

缺血性脑卒中合并 UIAs 患者行 rt-PA 溶栓治疗的出血转化风险

杜战锋 梁珂 谢军

【摘要】 目的 探讨 rt-PA 溶栓对缺血性脑卒中合并颅内未破裂动脉瘤(UIAs)患者的临床治疗安全性。**方法** 将2015年6月-2018年5月收治行 rt-PA 溶栓治疗的84例缺血性脑卒中患者作为观察对象,溶栓前常规CT平扫以排除脑出血,溶栓后行DSA、CTA、MRI等颅脑检查,了解患者是否合并UIAs,并将患者分为未合并UIAs(对照组)与合并UIAs(观察组),并分析UIAs对溶栓的预后、不良事件的影响。**结果** 观察组患者中38例瘤体直径2.0~6.0 mm,1例直径8.5 mm,平均直径 (4.2 ± 1.18) mm。2组溶栓后LDL、同型半胱氨酸表达水平比较有显著差异($P < 0.05$);观察组溶栓后出血转化发生率11.11%(5/45),溶栓7 d后NIHSS评分 (5.1 ± 3.82) 分,与对照组溶栓后出血转化发生率7.69%(3/39)及溶栓7 d后NIHSS评分 (4.7 ± 2.36) 比较无明显差异($P > 0.05$)。对照组临床有效率、预后良好率分别是42.22%(19/45)、82.22%(37/45),与观察组38.46%(15/39)、79.49%(31/39)比较无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 缺血性脑卒中患者合并直径 ≤ 6.0 mm的颅内未破裂动脉瘤,行rt-PA溶栓治疗不会增加溶栓后出血转化风险,是比较安全的治疗方案。

【关键词】 缺血性脑卒中 颅内动脉瘤 溶栓治疗 安全性

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)05-0522-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.05.004

The risk of bleeding conversion in patients with ischemic brain stroke and UIAs undergoing rt-PA thrombolysis
Du Zhanfeng, Liang Ke, Xie Jun. Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Tongchuan, Tongchuan Shaanxi 727000

【Abstract】 Objective To analyze the safety of rt-PA thrombolysis in the treatment of ischemic brain stroke with intracranial unruptured aneurysms (UIAs). **Methods** 84 cases of ischemic brain stroke patients with rt-PA thrombolysis treatment in our hospital from June 2015 to May 2015 were choosed as research object, the routine CT scan was taken to rule out bleeding before thrombolysis. After thrombolysis, DSA, CTA, MRI and other brain examinations were performed to understand whether the patients were complicated with UIAs, and to analyze the impact of UIAs on the prognosis and adverse events of thrombolysis. **Results** According to the imaging examination after thrombolysis, the ischemic brain stroke patients were divided into non-aneurysm (control group) and intracranial unruptured aneurysms (observation group). Among the patients of observation group, 38 of them had a diameter of 2.0~6.0 mm, 1 had a diameter of 8.5 mm, and the average diameter was (4.2 ± 1.18) mm. T test and chi square test found that, after thrombolysis, the expression levels of LDL and homocysteine were different between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of hemorrhagic transformation after thrombolysis in the control group was 11.11% (5/45), and the NIHSS score (5.1 ± 3.82) on 7th d after thrombolysis was not significantly different from that of the control group $[7.69\% (3/39) \text{ and } (4.7 \pm 2.36)]$ ($P > 0.05$). The clinical efficiency and favorable prognosis rate of the control group were 42.22% (19/45) and 82.22% (37/45) respectively, the observation group was 38.46% (15/39) and 79.49% (31/39) respectively, and there was no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** The rt-PA thrombolysis of ischemic brain stroke patients with ≤ 6.0 mm diameter intracranial unruptured aneurysms would not increase the risk of hemorrhagic transformation after thrombolysis, it was a relatively safe treatment program.

