

轻型卒中患者行重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗的疗效观察

石少亭, 王 林, 柏玉兰, 李军朝, 张 蓓

西安医学院第一附属医院 神经内科, 陕西西安 710077

摘要: 目的 探讨轻型卒中 (minor ischemic stroke, MIS) 患者行重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue Plasminogen Activator, rt-PA) 静脉溶栓治疗的安全性和有效性。方法 连续纳入 2015 年 1 月 - 2017 年 3 月由卒中绿色通道收入我院的静脉溶栓时间窗 (4.5 h) 内的轻型卒中患者 112 例, 分为 3 组: 0 ~ 3 h 静脉溶栓组 (14 例)、3 ~ 4.5 h 静脉溶栓组 (32 例) 和非静脉溶栓组 (66 例)。溶栓组用 rt-PA 进行静脉溶栓治疗, 24 h 后予以阿司匹林 + 氯吡格雷的双联抗血小板聚集治疗; 非静脉溶栓组首剂予以氯吡格雷 300 mg, 24 h 内再予以双联抗血小板聚集治疗。所有患者均在入院时行美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分, 3 个月后行 NIHSS 评分和改良 Rankin 量表 (modified rankin scale, mRS) 评分。结果 3 组患者入院时 NIHSS 评分, 3 个月后 NIHSS 评分及 mRS 评分均无统计学差异; 3 个月内缺血性卒中复发情况比较, 静脉溶栓组 2 例复发, 非静脉溶栓组 12 例复发, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 发病 0 ~ 3 h 和 3 ~ 4.5 h 静脉溶栓治疗效果相当; 与未静脉溶栓患者相比, 静脉溶栓患者并未显著提高良好预后率; 静脉溶栓治疗可能降低 3 个月内缺血性卒中复发率。

关键词: 轻型卒中; 静脉溶栓; NIHSS 评分; 缺血性卒中

中图分类号: R 743.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2018)03-0196-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.03.005

网络出版时间: 2018-01-30 08:39

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20180130.0839.002.html>

Clinical efficacy of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator on patients with minor ischemic stroke

SHI Shaoting, WANG Lin, BAI Yulan, LI Junchao, ZHANG Bei

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Corresponding author: ZHANG Bei. Email: bud8092doc@163.com

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) on patients with acute minor ischemic stroke (MIS). **Methods** One hundred and twelve patients who were diagnosed as MIS and admitted to our hospital within the time window of intravenous thrombolysis (4.5 h) from January 2015 to March 2017 were recruited in our study. These patients were then divided into three groups: intravenous thrombolysis within 0-3 h (n=14), intravenous thrombolysis within 3-4.5 h (n=32) and without intravenous thrombolysis (n=66). Patients in intravenous thrombolysis groups received the rt-PA therapy, and then were treated with dual anti-platelet therapy by aspirin and clopidogrel within 24 hours. Patients in without intravenous thrombolysis group received 300 mg clopidogrel therapy, and then were treated with dual anti-platelet therapy by aspirin and clopidogrel within 24 hours. All the patients had received NIHSS scoring at admission, and then received NIHSS and mRS scoring after 3 months as well. **Results** There was no statistical difference in the NIHSS score at admission, and in the NIHSS and mRS score at 3 months between three groups within 3 months, acute ischemic stroke recurred in 2 cases in intravenous thrombolysis group, and 12 cases in without intravenous thrombolysis group, with statistically significant difference. **Conclusion** The clinical efficacy of intravenous thrombolysis within 0-3 h and within 3-4.5 h has no difference. Compared with patients without receiving intravenous thrombolysis therapy, patients receiving intravenous thrombolysis therapy do not acquire better prognosis, but it may reduce the recurrence rate of ischemic stroke within 3 months.

Keywords: minor ischemic stroke; intravenous thrombolysis; NIHSS score; acute ischemic stroke

重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓治疗是公认的缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 首选治疗方案, 在各国指南均获得了 I A 级证据推荐^[1]。

但由于其禁忌证多, 溶栓时间窗 (4.5 h) 窄, 目前临床应用并不广泛。随着近年来研究的深入, 静脉溶栓的应用指征在不断放宽。其中轻型卒中作为最常见的相对禁忌证之一, 成为了目前的研究热点。为此, 我们对 2015 - 2017 年我院收治的静脉溶栓时间窗内的轻型卒中患者进行了回顾性研究, 探讨 rt-PA 静脉溶栓能否改善轻型卒中患者的预后。

收稿日期: 2017-11-10

作者简介: 石少亭, 男, 硕士, 副主任医师。研究方向: 脑血管病。

Emails: sstst1978@163.com

通信作者: 张蓓, 女, 博士, 副主任医师, 主任。Email: bud8092doc@163.com

资料与方法

1 资料来源 连续纳入 2015 年 1 月 - 2017 年 3 月本院卒中绿色通道收入院的静脉溶栓时间窗 (4.5 h) 内的轻型卒中患者。纳入标准: 1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》中关于急性缺血性脑卒中的诊断标准^[1]且入院时发病时间 ≤ 4.5 h; 2) 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分 ≤ 3 分^[2], 其中意识状态评分项为 0 分。排除标准: 1) 头颅 CT 或 MRI 证实的脑出血、蛛网膜下腔出血; 2) NIHSS 评分 > 3 分的缺血性卒中; 3) 入院时发病时间 > 4.5 h; 4) 合并有严重心、肝、肾疾病; 5) 因严重胃肠道疾病或其他原因导致不能耐受抗血小板聚集治疗; 6) 合并房颤并在溶栓后加用抗凝药物治疗。共纳入 112 例, 依治疗情况分为 3 组: 0 ~ 3 h 内静脉溶栓组 14 例, 3 ~ 4.5 h 内静脉溶栓组 32 例, 非静脉溶栓组 66 例。

