

# 经颅多普勒超声联合小剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床研究

段磊 高志强 李娟 高俊凤 刘玮

**【摘要】 目的** 观察经颅多普勒超声(TCD)联合小剂量重组组织型纤维酶原激活剂(rt-PA)治疗急性大脑中动脉闭塞性脑梗死的疗效。**方法** 采用随机分组方法,分为2组,2组患者在溶栓前均行 TCD 检查确定责任血管为大脑中动脉,设 TCD 联合小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg,最高总剂量 50 mg)静脉溶栓组 30 例,在溶栓开始后 TCD 持续监测 2 h,单纯 rt-PA 标准剂量0.9 mg/kg(最高总剂量 90 mg)溶栓组 30 例,仅在溶栓前行 TCD 监测确定责任血管为大脑中动脉;2组患者根据 TCD 血流速度及频谱形态判断血管再通情况,临床随访评定溶栓前后不同时间的 NIHSS 评分和 Barthel 指数。**结果** TCD 辅助小剂量 rt-PA 静脉溶栓组血管再通率为 70%,明显高于对照组的30.0%,溶栓后 2 组 NIHSS 评分和 Barthel 指数评分存在显著差异。**结论** TCD 持续监测联合小剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效更佳。

**【关键词】** 急性脑梗死 TCD 重组组织型纤维酶原激活剂 静脉溶栓

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)01-0050-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.013

脑梗死治疗主要为急性期使受损区域的血管再通以保持组织存活,尽可能改善患者的神经功能状态,目前应用 rt-PA 0.9 mg/kg 标准治疗剂量静脉溶栓治疗急性脑梗死为欧美国家唯一有循证医学的方法,但仍存在较低再通率,且存在10.5%颅内出血的并发症<sup>[1]</sup>,使得 rt-PA 静脉溶栓治疗在临床上得到的效果不理想,近年来 Alexardrov 等发现早期溶栓治疗加用经颅多普勒超声(TCD)监护后闭塞血管再通率明显增高,此研究发现被美国心脏学会(AHA)评选为 2004 年十大研究进展之一<sup>[2-3]</sup>。本研究应用 rt-PA 0.6 mg/kg 静脉溶栓治疗急性脑梗死,并在溶栓过程中持续 TCD 监测,观察其有效性,为急性脑梗死的治疗提供新的有效途径。

## 1 对象与方法

收集 2011 年 12 月~2016 年 4 月在南京医科大学第二附属医院神经内科住院治疗的 60 例急性脑梗死患者,所有病例均符合全国第四届脑血管病会议修定的诊断标准。患者入院前进行头部 CT 检查,CT 影像无责任病灶,入选病例瘫痪肢体的肌力均为 2 级以下,无出血性疾病病史,符合 rt-PA 静脉溶栓治疗指征。在静脉溶栓开始前应用国产理邦公司生产的便携式经颅多普勒超声检测仪检测患者双侧大脑中

动脉的血流情况,当闭塞侧大脑中动脉溶栓脑缺血分级(TIBI)为 0~3 级,符合大脑中动脉闭塞的病例组<sup>[4]</sup>。危险因素调查显示高血压病 50 例(83.3%)、糖尿病 36 例(60%)、TIA 史 8 例(13.3%)、高脂血症 12 例(20%)、心房纤颤 7 例(11.7%)、吸烟 16 例(26.7%)例。按就诊先后顺序随机分为 rt-PA (0.9 mg/kg)对照组及 TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组,每组各 30 例。rt-PA (0.9 mg/kg)对照组男 15 例,女 15 例,年龄 57~74 岁,平均年龄(62.7±12.3)岁,发病至开始溶栓时间为 2~4.5 h,平均(3.8±1.4)h;TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组男 19 例,女 11 例,年龄 56~72 岁,平均年龄(61.5±11.4)岁,发病至开始溶栓时间为 2.5~4 h,平均(3.3±1.1)h;治疗过程中监测血压、心率等生命体征。TCD 应用经颅多普勒超声头架固定 2 MHz 超声监护探头,超声发射功率预定为 0.25 W/cm<sup>2</sup>,取样容积为 15 mm,探测深度为 45~50 mm,在溶栓开始后持续 2 h 监测大脑中动脉闭塞部位的血流情况。对 rt-PA (0.9 mg/kg)对照组患者亦佩戴超声头架,但仅在溶栓前及溶栓后 2 h 应用经颅多普勒超声检测 2 次血流情况,每次检查持续时间短于 3 min。闭塞血管再通的判定标准根据 TCD 血流速度及频谱形态判定。TCD 血流速度及频谱形态恢复正常(TIBI5 级)为完全再通,血流速度与溶栓前相比改善超过 20 cm/s 或波形改善大于 TIBI 1 个级差(如从无到微弱、微弱到

