

· 临床研究 ·

重组组织型纤溶酶原激活剂动脉溶栓治疗急性脑梗死的 Meta 分析<sup>\*</sup>

李兴贵, 陈 亮, 佘 奕, 马 宇, 金 戈, 李 鑫, 张茹芳, 展群岭

(重庆市第五人民医院神经内科 400062)

**摘 要:**目的 系统评价重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)动脉溶栓治疗急性脑梗死(ACI)的疗效和安全性。方法 检索 Cochrane Library、Medline、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM),查找关于 rt-PA 动脉溶栓治疗 ACI 随机对照试验(RCT),采用 RevMan 5.1 软件对纳入的文献进行 Meta 分析。结果 共纳入 9 项研究,包括 473 例患者。使用 rt-PA 动脉溶栓治疗 ACI 的有效性高于静脉溶栓组[RR=1.26,95%CI(1.09,1.45),P=0.002],而两组治疗后的颅内出血发生率和病死率差异无统计学意义。结论 现有的证据表明,rt-PA 动脉溶栓疗效优于静脉溶栓,但尚需进行大样本的随机对照试验进一步验证。

**关键词:**重组组织型纤溶酶原激活剂;动脉溶栓;急性脑梗死;Meta 分析;系统评价

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)28-3363-03

A Meta analysis of intra-arterial thrombolysis of recombinant tissue-plasminogen activator for treatment of acute cerebral infarction<sup>\*</sup>

Li Xinggui, Chen Liang, Kang Yi, Ma Yu, Jin Ge, Li Xin, Zhang Rufang, Zhan Qunling

(Department of Neurology, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis with recombinant tissue-plasminogen activator(rt-PA) for treatment of acute cerebral infarction(ACI). **Methods** The randomized controlled trials(RCT) of intra-arterial thrombolysis with rt-PA for treatment of ACI were selected from Cochrane Library, Medline, Embase and CBM by the computer retrieval. A meta analysis of the data were analyzed by using RevMan 5.1 software. **Results** A total of 473 patients in 9 selected RCTs were involved in the systematic review. Meta-analysis results disclosed suggested that the effectiveness of intra-arterial thrombolysis treated ACI group was better than that of intravenous thrombolysis group[RR=1.26,95%CI(1.09,1.45),P=0.002]. No difference was observed between the two groups in intracranial hemorrhage and mortality rate. **Conclusion** The current evidence showed that, the clinical effect of intra-arterial thrombolysis with rt-PA for treatment of ACI was obviously superior to that of intravenous thrombolysis, but the result still needs to be confirmed by large-sample RCTs.

**Key words:** recombinant tissue plasminogen activator; intra-arterial thrombolysis; acute cerebral infarction; Meta-analysis, systematic review

脑梗死(cerebral infarction)是严重危害人类健康的脑血管疾病,具有较高的发病率<sup>[1-2]</sup>、致死率和致死率<sup>[3]</sup>。脑梗死在急性期能否得到有效治疗与其预后密切相关<sup>[4]</sup>。研究表明,在脑梗死 3 h 内使用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)进行静脉溶栓治疗获得了良好的疗效<sup>[5]</sup>。然而,近年以来,动脉溶栓越来越受到关注,Goldstein 等<sup>[6]</sup>研究发现,动脉溶栓治疗脑梗死的有效性和安全性均优于静脉溶栓。本文通过 Meta 分析的方法系统评价使用 rt-PA 动脉溶栓治疗急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)的疗效和安全性,以期临床治疗 ACI 提供证据。

## 1 资料与方法

## 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 rt-PA 动脉溶栓治疗 ACI 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 纳入标准:(1)符合 WHO 或 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制订的脑梗死诊断标准;(2)神经功能缺损程度评分(NIHSS)≥4 分;(3)卒中症状至少持续时间 30 min,治疗前无明显改善;(4)发病时间窗在 6 h 以内;(5)溶栓药物均为 rt-PA;(6)年龄 18~80 岁。排除标准:(1)昏迷或严重的卒中症状(NIHSS>25 分);(2)3 个月内有卒中史或既

往卒中遗留明显后遗症者;(3)目前或既往 6 个月内有显著出血性疾病;(4)有严重中枢神经系统损害病史;(5)严重肝、肾功能不全;(6)妊娠期或哺乳期者;(7)实验室检查示血小板数低于正常。(8)溶栓药物使用尿激酶。