【Key words】 Ischemic brain stroke Intracranial aneurysm Thrombolytic therapy Safety

颅内动脉瘤是脑血管中常见的疾病之一,致病

原因可能与感染、创伤、动脉硬化等有关^[1]。随着影像学技术的推广应用,脑卒中检出颅内动脉瘤的患

者越来越多^[2]。目前重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓是治疗缺血性脑卒中的主要方法,其能使血栓溶解,闭塞动脉再通,促进缺血脑组织血液灌注,改善因病伤残、死亡的现象^[3]。但也有研究指出,合并颅内动脉瘤属于脑卒中 rt-PA 溶栓治疗的禁忌证,因为其可能导致动脉瘤破裂出血,增加治疗的风险^[4]。脑卒中治疗前普遍采用常规 CT 平扫对颅内未破裂动脉瘤(UIAs)的检出率并不高,大多数患者是采用过 rt-PA 溶栓治疗后再行 DSA、CTA、MRI 等颅内血管检查才发现有 UIAs 的存在^[5]。但目前关于缺血性脑卒中合并 UIAs 患者行 rt-PA 溶栓治疗的临床研究并不多,其安全性如何,仍无法得出准确结论。本研究结合实例以及前人研究经验分析了 rt-PA 溶栓治疗缺血性脑卒中合并 UIAs 的安全性,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 6 月 - 2018 年 5 月在本院接受 rt-PA 溶栓治疗的 84 例缺血性脑卒中患者作为研究对象。(1)纳入标准:结合症状、体征及检查诊断为缺血性脑卒中,有明显神经功能受损^[6];疾病发生后 4.5 h 内行 rt-PA 溶栓;年龄 18~80 岁;在治疗后 7 d 内行颅内血管检查;患者或家属签署关于治疗研究的知情同意书。(2)排除标准:合并其他器官严重病变;颅脑部既往发生过出血、肿瘤等疾病;诊治期间血压明显升高,或有活动性出血、急性出血倾向;近期有手术、抗凝治疗史。本研究已经过本院伦理委员会批准。

溶栓后根据患者的 DSA、CTA 等颅内血管检查表现将其分为 2 组,对照组 45 例,溶栓后检查未发现颅内动脉瘤存在,其中男 21 例,女 24 例;年龄 49~64 岁,平均年龄(56.8 ± 7.62)岁;合并慢性心血管疾病 32 例;发病至溶栓时间(2.6 ± 0.82)h。观察组 39 例,溶栓后检查发现有颅内未破裂动脉瘤(UIAs),其中男 18 例,女 21 例;年龄 48~66 岁,平均年龄(57.5 ± 9.13)岁;合并慢性心血管疾病 30 例;发病至溶栓时间(2.5 ± 0.75)h。2 组患者溶栓前基本资料比较无明显差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 rt-PA 溶栓治疗

2 组患者收治时均在最佳溶栓时间窗内,起病到溶栓的 OTT 时间均在 4.5 h 以内,急诊到溶栓的

DNT 时间均在 1 h 以内;溶栓治疗前均行颅脑 CT 常规检查未见颅内出血,且血常规检测也无异常。rt-PA 溶栓治疗 0.9 mg/kg + 同等剂量生理盐水,前 5 min 静注 10% 剂量,剩余药液在 1 h 内微泵注入,治疗完毕立刻行头颅 CT 复查,确认无颅内出血后予以他汀类药物;治疗 24 h 后再次复查无颅内出血后予以常规抗凝、抗血小板聚集、活血化瘀等治疗。

1.2.2 影像学检查

溶栓治疗前所有患者均行常规 CT 平扫,溶栓治疗结束后在 CT 平扫基础上实施其他影像学检查技术,以观察是否有颅内出血或颅内未破裂动脉瘤,其中行 CTA 检查 36 例,DSA 检查 22 例,MRI 检查 26 例。(1)CT 平扫:常规行颅内 CT 检查,应用西门子公司第 2 代双源 CT 进行平扫检查;(2)CTA 检查:常规平扫基础上再行 3D-CTA 检查,造影剂注入后应用容积重现技术(VR)进行图像分析;(3)DSA 检查:应用 Shimadzu Digitex 2400(α)设备检查,注射对比剂后应用表面遮盖重建技术(SSD)进行图像分析;(4)MRI 检查:使用飞利浦 3.0T 超导型 MRI 仪器,采用自旋回波序列分别行 T_1 WI、 T_2 WI 扫描。

