

心肺复苏中的溶栓治疗进展

王白永¹ 孙仁华² 罗秀英²

(1 浙江中医药大学 2006 级研究生 杭州 310053; 2 浙江省人民医院 杭州 310014)

关键词:心肺复苏;溶栓治疗;综述

中图分类号:R 459.7

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2008)05-0090-03

心肺复苏(CPR)是抢救心脏骤停及保护大脑功能的核心技术,虽经四十多年发展,其疗效仍不能令人满意。院内心肺复苏的存活率为 10.9%~30%,院外则更差;如果以神经功能全部或几乎全部恢复为标准,则存活率更低。准确、迅速、合理的治疗方法直接关系到患者的预后,使得心肺复苏疗法的研究方兴未艾。现就近年来有关溶栓疗法在心肺复苏中的实验研究及应用进展作一综述。

1 心肺复苏中应用溶栓疗法的依据

1.1 病因学依据 资料表明,心脏骤停(CA)的病人中超过 70%是急性心肌梗死(AMI)或大面积肺血栓栓塞(PE)引起的^[1]。Lederer 等^[2]报道的 91 例院外 CA 病人尸检结果显示,73.63%的死因是心脏或肺血管性疾病。最近的 TICA 试验^[3]中,尸检了 8 例因 CA 死亡的病人,结果有 5 例死于血栓病因。因此,可以说血栓是 CA 的主要致死因素。而溶栓疗法已被证实为治疗 AMI 和 PE 的有效方法,对 AMI 或 PE 引起的 CA 病人,在实施 CPR 过程中进行溶栓有可能达到消除病因、增加复苏成功率的目的。

1.2 病理生理学依据 研究表明心脏骤停和心肺复苏都会导致凝血系统的瞬间激活,包括血小板的活化,而内源性纤溶系统却不能得到相应程度的活化,凝血-纤溶系统之间失衡导致广泛的微血栓形成,这也可能是复苏后重要器官低灌注及复苏后综合征的原因之一。尸体解剖表明 5~10min 的心肺复苏即可造成广泛的微血栓形成,而未经心脏骤停的患者则无。心脏骤停后和随后的心肺复苏过程中由于缺氧和酸中毒以及缺血、再灌注损伤等因素均可造成组织和血管内皮细胞损伤,组织损伤和血管内皮细胞损伤则释放组织因子启动凝血系统,促凝作用增强,血管内皮细胞损伤后,产生组织型纤溶酶原激活物减少,而纤溶酶原激活抑制物产生增多,使纤溶活性降低,进而促进微循环内微血栓形成^[4]。Christophe 等^[5]发现,CPR 存活者纤溶活性/凝血活性的比值高于未存活者,提示在未存活的病人中纤溶活性不足,在 CPR 过程中进行溶栓治疗,可以使阻塞的血管再通,并通过增加冠脉血流而直接促使心脏复跳,恢复凝血与纤溶系统的平衡,使微血管内的微血栓溶解而改善微循环,保护组织器官的功能,进而提高复苏成功率,改善复苏病人的预后。Fisher 等^[6]在猫的室颤模型中发现,溶栓疗法可以显著减少 CPR 中脑的无复流现象,增加微循环的血流再灌注。

2 溶栓疗法在 CPR 中应用的认识转变

在以往的心肺复苏指南中,溶栓治疗一直未得到肯定和重视,甚至被列为禁忌证,主要因为 CPR 中行溶栓治疗最害怕的就是出血,尤其是颅内出血,因为这可危及生命,造成严

重后果。但目前有观点认为 CPR 中行溶栓治疗并没有增加出血并发症的发生机率,大多数出血与 CPR 本身无关,仅需给予输血治疗。尸检研究表明,所有 CPR 病人中,有超过 15%的病人在复苏后发生出血并发症^[7]。Kurkciyan 等^[8]报道了一项长达 10.5 年的回顾性队列研究,研究对象为 265 例因 AMI 致心脏骤停行 CPR 成功后收入急诊科的患者,溶栓组(n=132,行溶栓治疗)中有 13 例出现大出血(10%),5 例存活出院,无 1 例死于出血并发症;对照组(n=133,未行溶栓治疗)中有 7 例出现大出血(5%),2 例存活出院。前者比例虽高,但两组之间的差异无统计学意义。溶栓组无死于出血并发症的病人,且出血也似乎与 CPR 无关。同时证明 CPR 持续时间和出血并发症的发生率无明确关系,溶栓组的存活率并未比对照组有明显提高。鉴于以上研究,2005 国际心肺复苏与心血管急救指南指出,尽管目前没有充分的证据证明在 CPR 中是否应当使用溶栓疗法,但在怀疑为 PE 引起的 CA 病人中可以考虑使用,正在进行的 CPR 不是溶栓疗法的禁忌证。对 CPR 来说,溶栓是可能有益的疗法^[9]。