## 1.2 方法

1.2.1 干预措施 试验组:动脉溶栓,rt-PA:0.9 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>(最大量 90 mg/h);对照组:静脉溶栓,rt-PA:0.9 mg/kg(最大量 90 mg)。

1.2.2 结局指标 (1)有效例数:认为治疗后 MRS 评分 0~2 分或神经功能缺损程度(ESS)>85 分,日常生活能力评分(ADL)>90 分为治疗有效;(2)数字减影血管造影(DSA)显示血管再通或部分再通;(3)颅内出血例数和病死例数。

1.2.3 文献筛选、质量评价和资料提取 计算机检索 Medline(1964~2012 年)、Embase(1974~2012 年)、Cochrane Library(2012 年 10 月)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1978~2012 年),由 2 位研究者独立筛选文献,根据:(1)是否采用正确的随机分组;(2)是否采用分配隐藏方案;(3)是否采用盲法;(4)是否描述失访、退出,若有失访或退出时是否进行意向性(ITT)分析,评价纳入文献质量,并提取数据。

1.3 统计学处理 采用 RevMan5.1 软件进行统计分析,计数

<sup>\*</sup> 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(2011-1-108)。 作者简介:李兴贵(1966~),本科,副主任医师,主要从事脑血管疾病的诊断、治疗等方面研究。

表 1 纳入研究的一般资料和质量评价

| 文献                          | 动脉溶栓组    |               | 静脉溶栓组    |               | 观察时间<br>(d) | 结局指标                  | 质量评价 |
|-----------------------------|----------|---------------|----------|---------------|-------------|-----------------------|------|
|                             | <i>n</i> | rt-PA 最大量(mg) | <i>n</i> | rt-PA 最大量(mg) |             |                       |      |
| Ciccone 2010 <sup>[6]</sup> | 25       | 55            | 29       | 66            | 90          | MRS,颅内出血,病死例数         | C    |
| Sen 2009 <sup>[7]</sup>     | 3        | 20            | 4        | 90            | 90          | 有效例数,颅内出血             | C    |
| Zhang 2010 <sup>[8]</sup>   | 23       | 30            | 55       | 90            | 90          | 有效例数,颅内出血,病死例数        | C    |
| 严斌 2009 <sup>[9]</sup>      | 12       | 21            | 12       | 66            | 90          | 有效例数,颅内出血,病死例数,血管再通例数 | C    |
| 姚绍鑫 2012 <sup>[10]</sup>    | 43       | 50            | 48       | 90            | 90          | 有效例数,颅内出血,病死例数,血管再通例数 | C    |
| 王枫 2006 <sup>[11]</sup>     | 18       | 35            | 52       | 90            | 90          | 有效例数,颅内出血,病死例数        | C    |
| 许丹 2004 <sup>[12]</sup>     | 11       | 25            | 32       | 90            | 90          | 有效例数,颅内出血,病死例数        | C    |
| 陶庆玲 2003 <sup>[13]</sup>    | 20       | 30            | 20       | 50            | 90          | 有效例数,颅内出血             | C    |
| 黄翠 2010 <sup>[14]</sup>     | 28       | 50            | 38       | 90            | 90          | 颅内出血,血管再通例数           | C    |

资料采用相对危险度(RR)为分析指标,分析各研究间的异质性;检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果 共检索出 305 篇文献,通过除重、阅读标题和摘要排除文献 296 篇,最后得到文献 9 篇,共 473 例 ACI 患者。纳入 3 篇外文文献和 6 篇中文文献,其中 3 篇文献介绍了随机方法,所有文献均未报道使用盲法和隐藏,所有文献质量分级为 C 级。纳入研究信息见表 1。

2.2 有效性

2.2.1 有效率 共有 8 项研究<sup>[6-13]</sup>报道了两组治疗后的有效例数,采用固定效应模型进行 Meta 分析,见图 1。Meta 分析结果显示 rt-PA 动脉溶栓治疗 ACI 的有效率明显高于静脉溶栓 $[RR=1.26,95\%CI(1.09,1.45),P=0.002]$ 。

