

· 论 著 ·

完善卒中绿色通道对提高急性缺血性卒中静脉溶栓率的影响*

李 玮,王 欢,王延江,吴 娅,刘承春,张志宏,李小树,蓝晓芳,张莉莉,张 猛[△]
(第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

摘 要:**目的** 观察该院卒中绿色通道建立并逐步完善后,对缩短急性缺血性卒中(AIS)患者自就诊至接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗时间(DNT)以及静脉溶栓率的影响。**方法** 筛选2010年以来就诊于该院的3 990例AIS患者,对每年时间窗内到院患者人数进行统计,并对静脉溶栓率、DNT的变化趋势进行分析,比较卒中绿色通道建立前后及持续改进后DNT及溶栓率变化情况。**结果** 该院AIS患者时间窗内到院率明显低于国内发达地区水平,自2011年建立卒中绿色通道后,rt-PA静脉溶栓率实现零的突破,随着绿色通道的持续改进,2012年DNT的中位数缩短至60 min,2013年时间窗内就诊患者的DNT中位数降至53.5 min,而时间窗内到院患者的rt-PA静脉溶栓率由2010年的0达到2013年的74.3%。**结论** 该院通过逐步完善卒中绿色通道流程,加强急诊科、检验科及卒中小组协作,使患者自入院到接受静脉溶栓治疗时间逐年大幅度缩短,溶栓率大幅度增加。证明在院前延误严重地区,建立院内完善流畅的卒中绿色通道,是增加AIS患者静脉溶栓率的必要措施。

关键词:卒中;静脉溶栓;卒中绿色通道

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.16.004 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)16-1979-04

Effect of perfecting stroke green channel on improving intravenous thrombolysis rate of AIS*
Li Wei,Wang Huan,Wang Yanjiang,Wu Ya,Liu Chengchun,Zhang Zhihong,
Li Xiaoshu,Lan Xiaofang,Zhang Lili,Zhang Meng[△]
(Department of Neurology,Research Institute of Field Surgery,Daping Hospital,
Third Military Medical University,Chongqing 400042,China)

Abstract:**Objective** To observe the change of door-to-needle time(DNT) and the intravenous thrombolysis rate by recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA) in the patients with acute ischemic stroke (AIS) after establishing and perfecting the stroke green channel in our hospital. **Methods** A total of 3 990 patients with AIS in our hospital since 2010 were screened for the statistics on the number of the patients within the time window every year,conducting the analysis on the change trend of the annual intravenous thrombolysis rate and DNT. The change situation of DNT and the annual intravenous thrombolysis rate change were compared before the establishment of the stroke green channel and after the establishment and the continuous improvement of the stroke green channel. **Results** The proportion of AIS patients within the time window in our hospital was significantly lower than that in the domestic developed regions. The intravenous thrombolysis rate by rt-PA achieved the zero breakthrough since the establishment of the stroke green channel in 2011. Along with the continuous improvement of the stroke green channel,the DNT median of the patients within the time window was reduced to 60 min in 2012 and 53.5 min in 2013,moreover the intravenous thrombolysis rate by rt-PA in the patients within the time window was increased from 0 in 2010 to 74.3% in 2013. **Conclusion** By gradually perfecting the process of the stroke green channel and strengthening the cooperation of emergency,clinical laboratory and stroke team,DNT is reduced by a large margin and the intravenous thrombolysis rate is substantially increased,which indicates that establishing the perfecting and smooth stroke green channel in the serious pre-hospital delay areas is a necessary measure for increasing the intravenous thrombolysis rate.

