

文章编号:1003-2754(2022)01-0043-03

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2022.0010

# rt-PA 和尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死安全性比较及对血栓弹力图的影响

杨丽亚<sup>1</sup>, 张业敏<sup>1</sup>, 葛伟<sup>1</sup>, 刘松岩<sup>2</sup>, 祝善尧<sup>1</sup>

**摘要:** 目的 比较 rt-PA 和 UK 在我国常规临床实践中对发病 6 h 内缺血性卒中(AIS)的疗效和安全性。比较 rt-PA 与 UK 这两种溶栓剂对血栓弹力图(TEG)各参数的影响,TEG 各参数与 rt-PA、UK 静脉溶栓安全性的关系。方法 收集安徽医科大学附属巢湖医院 2018 年 7 月至 2021 年 2 月期间、接受 rt-PA(4.5 h 内)或 UK(6 h 内)静脉溶栓治疗的 AIS 患者 102 例,其中 59 例接受 rt-PA 治疗,43 例接受 UK 治疗,记录入院时、溶栓前患者的 NIHSS 评分,溶栓后 14 d(或出院时)患者的 NIHSS 评分,记录颅内出血及消化道出血并发症,两组患者住院期间死亡人数等指标。同时记录静脉溶栓后 TEG 各参数(包括 R、MA、K、 $\alpha$  angle、CI),对 rt-PA 组与 UK 组患者的 R、MA、K、 $\alpha$  angle、CI 各指标进行对比分析。结果 rt-PA 组和 UK 组住院期间神经功能好转情况、死亡率、颅内出血及消化道出血发生率情况的比较,无统计学上差异( $P > 0.05$ );rt-PA 组和 UK 组患者 MA 值的比较,有统计学差异。发生出血并发症的患者(出血组)R 值均值大于非出血组,具有统计学上差异。结论 rt-PA 和 UK 对 AIS 患者的疗效、安全性相似。rt-PA 和 UK 均可改善 AIS 患者的预后。UK 组静脉溶栓后低凝状态较 rt-PA 组可能更显著,出血组较非出血组 R 时间延长,对急性脑梗死静脉溶栓后出血有一定的预测作用。

**关键词:** 静脉溶栓; rt-PA; 急性脑梗死; 尿激酶; 血栓弹力图

中图分类号:R743.3 文献标识码:A

**Comparison of safety of intravenous thrombolytic therapy with rt-PA and urokinase in acute cerebral infarction and its effect on thromboelastogram** YANG Liya, ZHANG Yemin, GE Wei, et al. (Department of Neurology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, China)

**Abstract: Objective** To compare the efficacy and safety of rt-PA and UK in the treatment of ischemic stroke (AIS) within 6 hours of onset in routine clinical practice in China. To compare the effects of rt-PA and UK on various parameters of thromboelastogram(TEG), and the relationship between various parameters of thromboelastogram and the safety of intravenous thrombolytic therapy of rt-PA and UK were compared. **Methods** A total of 102 AIS patients who received intravenous thrombolytic therapy of rt-PA (within 4.5 h) or UK (within 6 h) in chaohu hospital affiliated to anhui medical university from July 2018 to February 2021 were collected. including 59 patients who received rt-PA and 43 patients who received urokinase. NIHSS scores of patients on admission and before thrombolytic therapy, NIHSS scores of patients 14 days after thrombolytic therapy (or at discharge), complications of intracranial hemorrhage and digestive tract hemorrhage, and the number of deaths during hospitalization of patients in the two groups were recorded. At the same time, TEG parameters (including R, MA, K,  $\alpha$  Angle and CI) after intravenous thrombolysis were recorded, and the indicators of R, MA, K,  $\alpha$  Angle and CI of rt-PA group and UK group were compared and analyzed. **Results** There were no significant differences in neurological improvement, mortality, incidence of intracranial hemorrhage and digestive tract hemorrhage between rt-PA group and UK group ( $P > 0.05$ ). There were statistically significant differences in MA value between rt-PA group and urokinase group. The mean R value of patients with bleeding complications (bleeding group) was higher than that of non-bleeding group, and the difference was statistically significant. **Conclusions** Rt-PA and UK have similar efficacy and safety in AIS patients. Both rt-PA and UK can improve the prognosis of AIS patients. After intravenous thrombolysis, the hypocoagulant state of the UK group may be more significant than that of the rt-PA group, and the R time of the bleeding group is longer than that of the non-bleeding group, which has a certain predictive effect on the hemorrhage of acute cerebral infarction after intravenous thrombolysis.

