doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.030

# 心房颤动对不同时间窗内急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的对比研究*

车锋丽 杜会山△ 魏建朝 张伟东 程 哲

（首都医科大学附属北京潞河医院神经内科 北京 101145）

**摘要 目的**:探讨与对比心房颤动对不同时间窗内急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响。**方法**:选择 2014 年 8 月到 2016 年 5 月在我院进行诊治的急性缺血性脑卒中患者 98 例,其中卒中前已诊断心房颤动定义为慢性心房颤动组(n=50),入院后诊断心房颤动者为新发心房颤动组(n=48);两组都给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗,记录两组预后情况。**结果**:两组患者的性别、年龄、时间窗、合并疾病、血糖与甘油三酯含量对比无明显差异(P>0.05)。慢性心房颤动组与新发心房颤动组的有效率分别为 94.0%和 95.8%,组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。慢性心房颤动组与新发心房颤动组治疗后的 mRS 评分分别为 6.22± 1.83 分和 6.29± 1.45 分,都明显低于治疗前的 9.24± 1.31 分和 9.19± 1.52 分(P<0.05),组间对比无明显差异(P>0.05)。慢性心房颤动组的症状性脑出血与非症状性脑出血发生率分别为 4.0%和 2.0%，都明显低于新发心房颤动组的 14.6%和 12.5%(P<0.05)。**结论**:发病 4.5h 之内静脉溶栓急性缺血性脑卒中是安全有效的,新发心房颤动不影响患者静脉溶栓后的神经功能结局,但是会增加症状性脑出血与非症状性脑出血,需要加强预防性管理。

**关键词**:心房颤动;时间窗;急性缺血性脑卒中;静脉溶栓;脑出血

**中图分类号**:R541.75;R743 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2017)21-4120-04

# A Comparative Study on the Efficacy of Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Different Time Windows*

*CHE Feng-li, DU Hui-shan△, WEI Jian-chao, ZHANG Wei-dong, CHENG Zhe*

*(Department of Neurology, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing, 101145, China)*

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke in different time windows. **Methods:** Used the prospective method, 98 acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation were treated from 2014 August to May 2016 in our hospital for diagnosis and treatment were selected that included before stroke diagnosed atrial dithering were the chronic atrial fibrillation group (n=50), and after admission diagnosis of atrial fibrillation were the new atrial fibrillation group (n=48); Two groups were given recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA)thrombolytic therapy, recorded the outcome in the two groups. **Results:** There were no significant differences in gender, age, time window, disease, blood glucose and triglyceride levels compared between the two groups (P>0.05). The efficiency in the chronic atrial fibrillation group and the new atrial fibrillation groupwere 94.0% and 95.8% that compared between the two groups were not significant difference (P>0.05). The mRS scores in the chronic atrial fibrillation group and new atrial fibrillation group after treatment were 6.22± 1.83 points and 6.29± 1.45 points, were significantly lower than the treatment of 924± 1.31 points and 9.19± 1.52 points (P<0.05) that compared between the groups were not significant difference (P>0.05). The symptomatic intracerebral hemorrhage and non symptomatic cerebral hemorrhage rates in the chronic atrial fibrillation group were 4.0% and 2.0% respectively that were significantly lower than 14.6% and 12.5% in the new atrial fibrillation group(P<0.05). **Conclusion:** Within 4.5 hours of onset intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke is safe and effective, and the new atrial fibrillation does not affect neurologic outcome after intravenous thrombolysis, but will increase the rates of symptomatic cerebral hemorrhage and non symptomatic cerebral hemorrhage that need strengthen the prevention and management.

