· 临床研究 ·

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

张重阳　王耀辉　刘宇鹏　刘维斌　孙伟　张鑫宇　何焰鹏
秦皇岛市第一医院急诊科　066000
通信作者：王耀辉，Email:wangyaohui222@163.com

【摘要】**目的**　分析急诊溶栓模式对急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者入院 - 溶栓时间（DNT）的影响及效果。**方法**　选取 2015 年 5 月至 2017 年 6 月秦皇岛市第一医院行静脉内溶栓的 AIS 患者 182 例。会诊溶栓组 83 例，为 2015 年 5 月至 2016 年 5 月经神经内科会诊后行静脉内溶栓的患者；急诊溶栓组 99 例，为 2016 年 6 月至 2017 年 6 月经急诊溶栓小组于急诊科行静脉内溶栓的患者。比较两组 DNT，溶栓 24 h 症状性出血转化率，溶栓 24 h、7 d 美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分，溶栓 7 d 和溶栓 3 个月病死率及溶栓 3 个月改良 Rankin 评分（mRs）。**结果**　两组资料基线特征差异无统计学意义（P>0.05)。与会诊组比较，急诊溶栓组 DNT[（69.77 ± 11.66) min 比 (80.12 ± 15.49)min，t=5.745，$P<0.01$] 明显缩短，治疗 3 个月评分良好率 [39(39.4%) 比 21（25.3%），χ^2=4.272，P=0.039] 明显增高，差异有统计学意义（P<0.05）；治疗 24 h 颅内出血转化率 [12（12.12%）比 5（6.02%)，χ^2=1.982，P=0.159]、治疗 7 d 病死率 [10（10.10%) 比 6（7.22%），χ^2=0.464，P=0.496]、治疗 3 个月病死率 [14（14.14%) 比 11（13.25%)，χ^2=0.030，P=0.862]、治疗 24 h 有效率 [57（57.6%) 比 53（63.8%)，χ^2=0.745，P=0.388]、治疗 7 d 有效率 [50（50.5%）比 46(55.4%），χ^2=0.438，P=0.508] 结果比较差异无统计学意义（P>0.05）。**结论**　急诊溶栓模式可缩短 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓治疗的 DNT，其安全性及效果与神经科会诊模式相比无差异，且可以提高预后良好率。

【**关键词**】 急性缺血性脑卒中；血栓溶解疗法；急诊溶栓；入院至静脉溶栓时间；出血转化；安全性；治疗效果；预后

基金项目：河北省重点研发计划自筹项目（172777202）

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.06.018

Effect of thrombolytic therapy on intravenous thrombolytic therapy of DNT in acute ischemic stroke and its effect analysis

Zhang Chongyang, Wang Yaohui，Liu Yupeng, Liu Weibin, Sun Wei, Zhang Xinyu, He Yanpeng
Department of Emergency, The First Hospital of Qinhuangdao , Qinhuangdao 066000,China
Corresponding author:Wang Yaohui, Email:wangyaohui222@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　Analyze the effect of emergency thrombolytic therapy on door to needle time (DNT) in patients with acute ischemic stroke (AIS) and effect. **Method**　Selected 182 cases of AIS patients underwent intravenous thrombolysis at the First Hospital of Qinhuangdao from May 2015 to June 2017 . Thrombolytic therapy group (83 cases), for the May 2015-May 2016 after neurological consultation intravenous thrombolysis patients; Emergency thrombolytic group(99 cases), for the June 2016-June 2017 emergency thrombolysis group Emergency Department of intravenous thrombolysis patients. Compare the two groups of DNT, thrombolytic therapy 24 h symptomatic hemorrhage conversion rate, Thrombolysis 24 h, 7 dNIHSS score, 7 dthrombolysis and 3 months thrombolysis and thrombolysis 3 months improved Rankin score (mRs). **Results**　There was no significant difference in baseline characteristics between the two groups (P>0.05).Compared with the consultation group, the DNT[(69.77±11.66)min *vs* (80.12±15.49) min, t=5.745, $P<0.01$] of emergency thrombolytic group was significantly shortened, and the good score[39(39.4%) *vs* 21(25.3%), χ^2=4.272, P=0.039] at 3 months after treatment was significantly higher (P<0.05); Treatment of 24 h intracranial hemorrhage conversion rate[12(12.12%) *vs* 5(6.02%), χ^2=1.982, P=0.159]、Treatment 7d mortality rate [10(10.10%) *vs* 6(7.22%), χ^2=0.464, P=0.496], 3 months mortality rate [14(14.14%) *vs* 11(13.25%), χ^2=0.030, P=0.862]、There was no significant difference in the 24h effective rate [57(57.6%) *vs* 53(63.8%), χ^2=0.745, P=0.388] and 7d effective rate [50(50.5%) *vs* 46(55.4%), χ^2=0.438, P0.508] after treatment (P>0.05). **Conclusions** The emergency thrombolytic model can shorten the DNT of rt-PA intravenous thrombolysis in patients with AIS. The safety and efficacy of DNT are not different from the neurological consultation mode, and can improve the good prognosis rate.

