

# rt-PA 溶栓时机对急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者的溶栓效果及安全性的影响

于红梅 史晴晴 陈颖 张洁

**【摘要】 目的** 探讨 rt-PA 溶栓时机对急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者的溶栓效果及安全性的影响。**方法** 选取本院 2015 年 4 月 - 2017 年 8 月收治急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者共 124 例,其中发病后 3~4.5 h 行 rt-PA 溶栓共 64 例设为对照组,发病后 3 h 内行 rt-PA 溶栓共 60 例设为观察组;比较 2 组患者溶栓有效率、治疗前后 NIHSS 评分、随访 mRS 评分及严重出血事件发生率。**结果** 观察组患者溶栓有效率显著高于对照组( $P<0.05$ );2 组患者治疗后 1 和 7d NIHSS 评分均显著低于治疗前( $P<0.05$ );观察组患者治疗后 1 d NIHSS 评分显著低于对照组( $P<0.05$ );2 组患者治疗后 7d NIHSS 评分比较差异无显著性( $P>0.05$ );2 组患者随访 mRS 评分分级情况比较差异无显著性( $P>0.05$ );2 组患者出血性脑梗死和脑部症状性出血发生率比较差异无显著性( $P>0.05$ );观察组患者治疗后脑实质出血发生率显著低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者在发病后 3 h 内行 rt-PA 溶栓在可提高溶栓效果和促进受损神经功能恢复方面较发病后 3~4.5 h 溶栓具有明显优势,但在远期疗效和严重出血事件发生风险方面两者接近。

**【关键词】** rt-PA 急性缺血性脑卒中 心房颤动 溶栓时机

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)05-0521-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.05.007

**The influence of thrombolytic timing of rt-PA on thrombolytic effect and safety of patients with acute ischemic stroke combined with atrial fibrillation** Yu Hongmei, Shi Qingqing, Chen Ying, et al. Department of Neurology, Hebei Province Langfang City Fourth People's Hospital, Langfang Hebei 065700

**【Abstract】 Objective** To investigate the influence of thrombolytic timing of rt-PA on thrombolytic effect and safety of patients with acute ischemic stroke combined with atrial fibrillation. **Methods** 124 patients with acute cerebral infarction combined with atrial fibrillation were chosen in the period from April 2015 to August 2017 in our hospital and divided into both group according to treatment timing, control group (64 patients) were treated with rt-PA for 3~4.5 h after morbidity and observation group (60 patients) were treated with rt-PA for  $<3$  h after morbidity, and the thrombolysis effective rate after operation, NIHSS scores before and after treatment, mRS scores with follow-up and serious bleeding events incidence of both groups were compared. **Results** The thrombolysis effective rate of observation group after thrombolytic treatment was significantly higher than that of control group ( $P<0.05$ ). The NIHSS scores in 1 d and 7 d after treatment of both groups were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ). The NIHSS scores of observation group in 1 d after treatment were significantly lower than those of control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the NIHSS scores in 7 d after treatment between 2 groups ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the mRS scores with follow-up between 2 groups ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of hemorrhagic infarction and symptomatic intracerebral hemorrhage between 2 groups ( $P>0.05$ ). The incidence of cerebral parenchyma hemorrhage of observation group was significantly lower than that of control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Compared with rt-PA for 3~4.5 h, rt-PA for  $<3$  h after morbidity in the treatment of patients with acute cerebral infarction combined with atrial fibrillation possessed the advantages including higher the thrombolytic effects and promoted the damaged nerve function recovery and had the same in the clinical effects for long term and the bleeding events risk.

