

· 临床研究 ·

经颅超声对急性缺血性脑卒中血管再通的作用

杜敢琴 黄丽娜 富奇志 白树凤 郎鸿志

【摘要】目的 观察经颅超声对急性缺血性脑卒中患者血管再通的作用。**方法** 选取急性大脑中动脉梗死患者 37 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组 18 例,对照组 19 例。治疗组采用尿激酶加经颅超声进行治疗,对照组采用尿激酶加安慰剂进行治疗,分别于治疗前、治疗后 2 h 和治疗后 24 h 采用经颅多普勒超声和美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)对患者进行评估。**结果** 治疗组 2 h 和 24 h 的血管再通(完全再通和部分再通)率分别为 44.4% 和 50.0%,对照组 2 h 和 24 h 的血管再通率分别为 10.5% 和 15.7%,组内差异无统计学意义($P>0.05$),组间差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组与对照组不同时间段的 NIHSS 评分比较,组内及组间差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗组 2 h 和 24 h 的症状改善(NIHSS 评分减少 ≥ 4 分)率分别为 33.3% 和 44.4%,对照组 2 h 和 24 h 的症状改善率分别为 5.5% 和 10.5%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组和对照组 2 h 后均无患者出现症状恶化(NIHSS 评分增加 ≥ 4 分),治疗组 24 h 后的症状恶化为 16.7%,对照组 24 h 后的症状恶化为 10.5%,组间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组 3 个月后预后良好(mRS 评分 ≤ 2 分)的发生率为 61.1%,对照组 3 个月后预后良好的发生率为 21.0%,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 经颅超声可以显著提高患者急性脑梗死后的血管再通率,并改善其神经功能。

【关键词】 经颅超声; 缺血性卒中; 溶栓治疗

The contribution of transcranial ultrasound to arterial recanalization in acute ischemic stroke patients DU Gan-qin, HUANG Li-na, FU Qi-zhi, BAI Shu-feng, LANG Hong-zhi. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

【Abstract】Objective To study the effect of transcranial ultrasound (US) on arterial recanalization in acute ischemic stroke patients. **Methods** Patients with acute middle cerebral artery (MCA) main stem occlusion after 6 h were randomized into a target group receiving low-frequency, pulse-wave mode, transcranial US for 30 min or a control group. All were treated with intravenous urokinase for thrombolysis. Transcranial doppler sonography (TCD) was used to document vascular occlusion and confirm recanalization at 2 h and 24 h after treatment, and the patients were evaluated using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). **Results** Recanalization (complete or partial) after 2 hours was significantly higher in the US group (44.4%) compared with the control group (10.5%). Recanalization had occurred in 50% of the US group 24 hours after treatment compared with 15.7% of the controls. At 2 h after treatment, 33.3% of the US group and 5.5% of the controls had improved at least 4 points on the NIHSS assessment. After 24 hours the figures were 44.4% and 10.5%. After 3 months, 11 subjects from US group (61.1%) had a modified Rankin score ≤ 2 compared with 4 subjects (21%) from the control group. **Conclusions** In acute ischemic stroke, transcranial US has positive effects on recanalization and neural function.

【Key words】 Transcranial ultrasound; Ischemic stroke; Thrombolytic therapy; Stroke

目前,静脉应用溶栓药物使闭塞血管再通、脑组织血流恢复灌注仍是治疗急性缺血性脑卒中的有效方法。但药物溶栓存在血管再通率低、易非选择性激活体内纤溶系统诱发出血等问题,其临床应用受到了一定限制^[1]。超声辅助溶栓技术的出现为我们提供了