【**Key words**】Acute Ischemic Stroke; Thrombolytic therapy; Emergency thrombolytic therapy; Door to Needle time; Hemorrhagic transformation; Safety; Treatment effect; Prognosis

Fund program: The Major Research and Development Plan of Hebei Province（172777202）

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.06.018

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）占急性脑血管病的 60%~80%[1]，具有高发病率、高致残率和高病死率的“三高”特点，严重危及人类的健康和生活。尽早开通阻塞血管是治疗 AIS 的关键，4.5 h 内静脉使用重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasmmogen activator,rt-PA）溶栓是目前治疗 AIS 最有效的措施之一[2]，其治疗效果与发病至 rt-PA 溶栓治疗时间成反比[3]。近年来，随着“时间就是大脑”观念的普及，国内 AIS 静脉内溶栓率显著提高，但我国 AIS 患者院内救治的延迟现象仍十分严重。一项基于中国国家卒中登记（China National Stroke Registry，CNSR）的研究发现，参与该项目的医院中 AIS 患者入院至溶栓时间 (door-to-needle time，DNT) 为 116 min[4]。而 2013 年美国心脏协会 / 美国卒中协会 (AHA/ASA) 关于 AIS 的早期管理指南要求 AIS 患者 DNT 在 60 min 内[5]。鉴于此，为最大限度避免院内延误、缩短 DNT，秦皇岛市第一医院实施“急诊溶栓模式”。为推广本院“急诊溶栓模式”对缩短 DTN 的影响及其效果，现对该模式下溶栓治疗的 AIS 病例救治与预后情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 5 月至 2017 年 6 月秦皇岛市第一医院收治的行 rt-PA 静脉内溶栓的 AIS 患者 182 例。急诊溶栓组为 2016 年 6 月至 2017 年 6 月经本院急诊溶栓小组决策行 rt-PA 静脉内溶栓的患者 99 例；会诊溶栓组为 2015 年 5 月至 2016 年 5 月经神经内科会诊后行静脉内溶栓的患者 83 例。所有入组 AIS 患者的诊断及纳入 rt-PA 静脉内溶栓治疗的标准均符合 2014 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南[1]。收集两组患者的年龄、性别、基础疾病（高血压、冠心病、糖尿病）、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale，NIHSS) 评分、出血转化、DNT 等指标。

1.2 研究方法

1.2.1 组建急诊溶栓小组　根据本院实际情况，组建秦皇岛第一医院急诊科“急诊溶栓小组”，小组成员均有神经病学专业教育基础 (硕士)、系统接受中国卒中学会培训的内科主治医师。急诊溶栓小组实施 24 h 值班制，在承担急诊日常诊治工作的同时兼顾 AIS 的诊断及 rt-PA 静脉内溶栓治疗。

1.2.2 秦皇岛市第一医院 AIS 救治流程　依据 2017 年急性脑梗死溶栓治疗急诊绿色通道构建专家共识[6]，结合本院现有条件，优化 AIS 溶栓救治流程。

1.3 两组资料的安全性比较

收集两组患者 rt-PA 溶栓 24 h 症状性颅内出血转化率（症状性颅内出血定义为 PH-2 型的出血转化）及 7 d、3 个月两组患者的病死率。

1.4 两组患者溶栓治疗效果及预后比较

采用 NIHSS 评分评估两组患者溶栓 24 h、7 d 的治疗效果。若溶栓 24 h 或 7 d 的 NIHSS 评分较溶栓前减少≥ 8 分或 NIHSS 评分恢复至≤ 1 分为明显改善；若较溶栓前减少 3 ～ 8 分为有所改善；若较溶栓前减少≤ 2 分为无变化；若较溶栓前增加≥ 3 分为恶化。用改良 Rankin 评分（modified Rankin Scale，mRS）评估溶栓 3 个月患者恢复情况，mRS 评分为 0 ～ 2 分提示良好。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 17.0 进行统计分析，计数资料用