**【Key words】** rt-PA Acute cerebral infarction Atrial fibrillation Treatment timing

欧美诊疗指南已将 rt-PA 静脉溶栓作为符合指征急性缺血性脑卒中患者一线治疗方案,同时溶栓时间窗与总体溶栓效果及预后方面相关性亦获得广泛认可<sup>[1]</sup>。大量临床报道显示,心房纤颤是缺血性脑卒中的高危诱发因素<sup>[2]</sup>,而对于急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者是否适合采用静脉溶栓以往存在较大争议;部分学者认为心房颤动后栓子体积增加导致其对于 rt-PA 药物反应性下降,远期颅内出血发生率过高<sup>[3]</sup>。最新多中心回顾性临床研究证实,rt-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中伴心房颤动可获得与未伴心房颤动者相近或更佳临床获益,这可能与栓子纤维蛋白比例更高有关<sup>[4]</sup>;但对于溶栓时机选择仍无明确定论,国内缺乏相关临床证据进行用药指导。本研究目的在于探讨 rt-PA 溶栓时机对急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者的溶栓效果及安全性的影响,为此类患者最佳溶栓时机确定提供更多循证医学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取本院 2015 年 4 月 - 2017 年 8 月收治急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者共 124 例,其中发病后 3~4.5 h 行 rt-PA 溶栓共 64 例设为对照组,发病后 3 h 内行 rt-PA 溶栓共 60 例设为观察组;对照组中男 34 例,女 30 例,年龄 45~80 岁,平均年龄(71.52±5.77)岁,发病至溶栓时间 2~4.5 h,发病至溶栓平均时间为(2.19±0.47)h,平均收缩压为(151.08±27.86)mmHg,平均舒张压为(91.85±15.40)mmHg,平均血小板(186.96±33.93)×10<sup>9</sup>/L,平均 INR 为(1.12±0.20),依据疾病危险因素类型划分,合并高血压病 39 例,合并高脂血症 25 例,合并 2 型糖尿病 13 例,合并吸烟史 17 例,合并冠心病 10 例;观察组中男 31 例,女 29 例,年龄 44~81 岁,平均年龄(71.40±5.72)岁,发病至溶栓时间 2~4.5 h,发病至溶栓平均时间为(2.23±0.50)h,平均收缩压为(151.67±27.81)mmHg,平均舒张压为(91.70±15.35)mmHg,平均血小板(186.60±33.87)×10<sup>9</sup>/L,平均 INR 为(1.10±0.19),依据疾病危险因素类型划分,合并高血压病 37 例,合并高脂血症 26 例,合并 2 型糖尿病 11 例,合并吸烟史 19 例,合并冠心病 12 例;2 组患者一般资料比较差异无显著性( $P>0.05$ )。

### 1.1.1 纳入标准

①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》诊断标准<sup>[5]</sup>;②心电图提示心房颤动;③首次脑卒中发病;④发病至溶栓时间≤4.5 h;⑤方案经本院伦理委员会批准,且患者家属知情同意。

### 1.1.2 排除标准

①既往颅内出血、颅脑外伤及心脑血管事件病史;②近 6 个月内消化道或泌尿道出血、大手术及动脉穿刺史;③INR>1.5;④近 48 h 内行抗凝干预;⑤恶性肿瘤;⑥重要脏器功能障碍;⑦过敏体质;⑧临床资料不全。

### 1.2 治疗

全部患者均行控制脑水肿、营养神经、纠正内环境紊乱、降血脂、血糖及血压等对症干预;同时给予 rt-PA 静脉溶栓,用药剂量为 0.9 mg/kg 且总剂量应在 90 mg 以下;给药 1 min 内注入总剂量 10%,其余则在 60 min 内静滴完毕;如溶栓术后 1 d 内未观察到出血事件发生则 1 d 后给予阿司匹林+氯吡格雷抗血小板聚集治疗。

### 1.3 观察指标<sup>[5]</sup>

①溶栓有效判定标准为术后 NIHSS 评分达 1 分及以下或下降超过 4 分,观察时间点为术后 1 和 7 d;②神经功能损伤严重程度评价采用 NIHSS 量表,观察时间点为治疗前、治疗后 1 和 7 d;③远期预后评价采用 mRS 量表,观察时间点为治疗后 3 个月;④严重出血事件包括出血性脑梗死、脑实质出血及脑膜症状性出血。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以百分比(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者术后溶栓有效率比较

观察组患者术后溶栓有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ )(表 1)。

表 1 2 组患者术后溶栓有效率比较[n(%)]

组别	例数	溶栓有效率	
		术后 1 d	术后 7 d
对照组	64	20(31.25)	24(37.50)
观察组	60	33(55.00)*	38(63.33)*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

2.2 2 组患者治疗前后 NIHSS 评分比较

2 组患者治疗后 1 和 7 d NIHSS 评分均显著低于治疗前( $P<0.05$ );观察组患者治疗后 1 d NIHSS 评分显著低于对照组( $P<0.05$ );2 组患者治疗后 7 d NIHSS 评分比较差异无显著性( $P>0.05$ ) (表 2)。