一种新的治疗方法,经体内和体外研究发现,超声可以增强药物的溶栓效果,单独应用经颅脉冲超声(transcranial doppler ultrasound, TCD)也可以促进闭塞血管的再通^[2-4]。相对于 2.0 ~ 4.0 MHz 的诊断用脉冲超声,20 ~ 1000 kHz 的低频超声具有更强的促纤溶作用。本实验室自 20 世纪 70 年代便开始从事相关研究,并将其应用于脑血管疾病的治疗^[5-7]。急性大脑中动脉梗死患者的临床预后差、病死率高,闭塞血管的早期再通可能有助于其神经功能的恢复。因此,本研究

采用尿激酶联合经颅超声治疗进行临床对照研究,旨在观察经颅超声对急性大脑中动脉闭塞后血管再通和神经功能恢复的影响。

资料与方法

一、研究对象

入选标准:①符合全国第四届脑血管病学术会议通过的脑卒中诊断标准^[8];②TCD 证实大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)闭塞;③发病 6 h 内;④经脑 CT 检查排除颅内出血,且无大面积脑梗死的影像学改变;⑤年龄 18~75 岁;⑥获本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

排除标准:①存在静脉溶栓禁忌证者,如:既往有颅内出血史;近 2 周内手术史;近 3 个月内有头颅外伤、脑梗死或心肌梗死病史;严重心、肝、肾功能不全;血压大于 180/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa);血小板计数或血凝指标异常;②TCD 检查颞窗不透者;③妊娠者;④不合作者。

选取 2008 年至 2011 年在我院神经内科住院治疗且符合上述标准的脑卒中患者 37 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组 18 例,对照组 19 例。2 组患者在性别、年龄、闭塞血管部位、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

二、治疗方法

入组患者的基础疾病如高血压、高脂血症、糖尿病等均给予相应治疗。2 组患者在此基础上均给予静脉用药治疗,先给予尿激酶 200 000 U 溶于生理盐水 20 ml 中,静脉推注,继之给予尿激酶 800 000 U 溶于生理盐水 100 ml 中,持续静滴 30 min。

治疗组采用尿激酶加经颅超声进行治疗,对照组采用尿激酶加安慰剂进行治疗。治疗组根据 TCD 定位,将涂有耦合剂的 LHZ 型经颅超声溶栓治疗仪(洛阳康立医疗器械有限公司)声头置于患者的病变侧颞窗,并用头架妥善固定。治疗持续 30 min、脉冲持续 0.5 s、脉冲重复周期为 1 s、波束类型为准直型、频率为 800 kHz、声强为 0.75 W/cm²、占空比为 1:2、声头面积为 3 cm²。对照组只开启机器,不打开超声

功率按钮,为无超声发射声头,将此声头按同法固定于患者头部。

三、评定方法

1. TCD 评估:采用 Alexandrov 等^[3]提出的缺血性脑卒中溶栓用脑血流 TCD 评分标准(thrombolysis in brain ischemia criteria, TIBI),在行尿激酶治疗前,所有患者的 MCA 血流分级应处于 TIBI 分级 1~3 级,治疗后 2 h 和 24 h 再次行 TCD 检查以评估血管的再通情况。TIBI 5 级为完全再通,在伴有颈内动脉近端持续性严重狭窄或闭塞时,若检测到 MCA 钝波形血流信号且平均血流速度增加 ≥ 20 cm/s 也视为完全再通;TIBI 分级增加 ≥ 1 级,但未达 5 级,为部分再通;TIBI 分级无变化则视为血管未再通;TIBI 分级降低 ≥ 1 级为再闭塞。

2. 临床和神经影像学评估:采用 NIHSS 分别在治疗前、治疗后 2 h 和治疗后 24 h 对患者进行评定,NIHSS 评分减少 ≥ 4 分视为早期症状改善,NIHSS 评分增加 ≥ 4 分视为早期症状恶化,3 个月后改良的 Rankin 评分(modified Rankin Scale, mRS) ≤ 2 分为预后良好,3 个月后电话随访并实行 mRS 评分。若患者出现早期症状恶化,应立即复查脑部 CT 或 MRI;若病情平稳,则于治疗后 2~3 d 行脑部 MRI 检查。

