

急性脑梗死静脉溶栓治疗的难点与对策

方晓磊, 刘金民, 江涛

[摘要] 本文指出按照国际指南以重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA)进行规范静脉溶栓治疗急性脑梗死的重要性;提出了临床实践中常见的5方面问题:接受溶栓治疗的急性脑梗死患者较少,r-tPA的价格限制了临床应用,中国人r-tPA用量尚待摸索、溶栓疗效不理想以及中医药参与溶栓治疗有限,并对每一问题提出应对措施。对中医药干预超早期脑梗死溶栓治疗提出自己的想法。

[关键词] 急性脑梗死;经静脉溶栓;重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA);中医药

Discussion for the Problems in Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Cerebral Infarction FANG Xiao-lei, LIU Jin-min, JIANG Tao. Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: This paper points out the importance of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) according to the international guidelines in acute ischemic stroke. Some practical problems, such as the lower rate of thrombolysis for ischemic stroke, the price of r-tPA being too expensive to clinical using, the dosage of r-tPA in Chinese being not clear, the curative effect being not so good, and traditional Chinese medicine (TCM) applied in intravenous thrombolysis, and so on, should be further discussed.

Key words: acute cerebral infarction; intravenous thrombolysis; recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA); traditional Chinese medicine (TCM)

[中图分类号] R743.32 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)03-0222-03

[本文著录格式] 方晓磊,刘金民,江涛.急性脑梗死静脉溶栓治疗的难点与对策[J].中国康复理论与实践,2007,13(3):222-224.

急性脑梗死给人类和社会造成了十分巨大的危害。我国脑卒中(其中约75%为脑梗死)每年新发病例约150万,患病人数高达500万~600万,每年死亡者近100万,存活者中约1/4不同程度地丧失劳动力,重度致残者占40%以上。因此,脑梗死的防治一直是

我们面临的一个主要课题。1981年,Astrup等提出缺血半暗带理论,随着缺血程度加重和缺血时间延长,中心坏死区逐渐扩大,缺血半暗带区逐渐缩小^[1]。溶栓作为恢复血供,挽救缺血半暗带的重要方法,成为急性脑梗死治疗的重心^[2]。

按给药途径,溶栓大致可分为动脉和静脉溶栓两种。静脉内注射溶栓剂,应用方便迅捷;动脉给药比静脉给药溶栓效果更好,血管再通率更高,但需要更多的时间,常错过治疗时间窗;动脉溶栓治疗的血管再通率与动脉导管技术也有很大的关系^[3]。

自20世纪90年代以来,国内外开展了一系列大规模、多中心的缺血性卒中溶栓治疗的研究,已证实溶栓对急性缺血性卒中有肯定的疗效。1996年,美国FDA批准重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA)用于治疗急性脑梗死。r-tPA溶栓治疗缺血性卒中是目前为止惟一循证医学方法证实对缺血性卒中有效的治疗方法^[4]。

在循证医学证据的基础上,相关的国际专业组织陆续发表了相应的治疗指南。欧洲卒中促进会(The European Stroke Initiative, EUSI)指南2003版、美国心脏病协会卒中专业委员会(American Stroke Association, ASA)缺血性卒中早期治疗指南2003版均对静脉溶栓治疗急性脑梗死的适应症、禁忌症、治疗时间窗、静脉内r-tPA用药方法等诸多方面进行了严格规定^[5]。

我国文献中关于r-tPA治疗急性脑梗死的报道还很有限,较大宗病例的临床对照研究目前仅见于北京市急救中心急诊科承担的北京市科研基金资助项目的报道^[6-8]。用r-tPA溶栓尚处于探索、推广阶段;另一方面,目前临床上尚少有联合应用中医药和r-tPA进行超早期静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的报道。目前急性脑梗死静脉溶栓治疗难点包括以下方面。

1 溶栓治疗率较低

以美国为例,社区医院中仅1.6%~2.7%急性脑梗死患者接受溶栓治疗,医学院教学医院或卒中治疗中心也仅达到4.1%~6.3%^[9]。2005年发表的在美国加州进行的一项研究,共纳入373例急性脑梗死患者,23.5%在症状出现3h内到达急诊室,但接受溶栓治疗率仅4.3%^[10]。我国的溶栓治疗率远远低于美国的水平。

