	102(37.1)	9(37.5)	93(37.1)
预后良好	213(77.5)	18(75.0)	195(77.7)

2.3 安全性评估

伴动脉瘤组 24 例患者中，1 例（4.2%）发生颅内出血（ICH），其中 sICH 为 0 例（0.0%），蛛网膜下腔出血（SAH）为 0 例（0.0%）。伴动脉瘤组中的 1 例患者出血类型为出血性缺血性脑卒中（HI）-1 型，NIHSS 评分增加 2 分，预后良好。不伴动脉瘤组 251 例患者中，10 例（4.0%）发生 ICH，其中 sICH 为 7 例（2.8%），SAH 为 0 例（0.0%）。不伴动脉瘤组中，ICH 均在梗死灶周围，无远隔部位的出血，共有脑实质血肿（PH）-2 型 6 例、HI-2 型 2 例，HI-1 型 2 例；6 例 PH-2 型中，1 例患者 3 个月后 mRS 评分为 1 分，另 5 例预后不佳（mRS 评分＞ 5 分，其中 3 例死亡）；6 例 PH-2 型中，3 例患者年龄＜ 50 岁，且发病时 NIHSS 评分＜ 4 分，3 例患者年龄＞ 80 岁，发病时 NIHSS 评分＞ 20 分。sICH、SAH、ICH 三项指标两组间差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。

表 3　两组患者安全性比较［n（%）］

Table 3　The comparison of safety between two groups［n（%）］

项目	总数（n=275）	伴动脉瘤组（n=24）	不伴动脉瘤组（n=251）
sICH	7（2.5）	0（0.0）	7（2.8）
SAH	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
ICH	11（4.0）	1（4.2）	10（4.0）

3　讨论

目前，rt-PA 仍是急性缺血性脑卒中患者早期治疗的惟一有效药物。rt-PA 溶栓后出血与患者血糖水平、蛋白尿、发病时间窗、年龄及 NIHSS 评分等相关。虽然从理论上说，伴有颅内动脉瘤的急性缺血性脑卒中患者溶栓后出血风险会增加，其机制可能为 rt-PA 可以改变毛细血管的渗透性或者基底膜的完整性。同时，缺血发生后，血管基底膜调节通透性的屏障功能已经丧失，内皮细胞和颗粒细胞高表达白细胞黏附受体促进白细胞黏附，使血管屏障的通透性进一步增加。内皮细胞和星形胶质细胞的缺失、基底膜的破坏及包括红细胞在内的大细胞易于通过血管壁，降低缺血患者的出血阈值。综上，动脉瘤患者的血管基底膜细胞变性导致动脉壁变薄、缺血患者的出血阈值降低及 rt-PA 改变血管壁基底膜的完整性，这三者在一起必会导致出血风险增加。但临床实践中会发现，伴有颅内动脉瘤的患者，在溶栓后闭塞血管可再通，并未出现与动脉瘤相关的出血。由于未破裂动脉瘤仍作为禁忌证写入 rt-PA 静脉溶栓的说明书中，故在溶栓前发现颅内未破裂动脉瘤是不予溶栓治疗的。基于伦理原则，目前的研究也均为回顾性研究。但是，伴有颅内未破裂动脉瘤的急性缺血性脑卒中患者是否可以进行静脉溶栓，对此争议颇多。早在 1995 年，美国国家神经疾病和中风研究所（NINDS）试验和欧洲合作性急性脑卒中研究（ECASS）并未把动脉瘤列入溶栓的禁忌证[14-15]。然而到了 1999 年，ECASS Ⅱ认为有颅内动脉瘤破裂史的患者接受静脉溶栓治疗有一定风险，虽提及颅内未破裂动脉瘤，但未作明确说明[16]。2008 年，ECASS Ⅲ再次强调了动脉瘤患者溶栓的出血风险[17]。2011 年，欧洲和北美的急性脑卒中指南均提出，不管是已治疗的动脉瘤，还是未破裂动脉瘤，均是使用 rt-PA 静脉溶栓的禁忌。因此，在临床中，使用 rt-PA 静脉溶栓制约多。虽然许多报道和研究表明动脉瘤不会增加出血风险和死亡率，但临床必然还是遵循指南。由于限于伦理，不能开展前瞻性研究，因此，临床仍需累积更多病例，建立一个评估此类患者溶栓治疗后动脉瘤破裂出血风险的预测模型，从而决定是否采取静脉溶栓治疗，使患者获益更多，更安全。

本研究发现，与颅内不伴有动脉瘤的急性缺血性患者相比，伴有未破裂动脉瘤的患者接受 rt-PA 治疗，疗效、预后、安全性相当。这和国内外其他报道一致，但由于单中心样本量偏少，纳入病例未发现

除小型动脉瘤以外的动脉瘤。另外不足的是，在连续收集患者时，8 例患者未收入病房前就死亡，这就可能排除了溶栓后还未做血管检查就已经死亡的伴有动脉瘤的患者，导致了选择偏倚。鉴于越来越多的病例在溶栓前即完成了血管评估，临床迫切需要预测模型指导伴未破裂动脉瘤患者的静脉溶栓治疗。

4 结论

与颅内不伴有动脉瘤的急性缺血性脑卒中患者相比，伴有未破裂动脉瘤的患者接受 rt-PA 静脉溶栓治疗，疗效、预后、安全性相当。

参考文献：

[1] 汤建军. 缺血性脑卒中治疗的研究进展[J]. 世界临床药物, 2017, 38(10): 660-663.

[2] Kim JT, Park MS, Yoon W, *et al*. Detection and significance of incidental unruptured cerebral aneurysms in patients undergoing intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. J Neuroimag, 2012, 22(2): 197-200.

[3] Edwards NJ, Kamel H, Josephson SA. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature[J]. Stroke, 2012, 43(2): 412-416.

[4] Sheth KN, Shah N, Morovati T, *et al*. Intravenous rt-PA is not associated with increased risk of hemorrhage in patients with intracranial aneurysms[J]. Neurocrit Care, 2012, 17(2): 199-203.

[5] Mittal MK, Seet RC, Zhang Y, *et al*. Safety of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with saccular intracranial aneurysms[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(5): 639-643.

[6] Zhang CH, Li C, Wang YX, *et al*. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis for the treatment of acute ischemic stroke patients with saccular intracranial aneurysms of ≤3 mm[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(3): 889-893.

[7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学, 2010, 14(12B): 4013-4017.

[8] Swieten JCV, Koudstaal PJ, Visser MC, *et al*. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. Stroke, 1989, 20(6): 828-828.

[9] Dunning K. National institutes of health stroke scale[A]. In: Kreutzer J. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology[M]. New York: Springer, 2011: 1714-1715.

[10] Roth EJ. Recombinant tissue plasminogen activator[A]. In: Kreutzer J. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology, New York: Springer, 2011: 2128-2129.

[11] 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[J]. Lancet, 2004, 363(9411): 768-774.

[12] Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, *et al*. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the interventional management of stroke (IMS III) phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 567-574.

[13] Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(2): 106-114.

[14] 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.

[15] 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)[J]. J Am Med Assoc, 1995, 274(13): 1017-1025.

[16] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, *et al*. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS Ⅱ). second European-Australasian acute stroke study investigators[J]. Lancet, 1998, 352(9136): 1245-1251.

[17] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al*. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. J Vascular Surgery, 2008, 359(13): 1317-1329.

（责任编辑：王 佳）