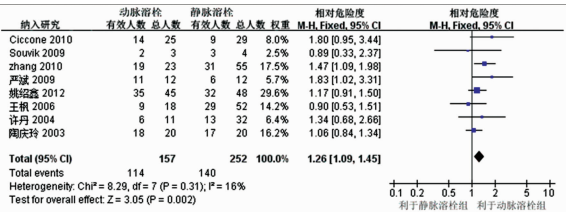


图 1 动脉溶栓组和静脉溶栓组治疗后有效率的 Meta 分析森林图

2.2.2 血管再通率 共有 3 项研究<sup>[9,10,14]</sup>报道了两组治疗后的血管再通(包括部分再通)例数,采用随机效应模型进行 Meta 分析,见图 2。Meta 分析结果显示动脉溶栓组和静脉溶栓组的血管再通率差异无统计学意义 $[RR=1.56,95\%CI(0.83,2.92),P=0.17]$ 。

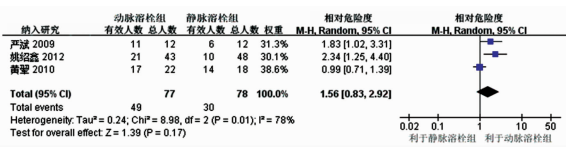


图 2 动脉溶栓组和静脉溶栓组治疗后血管再通率的 Meta 分析森林图

2.3 颅内出血 共有 9 项研究<sup>[6-14]</sup>报道了两组治疗后的颅内出血发生例数,采用固定效应模型进行 Meta 分析,见图 3。Meta 分析结果显示两组治疗后颅内出血发生率差异无统计学

意义 $[RR=1.04,95\%CI(0.63,1.71),P=0.89]$ 。

2.4 病死率 共有 7 项研究<sup>[6,8-12,14]</sup>报道了两组治疗后的病死例数,采用固定效应模型进行 Meta 分析,见图 4。Meta 分析结果显示两组治疗后病死率差异无统计学意义 $[RR=0.92,95\%CI(0.48,1.75),P=0.79]$ 。

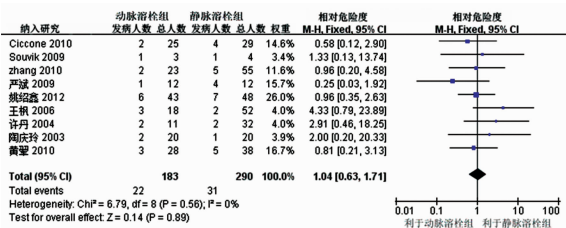


图 3 动脉溶栓组和静脉溶栓组治疗后颅内出血发生率的 Meta 分析森林图

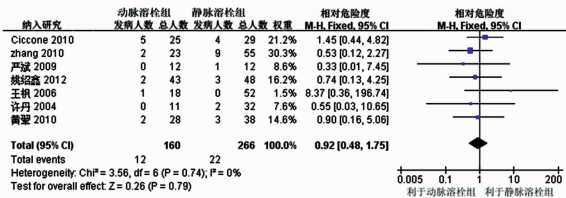


图 4 动脉溶栓组和静脉溶栓组治疗后病死率的 Meta 分析森林图

2.5 偏倚分析和敏感性分析 用倒漏斗图分析所收集的临床研究资料的分布形态,根据两组有效率绘制倒漏斗图,结果发现各点分布基本对称,说明本研究偏倚较小。去除 1 篇病例数最少的研究<sup>[7]</sup>进行敏感性分析,发现结果与未去除前基本一致。

3 讨 论

脑梗死占脑卒中的 70% 以上,其超早期是否进行溶栓治疗直接与脑梗死患者的致死率和将来的生活质量密切相关。研究表明,ACI 患者起病 3 h 内应用 rt-PA 静脉溶栓治疗效果优于抗血小板治疗以及其他抗凝药物治疗<sup>[15]</sup>。本研究通过对 rt-PA 动脉溶栓和静脉溶栓治疗 ACI 的随机对照试验进行 Meta 分析发现,rt-PA 动脉溶栓治疗 ACI 的疗效优于 rt-PA 静脉溶栓 $[RR=1.26,95\%CI(1.09,1.45),P=0.002]$ ,而两组治疗后颅内出血发生率和病死率差异无统计学意义( $P>$

0.05)。刘宇恺等<sup>[16]</sup>在 2011 进行的一项关于尿激酶、rt-PA 动静脉溶栓治疗 ACI 的系统评价的结论与本研究一致,然而由于本研究仅纳入了关于 rt-PA 动脉溶栓和静脉溶栓治疗 ACI 的研究,排除了关于尿激酶的相关研究,减少了本研究纳入文献的偏倚,从而使本研究的结论更为合理。

