

超声助溶治疗急性大脑中动脉闭塞性脑梗死的临床研究

张美艳 赵红玲 李福荣 隋晓雯 潘心 赵红 王苏平

【摘要】 目的 探讨经颅多普勒超声联合 rt-PA 静脉溶栓治疗急性大脑中动脉闭塞性脑梗死的有效性及安全性,同时探索超声助溶的合适时间。**方法** 急性大脑中动脉闭塞性脑梗死患者 73 例,所有患者均行 rt-PA 静脉溶栓治疗,并按照超声助溶的时间随机分为 3 组,2 h 超声助溶组 24 例、1.5 h 超声助溶组 25 例和对照组 24 例。采用脑缺血溶栓血流分级判断血管再通情况,用美国国立卫生研究院卒中量表评分评估患者神经功能缺损程度,以溶栓后有无症状性颅内出血来评定其安全性,溶栓后 3 个月用改良 Rankin 量表及 Barthel 指数评分评定远期预后。**结果** 2 h 助溶组与 1.5 h 助溶组治疗后 2 h 血管再通率以及治疗后 3 个月 BI 值显著高于对照组($P<0.05$),而 2 助溶组之间血管再通率无明显差异($P>0.05$);2 h 助溶组与 1.5 h 助溶组治疗 24 h 后 NIHSS 评分、治疗后 3 个月 mRS 评分显著低于对照组($P<0.05$),而 2 助溶组之间无明显差异($P>0.05$);3 组患者治疗后 24 h 均未出现症状性颅内出血。**结论** 超声助溶治疗急性大脑中动脉闭塞性脑梗死安全、有效、远期预后良好,而针对于助溶时间选择上建议将时间缩短至 1.5 h。

【关键词】 超声助溶 脑梗死 rt-PA 溶栓 助溶时间

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)01-0038-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.010

Clinical research on sonothrombolysis in acute infarction of middle cerebral artery occlusion Zhang Meiyan, Zhao Hongling, Li Furong, et al. Department of Neurology, Central Hospital of Dalian, Dalian 116033

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of transcranial Doppler ultrasonography (TCD) combined with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolysis in acute infarction of middle cerebral artery occlusion therapy, and explore the appropriate time of sonothrombolysis. **Methods** The acute infarction of middle cerebral artery occlusion patients (75 cases), who received rt-PA intravenous thrombolysis, were randomly divided into 3 groups: 2 h sonothrombolysis group (24 cases) according to sonothrombolysis time, 1.5 h sonothrombolysis group (25 cases) and control group (24 cases without sonothrombolysis). Artery recanalization was analyzed by TIBI rating, the degree of neurological functional impairment was evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. After thrombolysis, the safety was evaluated by symptomatic intracranial hemorrhage, and after thrombolysis 3 months, the long term prognosis was evaluated by mRS and Barthel index (BI) score. **Results** Compared to control group, 2 h sonothrombolysis group and 1.5 h sonothrombolysis group showed significantly increased artery recanalization rate after 2 h therapy and BI score after 3 month therapy ($P<0.05$), also showed significantly decreased NIHSS score after 24 h therapy and mRS score after 3 month therapy ($P<0.05$), however, there were no difference between 2 h sonothrombolysis group and 1.5 h sonothrombolysis group. Besides, symptomatic intracranial hemorrhage didn't happen in 3 groups after 24 h therapy. **Conclusion** Sonothrombolysis is safe and effective for acute infarction of middle cerebral artery occlusion, and has a good long term prognosis. Moreover, it is suggested that the appropriate time of sonothrombolysis should be shortened to 1.5 h.

【Key words】 Sonothrombolysis Cerebral infarction Recombinant tissue-type plasminogen activator Thrombolysis Sonothrombolysis time