EUSI指南2003版、ASA指南2003版对溶栓治疗时间窗表述为:急性缺血性卒中超过3h应用r-tPA效果较小,但在4.5h内仍起作用(I级证据)。卒中

作者单位:北京中医药大学东方医院急诊科,北京市100078。作者简介:方晓磊(1968-),男,云南昭通市人,博士,主治医师,主要研究方向:中西医结合治疗急性心脑血管疾病。

时间不能肯定时不建议使用 rtPA,包括患者醒后才发现的卒中。

按照这个时间窗,进入溶栓治疗的患者比例非常少。但是应该注意的是,有许多因素可以影响急性脑梗死的溶栓治疗时间窗,不同个体的溶栓治疗时间窗存在较大的个体差异,并非所有在发病后 3~6 h 内溶栓的脑梗死患者都改善了神经功能缺损的征象;反之,有些超过此时间窗的患者经溶栓治疗后也得到功能恢复。新近的研究指出,半暗带的存在受体温、血压、血糖、侧支循环等多种因素的影响。因此,必须注意溶栓治疗应掌握个性化的原则。

现在的溶栓指南都是根据发病时间来确定治疗时间窗的。最近有学者提出,应依据是否存在缺血半暗带而不是发病时间来决定是否行溶栓治疗^[11]。1996 年,Warach 等发现,缺血性卒中患者早期的灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)与弥散加权成像(dispersion weighted imaging, DWI)存在不一致现象^[12]。DWI 显示异常的区域代表梗死核心,而 PWI 所显示的异常包括了梗死核心和半暗带,PWI 和 DWI 之间的差异在一定程度上能反映半暗带的大小,当 DWI 显示的异常区域明显小于 PWI 时,提示半暗带的范围较大,适合进行溶栓治疗。2005 年发表的 MRI 指导下 9 h 时间窗内的 DIAS 试验,对症状出现 3~9 h、头颅 MRI 检查存在灌注/弥散不匹配的患者进行溶栓,结果再灌注发生率高于安慰剂组,症状性脑出血发生率低,临床结局良好^[13]。

对策:①为提高溶栓治疗率,应当普及脑卒中知识,加强对公众的宣传教育,教育患者发病后尽快到达有条件的医院,要让越来越多的医生、患者、家属和公众认识到急性脑梗死早期诊断、早期治疗的重要性;完善院内溶栓治疗的绿色通道,建立急诊脑梗死溶栓治疗网络和溶栓治疗卒中单元,提高溶栓治疗率和疗效。②对于超出标准溶栓治疗时间窗的到达医院的患者,应用 DWI/PWI 检查筛查适宜溶栓的病例。为此,要求相应的溶栓治疗中心的 MRI 仪,应象 CT 机一样保持全天待机状态,同时放射科医师应提高扫描、读片速度,为溶栓治疗争取更多的时间。

2 rtPA 价格昂贵

目前,国际指南推荐的溶栓药物仅 rtPA 一种,我国只能通过进口(商品名为 Actilyse,爱通立,由德国 Boehringer Ingelheim 药厂生产)。该药价格昂贵,且未进入国家基本医疗保险药品目录。在北京市场上,爱通立 50 mg 规格单支售价约为 6300 余元人民币,这严重限制了溶栓治疗的开展。我们在临床上常常看到,非常有限的在治疗时间窗内到达医院的患者,经过有序、快速的筛检,符合溶栓适应症并做好了溶栓前的一切准备,但是由于药物价格的原因,患者及家属放弃了溶栓治疗,令人惋惜;在接受溶栓治疗的患者中,自

费患者比例常常高于参加公费医疗和医疗保险的患者,这意味着溶栓治疗只限于家庭经济条件良好的患者使用。

对策:①呼吁药品生产企业尽快使药品国产化,尽早降低药品价格,普惠于更多患者;②呼吁相关行政部门提高对 rtPA 的认识,尽早将 rtPA 纳入基本药品目录。实际上,如果减少了急性脑梗死患者的死亡率和致残率,也会从根本上广泛、持久地减少医疗费用,符合药物经济学的要求。

3 中国人 rtPA 用药剂量尚待摸索

目前,国内尚未见针对中国人的 rtPA 静脉溶栓的多中心的循证医学的剂量研究报告,各家应用 rtPA 时多数是参照国际指南的推荐,结合急性心肌梗死的溶栓经验进行。EUSI 指南 2003 版、ASA 缺血性卒中早期治疗指南 2003 版的静脉内 rtPA 用药方法均一样:0.9 mg/kg,最大量 90 mg,快速推注总量 10%,剩余部分维持 60 min 滴注完毕(I 级证据)。