**Key words:** Intravenous thrombolysis; Recombinant tissue plasminogen activator; Acute cerebral infarction; Urokinase; Thromboelastogram

rt-PA 是全球范围内经监管部门批准、指南推荐的 AIS 的标准治疗药物,然而,在我国尿激酶也不同程度的用于 AIS 的治疗<sup>[1]</sup>。在我国,rt-PA 和 UK 均是临床常用的静脉溶栓药物,然而,使用 rt-PA 或 UK 静脉溶栓治疗并非没有风险。7% ~ 14% 接受 rt-PA 或 UK 治疗的患者会出现症状性颅内出血(SICH)<sup>[2,3]</sup>。TEG 可以评估患者的凝血状况。TEG 已被用于评估许多疾病

状态下的凝血系统<sup>[4,5]</sup>。与 PT、APTT 不同,TEG 可以

收稿日期:2021-09-20;修订日期:2021-12-10

基金项目:吉林省科技发展计划项目(20180311075YY)

作者单位:(1. 安徽医科大学附属巢湖医院神经内科,安徽 合肥 238000; 2. 吉林大学中日联谊医院神经内科,吉林 长春 130033)

通讯作者:祝善尧,E-mail:zsydoc@126.com

确定凝血因子、纤维蛋白原、血小板和纤溶系统的变化。有研究表明,TEG 可用于检测 rt-PA 诱导的高纤溶<sup>[6]</sup>。也有研究表明 TEG 参数与脑出血患者血肿扩大及临床结局相关<sup>[7]</sup>。本研究通过比较 rt-PA 和 UK 对 TEG 各参数的影响,出血组与非出血组相比 TEG 各参数的不同,旨在探讨 TEG 与静脉溶栓后不良结局(出血性转化)的关系。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 研究对象为安徽医科大学附属巢湖医院 2018 年 7 月至 2021 年 2 月期间,接受 rt-PA (4.5 h 内)或 UK (6 h 内)静脉溶栓治疗的 AIS 患者。其中 59 例接受 rt-PA 治疗,43 例接受 UK 治疗。入选标准:(1)年龄≥18 岁;(2)经 CT 确诊为 AIS (6 h 内);(3)CT 扫描无颅内出血或早期脑梗死的征象。排除标准:(1)3 m 内发生脑外伤或急性卒中;(2)已知的颅内肿瘤、动脉瘤;(3)1 m 内有重大手术;(4)不受控制的高血压;(5)活动性出血;(6)低血糖<2.7 mmol/L;(7)48 h 内使用肝素或口服抗凝治疗 (PT > 15 s 或 INR > 1.7);(8)排除静脉溶栓效果不佳、桥接取栓治疗的患者。对两组患者的基线资料进行比较:两组患者的基本信息、既往史、个人史、溶栓前 NIHSS 评分、溶栓时间等情况的比较,均无统计学上差异 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

1.2 治疗方法 主治医生向患者家属分析病情、用药理由及药品费用(rt-PA、尿激酶)等信息,4.5 h 内选用 rt-PA 或 UK,临床医生给出建议,由患者家属决定使用哪种溶栓药物,4.5~6 h 选择 UK。

1.2.1 rt-PA 组 总剂量:0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg),其中 10% 静推,剩余 90% 持续微泵注射 1 h。

1.2.2 UK 组 发病时间 < 3 h:150 万 IU,3 h ≤ 发病时间 ≤ 4.5 h:120 万 IU;4.5 h < 发病时间 < 6 h:100 万 IU,溶于 0.9% NaCl 100 ml 中,前 10 min 静滴 50 ml,剩余 50 ml 20 min 静滴完。

1.2.3 其他药物治疗 包括溶栓后常规使用他汀类、改善微循环类药物等。

### 1.3 结果判定

1.3.1 疗效评价标准 (1)神经功能好转(有效):比较 rt-PA 组和 UK 组静脉溶栓前后 NIHSS 评分变化,将溶栓后(住院 14 d 或出院时)的 NIHSS 评分比静脉溶栓前下降 ≥ 4 分,定义为神经功能好转(有效);(2)死亡率:比较两组患者住院期间死亡率。

1.3.2 安全性评价标准 比较住院期间两组患者颅内出血及消化道出血发生率。

1.3.3 血栓弹力图(TEG) 比较两组患者静脉溶栓后 TEG 各参数(R 值、MA 值、K 值、α angle 值、CI 值)的差异,比较出血组与非出血组 TEG 各参数的差异。