3 溶栓疗法在 CPR 中应用进展

3.1 溶栓疗法在医院内 CPR 中研究应用 Kleiner 等^[10]报道,一项在美国的 3 家急诊科内进行的前瞻性、多中心临床观察试验中,有 30 例 CA 病人在传统的复苏努力失败后,给予替奈普酶进行溶栓治疗。结果自主循环恢复(ROSC)9 例,收入加强监护病房 5 例,24h 存活 3 例,最终存活出院 2 例,存活者神经功能良好,也没有观察到出血并发症。2004 年在澳大利亚进行的 TICA 试验^[3]是一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究,在这项研究中收集了 35 例病人资料,在接受溶栓治疗前,他们在医院外发生 CA 后都经历了长时间的复苏,院外没有给药,CA 后大约 40 min,在急诊科内他们接受的第一个药物是替奈普酶或安慰剂。结果 19 例接受溶栓治疗的病人中,有 8 例 ROSC,2 例活着离开急诊科,1 例存活出院;16 例接受安慰剂治疗的病人中只有 1 例 ROSC 并最终存活。

3.2 溶栓疗法在医院外 CPR 中研究应用 在美国,尽管急救医疗体系不断发展,高级生命支持被广泛运用,尽管鼓励路人行 CPR 和提倡早期除颤,但院外 CA 的总存活率也仅 5%左右,每年约有 350 000 人死于院外心脏骤停。Arntz 等^[11]在一组院外 22 164 例 ST 段抬高急性心梗导致心脏骤停的心肺复苏的回顾性研究中,50 例有间断自主循环时给予溶栓,3 例进行 CPR 时给予溶栓,其中 45 例通过 12 导联心电图诊断后给予溶栓,5 例(9%)病人有左束支传导阻滞,16 例(30%)病人死亡,37 例(70%)送入院,31 例(84%)院内存活,

4 例死于心源性休克, 2 例死于急性出血, 24 例已出院, 有良好的神经功能恢复。其中, 在开始有间断性自主循环时用溶栓治疗的 50 例 (94%) 病人中, 有 23 例 (96%) 存活出院。通过这个回顾性研究表明急性心肌梗病人引起的心脏骤停, 溶栓治疗有高的存活率和神经功能恢复。Lederer 等^[2]对 6 年内院外 CA 需 CPR 的患者进行一个回顾性研究, 溶栓组 108 例, 其中 AMI 65 例 (60.2%), PE 19 例 (17.6%), 在 CPR 过程中给予组织纤溶酶原激活物 (rt-PA), 对照组 216 例。溶栓组自主循环恢复者有 76 例 (70.4% vs 51.0%, $P=0.001$), 存活至 24 h 者有 52 例 (48.1% vs 32.9%, $P=0.003$), 存活至出院者有 27 例 (25.9%)。经尸检证实溶栓组有 6 例发生大出血, 颅内大出血 1 例。Lederer^[12]等在院外持续性室颤病人的研究中发现, 用溶栓药可以使持续性室颤病人的除颤成功率更高, 大多数由心梗引起的心脏骤停, 用溶栓药可使冠状动脉血栓溶解, 改善微循环, 减轻再灌注损伤, 改善心脏电活动的纤颤过程, 使室颤的细颤波转化为粗颤波, 更容易除颤成功, 从而有利于自主循环的恢复。