Key words:stroke;intravenous thrombolysis;green channel of stroke

在2008年卫生部公布的第3次全国死因调查显示,卒中(136.64/10万)已超过恶性肿瘤(135.88/10万)成为中国第一致死病因,而缺血性卒中在我国占整个卒中人群的70%。目前,重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓是治疗急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)最有效的措施^[1-2],但是其效果有明确的时间依赖性,溶栓越早,再通率越高,预后越好^[3-5]。本院所在的重庆地区教育相对落后,患者对AIS的认识缺乏,患者经济条件及交通状况也落后于我国其他经济发达地区,院前延误比较严重。因此,建立高效的急诊溶栓绿色通道,减少院内延误,也就是缩短患者就诊到溶栓治疗时间(door-to-needle time, DNT)对rt-PA静脉溶栓治疗的开展就显得更为重要。本院自2011年2月开始进行卒中绿色通道建设,并逐年对其进行完善,过去几年中在缩短DNT,增加AIS患者静脉溶栓率方面取得了明显成效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2010年1月至2013年12月发病7 d内入住本院的AIS患者共3 990例(2010年962例,2011年1 062例,2012年933例,2013年1 033例),接受静脉溶栓治疗的患者共82例(2010年0例,2011年22例,2012年22例,2013年38例)。其中接受静脉溶栓患者年龄为36~89岁,男40例,女42例。该研究符合人体试验伦理学标准,并得到伦理委员会的批准且患者知情同意,为临床前瞻性研究。

1.2 方法

1.2.1 建立绿色通道前常规程序 在未建立卒中绿色通道(2011年2月前)时,疑似急性卒中患者就诊于急诊科或神经

* 基金项目:重庆市杰出青年科学基金(CSTC2012JJJQ10003)。 作者简介:李玮(1975—),博士,主治医师/讲师,主要从事急性脑血管病救治,神经重症研究。 △ 通讯作者,E-mail:zhangmeng861@gmail.com。

内科门诊,接诊医生开具头颅 CT 申请单,患者排队缴费后进行影像学检查,排除脑出血等其他非缺血性卒中疾病,收治到神经内科病房后进行相关凝血功能、血糖、血常规等检查,各项必要检查结果回报后与家属沟通签署相关知情同意书,根据情况选择相应的治疗方案,在此过程中,排队缴费、检查、办理相关手续、送检标本、等候检查结果等环节往往耗费大量宝贵时间。

1.2.2 卒中绿色通道建立后减少院内延误的措施 自 2011 年 2 月后,本院开始建立卒中绿色通道,并逐步进行完善,其措施包括如下几方面,(1)多学科协作:建立神经科、急诊科、检验科、放射科多个学科协作特殊通道。对需要紧急进行相关检查的患者,开具卒中绿色通道专用申请单,避免患者排队等候的时间延误,并由卒中小组成员负责各环节联络及质量控制。(2)对每个时间节点及环节进行质量控制。①急诊准备时间:急诊科接诊患者后进行初步病史采集及评估,通知卒中小组,建立静脉通道采集相关血液标本。此环节时间控制在 15 min 内,后推送患者至紧邻急诊科的影像中心,此过程约需 5 min。②卒中小组准备时间:卒中小组接到电话通知后 10 min 内到达影像中心(包括一名医生及一名护士,携带便携式心电、氧合、血压检测仪、静脉溶栓治疗知情同意书及平车)。③信息采集时间:卒中小组成员到达影像中心后再次询问病史,核实发病时间,同时迅速完成体格检查及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,此环节控制在 10 min 内。④影像及实验室检查阶段:发病时间在 3 h 内者,头颅 CT 平扫排除出血性卒中,此时间控制在 15 min 内。在此期间检验科完成血常规、凝血功能等血液检查并电话通知卒中小组。结合病史、影像及实验室检查结果,卒中小组成员评估静脉溶栓适应证和禁忌证。发病时间尚在 3 h 之内,无早期梗死征象者,与家属进行沟通,经家属签署知情同意书后立即于 CT 室行静脉溶栓治疗,此时间控制在 15 min 之内。如发病时间已超过 3 h,则进一步行多模影像(首选 CTA/CTP)检查,在等待扫描及后处理期间与家属进行沟通,给家属签署静脉溶栓知情同意书。卒中小组医生在放射科阅片,减少因等待图像传输造成的延误,根据是否仍存在缺血半暗带及受累血管情况判定是否能够静脉溶栓及是否需要行动脉介入治疗,此组患者扫描连同影像后处理时间控制在 30 min 之内。