表 2 2 组患者治疗前后 NIHSS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	例数	NIHSS 评分		
		治疗前	治疗后 1 d	治疗后 7 d
对照组	64	14.34 $\pm$ 2.90	12.68 $\pm$ 2.53 $\Delta$	10.32 $\pm$ 1.80 $\Delta$
观察组	60	14.19 $\pm$ 2.85	11.20 $\pm$ 2.07* $\Delta$	9.85 $\pm$ 1.67 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与同组治疗前比较, $\Delta P<0.05$

2.3 2 组患者随访 mRS 评分分级情况比较

2 组患者随访 mRS 评分分级情况比较差异无显著性( $P>0.05$ ) (表 3)。

表 3 2 组患者随访 mRS 评分分级情况比较[n(%)]

组别	例数	mRS 评分分级		
		0~2 分	3~5 分	6 分
对照组	64	31(48.44)	18(28.13)	15(23.44)
观察组	60	27(45.00)	15(25.00)	18(30.00)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

2.4 2 组患者严重出血事件发生率比较

2 组患者出血性脑梗死和脑部症状性出血发生率比较差异无显著性( $P>0.05$ );观察组患者治疗后脑实质出血发生率显著低于对照组( $P<0.05$ ) (表 4)。

表 4 2 组患者严重出血事件发生率比较

组别	例数	出血性脑梗死	脑实质出血	脑部症状性出血
对照组	64	12(18.75)	14(21.88)	7(10.77)
观察组	60	10(16.67)	4(6.67)*	5(8.33)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

3 讨 论

早期国外临床研究显示,急性缺血性脑卒中中行 rt-PA 静脉溶栓在发病后 3 h 内疗效和安全性最佳,而 ECASSIII 研究将此时间窗延长至 4.5 h<sup>[6]</sup>。而一项针对不同发病时间后行 rt-PA 静脉溶栓比较研究提示,发病后 3~4.5 h 和 3 h 内接受溶栓患者具有相近预后良好和死亡风险方面较为接近,但对于 3~4.5 h 这一时间组患者出现症状性脑出血几率显著上升<sup>[7]</sup>;同时后续进一步扩大使用时间范围研究因过高发症状性颅内出血发生率多以失败而告终<sup>[8]</sup>。

英国学者研究显示,行静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者的远期预后逊于未伴心房颤动者,而相关亚组分析进一步证实心房颤动是造成静脉溶栓后预后欠佳的关键影响因素<sup>[9]</sup>。但亦有相反研究结论<sup>[10]</sup>,即行静脉溶栓患者神经功能损伤改善效果不受是否合并心房颤动影响;本研究认为对照组人群、基线资料及发病至溶栓时间差异可能是造成这一不同的重要原因。相较于单纯急性缺血性脑卒中,合并心房颤动患者发病更为急骤,大脑中动脉栓塞发生率增加 20%~30%,大面积脑梗死率和病死率亦随之升高;多项回归性分析均证实,大面积脑梗死与远期严重出血事件发生密切相关<sup>[11]</sup>。目前国内外医学界对于急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者 rt-PA 静脉溶栓时机选择对于总体疗效及安全性影响仍缺乏更充分循证医学依据加以确证。

本研究结果显示,观察组患者溶栓有效率显著高于对照组( $P<0.05$ );观察组患者治疗后 1 d NIHSS 评分显著低于对照组( $P<0.05$ ),表明 rt-PA 静脉溶栓在急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者发病 3 h 内应用有助于提高总体溶栓效果和早期保护受损神经功能;已有研究显示,rt-PA 能够快速有效溶解已形成栓子,缩短血管再通时间,其中伴心房颤动者静脉溶栓后 6 h 内血管再通率可达 60%~75%,较对照组提高 15%~20%<sup>[12]</sup>;对照组患者行静脉溶栓后亦可见 NIHSS 评分显著下降,则验证发病后 3~4.5 h 行 rt-PA 静脉溶栓治疗的科学性。本研究结果显示,2 组患者治疗后 7 d NIHSS 评分比较差异无显著性( $P>0.05$ ),本研究认为脑实质出血率上升导致患者远期神经功能损伤加重是造成这一现象的关键原因。此外,2 组患者随访 mRS 评分分级情况比较差异无显著性( $P>0.05$ ),证实发病后 3~4.5 h 范围内行 rt-PA 静脉溶栓远期预后改善效果接近,如无相关禁忌症均应积极有效进行 rt-PA 静脉溶栓。