均数 ± 标准差（Mean±SD）表示，计量资料组间比较采用 t 检验，两组间比较采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者在年龄、性别、溶栓前 NIHSS 评分、基础疾病（高血压、冠心病、糖尿病）等比较差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 两组患者 DNT 比较

与会诊溶栓组比较，急诊溶栓组 DNT[（69.77 ± 11.66) min *vs*（80.12 ± 15.49）min，t=5.745，P=0.00] 明显缩短、DNT ≤ 60 min 达标率 [17（17.17%）*vs* 6（7.23%），χ^2=3.811，P=0.04] 显著提高，差异有统计学意义（P < 0.05）。

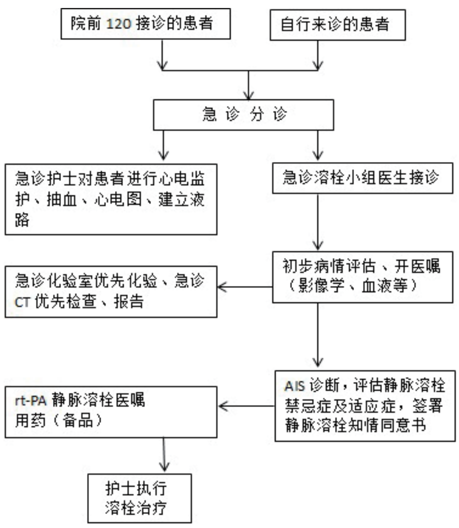

图 1 优化后的急诊溶栓流程

Fig 1 Optimized emergency thrombolysis

2.3 两组患者静脉溶栓安全性比较

与会诊溶栓组比较，急诊溶栓组治疗 24 h 颅内出血转化率 [12（12.12%）*vs* 5（6.02%），χ^2=1.982，P=0.159]、治疗 7 d 病死率 [10（10.10%）*vs* 6（7.22%），χ^2=0.464，P=0.496]、治疗 3 个月病死率 [14（14.14%）*vs* 11（13.25%），χ^2=0.030，P=0.862] 等指标比较差异无统计学意义（P > 0.05）。

2.4 两组患者静脉溶栓效果及预后比较

与会诊溶栓组比较，急诊溶栓组治疗 24 h 有效率 [57（57.6%）*vs* 53（63.8%），χ^2=0.745，P=0.388]、治疗 7 d 有效率 [50（50.5%）*vs* 46（55.4%），χ^2=0.438，P=0.508] 两组结果比较差异无统计学意义（P > 0.05）；急诊溶栓组治疗 3 个月评分良好率 [39（39.4%）*vs* 21（25.3%），χ^2=4.272，P=0.039] 明显增高，差异有统计学意义（P < 0.05）。

3 讨论

“时间就是大脑”，尽早开通阻塞的责任血管是治疗 AIS 的关键 [7]。研究证实，3~4.5 h 内静脉应用 rt-PA 溶栓是药物治疗 AIS 最有效的措施 [2]。AIS 患者越早接受静脉内溶栓治疗，责任血管的再通率越高，溶栓相应的风险越小，预后越好 [8]。可见 AIS 患者溶栓治疗的获益与否具有明显的时间依赖性。DNT 是评估 AIS 患者静脉内溶栓治疗院内流程的关键指标。为减少因院内流程导致的延误，最新版 AHA/ASA 急性缺血性卒中早期管理指南要求 AIS 患者 DNT 控制在 60 min 内 [5]。芬兰赫尔辛基模式中 DNT 为 20 min，美国价值流分析模式的 DNT 为 39 min，澳洲“卒中编码”快速诊治模式的 DNT 为 72 min[9-11]。而国内一项基于 CNSR 研究发现，参与该项目的医院中 AIS 患者的 DNT 为 116 min[4]。可见，国内 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓的 DNT 仍有较大的缩短空间。因此，如何安全、有效的缩短 DNT 成为国内外临床研究亟待解决的问题。目前，许多发达国家为缩短 DNT、提高疗效，已在急诊开展 AIS 静脉内溶栓治疗 [12]。但是，我国很多医院的急诊科人员配置不合理、工作强度大、基础设施差，导致患者及其家属甚至急诊医护人员对 AIS 患者由急诊科医生在急诊科行 rt-PA 溶栓治疗的效果及安全性存在顾虑。本院依据现有的情况，整合医院资源，组建急诊溶栓小组、优化溶栓流程，实施“急诊溶栓模式”，努力避免院内延误，使得更多的 AIS 患者有机会接受 rt-PA 静脉溶栓治疗并获益。本研究总结了在本院“急诊溶栓模式”下 AIS 患者行 rt-PA 静脉内溶栓治疗的经验。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Two groups of patients general information comparison