1.2.3 评估方法 观察卒中绿色通道建立前及建立后连续 3 年静脉溶栓治疗患者的男女比例、年龄及入院时 NIHSS 评分情况,此后比较逐年静脉溶栓治疗数量、总体溶栓率以及时间窗内到院患者溶栓率、DNT 变化情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。NIHSS 评分和 DNT 为非正态分布,数据以中位数及四分位数间距(interquartile range, IQR)表示,组间比较采用独立样本的 Kruskal-Wallis 检验。每年总体静脉溶栓率及时间窗内患者静脉溶栓率比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 82 例静脉溶栓治疗患者的基本资料比较 NIHSS 评分中位数:2011 年为 14(2~24),2012 年为 14(6~21),2013 年为 14.5(2~23),3 年比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。男女比例、年龄中位数 3 年间比较差异无统计学意义($P > 0.05$) ,见表 1。

2.2 发病 3.5 h 内到院率分析 2010 年发病 3.5 h 内到院患者占有 AIS 患者的 2.49%(24/962),2011 年为 5.08%(54/1 062),2012 年也为 5.14%(48/933),2013 年为 3.38%(35/1 033),2010 年 3.5 h 内就诊的患者明显低于 2011 年和 2012

年(图 1),2011、2012、2013 年 3.5 h 内就诊患者差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2011~2013 年静脉溶栓患者基本资料			
项目	2011 年	2012 年	2013 年
男女比例(男:女)	10:12	11:11	19:19
年龄(岁,中位数/IQR)	70(36~84)	68(44~81)	68(41~89)
NIHSS(分,中位数/IQR)	14(2~24)	14(6~21)	14.5(2~23)

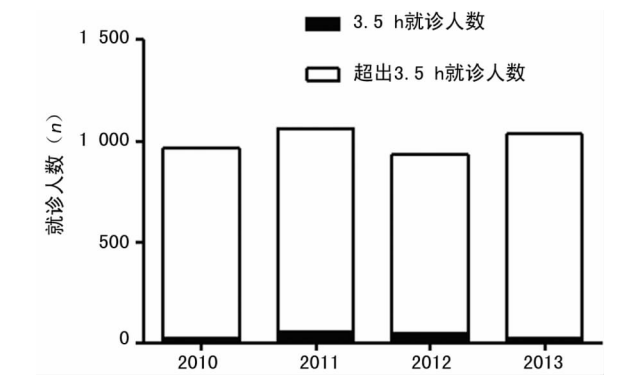


图 1 逐年 AIS 就诊总人数及发病 3.5 h 内就诊人数

2.3 连续 3 年溶栓治疗患者 DNT 变化 建立卒中绿色通道后,溶栓治疗患者的 DNT 逐年缩短,2011 年 DNT 中位数为 67.5(50~110)min,2012 年降至 60(30~150)min,2013 年所有溶栓患者 DNT 中位数为 60(20~155)min。虽然 2013 年 DNT 最短达到 20 min,但总体与 2011、2012、2013 年比较,DNT 差异无统计学意义($P > 0.05$)。由于 2011、2012 年仅对 3.5 h 内到院,预计能在 4.5 h 内进行溶栓的患者给予静脉 rt-PA 治疗,而在 2013 年,除对 3.5 h 内到院的患者进行溶栓外,对 3.5~6 h 内到达的患者根据多模影像的结果进行选择性的溶栓,多模影像检查在一定程度上增加了 DNT 时间,因此根据到院时间是否在 3.5 h 内再进行亚组分析,结果显示:2013 年 3.5 h 内到院患者的 DNT 中位数为 53.5(20~110)min。比较 3 年在 3.5 h 内到院患者的 DNT 差异有统计学意义($P = 0.047$),其中 2011 年与 2012 年比较差异无统计学意义($P = 0.390$),2011 与 2013 比较差异有统计学意义($P = 0.013$),见图 2。

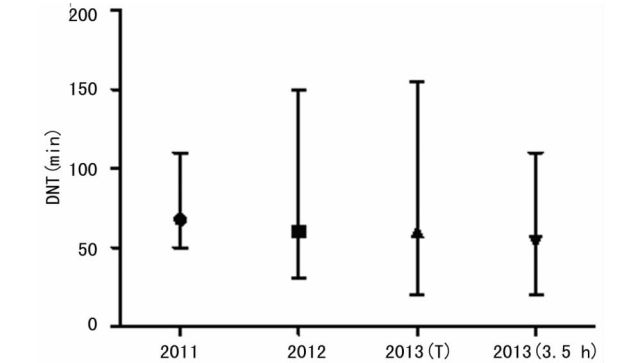


图 2 逐年 DNT 比较

3 年内 DNT 达标(≤ 60 min)的患者占溶栓患者比率,2011 年为 35.36%(8/22),2012 年为 54.55%(12/22),2013 年全部溶栓患者为 57.89%(22/38),在 3.5 h 内到院并接受溶栓患者亚组中 DNT 达标率达到 61.50%(16/35)。虽经统计学分析各组比较差异无统计学意义($P = 0.311$),但可以看到 DNT 达标率呈逐年增加趋势,特别是在 3.5 h 内就诊者,见图 3。