超早期静脉溶栓是治疗急性脑梗死有效方法之一,它可迅速溶解堵塞血管的血栓,使血管再通,恢复脑组织供血。而国内外诸多研究显示研

究经颅多普勒超声 (TCD) 联合辅助静脉溶栓 (超声助溶) 可增加溶栓效果, 其血管再通率及临床改善情况均显著提高。高频 (1~2 MHz) 低强度 ($< 700 \text{ mW/cm}^2$) 持续 2h 超声助溶被证实有效而安全, 且增加血管再通率及改善临床情况, 同时不增加症状性颅内出血^[1]。然而关于选择较为合适的超声助溶时间却罕有报道。故本研究旨在进一步证实超声助溶的有效性及安全性, 同时探讨超声助溶的合适持续时间, 以为临床开展超声助溶提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月~2016 年 1 月于本院行 rt-PA 静脉溶栓的患者, 所有患者均符合如下纳入标准: (1) 符合 1995 年全国第四次脑血管病会议制定的脑梗死标准; (2) 头 CT 证实无责任病灶; (3) 发病 4.5 h 以内; (4) 瘫痪侧肢体肌力 III 级以下 (同时临床符合 MCA 闭塞性脑梗死); (5) 无明显意识障碍; (6) 无溶栓禁忌症; (7) 无其他严重系统疾病; (8) 均签署知情同意书。排除标准: (1) 颞窗穿透不良; (2) 既往有颅内出血, 近 3 个月有头颅外伤史; 近 3 周有胃肠道或泌尿系出血; 近 2 周进行过大的外科手术; 近 1 周有不可压迫部位的动脉穿刺; (3) 近 3 个月有脑梗死或心肌梗死病史; (4) 有活动性出血或出血倾向; (5) 口服抗凝药, 且 $\text{INR} > 1.5$, 48 h 内接受肝素治疗 (APTT 超出正常范围); (6) 严重心、肾、肝功能不全或严重糖尿病; (7) 血小板计数 $< 10 \times 10^9 / \text{L}$, 血糖 $< 2.9 \text{ mmol/L}$; (8) 妊娠; (9) 患者不能配合检查及治疗者。将所有患者随机分为 3 组, 2 h 助溶组 (24 例)、1.5 h 助溶组 (25 例)、对照组 (24 例)。(1) 2 h 助溶组: 男 15 例, 女 9 例; 年龄 48~86 岁, 平均年龄 (64.8 ± 10.9) 岁; 溶栓时间 (3.3 ± 0.7) h; 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 3~23, 平均 (8.4 ± 6.2) 分; (2) 1.5 h 助溶组: 男 14 例, 女 11; 年龄 53~83 岁, 平均年龄 (66.0 ± 9.7) 岁; 溶栓时间 (3.2 ± 0.7) h; 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 3~22 分, 平均 (8.1 ± 5.6) 分; (3) 对照组: 男 16 例, 女 8 例; 年龄 38~83 岁, 平均年龄 (64.8 ± 11.9) 岁; 溶栓时间 (3.4 ± 0.8) h; NIHSS 评分 3~24 分, 平均 (9.5 ± 6.0) 分。2 组性别、年龄、溶栓时间、NIHSS 评分等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗 对照组给予 rt-PA 溶栓, 剂量 0.9 mg/kg, 最大剂量不超过 90 mg, 其中 10% 静脉注射, 其余 1 h 内静脉滴注。超声助溶组: 所有患者在溶栓的基础上给予 TCD 监测辅助溶栓, 其中 1.5 h 助溶组在此基础上给予 1.5 h TCD 监测, 2 h 助溶组在此基础上给予 2 h TCD 监测。

1.2.2 TCD 持续监测 所有患者均应用 EMS 公司的 TCD 机器, 治疗前应用 2 MHz 脉冲多普勒探头经颞窗探测双侧大脑中动脉 (MCA)、大脑前动脉 (ACA)、大脑后动脉 (PCA) 及颈内动脉末端 (ICAex), 经眼窗探测颈内动脉虹吸段, 枕旁窗探测椎基底动脉动脉, 确定责任血管为 MCA M1 段, 记录残余血流信号脑缺血溶栓血流分级 (TIBI), 治疗后 2 h 应用 2 MHz 探头探查责任血管, 记录血流信号 TIBI 级。将残余血流分为 0~5 级^[2]。0 级, 通过声窗测不到残余血流信号; 1 级, 收缩期峰值流速微弱无舒张期血流; 2 级, 收缩期血流加速度延迟、且 $V_m \geq 0 \text{ cm/s}$, 伴有正向的舒张期血流; 3 级, 正常收缩期加速度的低流速频谱改变, 但 V_m 较正常侧降 30%; 4 级, 低阻高流速的狭窄血流信号; 5 级, 正常血流信号。根据病灶侧大脑中动脉的残余血流信号、频谱改变及是否引起受累大脑中动脉显著血液动力学改变, 将 TIBI 0~1 级定义为完全闭塞, TIBI 2~3 级为部分闭塞, TIBI 4~5 级为非闭塞。联合 TCD 监测组于药物治疗开始即以头架固定监护探头以 700 mW/cm^2 功率持续监测 1.5 h 及 2 h, 监测部位设在发现残余血流信号接近无信号的深度区域, 无信号则监测 MCA 起始处常规角度, 深度为 60~65 mm 处, 监测过程可微调探头角度以观察再通后的血流信号。