3.3 大面积肺栓塞(PE)、心肺复苏(CPR)和溶栓治疗 急性肺栓塞是院外 CA 的常见原因, 占 2%, 也是医院内患者的主要死因之一, 占 15%^[13], 对其最有效的治疗方法, 是去除肺动脉内血栓。由于经济和技术条件的限制, 外科血栓切除术和与导管相关的介入技术, 对于大部分患者来说, 并不是可选的治疗措施, 相反溶栓治疗却易于实施。已有不少病例报道和临床实验表明, 大面积肺栓塞致心脏骤停后在复苏过程中行溶栓治疗是安全有效的。Ruiz-Bailen 等^[14]报道了 6 例急性肺栓塞患者在心脏骤停后行心肺复苏时应用 rt-PA 治疗, 结果 4 例存活, 无后遗症, 且无出血并发症。Janata 等^[15]报道了针对因 PE 行延长 CPR 的患者进行的长达 8.5 年的回顾性队列研究 ($n=66$), 溶栓组 ($n=36$) 与非溶栓组 ($n=30$) 相比, 溶栓组自主循环恢复率 ($P=0.06$)、24h 存活率 ($P=0.01$) 及出院率 ($P=0.15$) 均比非溶栓组高, 大出血并发症发生频繁 [9/36 (25%) vs 3/30 (10%)], 但是差异无统计学意义 ($P=0.15$), 同时可见 CPR 持续时间无论是否超过 10min 对出血并发症的发生均无影响。总体来说, 溶栓的益处超过了溶栓带来的风险。

3.4 急性心肌梗死(AMI)、心肺复苏(CPR)与溶栓治疗 急性心梗是在冠状动脉病变的基础上, 发生冠状动脉血供急剧 (上接第 89 页) 反之, 不同年龄阶段使用同一单位体重剂量血药浓度差异较大, 因此, 随着年龄与体重的增长, 应定期 TDM 监测。

癫痫数据库可全面收集癫痫患儿的诊治资料, 分析癫痫患儿 PB、CBZ 甚至其他 AEDs 血药浓度相关因素及其疗效的关系, 正确解读血药浓度结果, 有助于用药的个体化, 减少癫痫的副作用, 从而达到有效治疗与最小副作用间的平衡。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会神经学组. 关于小儿癫痫及癫痫综合征分类的建议[J]. 中华儿科杂志, 1996, 34(2): 130
- [2] 郭异珍, 郑光荣, 姚丹. 托吡酯联合用药治疗婴幼儿重症癫痫[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(4): 986-987
- [3] 俞小萍, 蔡兰云, 钟建民, 等. 小儿癫痫数据库的建立与应用[J]. 江西医学院学报, 2006, 46(2): 56-58
- [4] Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, et al. Epilepsy Control with

减少或中断, 使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致的部分心肌急性坏死, 其病因常是在冠状动脉粥样硬化病变基础上继发血栓形成所致。早期给予溶栓制剂可以缩短缺血时间, 减少心肌梗死面积, 从而改善预后, 提高生活质量^[14]。Ruiz-Bailen 等^[16]的回顾性队列研究, 其资料来源于西班牙的 1995~2000 年的多中心研究 (ARIAM), 共计有 22 922 例患者, 其中 AMI 13 704 例, CA 后复苏成功者有 303 例, 67 例接受溶栓, 结果溶栓组在 ICU/CCU 死亡 12 例, 而非溶栓组死亡 109 例 (17.9% vs 46.2%, $P<0.00001$), 并且溶栓组较少需使用机械通气、出现需行 CPR 的概率低、心源性休克和缺氧性脑病的发生率降低, 两组中均未出现致命性出血并发症。还有一些小型的临床研究也得出一致的结论。Aliyev 等^[17]报道了一组病例 ($n=4$), 因 AMI 出现 CA 后在 CPR 过程中给予链激酶溶栓, 结果 4 例患者中有 3 例存活并且出院, 无严重并发症和神经系统后遗症。故溶栓治疗与 AMI 并 CPR 后死亡率的降低和良好神经预后有关, CPR 的预后可能就取决于是否行溶栓治疗。

