

# 阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中在基层医院的推广

吴晓 徐冬娟 李鸿飞 赵凡 陈丽萍 王贤英

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是最常见的卒中类型,约占全部脑卒中的69.6%~70.8%<sup>[1]</sup>。溶栓疗法是当今治疗急性脑梗死最有前途方法之一,可迅速恢复梗死区的血流,改善患者的神经功能<sup>[2]</sup>。阿替普酶是临床上常用的一种组织型纤溶酶原激活剂,临床研究证实rt-PA静脉溶栓治疗是缺血性脑卒中急性期最直接最有效的治疗方法<sup>[3]</sup>。在我国基层医院,rt-PA静脉溶栓经验相对匮乏,为此本研究回顾性分析了3所基层医院静脉溶栓治疗AIS的溶栓情况,以探讨其在基层医院使用的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月至2018年12月东阳市横店医院、东阳市横店集团医院、东阳市巍山医院3所基层医院诊断为AIS的患者,按启用rt-PA技术推广应用的日期2017年1月将患者分为对照组和实验组。rt-PA启用前患者纳入对照组(1640例),其中溶栓84例,男性50例、女性34例;年龄45~78岁,平均年龄(63.15±11.26)岁;发病至就诊时间(2.41±0.45)h。rt-PA启用后患者为实验组(3425例),其中溶栓251例,男性149例、女性102例;年龄42~84岁,平均年龄(62.68±13.47)岁;发病至就诊时间(2.43±0.42)h。两组患者的年龄、性别、发病至就诊时间等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

1.2 纳入排除标准 纳入标准为:①诊断符合全国第四届脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》[4];②年龄≥18岁;③发病4.5 h以内;

脑功能损害的体征持续存在超过1 h,且比较严重;④颅脑CT已排除颅内出血,且无早期大面积脑梗死影像学改变;⑤患者或家属已签署知情同意书。排除标准为:①既往有颅内出血包括可疑蛛网膜下腔出血;近3个月有头颅外伤史;近3周内有胃肠或泌尿系统出血;近2周内进行过大的外科手术;近1周内有不压迫止血部位的动脉穿刺;②近3个月内有脑梗死或心肌梗死史,但陈旧小腔隙未遗留神经功能体征者除外;③严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病;④体检发现有活动性出血或外伤(如骨折)的证据;⑤已口服抗凝药,且国际标准化比值>1.5,48 h内接受过肝素治疗(活化部分凝血活酶时间超出正常范围);⑥血小板计数<100×10<sup>9</sup>/L,血糖<2.7 mmol/L(50 mg/dl);⑦降压治疗后收缩压>180 mmHg,或舒张压>100 mmHg;⑧妊娠。

1.3 方法 对照组采用常规溶栓治疗,给予血小板抑制剂和自由基清除剂等,口服肠溶阿司匹林,首次300 mg,以后每天100 mg。观察组采用rt-PA静脉溶栓技术。rt-PA静脉溶栓技术推广应用:①做好按适宜技术推广要求配备人员、药品等前期工作;②成立专门的适宜技术项目推广小组,项目负责人统筹和计划项目的技术培训,推广小组成员负责技术推广与实施;③组织相关医护人员共同学习《中国急性缺血性脑卒中指南2014》、《2013年AHA/ASA急性缺血性卒中早期管理指南》;④对各量表评分和急性缺血性卒中rt-PA静脉溶栓临床路径等静脉溶栓相关知识进行统一培训;⑤东阳市人民医院派3名专业骨干分别定期负责其他3所医院的实地指导,该3所医院各推荐并固定一人负责;⑥跟踪和汇总rt-PA静脉溶栓治疗病例以及讨论存在的问题并统一溶栓流程;⑦持续收集病例和对治疗病例进行随访。rt-PA静脉溶栓技术:给予0.9 mg/kg(最大

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.004.020

基金项目:浙江省卫生厅科技计划项目(20162HB036)

作者单位:322100 浙江东阳,东阳市人民医院药剂科

通讯作者:徐冬娟,Email:zjdywx55@sina.com

剂量为 90 mg)的 rt-PA(由德国勃林格殷格翰公司生产),先于 1 min 内静脉推注 10%,余量在 60 min 内静脉滴注。

1.4 评价指标 比较两组患者的静脉溶栓率、入院至溶栓时间(door to needle time, DNT)、以及 DNT≤60 min 的比例,并且使用美国国内卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评估两组患者溶栓前以及溶栓后 1 d、14 d、1个月时的神经系统损伤症状。该量表总分 45分,分数越低表示其神经功能越好。同时观察整个治疗过程中两组患者的不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,大样本组间均数比较采用 *U* 检验,小样本组间均数比较采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,不同溶栓时间的 NIHSS 评分比较用重复测量资料方差分析。

表2 两组 AIS 患者溶栓前后 NIHSS 评分比较/分

组别	<i>n</i>	溶栓前	溶栓后 1 d	溶栓后 14 d	溶栓后 1 个月
实验组	231	8.78 ± 5.32	6.11 ± 2.76*#	5.25 ± 2.31*	4.36 ± 1.63*
对照组	84	8.62 ± 5.11	6.86 ± 2.84*	5.39 ± 2.34*	4.54 ± 1.65*