1.2.3 观察指标及疗效评定 (1) 有效性指标: ① 血管再通情况。溶栓前及治疗后 2 h 分别对 3 组进行 TCD 检查, 采用 TIBI 分级, 以 TIBI 分级增加 1 级或以上为改善标准。0~1 级为血管闭塞, 2~3 级为血管部分闭塞或溶栓后部分再通, 4~5 级为血管未闭塞或完全再通。血管再通率 = (完全再通 + 部分再通) / 总例数 $\times 100\%$; ② 溶栓后 24 h NIHSS 评分评估神经功能缺损程度, 评分越高, 神经功能缺损越严重^[3]; ③ 预后情况。所有患者均于溶栓后 3 个月行 Rankin 量表 (mRS) 及 Barthel 指数 (BI) 评定; (2) 安全性指标: 有症状性颅内出血 (24 h 复查头 CT 证实存在颅内出血同时神经功能缺损 ≥ 4 分)^[1]。

1.2.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件,对 3 组再通率等计数资料采用 χ^2 检验,对 3 组 NIHSS 评分等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者 NIHSS 评分比较 治疗前对照组及 2 组超声助溶组 NIHSS 评分无明显差异 ($P > 0.05$),溶栓治疗后 24 h 超声助溶组 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$),而 2 h 助溶组与 1.5 h 助溶组溶栓后 24 h NIHSS 评分比较无明显差异 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 3 组患者溶栓后 24 h NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	NIHSS 评分	
	溶栓前	溶栓后 24 h
2 h 助溶组 ($n = 24$)	8.4 \pm 6.2	4.7 \pm 5.7* Δ
1.5 h 助溶组 ($n = 25$)	8.1 \pm 5.6	4.3 \pm 5.5*
对照组 ($n = 24$)	9.5 \pm 6.0	7.9 \pm 5.6

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 1.5 h 助溶组比较, $\Delta P > 0.05$

2.2 3 组患者预后情况比较 治疗后 3 个月超声助溶组 mRS 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$),而 2 h 助溶组与 1.5 h 助溶组之间比较无明显差异 ($P > 0.05$);与此同时,治疗后 3 个月超声助溶组 BI 值均明显高于对照组 ($P < 0.05$),而 2 h 助溶组与 1.5 h 助溶组之间比较无明显差异 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 3 组患者溶栓后 3 个月 mRS、BI 值比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	mRS	BI
2 h 助溶组 ($n = 24$)	1.3 \pm 1.5* Δ	87.1 \pm 27.5* Δ
1.5 h 助溶组 ($n = 25$)	1.3 \pm 1.4* Δ	87.0 \pm 27.9*
对照组 ($n = 24$)	2.2 \pm 1.4	70.4 \pm 30.2

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 1.5 h 助溶组比较, $\Delta P > 0.05$

2.3 3 组患者闭塞血管再通情况比较 治疗后 2 h 助溶组血管再通率显著高于对照组 ($P < 0.05$),而 2h 助溶组与 1.5 h 助溶组之间比较无明显差异 ($P > 0.05$) (表 3)。

表 3 三组患者溶栓后 2 h 血管再通情况比较

组别	完全再通 (例)	部分再通 (例)	闭塞 (例)	再通率 (%)
2 h 助溶组 ($n = 24$)	5	8	11	54.1* Δ
1.5 h 助溶组 ($n = 25$)	4	8	13	48.0*
对照组 ($n = 24$)	2	3	19	20.8

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 1.5 h 助溶组比较, $\Delta P > 0.05$

2.4 3 组患者安全性比较 所有患者均于溶栓后

24 h 复查头 CT,对照组出现 1 例颅内出血,2 h 助溶组与 1.5 h 助溶组分别出现 3 例和 2 例颅内出血,但均未出现症状性脑出血。

3 讨 论

重组组织型纤溶酶激活剂(rt-PA)是被认为是治疗急性脑梗死最有效的方法^[4]。体内外研究均显示在急性脑梗死中超声可增加 rt-PA 的溶栓效果。其作用的机制可能有如下几个:(1)促进 rt-PA 在血液中循环并增加其与血栓接触面;(2)超声能使已交联的纤维蛋白可逆性解离;(3)超声可增加纤维蛋白酶结合位点的暴露及纤维蛋白溶解酶的穿透性;(4)空泡作用。使血液中的气体溶于液体形成微泡,直接破坏血栓或增加 rt-PA 的渗透能力^[5]。