总之, 在排除创伤所致的心脏骤停后, CPR 中行溶栓治疗的益处超过了溶栓带来的风险, 不仅对 PE 和 AMI 有治疗作用, 还可以改善脑再灌注障碍, 有助于自主循环的恢复、降低死亡率及神经系统良好预后, 且并没有增加出血并发症的发生率。Li 等^[18]通过心肺复苏过程中进行溶栓治疗的 Meta 分析, 得出溶栓治疗较非溶栓治疗在自主循环恢复率 ($P<0.01$)、患者的 24h 存活率 ($P<0.01$)、患者的出院率 ($P<0.01$) 及患者的远期神经功能 ($P<0.01$) 方面都有显著提高。Spohr 等^[19]通过研究得出对于急性心梗或肺动脉栓塞引起的心脏骤停, 溶栓治疗不仅能针对病因治疗, 也能提高心脏骤停后的微循环灌注。尽管一系列的小样本临床研究已经为溶栓治疗在心肺复苏中的成功应用提供了证据, 但大样本随机研究还没有确认这些结果, 目前溶栓治疗还不能在心肺复苏中常规应用, 但对于由肺动脉栓塞或心肌梗死或常规心肺复苏不能成功考虑由血栓形成导致的心脏骤停, 可以应用溶栓治疗。

参考文献

- [1] Spohr F, Bottiger BW. Thrombolytics in CPR: current advantages in cardiopulmonary resuscitation [J]. Minerva Anesthesiol, 2005, 71: 291-296
- [2] Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, et al. Recombinant tissue-phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study [J]. Lancet, 2001, 357: 1 316-1 320
- [5] 王丽. 儿科药理学与药物治疗学 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2002. 201-203
- [6] 蒋静子, 邵国富, 傅渝. 抗癫痫药血药质量浓度监测结果的分析 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3(5): 363-364
- [7] 钟建民, 蔡兰云, 李建华, 等. 影响癫痫患儿苯巴比妥血药质量浓度的因素 [J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(11): 1 136-1 138
- [8] 谢燕如, 任洁雯, 卓仪, 等. 卡马西平治疗儿童癫痫的血药浓度监测与疗效评价 [J]. 医学信息, 2006, 19(3): 508-509
- [9] 钟建民, 周末芝, 蔡兰云, 等. 癫痫患儿血清卡马西平血药质量浓度的影响因素 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(17): 1 174-1 176
- [10] 左启华. 小儿神经系统疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 382-383
- [11] 李家泰. 临床药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 1 225-1 235

(收稿日期: 2008-05-05)

乙型肝炎病毒相关性肾炎的中西医结合治疗进展

陈山源¹ 王丽萍²

(1 福建中医学院 福州 350108; 2 南京军区福州总医院 福州 350025)

关键词: 肾炎; 乙型肝炎病毒; 中西医结合疗法; 综述

中图分类号: R 692.3

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2008)05-0092-03

自 1971 年 Combes^①等首次报道 1 例 53 岁的膜性肾病患者的肾穿刺标本中发现肾小球基底膜上有 HBV 抗原成分沉积后,HBV 感染与肾小球肾炎的关系引起了各国学者的普遍关注。1989 年 10 月在北京召开的乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会上,正式将本病命名为“乙型肝炎病毒相关性肾炎 (Hepatitis B virus associated glomerulonephritis, HBV-GN)^②”,简称乙肝肾炎。HBV-GN 的具体发病机制尚不明确,治疗上亦无统一方案,现就其中西医治疗进展综述如下:

1 西医治疗

1.1 抗病毒药物

1.1.1 α-干扰素(α-IFN) 干扰素是治疗乙型肝炎最常用的药物,其作用机制在于诱导抗病毒蛋白而抑制 HBV 复制。王朝晖等^③用 α-IFN 治疗 9 例 HBV-GN 患者,8 例患者蛋白尿减少,其中 3 例蛋白尿消失,4 例肾病综合征(NS)缓解,8 例患者血清 HBV-DNA 下降伴蛋白尿好转,6 例乙肝表面抗原(HBeAg)阳性者 3 例转阴。韩咏梅^④等对 32 例 HBV-GN 患者应用 α-IFN (500 万 U/d,肌肉注射;半月后改为隔日肌肉注

射)进行治疗,疗程 6 个月。他们认为 α-IFN 可作为 HBV-GN 的常规治疗药物,但治疗过程中应注意副作用的发生并及时作出相应处理。

1.1.2 拉米夫定(3TC) 3TC 是一种胞嘧啶核苷类抗病毒药物,作用于乙肝病毒的 DNA 多聚酶,从而抑制 DNA 合成和病毒复制。陈建等^⑤在国内首次报道以 3TC 为主治疗 HBV-GN 3 例,患者在服用强的松、雷公藤、金水宝等药物的基础上,加用 3TC(100mg/d),治疗 2~4 周后尿蛋白转阴。初步提示 3TC 具有降低尿蛋白等作用,且价格适中,有很好的应用前景。Tang 等^⑥用 3TC 治疗 10 例乙型肝炎病毒相关性膜性肾病(HBV-MN)患者,在治疗 1 年时,HBV-DNA 均转阴,伴随尿蛋白减少,转氨酶恢复正常,血白蛋白水平升高,治疗过程中无明显不良反应。