如果按照该用法、剂量,会有几个细节需考虑:①中国人平均体重大多较西人为小,多为 70 公斤左右,需 rtPA 量约 63 mg,首剂 6~7 mg 静推,余下 56 mg 静滴。目前北京市爱通立的标准规格为 50 mg、25 mg 两种,难以满足临床需要,会造成一定浪费,特别是在目前爱通立尚未加入国家医疗保险基本用药目录和公费医疗药品目录的情况下,难以为患者接受,影响临床的使用;②参照急性心梗溶栓的经验(首剂 8 mg 静推,42 mg 在 1 h 内静滴),一次溶栓仅需 50 mg,该剂量较国际指南推荐剂量差距较大,这是否成为目前急性脑梗死溶栓治疗血管开通率较低的原因,有待进一步核实。

对策:①尽快组织符合循证医学要求的多中心 rtPA 静脉溶栓剂量的临床试验研究,尽快找出适合中国人的用药剂量;②呼吁药品生产厂家建立更多规格的包装剂量,最好有 5 mg、10 mg 等小剂量分装规格,以方便临床根据患者体重调整用药剂量。

4 溶栓后血管再闭塞

EUSI 指南 2003 版、ASA 缺血性卒中早期治疗指南 2003 版对溶栓后治疗的表达为:如果计划溶栓不应再给阿司匹林;溶栓治疗后 24 h 不能给予阿司匹林;阿司匹林(100~300 mg/d)在缺血性卒中后 48 h 内给予(I 级证据);没有缺血性卒中常规应用肝素、低分子肝素或类肝素样物质的建议。

溶栓后血管再闭塞率较高,有报道可达 10%~20%,其机制并不十分清楚。由于肝素的风险效益比有待进一步明确,国际指南均不推荐在溶栓治疗的 24 h 内应用肝素和阿司匹林;而 rtPA 半衰期很短,一般为 5~10 min,早期未予抗凝和抗血小板治疗可能在减少症状性脑出血的同时也造成了远较心梗 rtPA 溶栓治疗更高的再闭塞率;另一方面,在血栓溶解的同时,

原有斑块仍然存在,是血栓再次形成的发源地,残留血栓具有高度致栓性,是血栓扩大和再形成的根源。

对策:①选择溶栓效果更好、安全性更高的溶栓剂,如第三代溶栓剂,它们都是通过对 t-PA 进行蛋白质工程技术改造获得的。瑞替普酶(reteplase)、孟替普酶(montepase)、兰替普酶(lanoteplase)都有较长的半衰期,兰替普酶在用药时加入甘露醇可将半衰期延长至 37 min,孟替普酶激活纤溶酶原的能力在纤维蛋白存在时比无纤维蛋白时强 14.9 倍,半衰期长达 23 min,不产生抗体,无致命性出血危险。但是,第三、第四代溶栓剂目前虽有临床报道,尚缺乏严格的大宗病例的研究结论^[14-16]。②采用溶栓辅助治疗:溶栓的辅助治疗包括经颅多普勒(Transcranial Doppler, TCD)辅助溶栓、血管内机械溶栓(包括激光、动脉内抽吸装置、圈套器、血管成形术、血块回收装置)等。但血管内机械溶栓装置通常与动脉内溶栓结合进行,同样存在着需要一定的软硬件条件、费时等缺点,而 TCD 无创、操作简单、所需硬件和软件不高,值得临床借鉴使用。超声波可以增强纤维蛋白溶解活性或增强纤溶药物效应,缩短血流再灌注时间和逆转酸中毒等。2004 年, Alexandrov 等报道了对大脑缺血性卒中联合应用超声和 t-PA 溶解血栓研究课题(CLOTBUST)的 I 期临床试验结果,认为 2 MHz 的诊断性超声持续照射 2 h, t-PA 静脉注射后,即可获得早期迅速恢复与血管完全再通的疗效^[17]。③溶栓后,采用神经保护剂、自由基清除剂、微循环改善剂等措施,特别是结合中医药治疗以防再灌注损伤,提高溶栓疗效。

5 中医药的介入

近十余年来,医学界对中医药治疗缺血性中风的临床和基础进行了深入研究,取得了可喜的成绩。实验研究已证实很多中药对缺血性损害有保护或逆转作用^[18],大、中型中医院在通道建设、设备配置、急救网络等方面已经具备了良好的溶栓治疗的物质基础。