超声助溶作为临床治疗手段之一,目前仍是研究的热点。关于不同超声技术辅助溶栓的效果也多有报道,如低频超声、TCD、TCCS(经颅彩色多普勒超声)。不同的超声条件辅助溶栓的效果差别很大^[1]。

Daffertshofer 于 2005 实施的多中心、随机对照临床试验旨在评估 rt-PA 联合低频超声(300~1.5 kHz,700 mW/cm²)溶栓的安全性及有效性,所有入选患者均为症状出现 6 h 内给予 rt-PA 静脉溶栓,同时应用低频超声实施 1.5 h 监测,但由于意想不到的高发颅内出血率,如蛛网膜下腔出血、脑室出血、对侧脑出血,此实验被迫中止,推测原因可能是超声长波段在颅内反射形成的热点效应使颅内微血管机械变形、血脑屏障破坏,所以临床超声助溶均限制在高频超声^[4]。

Alexandrov 等研究证实持续高频(2 MHz)低强度 $< 700 \text{ mW/cm}^2 = \text{TCD}$ 监测可增加 rt-PA 溶栓效果,同时不增加颅内出血风险^[1]。

虽然超声助溶已被诸多研究证实安全而有效,但所有的这些研究 TCD 监测时间均为 2 h,而 1.5 h 持续监测时间却鲜有报道,而 1.5 h 与 2 h TCD 监测时间辅助溶栓上的有效性及安全性是否有差异,未见研究报道。

本研究结果显示,2 超声助溶组的血管再通率显著高于对照组,提示超声助溶可以增加溶栓后血管再通率。除此之外,治疗 24 h 后 2 超声助溶组 NIHSS 评分显著低于对照组,提示超声助溶可以促进溶栓后早期神经功能恢复,而治疗后 3 个月 2 超声助溶组 mRS 评分显著低于对照组,同时治疗后 3

个月 2 助溶组 BI 值均高于对照组。这说明超声助溶可促进溶栓后患者远期神经功能恢复、减少脑卒中后残障率。3 组患者治疗后 24 h 均未出现症状性颅内出血,说明超声助溶与对照组均不增加溶栓后症状性颅内出血机率。上述结果与 Sharma、刘巍松、杨玉峰、白伟利等研究结果一致^[6-9]。除此之外,本研究还发现 1.5 h 助溶组与 2 h 助溶组在溶栓后血管再通率、NIHSS 评分、mRS 评分及 BI 值方面均无统计学差异,提示二者在安全性及有效性上无统计学差异。

上述结果均证实超声助溶可以提高溶栓后血管再通率、促进早期及远期神经功能恢复,同时不增加症状性颅内出血率,是一种安全、有效的治疗方式,值得临床进一步推广应用。除此之外,1.5 h 超声助溶与 2 h 超声助溶有效性、安全性不存在明显差异,说明可将超声助溶有效时间缩减至 1.5 h,以提高临床资源的分配及利用。

参 考 文 献

[1] Amaral-Silva A, Pineiro S, Molina CA. Sonothrombolysis for the treatment of acute stroke: current concepts and future directions[J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11(2): 265-273.

- [2] Johansson E, Gu T, Wester P. Normal findings on pretreatment transcranial ultrasound in patients treated with sonothrombolysis[J]. Interv Neurol, 2015, 3(1): 1-8.
- [3] Kramer C, Aguilar MI, Hoffman-Snyder C, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis in the treatment of acute middle cerebral artery infarction: a critically appraised topic[J]. Neurologist, 2011, 17(6): 346-351.
- [4] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial [J]. Stroke, 2005, 36(7): 1441-1446.
- [5] Mijajlovic MD, Pavlovic AM, Covickovic-Sternic N. Is sonothrombolysis an effective stroke treatment? [J]. J Ultrasound Med, 2013, 32(7): 1117-1123.
- [6] 刘巍松, 张黎明, 朱绍芬, 等. 经颅多普勒超声监护下超早期溶栓治疗脑梗死的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(1): 47-49.
- [7] 杨玉峰, 张殿印, 侯玉芹. 经颅多普勒超声辅助尿激酶溶栓的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(1): 35-37.
- [8] 白伟利. 经颅多普勒超声动态监测下尿激酶超早期静脉溶栓治疗脑梗死临床研究[J]. 山西医药杂志: 下半月刊, 2009, 38(4): 331-332.
- [9] 余丹. 经颅超声溶栓临床研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(23): 3615-3618.

(2016-05-10 收稿 2016-06-21 修回)