1.2.3 观察指标

(1)实验室指标:2 组均在溶栓次日采用全自动血液分析仪、生化仪行血常规、生化指标检测;(2)临床疗效:用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale,NIHSS)进行疗效评估,与治疗前相比溶栓后 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分,或评分为 0 分代表有效,未达到以上标准则代表无效;(3)预后效果:用改良 RANKIN 量表(mRS)分析溶栓治疗 1 个月的预后,良好预后指 mRS 评分为 0~2 分,不良预后指评分 > 2 分(包括死亡);(4)安全性:观察患者是否出现蛛网膜下腔出血(SHA)、症状性与非症状性颅内出血(sICH 与 N-sICH)等溶栓后出血转化。并根据欧洲合作组急性脑卒中研究(ESASS II)有关定义对出血程度进行分类,包括 HI1 类(点状小出血,无占位效应)、HI2 类(融合点状出血,无占位效应)、PH1 类(出血占梗死面积比 $\leq 30\%$,发生轻度占位)和 PH2 类(出血占比 $> 30\%$,轻度或明显占位)。

1.2.4 统计学处理

使用 SPSS19.0 软件;以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示正态分布的计量数据,行 t 检验;以构成比(%)描述计数数据,行卡方检验;以 $P < 0.05$ 为差异显著。

表 1 2 组实验室指标分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	同型半胱氨酸 (mmol/L)
对照组	45	6.5 \pm 1.73	6.3 \pm 1.94	4.2 \pm 1.05	2.8 \pm 0.97	204.8 \pm 46.50	20.1 \pm 10.74
观察组	39	6.8 \pm 1.80	6.4 \pm 2.17	4.1 \pm 0.96	2.3 \pm 0.64*	201.5 \pm 53.20	12.8 \pm 6.45*

注:对照组比较,* $P<0.05$

2 结 果

2.1 2 组实验室指标分析

rt-PA 溶栓治疗后根据患者是否检出颅内未破裂动脉瘤进行分组,溶栓次日的实验室指标组间比较显示,观察组(存在颅内未破裂动脉瘤者)的 LDL、同型半胱氨酸水平与对照组(未发现颅内动脉瘤)比较差异显著($P<0.05$),其他指标比较无明显差异($P>0.05$)(表 1)。

2.2 观察组颅内未破裂动脉瘤检出情况

观察组 39 例患者在溶栓治疗后 7 d 内检查出颅内未破裂动脉瘤。瘤体位置见表 2,其中有 9 例患者动脉瘤分别位于颅内 2 处,其余患者均为 1 处(共 48 处)。未破裂动脉瘤形状主要呈梭形、舟形、囊状和不规则等。动脉瘤直径 2.0~8.0 mm,平均直径(4.2 \pm 1.18)mm,其中直径 2.0~6.0 mm 者 38 例,仅有 1 例直径为 8.5 mm。该组患者溶栓前 NIHSS 评分(9.8 \pm 6.24)分,溶栓后比较 NIHSS 评分(4.7 \pm 2.36)分有显著下降($t = 4.774, P = 0.001$)。

表 2 观察组颅内未破裂动脉瘤检出情况($n = 39$)

瘤体位置	例数	所占比例(%)
交通动脉	9	23.08
大脑前/中动脉	16	41.03
颈内动脉中段/前床突/虹吸部	11	28.21
基底动脉	7	17.95
椎动脉	5	12.82

2.3 2 组溶栓后出血及 NIHSS 评分比较

2 组行 rt-PA 溶栓治疗后出血转化率比较无明显差异($P>0.05$)。溶栓后 7d 内观察组 NIHSS 评分较对照组低,但无显著差异($P>0.05$)(表 3)。