注: \*: 与同组溶栓前比较,  $P < 0.05$ ; #: 与对照组同时点比较,  $P < 0.05$ 。

由表 2 可见,不同的溶栓方法和溶栓时间均对 AIS 患者 NIHSS 评分有影响( $F$  分别=3.73、111.94,  $P < 0.05$ )。两组患者 NIHSS 评分在进行溶栓治疗后 1 d、14 d、1个月均明显低于溶栓治疗前( $t$  分别=6.77、9.25、12.07; 2.76、5.27、6.96,  $P$  均  $< 0.05$ ),在溶栓后第 1 天时两组 NIHSS 评分比较,差异有统计学意义( $t=2.12$ ,  $P < 0.05$ ),而其他时间点两组 NIHSS 评分比较,差异均无统计学意义( $t$  分别=0.24、0.47、0.86,  $P$  均  $> 0.05$ )。

2.3 安全性评价 实验组颅内出血 11 例、牙龈出血 3 例、尿道出血 2 例、鼻出血 1 例,不良反应发生率为 7.36%。对照组发生颅内出血 4 例、牙龈出血 2 例、尿道出血 1 例,不良反应发生率为 8.33%。两组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.23$ ,  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

急性脑卒中是多种脑血管疾病的严重表现形式,具有极高的致残率和较高的致死率,是当今世界危害人类生命健康的最主要疾病之一<sup>[5]</sup>。静脉注射 rt-PA 可以使血栓中的纤维蛋白溶解,从而使被阻塞的血管再通,这种疗法称为静脉溶栓疗法<sup>[6]</sup>。

设  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者静脉溶栓率、DNT、DNT≤60 min 的比例比较见表 1

表1 两组静脉溶栓率、DNT、DNT≤60 min 的比例比较

组别	<i>n</i>	静脉溶栓率/%	DNT/min	DNT≤60 min /例(%)
实验组	3425	231(6.75)*	60.54 ± 6.76*	160(69.26)*
对照组	1640	84(5.12)	70.10 ± 14.91	38(45.24)

注: \*: 与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

由表 1 可见,实验组静脉溶栓率明显高于对照组( $\chi^2=5.01$ ,  $P < 0.05$ )。实验组 DNT 均值明显短于对照组,差异有统计学意义( $U=8.01$ ,  $P < 0.05$ ),且实验组 DNT≤60 min 的比例明显高于对照组( $\chi^2=15.23$ ,  $P < 0.05$ )。

2.2 两组患者溶栓前后 NIHSS 评分比较见表 2

rt-PA 是一种纤溶酶原激活物,通过激活患者体内纤维蛋白溶解系统把血栓溶解,对纤溶酶具有很强的亲和力,发挥特异性局部溶栓作用。它是唯一被欧美国家经多中心临床试验证实并推荐用于治疗缺血性脑卒中的溶栓药物<sup>[7]</sup>。在发病 4.5 h 内用 rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 患者是安全、有效、可行的<sup>[8]</sup>。本研究中通过技术推广,患者溶栓率从 5.12% 提高到 6.75%; DNT≤60 min 的比例由 45.24% 提高到 69.26%;推广后的采用 rt-PA 静脉溶栓治疗的患者 DNT 均值也明显短于常规溶栓治疗的患者( $P < 0.05$ );两组患者 NIHSS 评分在进行溶栓治疗后 1 d、14 d、1个月均明显低于溶栓治疗前( $P < 0.05$ ),且评分随时间的推移逐渐降低,虽然两组患者的神经系统功能均有显著改善,但是采用 rt-PA 静脉溶栓治疗的患者神经系统功能恢复时间却早于常规溶栓治疗的患者。这也从另一方面反映了缩短患者 rt-PA 溶栓治疗时间更有利于患者神经系统功能的尽快恢复。并且通过观察整个治疗过程中患者不良反应的发生情况,发现本研究中两组患者的用药安全性方面也无显著差异。

但由于 rt-PA 价格昂贵,而溶栓时间较为紧迫

往往限制了其临床应用。因此,应积极开展针对大众的科普宣传和对医生进行脑卒中规范化诊治的相关培训,定期在基层医院开展静脉溶栓讲座以及宣讲及时进行rt-PA溶栓治疗脑卒中的优势;同时对于在各基层医院就诊的有脑卒中发病倾向或高危因素的患者,医护人员应积极向患者及家属科普脑卒中的疾病危害以及目前针对脑卒中治疗手段及方式的优劣势比较。通过以上宣传推广方式,来加强全社会脑卒中应尽早救治的意识,减少脑卒中就医的时间延误,对救治脑卒中患者来说是十分重要的。一项来自澳大利亚及芬兰溶栓登记研究显示,总体上溶栓延误每减少1 min,接受溶栓的患者健康生活增加1 d<sup>[9]</sup>。因此,积极有效地做好宣传工作,防止患者因过分担心并发症的危险而耽误溶栓治疗。

综上所述,rt-PA静脉溶栓技术有利于急性缺血性脑卒中患者在第一时间得到较好的救治,愈后较好。

#### 参考文献

- 1 Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- 2 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-e110.
- 3 张重阳,王耀辉,刘宇鹏,等.溶栓模式对急性缺血性脑卒中静脉溶栓DNT的影响及效果分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(6): 755-759.
- 4 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经外科杂志*, 1996, 29(6): 379.
- 5 刘建民,王伊龙,杨弋,等.中国脑卒中防治:成就、挑战和应对[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(7): 625-631.
- 6 Deguchi I, Tanahashi N, Takao M. Clinical study of intravenous, low-dose recombinant tissue plasminogen activator for acute cerebral infarction: Comparison of treatment within 3 hours versus 3-4.5 hours[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(4): 1033-1040.
- 7 Casolla B, Bodenat M, Girot M, et al. Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of pre-admission notification[J]. *J Neurol*, 2013, 260(2): 635-639.
- 8 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329.
- 9 Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: Save a minute, save a day[J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1053-1058.

(收稿日期 2019-08-27)

(本文编辑 蔡华波)