四、统计学处理

本研究采用 SPSS 11.0 版统计学软件包进行数据分析,计量资料采用 t 检验或 F 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者的 TCD 评定结果比较

治疗后行 TCD 检查发现,治疗组 2 h 和 24 h 后血管再通(完全或部分再通)的患者分别为 8 例(44.4%)和 9 例(50.0%),对照组 2 h 和 24 h 后血管再通(完全或部分再通)的患者分别为 2 例(10.5%)和 3 例(15.7%),组内比较发现,随着时间的延长,血管再通率提高,但差异无统计学意义($P>0.05$);组间比较发现,治疗组 2 h 和 24 h 后的血管再通率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 1 2 组患者的一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	闭塞血管部位[例(%)]				NIHSS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		MCA 近端	MCA 远端	颈内动脉 末端	合并颈内动脉 近端病变	
治疗组	18	11	7	60.7 $\pm$ 13.1	6(33.3)	8(44.4)	2(11.1)	2(11.1)	13.6 $\pm$ 4.1
对照组	19	13	6	62.0 $\pm$ 11.5	8(42.1)	9(47.4)	1(5.3)	1(5.3)	14.1 $\pm$ 3.5

表 2 2 组患者不同时间 TCD 检查结果情况

组别	例数	TCD 结果(例)				再通率 (%)
		完全 再通	部分 再通	再闭塞	未再通	
治疗组						
2 h 后	18	2	6	0	10	44.4 ^a
24 h 后	18	2	7	1	8	50.0 ^{ab}
对照组						
2 h 后	19	0	2	0	17	10.5 ^a
24 h 后	19	1	2	0	16	15.7

注:与组内治疗 24 h 后比较,^a $P>0.05$;与对照组同时间段比较,^b $P<0.05$

二、2 组患者的 NIHSS 评分结果比较

2 组患者治疗后 2 h 和 24 h 的 NIHSS 评分与治疗前相比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组 NIHSS 评分与对照组相比,治疗前、治疗后 2 h 和治疗后 24 h 的差异也无统计学意义($P>0.05$),详见表 3。治疗组 2 h 和 24 h 的症状改善(NIHSS 评分减少 ≥ 4 分)率分别为 33.3% 和 44.4%,对照组 2 h 和 24 h 的症状改善率分别为 5.5% 和 10.5%,治疗组的症状改善率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组和对照组 2 h 后均无患者出现症状恶化(NIHSS 评分增加 ≥ 4 分),治疗组 24 h 后的症状恶化率为 16.6%,对照组 24 h 后的症状恶化率为 10.5%,组间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组 3 月后预后良好(mRS 评分 ≤ 2 分)的发生率为 61.1%,对照组 3 月后预后良好的发生率为 21.0%,治疗组的预后良好发生率高于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。3 个月后随访发现,治疗组和对照组均有 3 例患者死亡。

表 3 2 组患者不同时间 NIHSS 评分变化情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 h	治疗后 24 h
治疗组	18	13.6 $\pm$ 4.1 ^b	12.8 $\pm$ 2.4 ^{ab}	11.7 $\pm$ 2.3 ^{ab}
对照组	19	14.1 $\pm$ 3.5	13.6 $\pm$ 4.1 ^a	12.4 $\pm$ 3.5 ^a

注:与治疗前相比,^a $P>0.05$;与对照组同时间段相比,^b $P>0.05$

讨 论

近期的一项 Meta 分析发现,缺血性卒中发生后,闭塞血管的早期再通可使预后良好的发生率增加 4~5 倍,死亡的风险也降低 4~5 倍^[9]。所以,提高闭塞血管的早期再通率可使更多缺血性卒中患者从中获益。有文献报道,诊断用 2~4 MHz 的超声可以增强组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)的溶栓作用,提高血管再通率^[3]。但体外研究发现,2~4 MHz 的超声对颅骨穿透率低,衰减率达 90%,并不能增强 tPA 的溶栓效果^[10]。因此,目前尚无直接证据证实兆赫级诊断用超声可以增强酶类药