组别	例数	年龄（岁）	性别（男）	高血压（%）	冠心病（%）	糖尿病（%）	溶栓前 NIHSS 评分
急诊溶栓组	99	63.82 ± 11.38	62（62.6%）	73（73.7）	24（24.2）	27（27.3）	13.42 ± 4.49
会诊溶栓组	83	62.42 ± 10.75	54（65.0%）	57（68.7）	18（21.7）	19（22.9）	12.68 ± 3.94
P 值		0.985	0.734	0.451	0.684	0.498	0.164

表 2　两组患者静脉溶栓效果及预后比较

Table 2　Two groups of patients with intravenous thrombolytic effect and prognosis

项目	例数	治疗 24 h 有效率	治疗 7 d 有效率	3 月 mRS 评分良好率
急诊溶栓组	99	57（57.6%）	50（50.5%）	39（39.4%）
会诊溶栓组	83	53（63.8%）	46（55.4%）	21（25.3%）
χ^2 值		0.745	0.438	4.272
P 值		0.388	0.508	0.039

研究证实，静脉给予 rt-PA 溶栓是治疗 AIS 最有效的方法，但因静脉溶栓治疗的时间窗限制，致使全球的 AIS 静脉溶栓治疗率都较低 [13]。AIS 患者能否尽快得到溶栓治疗，一方面在于就诊是否及时；另一方面在于院内是否有完善的急诊溶栓抢救系统。本研究中，本院通过组建“急诊溶栓小组”，在一定程度上解决了全国大多数医院普遍面临的急诊无神经科医师常驻的问题，并依托急诊绿色通道系统，急诊分诊，护士迅速衔接，急诊溶栓小组医生随即接诊、评估、开医嘱，优先进行化验、颅脑 CT 等相关检查，整个就诊流程实现无缝对接，最大限度减少院内延误，缩短 DNT。本研究结果显示，实施“急诊溶栓小组”决策的急诊溶栓模式以来，本院 AIS 患者的 DNT 由原有急诊 - 神经科会诊模式的（80.12 ± 15.49）min 缩短为（69.77 ± 11.66）min，接近 AHA/ASA 急性缺血性卒中早期管理指南要求的 60 min。进一步证实，本院的“急诊溶栓模式”有效减少了因等待神经内科会诊、办理住院手续和院内转运、等待等因素导致的治疗延误，对缩短 DNT 起到关键作用。但相比于 AHA/ASA 指南的要求仍有差距，分析原因可能与院前干预措施过少、完成相关化验、检查到获得结果时间过长、谈话取得知情同意时间过长、理想血压管理时间过长等因素。因此，基于本院“急诊溶栓模式”的基础，为有效缩短院内延误，仍需普及“时间就是大脑”意识，改进院前干预措施，尽早监测及管理血压，快速可靠地完成急诊化验、检查，简洁明了的告知溶栓事项并取得同意，提高急诊溶栓小组的业务水平，实施持续质量改进，最大限度的缩短 DNT。

最新国外研究发现，经过培训的急诊神经医生可以安全地给予 AIS 患者独立的静脉溶栓治疗，治疗中脑出血的发生率、病死率或神经功能恢复比例并没有因此增加或减少 [12,14]。目前，国内 AIS 静脉溶栓治疗的模式绝大部分是以急诊 - 神经内科会诊模式，由神经科会诊后决策静脉溶栓与否。只有少数医院采用急诊溶栓模式。已有研究证实，经过系统培训与神经科医师相比急诊神经医生决策使用 rt-PA 静脉溶栓相对安全有效 [15,16]。然而，不同研究报道的静脉内溶栓后颅内出血发生率各不相同，波动于 3%~44% [17]。本研究显示，急诊溶栓组 24 h 症状性出血转化发生率 12.12% 与会诊溶栓组 6.02% 差异无统计学意义且与 ECASS Ⅱ [18] 报道的 7.0% 相近；而两组溶栓治疗 3 个月病死率差异无统计学意义，与 NINDS[19] 报道的 9.3% 和 ECASS Ⅱ报道的 8.0% 相似；而两组 24 h、7 d 的有效率均无差异。以上结果表明随着溶栓经验的积累及模式的优化，AIS 静脉溶栓治疗的安全性及效果在不断提高，随着溶栓流程的优化及溶栓模式的转变，与以往经典的急诊 - 神经科会诊溶栓模式相比，急诊溶栓模式在显著缩短 DNT 的同时，亦有较高的安全性及效果。