动脉溶栓是采用介入技术,将溶栓药物直接注入梗死部位,使局部药物浓度达到最高,从而达到最大的治疗效果,并且定位准确,而这可能是动脉溶栓组有效率高于静脉溶栓组的原因。然而,本研究发现,两组的血管再通率差异无统计学意义,本研究的纳入文献中仅有 3 篇文献报道了对血管再通例数,大部分文献没有报道血管再通的例数,这可能给本研究的结果造成了一定的偏倚。而 Rha 等<sup>[17]</sup>在 2007 年进行的一项关于尿激酶、rt-PA 等动脉溶栓治疗 ACI 对照研究的 Meta 分析发现,动脉溶栓的血管再通率明显高于静脉溶栓。本研究还发现,两组治疗后 90 d 内的颅内出血发生率以及病死率差异无统计学意义,这与 Lindsberg 等<sup>[18]</sup>的研究基本一致。

本文共纳入了 9 篇文献,其中 3 篇英文文献,6 篇中文文献。各文献的纳入病例数不多,其中一项<sup>[7]</sup>仅有 7 例患者,而仅有 3 项研究<sup>[6-7,10]</sup>采用了随机化的方法,由于溶栓治疗的特殊性和紧迫性,所有文献均未采用盲法和隐藏,所以本研究纳入的文献整体质量不高。这对本研究的结果有一定的影响,可能造成了一定的偏倚。因此,尚需开展多中心,大样本的随机对照试验来提供更为充分的证据。

#### 参考文献:

- [1] Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration*[J]. *Stroke*, 1997, 28(3): 491-499.
- [2] Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*[J]. *Stroke*, 1995, 26(3): 361-367.
- [3] Higashida R, Furlan A, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intraarterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14(9 Pt 2): 493-494.
- [4] Shiotsuki H, Ogushi Y, Fushimi K, et al. Evaluation of applied cases of thrombolytic therapy against ultra-acute ischemic stroke. Using the Japanese Standard Stroke Registry Database[J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2005, 30(1): 49-62.
- [5] Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardi-

- ovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1583-1633.
- [6] Ciccone A, Valvassori L, Ponzio M, et al. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial [J]. *J Neurointerv Surg*, 2010, 2(1): 74-79.
  - [7] Sen S, Huang DY, Akhavan O, et al. IV vs. IA TPA in acute ischemic stroke with CT angiographic evidence of major vessel occlusion: a feasibility study[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(1): 76-81.
  - [8] Zhang B, Sun X, Li M, et al. Intra-arterial vs intra-venous. Thrombolysis for anterior cerebral occlusion [J]. *Can J Neurol Sci*, 2010, 37(2): 240-244.
  - [9] 严斌, 杨建军, 宋雪丹. 重组组织型纤溶酶原激活剂动脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2009, 21(5): 455-467.
  - [10] 姚绍鑫, 张卫涛, 李藏妥, 等. 不同溶栓方法治疗急性大脑中动脉闭塞性脑梗死疗效探讨[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(7): 636-639.
  - [11] 王枫, 周莉华, 许丹, 等. 急性脑梗死超早期重组组织型纤溶酶原激活物溶栓治疗的临床研究[J]. *中国临床神经科学*, 2006, 14(3): 289-293.
  - [12] 许丹, 段渠, 张舒凤, 等. 急性脑梗死超早期的 r-tPA 溶栓治疗[J]. *中国老年学杂志*, 2004, 24(3): 219-221.
  - [13] 陶庆玲, 赵晖, 许敏. 重组组织型纤溶酶原激活物溶栓治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. *临床神经病学杂志*, 2003, 16(6): 336-338.
  - [14] 黄群, 杨勇, 潘小平, 等. 颈内动脉系统超急性期脑梗死不同时间窗动、静脉溶栓的对比分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(7): 711-714.
  - [15] Newman DH, Shreves AE. Thrombolysis in acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 2012, 380(9847): 1053-1054.
  - [16] 刘宇恺, 周俊山. 动静脉溶栓治疗 6 h 内急性缺血性卒中疗效的 Meta 分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2011, 08(3): 113-118.
  - [17] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 967-973.
  - [18] Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis[J]. *Stroke*, 2006, 37(3): 922-928.

(收稿日期: 2013-05-27 修回日期: 2013-07-02)