**Key words:** Atrial fibrillation; Time window; Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Cerebral hemorrhage

**Chinese Library Classification(CLC): R541.75; R743 Document code: A**

**Article ID: 1673-6273(2017)21-4120-04**

## 前言

急性缺血性脑卒中是神经科的常见病,具有发病率、致残率、死亡率等"三高"特征[1,2]。现代研究表明急性缺血性脑卒中主要是在颅内动脉粥样硬化的基础上导致管腔狭窄、闭塞,形成血栓而造成的局部脑组织的缺血引起的神经损害,在治疗

* 基金项目:北京市科技计划基金项目(z151100003915134)

作者简介:车锋丽(1979-),女,硕士,主治医师,研究方向:神经重症,电话:18511813785

△ 通讯作者:杜会山(1962-),男,本科,主任医师,院党委副书记、科主任,研究方向:神经病学,电话:13910639016,E-mail:smashgxk@msn.com

(收稿日期:2016-10-25 接受日期:2016-11-20)

上需要恢复再灌注与促进血管的再通[3,4]。重组组织型纤维蛋白酶原激活剂(Recombinant tissue type fiber protease)是一种合成生物制剂,其利用与纤维蛋白较强的亲和力激活血栓中的纤溶酶原,将其转化为纤溶酶,使血栓溶解[5],对于全身纤溶系统影响小,特异性和安全性均较好。在溶栓的时间窗内,当前研究已经将缺血性脑卒中静脉溶栓的时间窗延长到 4.5 h,有很好的有效性与安全性[6]。心房颤动(atrial fibrillation,AF)是临床上比较常见的心律失常之一,是缺血性卒中最重要的独立危险因素之一[7,8]。有研究显示住院患者房颤的脑卒中发生率达 25.0%左右,且有明显随年龄增加趋势,且心房颤动可增加静脉溶栓后出血转化[9,10],但是心房颤动的病程对预后疗效、出血转化和神经功能结局有一定的影响差异。本研究比较了心房颤动对不同时间窗内急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2014 年 8 月到 2016 年 5 月在我院进行诊治的急性缺血性脑卒中患者 98 例,纳入标准:在发病 4.5 h 内达到医院并接受静脉溶栓治疗;年龄 18 岁以上;首次发病或既往卒中未遗留明显后遗症;卒中前有心房颤动病史或者入院后心电图、心电图或心电监护发现心房颤动者;脑 CT 排除脑出血且无大面积脑梗死早期征象;患者或家属签署知情同意书;研究得到医院伦理委员会的批准。头颅 CT 诊断为颅内出血、颅内肿瘤、动静脉畸形或蛛网膜下腔出血等疾病;近 3 月内有过头颅外伤、脑梗死或心肌梗死史;严重心功能不全、肾功能不全;凝血功能障碍者;妊娠期或者哺乳期者。

在 98 例患者中,我们把卒中前已诊断心房颤动定义为慢性心房颤动组(n=50),入院后诊断心房颤动者为新发心房颤动组(n=48),两组患者的性别、年龄、时间窗、合并疾病、血糖与甘油三酯含量对比无明显差异(P>0.05)。见表 1。

**表 1 两组的一般资料对比**

Table 1 Comparison of the general data between two groups

| Groups | n | Sex (male / female) | Age (years old) | Time window(h) | Combined disease (hypertension / diabetes / high blood fat) | Blood sugar (mmol/L) | TC(mmol/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| chronic atrial fibrillation group | 50 | 27/23 | 62.24± 3.95 | 2.48± 1.33 | 9/12/15 | 5.89± 1.04 | 1.52± 0.53 |
| new atrial fibrillation group | 48 | 25/23 | 62.98± 4.14 | 2.41± 1.24 | 11/13/12 | 5.92± 1.84 | 1.49± 0.44 |
| t/X2 | | 0.142 | 0.221 | 0.089 | 0.194 | 0.087 | 0.049 |
| P | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

### 1.2 溶栓治疗方法

两组都给予 rt-PA(商品名爱通立,规格为 50 mg/ 支的干粉制剂,德国勃林格殷格翰公司生产)治疗,标准使用剂量为 0.9 mg/kg,最大剂量 90 mg,其中 10.0%剂量在 1 min 内团注,余下 90.0%剂量持续静脉微泵 60 min。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:根据脑卒中神经功能缺损评分标准进行疗效评价。治愈:神经功能评分减少 91-100%,病残程度 0 级;显著进步:神经功能评分减少 46-90%,病残程度 l-3 级;进步:神经功能评分减少 18-45%;无效:无达到上述标准甚或恶化。治愈 + 显著进步 + 进步视为治疗有效。(2)mRS 评分:所有患者在治疗前与治疗后 14 d 采用 mRS (modified Rankin scale, 改良 Rankin 量表)对神经功能缺损情况进行评分,分数越高,神经功能缺损越严重。(3)安全性:记录两组患者在治疗后 14 d 出现的并发症情况,包括症状性脑出血与非症状性脑出血,症状性脑出血为影像学证实的颅内出血,非症状性脑出血为除外症状性出血的溶栓后颅内出血。