我们在临床实践中发现,急性脑梗死 t-PA 溶栓后,联用中药血塞通注射液(主要成分为三七总皂甙)可以明显改善患者神经功能缺损,提高患者独立生活能力,发挥抗血小板、抗凝、改善血液流变性以及多靶点的脑保护作用,而且未增加溶栓相关出血率。其作用机制值得临床深入研究。

但是超早期脑梗死中医根本病机、突出的病理因素及损害环节尚待进一步证实;证候学特征及微观辨证依据还待明细;中医药在如何与溶栓剂协同作用,以提高疗效、减少出血并发症尚不清楚;有效药物尚待筛选、开发。

对策:①构建大型中医院内的卒中单元,加强绿色通道建设,合理配备医疗设备和技朮,紧跟国际水平,严格执行诊疗常规,提高缺血性脑梗死的诊断和治疗效果;②认真总结中医病因、病机的认识,寻找与西医

理论的结合点,寻求理论上的突破点,力求揭示中医药治疗超早期脑梗死的机制,突破主要依赖活血化瘀方药治疗缺血性中风的框框,揭示更深层次的机制^[19];③中医药超早期治疗应是多层次、多机制、多途径用药,而不仅单纯溶栓疗法。从理论上讲,溶栓使梗死血管迅速再通是急性缺血性脑卒中治疗成功的前提,而延长脑细胞耐缺氧的时间和加强脑细胞在再灌注后复杂的病理生理过程中的生存能力,是治疗成功的关键,而这是以神经保护剂为代表的治疗策略^[20]。中医药可能在这方面更能发挥优势。

[参考文献]

- [1] Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia, the ischemic penumbra[J]. Stroke, 1981, 12:723-725.
- [2] Cornu C, Boutitie F, Candelise L, et al. Streptokinase in acute ischemic stroke: an individual 99 patient data Meta-analysis. The thrombolysis in acute stroke pooling project[J]. Stroke, 2000, 31:1555.
- [3] 贺茂林, 陈清棠. 急性脑梗死溶栓治疗的血管再通率[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2000, 1(1): 25-27.
- [4] Adams H, Brott T, Crowell R, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke (AHA Medical/Scientific Statement)[J]. Stroke, 1994, 25:1901-1914.
- [5] 王拥军. 现代神经病学进展(3)[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2004:86-94.
- [6] 王沈燕, 王雪里红, 曾红, 等. 艾通立早期静脉溶栓治疗急性脑梗死——附 100 例病例分析[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(9): 542-545.
- [7] 左鹰, 王雪里红, 王沈燕, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗老年急性脑梗死临床研究(附 40 例分析)[J]. 中国综合临床, 2002, 18(4): 323-324.
- [8] 王克英, 王雪里红, 赵永春, 等. rtPA 早期静脉溶栓治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(5): 317-318.
- [9] Kaste M. Thrombolysis. What more does it take? [J]. Stroke, 2005, 36:200-202.
- [10] California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke[J]. Neurology, 2005, 64:654-659.
- [11] Sitburana O, Koroshetz WJ. Magnetic resonance imaging: implication in acute ischemic stroke management[J]. Curr Atheroscler Rep, 2005, 36:1447-1451.
- [12] Warach S, Dashe JF, Edelman RR. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis[J]. Cereb Blood Flow Metab, 1996, 16:53-59.
- [13] Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase[J]. Stroke, 2005, 36:66-73.
- [14] Peter B. Thrombolytic therapies: the current state of affairs[J]. Endovasc Ther, 2005, 12(2):224-232.
- [15] Nordt TK, Bode C. Thrombolysis newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine[J]. Heart, 2003, 89(11):1358-1362.
- [16] Inoue T, Yaguchi I, Takayanagi K, et al. A new thrombolytic agent monteplase is independent of the plasminogen activator inhibitor in patients with acute myocardial infarction initial results of the combining M on teplase with Angioplasty COMA trial[J]. Am Heart, 2002, 144(4):E5.
- [17] Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, et al. Ultrasound enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I Findings of the CLOTBUST Trial[J]. Neuroimaging, 2004, (4): 113-117.
- [18] 田金洲. 中医老年病学[M]. 天津:天津科学技术出版社, 1994:51-61.
- [19] 张宪忠, 孙宝红. 急性脑卒中超早期中西医结合抢救治疗的思考[J]. 中西医结合实用临床急救, 1998, 5(2): 49-51.
- [20] 臧周科. 缺血性中风中医药超早期治疗的展望[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(11): 692-693.

(收稿日期:2007-02-06)