低钝等信号改善)为部分再通<sup>[4]</sup>。TCD 辅助溶栓组观察并记录溶栓后血管再通的开始时间。

1.2 神经功能缺损评分和日常生活活动能力量表检测 神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,在溶栓前及溶栓后的 2 h、30、90 d 进行评定。反映残疾水平的指标采用日常生活活动能力量表(Barthel 指数),在溶栓后 30、90 d 进行评定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件,表示 2 组患者血管再通率之间的比较应用  $\chi^2$  检验。表示均数以  $\bar{x} \pm s$  2 组患者 NIHSS 评分和 Barthel 指数的比较采用  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者溶栓前一般资料比较 2 组患者的年龄、性别、危险因素、发病至开始溶栓时间相比无明显差异( $P > 0.05$ ),60 例患者溶栓治疗 3 d 内复查头部 CT 均无颅内出血,共随访 90 d,无脱落者。TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组溶栓前 NIHSS 评分为 6.28 分,平均  $(19.2 \pm 4.2)$  分;rt-PA (0.9 mg/kg)对照组溶栓前 NIHSS 评分为 8.27 分,平均  $(18.9 \pm 4.6)$  分;2 组患者溶栓前的神经功能缺损程度相比无明显差异( $P > 0.05$ )。

2.2 2 组患者的血管再通率比较 rt-PA (0.9 mg/kg)对照组完全再通 4 例、部分再通 5 例,血管再通率 30.0%(9/30)。TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组完全再通 9 例、部分再通 12 例,血管再通率 70%(21/30),TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组血管再通率显著高于对照组( $\chi^2 = 5.57, P < 0.05$ )。TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组再通开始时间为  $(31.3 \pm 11)$  min。

2.3 2 组患者溶栓后不同时间 NIHSS 评分比较 2 组患者溶栓后 2 h、30、90 d NIHSS 评分比较有显著差异( $P < 0.05$ 或  $P < 0.01$ )(表 1)。2 组患者溶栓后 30、90 d Barthel 指数比较有明显差异( $P < 0.05$ )(表 2)。

表 1 2 组患者溶栓后不同时间 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	NIHSS 评分			
	溶栓前	溶栓后 2 h	溶栓后 30 d	溶栓后 90 d
rt-PA(0.9 mg/kg)对照组	18.9±4.6	14.3±5.7	11.8±3.6	10.2±4.6
TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组	19.2±4.2	10.2±4.1*	7.6±5.6▲	7.2±4.3▲

注:与 rt-PA(0.9 mg/kg)对照组比较,\*  $P < 0.05$ ,▲  $P < 0.01$

表 2 2 组患者溶栓后不同时间 Barthel 指数比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	Barthel 指标	
	溶栓后 30 d	溶栓后 90 d
rt-PA(0.9 mg/kg)对照组	52.1±15.7	65.4±12.7
TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组	89.2±14.2*	87.6±17.6*