表 3 2 组溶栓后出血及 NIHSS 评分

组别	例数	SHA [n(%)]	sICH [n(%)]	N-sICH [n(%)]	NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$,分)
对照组	45	1(2.22)	1(2.22)	3(6.67)	5.1 \pm 3.82
观察组	39	0(0.01)	2(5.13)	1(2.56)	4.7 \pm 2.36

2.4 2 组临床疗效及预后情况分析

2 组 rt-PA 溶栓治疗的有效率无显著差异($P>0.05$)。在对照组溶栓后 5 例出血患者中有 3 例出血程度较轻,予以内科对症支持治疗,另 2 例已形成颅内血肿,且出血程度为 PH1 与 PH2 级,均行去骨瓣血肿清除术。观察组有 3 例溶栓后出血,1 例程度较轻行内科治疗,1 例行去骨瓣血肿清除术,1 例为 8.5 mm 动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血,行动脉栓塞术。2 组 1 月后预后比较预后良好率和有效率无显著差异($P>0.05$)(表 4)。

表 4 2 组临床疗效及预后指标比较

组别	例数	有效[n(%)]	预后良好[n(%)]
对照组	45	19(42.22)	37(82.22)
观察组	39	15(38.46)	31(79.49)

3 讨 论

脑卒中患者行 rt-PA 溶栓治疗后由于侧支循环建立、闭塞血管再通以及受到再灌注损伤等影响,较容易发生颅内出血的情况^[7]。但通过长期实践认为,脑卒中发病后越早溶栓,出血率越小,且大多数脑卒中溶栓后出血为脑微出血,及时予以对症支持治疗,将不会增加风险事件^[8-9]。当然,也有临床资料认为若脑卒中患者合并 UIAs,不应采用 rt-PA 溶栓治疗,溶栓后很可能造成瘤体破裂,使出血转化率升高,不利于患者预后,因此临床一度将合并 UIAs 作为溶栓治疗的禁忌证^[10]。但在临床实践中发现,受到急救时间、检查条件等客观因素的限制,很多合并 UIAs 的脑卒中患者接受了溶栓治疗,而这类患者是否也能同未合并 UIAs 患者一样获得较好预后,这是临床目前所关注的话题。本研究将近年来收治的 84 例脑卒中患者作为研究对象,对 rt-PA 溶栓治疗脑卒中合并 UIAs 的疗效及安全性进行了分析。

经溶栓后颅脑影像学复查发现,纳入患者中有 39 例存在 UIAs(观察组),另 45 例无 UIAs(对照组)。39 例脑卒中合并 UIAs 患者,经溶栓治疗后检查见颅内动脉瘤直径主要在 2.0~6.0 mm 之间,

仅 1 例直径为 8.5 mm。在血生化指标比较中观察组的 LDL 与同型半胱氨酸表达水平比对照组低。相关的研究认为 LDL、同型半胱氨酸是评价脑卒中疗效的重要指标^[11], 本研究中脑卒中合并 UIAs 组溶栓治疗后的指标改善更佳, 当然这可能与患者自身指标差异有关, 后期还需深入分析原因。

2 组均有溶栓后出血转化发生, 对照组与观察组分别为 5 例与 3 例, 组间相比无明显差异。这进一步提示合并 UIAs 的脑卒中患者行溶栓治疗并不会额外增加风险。2 组出血均经积极对症治疗, 溶栓 1 个月后观察组患者的总体预后和疗效与对照组比较并无明显差异。这一结果与其他相关文献^[12-13]的研究结果也比较符合, 提示合并 UIAs 也能获得较好预后。值得注意的是, 有研究认为颅内未破裂动脉瘤直径 < 7.0 mm, 行溶栓治疗是比较安全的^[14]。本研究收集到的资料显示有 38 例患者瘤体直径为 2.0~6.0 mm, 仅 1 例瘤体直径为 8.5 mm 的患者, 该例患者溶栓治疗后发生 H2 级蛛网膜下腔出血, 最终行手术治疗, 提示瘤体越小溶栓治疗的安全性越高。由于本院收治的动脉瘤直径 > 6 mm 者仅是个例, 样本量少难以进行统计研究, 因此在这方面的安全性研究还需进一步通过积累临床病例来加以验证。