### 1.4 统计学分析

选择 SPSS14.00 软件进行分析,计量数据采用均值± 标准差表示,对比采用配对 t 检验或者样本 t 检验;而计数资料采用百分比表示,对比采用 $x^2$ 检验或 fisher exact 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组的临床疗效对比

慢性心房颤动组与新发心房颤动组的有效率分别为 94.0%和 95.8%,组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

**表 2 两组的临床疗效对比(n)**

Table 2 Comparison of the efficiency between two groups

| Groups | n | Cure | Significant progress | Progress | Invalid | Efficiency |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Chronic atrial fibrillation group | 50 | 30 | 11 | 6 | 3 | 94.0% |
| New atrial fibrillation group | 48 | 29 | 12 | 5 | 2 | 95.8% |
| $x^2$ | | | | | | 0.021 |
| P | | | | | | >0.05 |

### 2.2 两组治疗前后 mRS 评分变化对比

慢性心房颤动组与新发心房颤动组治疗后的 mRS 评分分

别为 6.22± 1.83 分和 6.29± 1.45 分，都明显低于治疗前的 9.24± 1.31 分和 9.19± 1.52 分(P<0.05)，但组间差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

**表 3 两组治疗前后 mRS 评分变化对比(分，均值± 标准差)**

Table 3 Comparison of the mRS scores before and after treatment between two groups(points, $\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | Before treatment | After treatment | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Chronic atrial fibrillation group | 50 | 9.24± 1.31 | 6.22± 1.83 | 4.958 | <0.05 |
| New atrial fibrillation group | 48 | 9.19± 1.52 | 6.29± 1.45 | 4.713 | <0.05 |
| t | | 0.132 | 0.189 | | |
| P | | >0.05 | >0.05 | | |

### 2.3 两组脑出血发生情况的比较

慢性心房颤动组的症状性脑出血与非症状性脑出血发生率分别为 4.0%和 2.0%，都明显低于新发心房颤动组的 14.6%和12.5%(P<0.05)。见表 4。

**表 4 两组脑出血发生情况对比【例(%)】**

Table 4 Comparison of of the incidence of cerebral hemorrhage between two groups[n(%)]

| Groups | n | Symptomatic cerebral hemorrhage | Non symptomatic cerebral hemorrhage |
|---|---|---|---|
| Chronic atrial fibrillation group | 50 | 2(4.0%) | 1(2.0%) |
| New atrial fibrillation group | 48 | 7(14.6%) | 6(12.5%) |
| $x^2$ | | 3.782 | 4.398 |
| P | | <0.05 | <0.05 |

## 3 讨论

急性缺血性脑卒中是急性脑循环障碍所致的局限或全面性脑功能缺损综合征，严重危害人民群众的生命健康和生活质量 [11]。流行病学调查显示我国急性缺血性脑卒中的患病率为 1.22%，以此估算全国 40 岁以上的人群有过千万例罹患过脑卒中[12]。缺血性脑卒中发生后，梗死区域的神经细胞发生一系列生理性及病理性变化，不过梗死周边部分的脑细胞发生可逆缺血坏死，而静脉溶栓可延缓缺血半暗带的进展[13]。rt-PA 是纤溶酶原激活物，具有特异性局部溶栓作用，能水解黏着血小板的纤维蛋白原，使局部结合在血管内皮细胞和血小板表面的纤溶酶原转变为纤溶酶，抑制和解聚血小板聚集。在治疗时间窗内，超早期给予静脉溶栓的效果很好，本次研究结果再次证实 4.5 h 内静脉溶栓是有效的[14,15]。