物的溶栓效果。Eggers 等^[11]采用频率为 1.8 MHz 的经颅彩色多普勒超声(transcranial color-coded sonography, TCCS)联合 tPA 治疗急性缺血性脑卒中,虽然治疗组的血管再通率得到提高,但症状性颅内出血的发生率增高,研究被提前终止。所以,诊断用超声可能并不是增强药物溶栓效果的理想选择。

超声参数的选择至关重要,本实验室通过研究发现,频率为 800 kHz、声强为 0.25~1.00 W/cm² 的脉冲超声波可以穿透颅骨并增强尿激酶的溶栓作用,且前期的基础与临床研究并未发现其有增加颅内出血的风险^[5-7]。金海强等^[12]发现频率为 800 kHz、声强为 1.2 W/cm² 的脉冲超声在体外可以明显增强尿激酶的溶栓作用。毕建忠等^[13]在采用相同参数的超声联合尿激酶治疗急性脑梗死大鼠后,发现超声助溶栓可减少脑梗死的体积、降低尿激酶用量,且不增加出血的发生率。本研究所用的超声治疗仪参数(800 kHz, 0.75 W/cm²)是基于前期研究所设计,此参数设置下,可使超声助溶栓治疗更有效且方便可行。

研究证实^[2,5-7,9,12-13],超声的溶栓效果与作用时间和强度呈正相关,与固定强度下的超声频率呈负相关,低频超声具有更确切的助溶栓效果。国内外相关研究所用超声的频率包括 20、40、185、300、490 和 1000 kHz,所用超声的强度则不等。在经颅低频超声介导溶栓治疗脑缺血的实验^[1](transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia, TRUMBI)中,研究人员选用的超声频率为 300 kHz、声强为 0.70 W/cm²、持续时间为 90 min,采用 MRI 和磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)对临床疗效进行评价,由于治疗组颅内出血的发生率增高,且未观察到动脉再通和临床改善的阳性结果,研究被提前终止。本研究通过 TCD 脑血流监测发现,800 kHz 的非聚焦脉冲超声可以增强尿激酶的溶栓作用、提高血管再通率并改善其临床预后。由于 MRI 的梯度回波 T₂加权序列对脑出血的敏感性优于 CT,故本研究也选用 MRI 作为筛查指标,结果并未发现颅内出血的发生率增加。

超声的物理学效应较多,如空化作用、微流作用、热效应、机械振动效应和声化学效应等,其辅助溶解血栓的机制也十分复杂。多数实验发现,低频超声的机械生物学作用较强,20 kHz 和 300 kHz 的治疗用超声导致颅内出血发生率增高,可能与其机械效应造成的血脑屏障开放有关。据相关文献报道,超声振动还有其它作用,如促使内皮细胞释放一氧化氮,使缺血脑组织的血流量增加;通过改变血红蛋白构象提高红细胞的携氧能力;促使侧支循环开放等^[14]。本研究

所用的非聚焦低频超声,其超声区域不仅包括闭塞动脉,还包括部分脑组织,与 20 kHz、300 kHz 的低频超声相比,较高千赫级超声的机械生物学作用减弱,颅内出血风险降低,但超声振动的潜在作用可能依然存在;与 2~4 MHz 的超声相比,兆赫级以下的低频超声更易穿透颅骨,药物溶栓的增强效果更明显。据此,我们认为较高千赫级的超声可能是助溶栓治疗的理想频率。