本研究鉴于样本量少、随访、医疗条件等因素限制, 只分析了 2 组患者 rt-PA 溶栓治疗后 1 个月的预后情况, 结果显示 2 组良好预后者比例均在 75% 以上, 且组间无显著差异。有研究对 rt-PA 溶栓治疗的远期预后 (≥ 3 个月) 进行了分析, 也发现合并 UIAs 患者的预后效果与未合并患者相当^[15]。可见脑卒中合并 UIAs 并不会引起明显的远期预后不良, 且 rt-PA 溶栓是比较安全的治疗方案。本研究还存在一些缺陷如急性期脑卒中合并 UIAs 患者在行 rt-PA 溶栓治疗时还采取了抗凝、抗血小板聚集、降脂等常规治疗, 而这些治疗是否也会一定程度增加动脉瘤破裂风险, 后期尚需进一步探讨。同时, 本研究还缺乏脑卒中合并 UIAs 采用不同的治疗方式对增加动脉瘤破裂风险的对照研究。此外, UIAs 的存在是否会增加患者长期二级预防中缺血性、出血性脑卒中等不良事件的发生率, 这一点也是本研究未涉及的。后期还需进行多角度、多途径、多因素的研究, 以便能进一步明确脑卒中合并 UIAs 的相关高危因素及其与 rt-PA 溶栓治疗效果的相关性, 以提高脑卒中治疗的安全性及预后, 降低医疗不良事

件的发生率。

综上所述, 瘤体直径 ≤ 6.0 mm 的脑卒中合并 UIAs 患者采用 rt-PA 溶栓治疗, 溶栓后出血转化风险并无明显增加, 患者临床疗效与近期预后较佳。

参 考 文 献

- [1] 虞德明, 白亚强, 刘文晶. 血管内介入在颅内动脉瘤治疗的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2016, 45(18): 2552-2554.
- [2] 邹文辉. CT 与 MR 血管造影诊断颅内动脉瘤的价值比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(12): 1348-1350.
- [3] Singh K, Mowla A, Mehla S, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with preexisting intracranial neoplasms: a case series[J]. International Journal of Stroke, 2015, 10(3): E29-E30.
- [4] 陈胡萍, 曾宪容, 高椿, 等. 无症状颅内动脉瘤的急性脑梗死患者静脉溶栓治疗安全性的系统评价[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(9): 643-647.
- [5] 耿玉荣, 柳英杰, 张云霞, 等. 伴未破裂颅内动脉瘤的急性脑梗死患者静脉溶栓治疗安全性评价[J]. 中国全科医学, 2017, 20(1): 56-61.
- [6] 夏鹏飞, 王伟, 高旭婷, 等. 颅内未破裂动脉瘤介入术后脑缺血性损伤的危险因素分析[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 2(2): 1-4.
- [7] Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(6): 675-683.
- [8] 李雨晴, 张佩兰. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗觉醒型卒中患者的安全性和有效性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(22): 3765-3768.
- [9] 姚麟, 连晓鹏, 秦冰. 急性缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓标准化诊疗流程实施效果分析[J]. 新医学, 2015, 46(10): 702-705.
- [10] Tsivgoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(6): 845-864.
- [11] 陆云南, 华烨, 冯志强, 等. 依达拉奉联合他汀类药物对缺血性脑卒中患者血清同型半胱氨酸, C 反应蛋白, 血脂水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(19): 27-30.
- [12] 黄如月, 罗敏, 黄双双, 等. 合并颅内动脉瘤的急性脑梗死静脉溶栓治疗四例报道及文献复习[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(2): 183-185.
- [13] 张玉显, 张佩兰. 合并脑微出血急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的风险评估及安全性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 4(4): 152-154.
- [14] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 129(3): 399-410.
- [15] 张文波. rt-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的血压变化及对预后的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(6): 358-361.

(2019-02-11 收稿)