心房颤动是缺血性卒中的独立危险因素，约 50%的心源性栓塞、10%的缺血性卒中与心房颤动有关。而合并心房颤动的急性缺血性脑卒中患者是否能从 rt-PA 静脉溶栓中获益还不明确[16]。本研究显示慢性心房颤动组与新发心房颤动组的有效率分别为 94.0%和 95.8%，慢性心房颤动组的有效率与新发心房颤动组对比无明显差异(P>0.05)。相关研究也表明新发和慢性心房颤动并不影响脑卒中患者的神经功能结局[17]。

急性缺血性脑卒中的病理基础主要为动脉内膜深层的脂肪变性和胆固醇沉积，形成粥样斑块，引起血小板聚集，加重血管腔狭窄、闭塞。但是如果能早期恢复梗死区域的血液灌注，缺血半暗带的脑细胞就可以得救，能改善患者的预后[18]。溶栓治疗的目的是为了早期形成血管再通以期获得脑组织再灌，早期血管再通也预示着良好神经功能结局新发心房颤动是血管再通的独立影响因子，特别是随着心房颤动病程的延长，栓子的成分可发生变化，导致 rt-PA 静脉溶栓的敏感性降低[19]。本研究显示慢性心房颤动组与新发心房颤动组治疗后的 mRS 评分分别为 6.22± 1.83 分和 6.29± 1.45 分，都明显低于治疗前的 9.24± 1.31 分和 9.19± 1.52 分(P<0.05)，组间对比无明显差异(P>0.05)，说明溶栓治疗能改善神经功能，但是心房颤动类型对于神经功能的影响还有待明确。

静脉溶栓治疗的主要并发症为症状性脑出血与非症状性脑出血，血糖偏高、年龄偏大、血小板计数偏低的患者，溶栓治疗出血风险可能有所增高[20]。心房颤动不是静脉溶栓治疗的禁忌症，相关研究显示心房颤动可增加静脉溶栓后出血转化，但合并心房颤动的脑卒中常出现严重神经功能缺损[20]。本研究显示慢性心房颤动组的症状性脑出血与非症状性脑出血分别为 4.0%和 2.0%，都明显低于新发心房颤动组的 14.6%和 12.5%(P<0.05)。我们认为栓子栓塞造成颅内急性缺血的严重程度及速度均较大动脉粥样硬化型严重，易导致更严重的脑梗死，从而增加并发症发生的风险。特别是心源性栓子较动脉硬化栓子体积大，可使脑血管迅速闭塞，缺少形成侧支循环的时间，影响患者的临床结局。

总之，发病 4.5 h 之内静脉溶栓急性缺血性脑卒中是安全有效的，新发心房颤动不影响患者静脉溶栓后的神经功能结局，但是会增加症状性脑出血与非症状性脑出血的发生，需要加强预防性管理。

**参 考 文 献(References)**

[1] 张小雪,张京芬,李锐铭,等.急性缺血性脑卒中低溶栓率的原因分析[J].中华医学杂志, 2016, 96(11): 863-867
Zhang Xiao-xue, Zhang Jing-fen, Li Rui-ming, et al. Understanding the reasons behind the low utilization of thrombolysis in hyperacute ischemic stroke [J]. National Medical Journal of China, 2016, 96 (11): 863-867

[2] Nolte CH, Erdur H, Grittner U, et al. Impact of heart rate on admission on mortality and morbidity in acute ischaemic stroke patients -results from VISTA[J]. Eur J Neurol, 2016, 9(12): 56-62

[3] Caraşca C, Borda A, Incze A, et al. Limb ischemia, an alarm signal to a thromboembolic cascade - renal infarction and nephrectomy followed by surgical suppression of the left atrial appendage [J]. Rom J Morphol Embryol, 2016, 57(2): 547-550

[4] 林友榆,胡治平,黄银辉,等.血尿酸水平与重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者预后的关系[J].中华全科医师杂志, 2016, 15(3): 198-201
Lin You-yu, Hu Zhi-ping, Huang Yin-hui, et al. Relationship of uric acid levels with clinical outcomes in severe ischemic stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2016, 15(3): 198-201