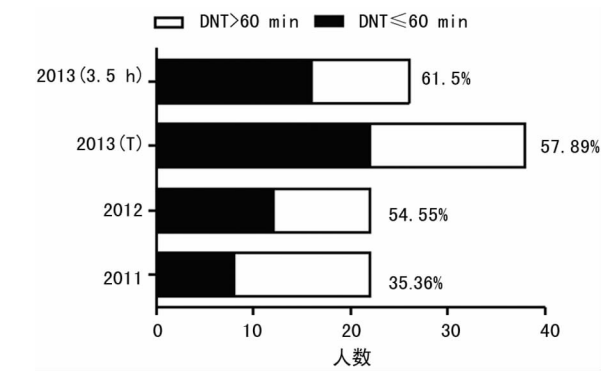


图 3 逐年 DNT 达标 (≤60 min) 人数及达标率

2.4 建立卒中绿色通道前、后逐年溶栓率比较 在建立卒中绿色通道前(2010 年)收治 AIS 患者 962 例,静脉溶栓例数为 0。本院于 2011 年建立卒中绿色通道,此后逐年优化流程,接受 rt-PA 溶栓患者在 AIS 患者中的百分比由 2011 年 2.07% (22/1 062) 上升至 2013 年的 3.68% (38/1 033),但 3 年间比较,差异无统计学意义 ($P=0.056$),见图 4。而在发病 3.5 h 内到院患者溶栓率 2011~2013 年分别为 40.74%、45.83%、74.30%,经逐年优化程序,连续 3 年 3.5 h 内到院患者静脉溶栓率逐年有明显增加 ($P=0.005$),见图 5。

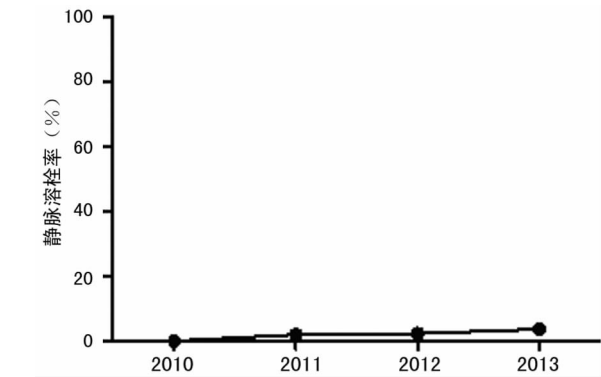


图 4 逐年静脉溶栓率

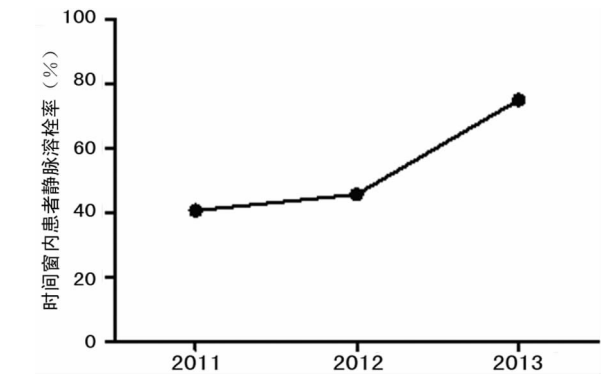


图 5 建立卒中绿色通道后 3.5 h 内到院患者静脉溶栓率

3 讨 论

时间窗内尽早给予 rt-PA 静脉溶栓是目前国内外临床指南推荐的针对 AIS 最有效的治疗方案^[5-8]。NINDS、ECASS III、ATLANTIS、EPITHET、IST-3 等多项临床研究均证实,静脉溶栓治疗有时间依赖性,发病后 4.5 h 内溶栓获益最大^[1,4,9-10]。