1.4 统计学分析 本文运用软件 SPSS 20.0 进行统计处理和分析。两组患者的性别、既往史、个人史的比较,使用  $\chi^2$  检验,两组患者的有效率、死亡率、出血发生率的比较,使用  $\chi^2$  检验。计量资料包括:rt-PA 组和 UK 组患者年龄、溶栓时间,溶栓前后 NIHSS 评分,rt-PA 组和 UK 组患者 TEG 各参数,出血组与非出血组 TEG 各参数,正态性检验运用 Shapiro-Wilk (W)检验,以上计量资料均为正态分布,故组间的比较使用  $t$  检验, $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

## 2 结果

2.1 疗效评价 rt-PA 组和 UK 组住院期间神经功能好转情况、死亡率情况的比较,无统计学上差异 ( $P > 0.05$ ) (见表 2);但组内比较,rt-PA 组及 UK 组溶栓后 14 d (或出院时) NIHSS 评分较溶栓前 NIHSS 评分均明显降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (见表 3);表明 rt-PA 和 UK 对 AIS 患者的疗效相似。rt-PA 和 UK 均可改善 AIS 患者的预后。

2.2 安全性评价 rt-PA 组和 UK 组住院期间颅内出血及消化道出血发生率的比较,无统计学上差异 ( $P > 0.05$ ) (见表 2);表明 rt-PA 和 UK 对 AIS 患者的安全性也相似。

2.3 血栓弹力图(TEG)各参数 rt-PA 组和 UK 组患者 MA 值的比较,有统计学差异 ( $P < 0.05$ ) (见表 4)。表明 UK 组静脉溶栓后低凝状态较 rt-PA 组可能更显著。发生出血并发症的患者(出血组)R 值均值大于非出血组,具有统计学上差异 ( $P < 0.05$ ) (见表 5)。出血组较非出血组 R 时间延长,对急性脑梗死静脉溶栓后出血有一定的预测作用。

表 1 基线资料的比较

变量	rt-PA (n=59)	UK (n=43)	P 值
性别(男)	35 (59.3%)	21 (48.8%)	0.293
年龄	70.27 ± 12.03	68.16 ± 11.73	0.379
高血压	43 (72.9%)	33 (76.7%)	0.658
糖尿病	14 (23.7%)	12 (27.9%)	0.633
心房颤动	28 (47.5%)	19 (44.2%)	0.743
吸烟	30 (50.8%)	20 (46.5%)	0.665
饮酒	25 (42.4%)	18 (41.9%)	0.959
溶栓前 NIHSS 评分	12.47 ± 5.99	12.98 ± 6.09	0.679
溶栓时间	2.36 ± 0.86	2.62 ± 1.15	0.23

表 2 组间疗效性及安全性的比较

变量	rt-PA (n=59)	UK (n=43)	P 值
神经功能好转	37 (62.7%)	30 (69.8%)	0.459
住院期间死亡	4 (6.8%)	4 (9.3%)	0.924
住院期间颅内出血	15 (25.4%)	5 (11.6%)	0.083
住院期间消化道出血	4 (6.8%)	6 (14.0%)	0.386

表3 组内溶栓前后NIHSS评分比较

	溶栓前	溶栓后14 d(或出院时)	P值
rt-PA(n=59)	12.47±5.99	8.46±10.29	0.011
UK(n=43)	12.98±6.09	8.30±10.92	0.016

表4 rt-PA组与尿激酶组TEG各参数的比较

变量	rt-PA(n=59)	UK(n=43)	P值
R值	5.10±1.28	4.70±1.12	0.108
K值	1.72±0.90	1.99±1.08	0.179
MA值	61.16±7.23	57.45±8.97	0.023
CI值	0.50±1.92	0.25±2.28	0.548
α angle值	64.62±7.99	63.97±9.15	0.703

表5 出血组与非出血组TEG各参数的比较

变量	出血组	非出血	P值
R值	5.15±1.10	4.38±1.38	0.004
K值	1.92±1.24	1.80±0.86	0.555
MA值	59.37±7.59	59.69±8.44	0.859
CI值	0.78±2.38	0.24±1.94	0.235
α angle值	65.18±9.87	64.01±7.88	0.530