超声的热效应与血脑屏障的开放及血管舒张有关,若超声声强相同,则高频超声的热效应更强,且与持续时间呈正相关,在穿越介质时较高的衰减率和较强的热效应是高频超声能量损失的主要原因。虽然临床研究中应用的超声暴露时间长短不等,但持续时间超过 60 min 的超声暴露对脑组织有何种影响和不良反应,目前尚缺乏相关的基础研究资料。本研究所用的低频超声热损伤相对较小,超声暴露时间为 30 min,在一定程度上降低了超声热效应对血脑屏障和脑组织的影响。

在国外,tPA 已被广泛应用于急性缺血性脑卒中的溶栓治疗,但在国内由于受多种因素的制约,患者的应用范围受限。我国“九五”攻关课题研究证实,6 h 内静脉应用尿激酶治疗急性缺血性脑卒中具有明显效果^[15],存在价格优势,所以尿激酶的应用范围较广。本研究通过调查发现,超声可以增强尿激酶的溶栓作用,提高血管再通率。Molina 等^[16]在超声辅助溶栓治疗时加用微泡,使药物的溶栓作用得到进一步增强。有相关研究指出,经颅超声可以触发脂质体微泡携带的 tPA 在血栓表面有效释放,且不影响 tPA 的活性^[17]。因此,缺血性卒中的靶向溶栓治疗已成为近年来的研究热点,该技术采用脂质体微泡携带溶栓药物,在血栓的形成部位靶向释放药物,避免药物在血液循环中降解,减少药物与体内其他组织发生作用的概率,降低出血并发症的发生率。靶向溶栓技术的应用,给缺血性脑卒中患者的治疗带来了令人鼓舞的希望与前景,但将其广泛应用于临床尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of

hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2005, 36: 1441-1446.

- [2] Akiyama M, Ishibashi T, Yamada T, et al. Low-frequency ultrasound penetrates the cranium and enhances thrombolysis in vitro. *Neurosurgery*, 1998, 43: 828-833.
- [3] Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2170-2178.
- [4] Eggers J, Seidel G, Koch B, et al. Sonothrombolysis in acute ischemic stroke for patients ineligible for rt-PA. *Neurology*, 2005, 64: 1052 - 1054.
- [5] 河南省洛阳市第三人民医院脑血管病研治组. 超声波治疗脑血管病所致的偏瘫-1005 例疗效分析. *中华内科杂志*, 1976, 15: 220-223.
- [6] 郎鸿志. 脑血管障害の頭部超音波治療. *日本川崎医学会雑誌*, 1983, 9: 363-370.
- [7] 郎鸿志, 李波, 赵春高, 等. 超声增强溶栓作用的体外实验研究. *实用神经疾病杂志*, 2005, 6: 10-12.
- [8] 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. *中华神经科杂志*, 1996, 29: 379-380.
- [9] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 2007, 38: 967-973.
- [10] Pfaffenberger S, Devic-Kuhar B, Kollmann C, et al. Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? An in vitro skull model. *Stroke*, 2005, 36: 124-128.
- [11] Eggers J, König IR, Koch B, et al. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke*, 2008, 39: 1470-1475.
- [12] 金海强, 孙伟平, 郝红军, 等. 治疗用超声辅助尿激酶溶栓作用的体外研究. *中华神经科杂志*, 2010, 43: 832-835.
- [13] 毕建忠, 杨红霞, 谢兆宏, 等. 超声助溶治疗大鼠急性脑梗死. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28: 793-795.
- [14] Kaul S. Sonothrombolysis: a universally applicable and better way to treat acute myocardial infarction and stroke? who is going to fund the research? *Circulation*, 2009, 119: 1358-1360.
- [15] 国家“九五”攻关课题协作组. 急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗. *中华神经科杂志*, 2002, 35: 210-213.
- [16] Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2006, 37: 425 - 429.
- [17] Smith DA, Vaidya SS, Kopechek JA, et al. Ultrasound-triggered release of recombinant tissue-type plasminogen activator from echogenic liposomes. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36: 145-157.

(修回日期: 2011-07-26)

(本文编辑: 凌 琛)

欢迎订阅《中华物理医学与康复杂志》