但是,虽然我国缺血性卒中发生率非常高,能在时间窗内接受静脉溶栓治疗的概率却仍处在非常低的水平。在“十一五”期间,王拥军教授在“中国急性卒中溶栓现状分析”中对就诊于我国 100 多家有溶栓条件医院的患者进行统计分析,发现

能在发病 3 h 内到院的患者仅有 16%,能接受静脉 rt-PA 溶栓的患者只有 1.3%。

而本院所在的重庆地区,患者院前延误更为严重。根据美国 AHA/ASA AIS 的早期治疗指南要求,静脉溶栓的时间窗上限为 4.5 h,而 DNT 应控制在 60 min 之内。因此,作者统计了本院近 4 年来院前延误小于 3.5 h,也就是最有可能在 4.5 h 内进行静脉溶栓的 AIS 病例数,统计结果显示,能在发病 3.5 h 内就诊患者百分比最高仅有 5.14%。

而全重庆地区,2013 年有 10 家医院对 AIS 患者进行了静脉溶栓,总例数仅有 114 例,本院静脉溶栓 38 例(另有 12 例进行动脉溶栓),占全重庆市静脉溶栓患者的 1/3,但时间窗内就诊患者仅 3.39%。这一统计数据在一定程度上说明,在重庆地区,院前延误非常严重,能在溶栓时间窗内及时就诊于有溶栓条件医院的患者比例极低。究其原因,可能与重庆地区患者教育程度低,对疾病认识程度欠缺;经济条件差,相当一部分患者无法承担进行正规溶栓治疗所需费用;交通条件欠缺;附近医疗机构条件差、对静脉溶栓的安全性及重要性认识不足等多种因素有关。由于上述多种客观原因影响,院前延误尚无法在短期内得到大幅度改善,而在有条件的三甲医院又因就诊患者多,就诊及各项检查等候时间长,各科室之间难以协作而增加院内延误,因此积极完善卒中绿色通道建设,缩短患者院内延误就更为迫切和重要。

本院自 2011 年建立神经科重症监护病房后着手完善卒中绿色通道建设,形成了多学科协作、多位一体的卒中绿色通道模式。首先是完善患者就诊后一系列接诊及检查的畅通渠道,对每个环节逐项设立质控标准,缩短入院后因排队、缴费等环节造成的时间延误。另外卒中小组成员做到五位一体:(1)接到卒中绿色通道应急电话后迅速到达影像中心,陪同进一步检查及多环节协调工作直至患者接受溶栓治疗;(2)在陪同患者进行影像学检查的同时,神经科专业医师完善神经功能评定,确定是否为急性卒中患者;(3)经过专门神经影像学培训的卒中小组成员作为影像学医师第一时间对患者影像结果进行评估,判断是否具有溶栓指征,在 CT 室内进行床旁溶栓,减少因影像传输及报告造成的延误;(4)神经介入医师判定是否适合进行动脉内介入治疗,尽早联系介入室,为患者后续治疗争取宝贵时间;(5)作为神经重症学科经严格培训的医师,可以最快时间进行气道、循环功能等重要生命体征的维护,保障生命救治和重要检查的顺利实施。因此,卒中小组成员的全程介入可促使救治过程的多环节融合,最大限度减少时间延误。另外重要的一点是,卒中小组的早期、积极介入的救治态度,使患者及家属更容易接受静脉溶栓措施,极大缩短签署知情同意书的时间。

通过近年逐步的完善,本院的卒中绿色通道建设有了长足进步。发病 3.5 h 内到院的溶栓患者 DNT 中位数由 2011 年的 67.5 min 降至 2013 年的 53.5 min。DNT 最短时间从 50 min 缩短到 20 min。DNT 达标率从 35.36% 上升到 57.89%。静脉溶栓率 2011 年为 2.07%,2012 年 2.36%,2013 年 3.68%,均高出了“中国急性卒中溶栓现状分析”中 1.30% 的比率。而比较在起病 3.5 h 内就诊的 AIS 患者的溶栓率,可以看到 2011 年为 40.74%,2012 年增长为 45.83%,2013 年则达到 74.3%。此外由于 DNT 的缩短(最短 DNT 为 20 min),使部分在 3.5 h 后就诊的患者也能够获得在 4.5 h 时间窗内进行静脉溶栓的机会。根据 EPITHET 和 IST-3 的研究结果^[2,9],溶栓时间超过 4.5 h 并非静脉溶栓的绝对禁忌。在 2013 年,本研究根据多模影像的结果,扩大了溶栓适应证,对部分超出 4.5 h 但有明显缺血半暗带的患者进行静脉溶栓治疗,并在大