1.1.3 恩替卡韦 恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类抗病毒药,能迅速控制病毒复制,从根本上减轻或消除肾脏的病理损害。在一项临床对照实验研究中,恩替卡韦、拉米夫定、阿德福韦治疗 HBV 患者 48 周时,在 HBeAg 阳性患者中

-plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out of hospital cardiacarrest [J].Resuscitation ,2001,50 (1):71-76

[3]Fatovich DM,Dobb GJ,Clugston RA,et al. A pilot randomized trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial)[J].Resuscitation , 2004,61:309-313

[4]Geppet A,zorn G,Dellekarth G,et al.Plasminogen activator inhibitor type-1 and outcome after successful cardiopulmonary resuscitation [J].Crit care Med,2001,29 (9):1 670-1 677

[5]Christophe Adrie,Mehran Monchi,Ivan Laurent,et al.Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following crdiac arrest:Implication of the Protein C Anticoag-ulant Aathway [J]. Journal of the American College of Cardiology,2005,46(1):21-28

[6]Fisher M, Bottiger BW, Popov - Cenic S,et al.Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no - reflow after resuscitation from cardiac arrest : an experim- ental study in the cat [J].Intensive Care Medicine ,1996 ,22 (11) :1 214-1 223

[7]Spohr F,Bottiger BW.Safety of thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation[J].Drug Saf,2003,26(6):367-379

[8]Kurkciyan I,Meron G, Sterz F, et al.Major bleeding complications of Cardiopulmonary resuscitation:impact of thrombolytic treatment [J]. Journal of Internal Medicine,2003,253(2):128-135

[9]ECC Committee,Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association.2005 american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency [J].Cardiovascular care ,2005,112(24):58-66

[10]Kleiner DM, Ferguson KL,King K,et al.Empiric tenecteplase use in cardiac arrest refractory to standard advanced cardiac life support interventions [J].Circulation,2003,108(Suppl IV):318-319

[11]Arntz HR, Wenzel V,Disssmann R,et al.Out-of-hospital thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in patients with high likelihood of ST-elevation myocardial infarction [J].Resuscitation,2008,76(2): 180-184

[12]Lederer W, Schlimp CJ, Niederklapfer T,et al.Altered electrical activity of fibrillation process following thrombolytic therapy in out-of-hospital cardiac arrest patients with sustained ventricular fibrillation [J].surviva Med Hypotheses,2006,67(2):333-351

[13]Kuisma M, Alapaa A.Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemi- ology and outcome [J]. Eur Heart,1997,18:1 122- 1 128

[14]Ruiz-Bailen M,Aguayo de Hoyos E, Serrano- Corcoles MC,et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resusci- tation in fulminant pulmonary embolism [J].Resuscitation, 2001,51(1):91-101

[15]Janata K,Holzer M, Kurkciyan I,et al.Major bleeding complications in cardiopulmon- ary resuscitation : the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism [J]. Resuscitation,2003,57:49-55

[16]Ruiz - Bailen M, Aguayode Hoyos E , Serrano-Corcoles MC,et al. Efficacy of throm- bolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation [J].Intensive Care Med,2001,27:1 050-1 057

[17]Aliyev F,Habeb M, Babalik E,et al.Thrombolysis with streptokinase during cardio- pulmonary resuscitation : a single center experience and review of the literature [J].Thromb- Thrombolysis,2005,20: 159-163

[18]Li X,Fu QL,Jing XL,et al.A metaanalysis of cardiopulmonary resuscitation with and without the administration of thrombolytic agents [J].Resuscitation,2006,70(1):31-36

[19]Spohr F,Bottiger BW.Thrombolysis in cardiopulmonary resusc- itation[J].Hamostaseologie,2007,27(5):356-359

(收稿日期: 2008-05-09)