注:与 rt-PA(0.9 mg/kg)对照组比较,\*  $P < 0.05$

3 讨 论

1982 年挪威学者 Rune Aaslid 将能检测到颅内动脉血流速度的经颅多普勒超声仪器应用于临床,其无创、迅速、可靠且可床旁操作的特点得到越来越多的肯定,有经验的 TCD 操作人员可在数分钟内完成大脑中动脉的血流检测。经颅多普勒超声仪的超声能量的透颅率为 10%~30%,输出能量低于 750 mW 的诊断用 TCD 对人体是安全的,这个能量限值得到了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准<sup>[5]</sup>。本研究中 TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组溶栓治疗 3d 内复查头部 CT 均无颅内出血,说明 TCD 辅助小剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗是安全的,2 MHz 输出能量低于 750 mW 的诊断用 TCD 能将超声能量传到颅内血管<sup>[6]</sup>。本研究也发现即使残留血流信号为分级最低时,TCD 也能够探测这些信号,表明超声能量被传递到血栓部位。本研究中 2 组患者溶栓前的 NIHSS 评分分别为  $(18.9 \pm 4.6)$  和  $(19.2 \pm 4.2)$  分,2 组间神经功能缺损严重程度统计学分析无显著性差异。经过溶栓治疗后 rt-PA (0.9 mg/kg)对照组的血管再通率为 30.0%,TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组的血管再通率为 70%,两组相比统计学有显著性差异,表明有 TCD 持续监护辅助溶栓的情况下 rt-PA 的溶栓效果更好,且可以减少溶栓药物用量。rt-PA 静脉溶栓速度取决于药物的浓度及血栓与药物的接触面积。许多体内、体外的实验证实了超声波可增强溶栓药物的溶栓作用,提高血管的再通率<sup>[7]</sup>。关于超声波助溶的机制 Francis 研究小组认为血液中存在固有的微气泡,在超声能量作用下发生周期性膨胀和萎缩,在膨胀达到极限时崩溃,产生强大的剪切力破坏血栓表面,使表面发生空泡和撕裂样改变,可使更多的血栓表面暴露在残余血流中,从而加速血栓溶解<sup>[8]</sup>。

脑卒中后闭塞动脉再通的速度与早期症状改善和长期临床预后密切相关,脑梗死发生后应尽早

(下转第 61 页)

(上接第 51 页)

改善和恢复缺血组织的有效供血以减轻神经元损伤,促进患者受损的神经功能的恢复。TCD 可监测血管再通过程,确定血管开始再通的时间<sup>[9]</sup>。

本研究发现 TCD 辅助溶栓组闭塞血管再通开始时间为 $(31.3 \pm 11)$  min。TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组患者溶栓后 2 h、30、90 d 的 NIHSS 评分明显低于 rt-PA (0.9 mg/kg)对照组,溶栓后 Barthel 指数明显高于 rt-PA (0.9 mg/kg)对照组,这说明 TCD 辅助小剂量 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓组患者的神经功能缺损恢复程度及残疾水平要好于 rt-PA (0.9 mg/kg)对照组。其临床预后较好可能与超声波增强了 rt-PA 的溶栓效能,促使血管提前再通有关。TCD 辅助溶栓药物溶栓治疗脑梗死是近年来国外神经内科的研究热点,国外的一些临床研究已初步表明 TCD 可提高溶栓药物的溶栓效能,促进血栓溶解,改善患者的临床预后,具有广阔的应用前景。本研究初步证明 TCD 有助于增强 rt-PA 的溶栓作用,在临床上可以减少 rt-PA 静脉用量,但尚需进一步扩大样本量,进行多中心、双盲、对照研究,为临床上应用经颅多普勒超声辅助 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死提供进一步依据。

## 参 考 文 献

[1] 杜万良. 2007 年成人缺血性卒中早期治疗指南[J]. 中国卒中

杂志,2007,2(7):614-621.

- [2] Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. High rate of complete Recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored by 2-MHz transcranial Doppler monitoring[J]. Stroke, 2000, 31(3): 610-614.
- [3] Alexandrova AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2004, 351(21): 2170-2178.
- [4] Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. Stroke, 2001, 32(1): 89-93.
- [5] Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of low velocity in basal cerebral arteries[J]. J Neurosurg, 1982, 57(3): 769-774.
- [6] Moehring MA, Voie AH, Spencer MP, et al. Investigation of transcranial Doppler (TCD) power output for potentiation of tissue plasminogen activator (tPA) therapy in stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10(Suppl. 1): 9.
- [7] Spenos KM. Acceleration of thrombolysis with ultrasound through the cranium in a flow model[J]. Ultrasound Med Biol, 2000, 26(2): 889-895.
- [8] Francis CW, Blinc A, Lee S, et al. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots[J]. Ultrasound Med Biol, 1995, 21(3): 419-424.
- [9] Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, et al. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement[J]. Circulation, 2001, 103(24): 2897-2902.

(2016-05-06 收稿)