多数患者中获得了良好的治疗效果。

综上所述,本院建立的大坪医院卒中绿色通道模式,为 AIS 患者接受正规静脉溶栓治疗提供了必要的客观基础,通过对这一模式的逐年完善,本院 DNT 中位数达到 NINDS 所建议的 60 min,虽然时间窗内到院患者远低于“中国急性卒中溶栓现状分析”中展示的 16% 的 3 h 内到院率,但总体溶栓率达到 3.68%,时间窗内到院 AIS 患者的溶栓率更达到了 74.30%。

与其他发达国家相比,本院静脉溶栓的 DNT 仍存在明显差距,如芬兰的赫尔辛基模式 DNT 的中位数仅 20 min^[11],澳大利亚墨尔本模式为 25 min^[12],美国 VSA 模式为 39 min^[13]。而本研究最短 DNT 为 20 min,中位数仍在 60 min 左右,这说明本院院内延误的缩短方面仍有相当大的提升空间。除通过强化相关人员绿色通道意识,加强科室协作沟通外,本院拟在缩短检验时间方面进行努力,如采用床旁快速凝血检验系统取代静脉检验凝血功能,而检验时间的缩短还有可能提高 CT 室床旁静脉溶栓率,更进一步缩短 DNT。

然而,由于目前极低的时间窗内就诊率,仅依赖院内延误的缩减,并不能从根本上改变本院 AIS 的低溶栓率现状。只有将院内绿色通道扩大到院前,大幅度缩短院前延误,才能提高静脉溶栓率,从根本上降低 AIS 致残、致死率^[14]。这就需要加强 AIS 的宣教工作,提高患者尽早就诊的自救意识,并建立以有溶栓条件医院为中心,1 h 车程为半径的缺血性卒中救治体系,使患者在发病后能够在最近的医院尽快完成必要的检查,在卒中小组指导下于转送前尽早获得 rt-PA 溶栓治疗,在此基础上在整个西部地区形成多个卒中救治圈,使更多的 AIS 患者获益。

参考文献:

- [1] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med Overseas Ed*, 1995, 333(24): 1581-1587.
- [2] Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(4): 299-309.
- [3] 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 Overseas Ed*, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [4] Lees KR, Bluhmki E, von KR, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an up-

dated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials[J]. *Lancet*, 2010, 375(9727): 1695-1703.

- [5] 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中共识专家组. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识(2012 版)[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(12): 1006-1010.
- [6] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(10): 893-903.
- [7] Ciccone A, Valvassori L. Endovascular treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(10): 904-913.
- [8] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(10): 914-923.
- [9] IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 768-776.
- [10] Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2352-2363.
- [11] 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.
- [12] Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months[J]. *Neurology*, 2013, 81(12): 1071-1076.
- [13] 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.
- [14] Jin H, Zhu S, Wei JW, et al. Factors associated with pre-hospital delays in the presentation of acute stroke in urban China[J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 362-370.

(收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-03-28)

(上接第 1978 页)

- [17] Kong LY, Gelbard A, Wei J, et al. Inhibition of p-STAT3 enhances IFN- α efficacy against metastatic melanoma in a murine model[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(9): 2550-2561.
- [18] Tu B, Du L, Fan QM, et al. STAT3 activation by IL-6 from mesenchymal stem cells promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma[J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(1): 80-88.
- [19] Ju Y, Hou N, Meng J, et al. T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 (Tim-3) mediates natural killer cell suppression in chronic hepatitis B[J]. *J*

Hepatol, 2010, 52(3): 322-329.

- [20] Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, et al. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10): 2187-2194.
- [21] Fourcade J, Sun Z, Benallaoua M, et al. Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8⁺ T cell dysfunction in melanoma patients[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10): 2175-2186.

(收稿日期: 2013-12-28 修回日期: 2014-02-26)