颅内出血被认为是 rt-PA 静脉溶栓过程中主要严重并发症之一,其中急性缺血性脑卒中伴心房颤动静脉溶栓后颅内出血发生率甚至可达 50%,且梗死面积越大和发病至溶栓时间越长则颅内出血发生风险越高<sup>[13-14]</sup>;本研究结果显示,观察组患者治疗后脑实质出血发生率显著低于对照组( $P<0.05$ ),提示发病后 3 h 内行 rt-PA 静脉溶栓有助于降低急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者的脑实质出血发生风险。国外实验研究报道,这一优势与距发病时间越

长则严重低灌注范围越大有关<sup>[15]</sup>;同时2组患者出血性脑梗死和脑部症状性出血发生率比较差异无显著性( $P>0.05$ ),与以往国内外报道结果相一致<sup>[16]</sup>。

综上所述,急性缺血性脑卒中伴心房颤动患者在发病后3 h内行rt-PA溶栓在可提高溶栓效果和促进受损神经功能恢复方面较发病后3~4.5 h溶栓具有明显优势,但在远期疗效和严重出血事件发生风险方面两者接近。但受限于入选样本量较少、随访时间过短、非随机对照设计及缺少脑部血管影像学评估等因素,所得结论仍有待更大规模前瞻性临床研究证实。

### 参 考 文 献

- [1] Adeoye O, Knight WA, Khoury J, et al. A matched comparison of eptifibatide plus rt-PA versus rt-PA alone in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(5): e313-e315.
- [2] Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. Patients with atrial fibrillation and outcomes of cerebral infarction in those with treatment of warfarin versus no warfarin with references to CHA2DS2-VASc score, age and sex - A Swedish nationwide observational study with 48 433 patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176846.
- [3] Wen WB, Cheng, Dong, et al. Relationship between abnormal vagus nerve tension and basal ganglia cerebral infarction induced paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10(9): 921-924.
- [4] 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]. *中华医学信息导报*, 2010, 25(14): 16-19.
- [5] Zaw KTT, Sato N, Ikeda S, et al. Association of ZFHX3 gene variation with atrial fibrillation, cerebral infarction, and lung thromboembolism: An autopsy study[J]. *J Cardiol*, 2017, 70(2): 180-184.
- [6] Kim WJ, Park JM, Kang K, et al. Adherence to guidelines for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation according to CHADS2 score before and after stroke; a multicenter observational study from Korea[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(1): 34-41.
- [7] Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the Aristotle (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2869-2878.
- [8] Groot JD, Ruff CT, Murphy SA, et al. 5719 Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to stroke risk. A subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 study[J]. *Euro Heart J*, 2017, 38(suppl 1): 1027-1033.
- [9] Kamel H, Okin PM, Elkind MS, et al. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model[J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 895-900.
- [10] Kunisawa S, Kobayashi D, Lee J, et al. Factors associated with the administration of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(4): 724-731.
- [11] Yang X, Li Z, Zhao X, et al. Use of warfarin at discharge among acute ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in China[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 464-470.
- [12] Hsu JC, Maddox TM, Kennedy K, et al. Aspirin instead of oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at risk for stroke[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25): 2913-2923.
- [13] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25, B): 2889-2934.
- [14] Shirokane K, Umeoka K, Mishina M, et al. Hemothorax after the intravenous administration of tissue plasminogen activator in a patient with acute ischemic stroke and rib fractures[J]. *J Nippon Med Sch*, 2014, 81(1): 43-47.
- [15] Choi JC, Jang MU, Kang K, et al. Comparative effectiveness of standard care with IV thrombolysis versus without IV thrombolysis for mild ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(1): e001306.
- [16] Chao TF, Liu CJ, Liao JN, et al. The use of oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation patients with history of Intra-Cranial hemorrhage[J]. *Circulation*, 2016, 133(16): 1540-1547.

(2018-03-28 收稿)