### 3 讨论

在我国,目前rt-PA和UK是AIS超早期静脉溶栓的主要药物,rt-PA与UK这两种溶栓药物的作用机制不同<sup>[8]</sup>,UK是一种人尿提取物、无抗原性,可以直接针对内源性纤溶系统发挥作用,驱动纤溶酶原转化为纤溶酶,通过迅速溶解新鲜血栓,实现闭塞血管的再通,但对陈旧性血栓的溶栓效果较差<sup>[9,10]</sup>。rt-PA作为第二代溶栓药,其对纤溶酶原的作用具有特异性、选择性及靶向性。对循环中游离的纤溶酶原的作用小,因此不会引起明显的全身性纤溶。鉴于rt-PA与UK溶栓机制不同,故rt-PA、UK的疗效和安全性也引起了我们的研究和探讨。本文研究102例在我院应用rt-PA或UK静脉溶栓的AIS患者,rt-PA组有效率62.7%、死亡率6.8%,UK组有效率69.8%、死亡率9.3%,有效率、死亡率无统计学上差异,表明rt-PA和UK对AIS患者的疗效相似。两组溶栓均有效,均可改善急性脑梗死患者的预后。孙凡等<sup>[11]</sup>的研究也得出一致的结论。rt-PA组颅内出血率25.4%、消化道出血率6.8%,UK组颅内出血率11.6%、消化道出血率14.0%,两组出血率的比较,差异无统计学意义。表明rt-PA和UK对AIS患者的安全性也相似。此结果与孙凡等<sup>[11]</sup>的研究结果不同,其研究结果表明:rt-PA的安全性要优于UK,rt-PA可降低脑出血风险。UK与rt-PA静脉溶栓治疗的安全性,许多学者的研究结果并不一致,因此静脉溶栓后出血风险引起了我们的关注。Kawano-Castillo等<sup>[7]</sup>的研究表明:TEG参数与脑出血患者血肿扩大及临床结局相关。也有很多研究表明:TEG检测出的凝血功能降低与出血风险增加有

关<sup>[12]</sup>。但目前关于UK与rt-PA对TEG各参数影响的研究相对较少。TEG与静脉溶栓后出血风险相关性的研究相对较少。

本研究比较rt-PA和UK对TEG各参数的影响,UK组MA值均值小于rt-PA组,表明尿激酶组静脉溶栓后低凝状态较rt-PA组可能更显著。Yao等<sup>[13]</sup>的研究也表明:AIS患者MA值较高,与卒中不良预后相关。比较出血组与非出血组TEG各参数的不同,出血组R值均值大于非出血组,表明出血组较非出血组R时间延长,可能有助于预测AIS患者静脉溶栓后的出血,值得进一步研究。TEG是检测UK或rt-PA静脉溶栓后凝血系统变化的重要指标,未来的研究应进一步前瞻性探索UK或rt-PA静脉溶栓后TEG(包括R时间延长)与出血风险的相关性。以减少或及时发现AIS患者静脉溶栓后出血等不良事件。

### [参考文献]

- [1] Muret W, Rudd A, Wolfe CDA, et al. Long-term survival after intravenous thrombolysis for ischemic stroke: A propensity score-matched cohort with up to 10-year follow-up[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 607-613.
- [2] Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 925-933.
- [3] Misra V, Khoury REI, Arora R, et al. Safety of high doses of urokinase and reteplase for acute ischemic stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(6): 998-1001.
- [4] Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG)[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 164(6): 533-543.
- [5] Lloyd-Donald P, Lee WS, Liu GM, et al. Thromboelastography in elective total hip arthroplasty[J]. *World J Orthop*, 2021, 12(8): 555-564.
- [6] Genet GF, Ostrowski SR, Sorensen AM, et al. Detection of tPA-induced hyperfibrinolysis in whole blood by RapidTEG, KaolinTEG, and functional fibrinogenTEG in healthy individuals[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(6): 638-644.
- [7] Kawano-Castillo J, Ward E, Elliott A, et al. Thromboelastography detects possible coagulation disturbance in patients with intracerebral hemorrhage with hematoma enlargement[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 683-688.
- [8] Murray V, Norrving B, Sandercock PAG, et al. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke[J]. *J Intern Med*, 2010, 267(2): 191-208.
- [9] Merino P, Diaz A, Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) promote neurorepair in the ischemic brain[J]. *Receptors Clin Investig*, 2017, 4(2): 1-11.
- [10] Onatsu J, Taina M, Mustonen P, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor predicts all-cause 5-year mortality in ischemic stroke and TIA[J]. *In Vivo*, 2017, 31(3): 381-386.
- [11] Sun F, Liu H, Fu HX, et al. Comparative study of intravenous thrombolysis with rt-PA and urokinase for patients with acute cerebral infarction[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 1-7.
- [12] Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 119(1): 3-5.
- [13] Yao X, Dong Q, Song Y, et al. Thromboelastography maximal clot strength could predict one-year functional outcome in patients with ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(3): 182-190.