[5] 宋文明,林智君,刘菊花,等.阿替普酶静脉溶栓在不同时间窗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性研究[J].齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(14): 1792-1793, 1794
Song Wen-ming,Lin Zhi-jun, Liu Ju-hua, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis by alteplase in acute cerebral ischemic stroke within different time windows [J]. Journal of Qiqihar Medical School, 2016, 37(14): 1792-1793, 1794

[6] Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, et al. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(7): 673-684

[7] Li G, Thabane L, Delate T, et al. Can We Predict Individual Combined Benefit and Harm of Therapy? Warfarin Therapy for Atrial Fibrillation as a Test Case[J]. PLoS One, 2016, 11(8): 713-720

[8] 孙雪,阳国平.急性缺血性脑卒中的超早期溶栓治疗[J].临床荟萃, 2016, 31(2): 178-181
Sun Xue, Yang Guo-Ping. Ultra early thrombolytic therapy for acute ischemic stroke [J]. Clinical Meta, 2016, 31(2): 178-181

[9] 李娟娟.冠心病合并心房颤动病人抗栓治疗的新进展[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(12): 1346-1348
Li Juan-juan. New progress of anti thrombotic therapy in patients with coronary heart disease complicated with atrial fibrillation [J]. Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2016, 14 (12): 1346-1348

[10] 袁振华,关景霞,卢祖能.STAF 及 LADS 评分筛查急性缺血性脑卒中患者合并心房颤动的临床研究[J].卒中与神经疾病, 2016, 23(1): 21-25
Yuan Zhen-hua ,Guan Jing-xia, Lu Zu-neng. STAF and LADS score for screening atrial fibrillation in patients with acute ischemic stroke: a clinical research [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2016, 23 (1): 21-25

[11] Fauchier L, Bisson A, Lip GY. Response by Fauchier et al to Letter Regarding Article, "Should Atrial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA2DS2-VASc Risk Factor Be Anticoagulated?"[J]. Stroke, 2016, 8(11): 844-949

[12] Zhang H, Hao YG, Xu G, et al. Regarding Article, "Should A trial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA2DS2-VASc Risk Factor Be Anticoagulated?" [J]. Stroke, 2016, 9 (11): 843-851

[13] 朱胜春.伴或不伴房颤急性缺血性脑卒中临床特征分析[J].浙江医学, 2016, 38(8): 580-582
Zhu Sheng-chun. Analysis of clinical characteristics of acute ischemic stroke with or without atrial fibrillation [J]. Zhejiang Journal of Medicine, 2016, 38(8): 580-582

[14] 孟庆莲,盛宝英,韩凤,等.利伐沙班预防非瓣膜性心房颤动缺血性脑卒中的安全性和疗效观察[J].浙江医学, 2016, 38(4): 293-294, 299
Meng Qing-lian, Sheng Bao-ying, Han Feng, et al. The safety and efficacy of the prevention of ischemic stroke in patients with non valvular atrial fibrillation [J]. Zhejiang Journal of Medicine, 2016, 38(4): 293-294, 299

[15] Overvad TF, Nielsen PB, Lip GY. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations on the CHA2DS2-VASc score[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2016, 9(12): 53-62

[16] 徐娇艳,王如兴,姚焰.心房颤动导管消融与无症状脑栓塞研究进展[J].中华心律失常学杂志, 2016, 20(3): 259-261
Xu Jiao-yan, Wang Ru-xing, Yao Yan. Advance in atrial fibrillation catheter ablation and silent cerebral embolism [J]. Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias, 2016, 20(3): 259-261

[17] Khan F, Huang H, Datta YH. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 7(12): 45-49

[18] Baumbach H, Ahad S, Rustenbach C, et al.Conventional versus Transapical Aortic Valve Replacement: Is It Time for Shift in Indications?[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 8(12): 166-176

[19] Moise N, Khodneva Y, Richman J, et al. Elucidating the Association Between Depressive Symptoms, Coronary Heart Disease, and Stroke in Black and White Adults: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(8): 153-161

[20] 刘胜武,吴瑞.静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者预后的影响因素[J].中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 40-42
Liu Sheng-wu, Wu Rui. Factors influencing the prognosis of patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis[J]. Chinese Journal of Practical Neruous Diseases, 2016, 19(7): 40-42