另外，本研究发现，急诊溶栓组 3 个月恢复良好比例明显高于会诊溶栓组，分析原因可能为随着溶栓模式改变,急诊溶栓模式可有效减少院内延误，缩短 DNT，促使 AIS 患者及早接受静脉溶栓治疗及时恢复缺血脑组织血液供应，减轻因缺血缺氧造成的脑组织损害，进而提高了 3 个月预后恢复良好比例，亦进一步证实“急诊溶栓模式”更有利于改善 AIS 患者的预后。

参 考 文 献

[1] 中华医学会神经病学分会 , 中华医学会神经病学分会脑血管病学组 . 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志 , 2015, 48(4): 246-257. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.

[2] 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. DOI:10.1056/nejmoa0804656.

[3] 李海林 , 贾晓雁 , 王晋鹏 , 等 . 急诊独立模式溶栓缩短急性缺血性脑卒中患者入院 - 溶栓时间探讨 [J]. 中华急诊医学杂志 , 2016, 25(9): 1180-1183. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.09.017.

[4] 王文 , 朱曼璐 , 王拥军 , 等 .《中国心血管病报告 2012》概要 [J]. 中国循环杂志 , 2013, 28(6): 408-412. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2013.06.003.

[5] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. 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, 2013, 44(3):870.DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.

[6] 中华医学会急诊医学分会卒中学组 , 中国卒中学会急救医学分会 . 急性脑梗死溶栓治疗急诊绿色通道构建专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志 ,2012017, 26(9): 995-998. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.09.004.

[7] Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke[J]. JAMA, 2013, 309(23): 2480. DOI:10.1001/jama.2013.6959.

[8] Xu AD, Wang YJ, Wang DZ, et al. Consensus statement on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke by the Chinese stroke therapy expert panel[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(8): 543-548. DOI:10.1111/cns.12126.

[9] Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis[J]. Neurology, 2012, 79(4): 306-313. DOI:10.1212/wnl.0b013e31825d6011.

[10] Kilkenny MF, Dewey HM, Sundararajan V, et al. Readmissions after stroke: linked data from the Australian Stroke Clinical Registry and hospital databases[J]. Med J Aust, 2015, 203(2): 102-106. DOI:10.5694/mja15.00021.

[11] Ford AL, Williams JA, Spencer M, et al. Reducing door-to-needle times using toyota’s lean manufacturing principles and value stream analysis[J]. Stroke, 2012, 43(12): 3395-3398. DOI:10.1161/strokeaha.112.670687.

[12] Meurer WJ, Caveney AF, Lo A, et al. Lack of association between pretreatment neurology consultation and subsequent protocol deviation in tissue plasminogen activator-treated patients with stroke[J]. Stroke, 2010, 41(9): 2098-2101. DOI:10.1161/strokeaha.110.588491.

[13] 李晶晶 , 佟旭 , 曹亦宾 , 等 . 急性缺血性卒中静脉溶栓治疗院前和院内延误现状分析 [J]. 中国卒中杂志 , 2016, 11(11): 991-996. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2016.11.017.

[14] Greenberg K, Maxwell CR, Moore KD, et al. Improved door-to-needle times and neurologic outcomes when IV tissue plasminogen activator is administered by emergency physicians with advanced neuroscience training[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(2): 234-237. DOI:10.1016/j.ajem.2014.11.025.

[15] 刘佳福 . 急诊室中缺血性脑卒中 rt-PA 溶栓治疗的效果分析 [C].《中华急诊医学杂志》第十届组稿会暨第三届急诊医学青年论坛论文集 .2011:167-170.

[16] 余剑波 , 黄文凤 , 朱继红 , 等 . 急诊医生决策静脉溶栓治疗缺血性脑卒中的疗效及安全性评价 [J]. 中国全科医学 ,2016,19(8):954-957. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.08.019 .

[17] Wang PL, Zhao XQ, DU WL, et al. In-hospital medical complications associated with patient dependency after acute ischemic stroke:data from the China National Stroke Registry [J]. Chin Med J(Engl),2013,126:1236-1241. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122573.

[18] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS Ⅱ)[J]. Lancet, 1998, 352(9136): 1245-1251. DOI:10.1016/s0140-6736(98)08020-9.

[19] Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis[J]. Neurology, 2011, 77(4): 341-348. DOI:10.1212/wnl.0b013e3182267b8c.

(收稿日期：2019-01-01)

(本文编辑：何小军)