2 治疗方案 1) 静脉溶栓组: 对发病时间在 4.5 h 内的患者尽可能快地进行静脉溶栓治疗。采用注射用阿替普酶 (Boehringer Ingelheim Pharma & Co, KG 公司), 按 0.9 mg/kg 计算用量, 最大量不超过 90 mg。先将总剂量的 10% 静脉推入, 剩余剂量在随后 60 min 持续静脉滴注。静脉溶栓 24 h 后常规复查头颅 CT, 无出血则予以阿司匹林 100 mg + 氯吡格雷 75 mg 双联抗血小板聚集治疗。2) 非静脉

溶栓组: 在发病 24 h 内予以双抗治疗, 并且首剂尽快予以氯吡格雷负荷量 300 mg 顿服。3) 两组均在双抗 21 d 后, 改为阿司匹林 100 mg 或氯吡格雷 75 mg 单抗长期维持。其他如阿托伐他汀调脂、依达拉奉清除自由基, 以及控制血压、血糖等常规治疗方案均无差异。

3 评价标准 患者分别在入院及溶栓 (双抗治疗) 3 个月后进行 NIHSS 评分评估患者神经功能缺损情况; 同时在溶栓 3 个月后进行 mRS 评分评估患者回归社会的参与能力。NIHSS 评分 0 ~ 1 分或 mRS 评分为 0 ~ 1 分均定义为良好结局^[3]。

4 再发缺血性卒中定义 1) 初发症状和体征明显或完全缓解后, 出现不同部位的新发神经功能缺损的症状和体征; 2) 初发症状和体征在病情平稳未进展 1 个月后再加重; 3) 初发症状和体征在病情平稳未进展 1 周后再加重, 并且能够明确排除进展性卒中; 4) 经颅脑影像学证实有新发缺血性病灶。

5 统计学方法 采用软件 SPSS17.0 进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 精确概率法检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 三组患者的基线资料比较 三组年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、高低密度脂蛋白血症

表 1 三组轻型卒中患者危险因素比较

Tab. 1 Basic information of three groups (n,%)

Variable	0 - 3 h intravenous thrombolysis group (n=14)	3 - 4.5 h intravenous thrombolysis group (n=32)	Non-intravenous thrombolysis group (n=66)	P
Age (yrs)	69.2 \pm 7.8	68.8 \pm 7.7	68.1 \pm 6.9	0.802
Male	8(57.1)	19(59.4)	36(54.5)	0.901
Smoking	6(42.9)	14(43.8)	32(48.5)	0.871
Hypertension	11(78.6)	24(75.0)	46(69.7)	0.731
Diabetes	6(42.9)	14(43.8)	25(37.9)	0.837
Hyper low density lipoproteinemia	4(28.6)	10(31.3)	19(28.8)	0.966
Cerebral infarction family history	4(28.6)	9(28.1)	16(24.2)	0.892
Atrial fibrillation	2(14.3)	3(9.4)	7(10.6)	0.884

表 2 三组患者 NIHSS 评分、mRS 评分和缺血性卒中复发比较

Tab. 2 Comparison of NIHSS score, mRS score and recurrence of ischemic stroke within 3 months in patients of three groups (n,%)

	0 - 3 h intravenous thrombolysis group (n=14)	3 - 4.5 h intravenous thrombolysis group (n=32)	Non-intravenous thrombolysis group (n=66)	χ^2	P
NIHSS ≤ 1 point on admission	6(42.9)	16(50.0)	31(46.9)	0.207	0.902
NIHSS ≤ 1 point after 3 months	9(64.3)	23(71.9)	42(63.6)	0.675	0.713
mRS ≤ 1 point after 3 months	14(100)	30(93.8)	58(87.9)	3.683	0.159
Recurrence of ischemic stroke within 3 months	0	2(4.3) ^a	12(18.2)		0.029

^aBecause the number of patients is too limited, the data of two intravenous thrombolysis groups were merged

(LDL \geq 3.6 mmol/L)、房颤等脑血管病危险因素无统计学差异。见表 1。

2 三组 NIHSS 评分及 mRS 评分比较 三组患者入院时 NIHSS 评分、溶栓 3 个月后 NIHSS 评分和 mRS 评分均无统计学差异。见表 2。

3 三组 3 个月内缺血性卒中复发情况比较 在行静脉溶栓治疗的患者中, 0~3 h 组无 3 个月内再发缺血性卒中患者, 3~4.5 h 组 2 例再发, 因例数太少, 故将两组合并为静脉溶栓组, 复发率 4.3%; 而非静脉溶栓组有 12 例 (18.2%) 再发, 两组复发率差异有统计学意义 ($P=0.029$)。见表 2。

讨 论

目前轻型卒中的常用定义为 NIHSS 评分 \leq 3^[2]。这一标准有着很好的敏感度和精确度, 可以预测卒中预后。因此对于静脉溶栓时间窗内的缺血性卒中患者, 将轻型卒中纳入溶栓适应证内对临床医生来说很有诱惑力。但到目前为止, 轻型卒中仍是时间窗内患者未能静脉溶栓的主要原因之一。如一项比较澳大利亚和日本静脉溶栓现状报道指出, 由于日本更倾向将 NIHSS 评分 \leq 5 缺血性卒中患者排除在外, 所以日本医院的静脉溶栓率更低 (41% vs 25%)^[4]。Strambo 等^[5]在意大利的一项针对医师的调查中指出, 对 NIHSS 评分 \leq 2 分的缺血性卒中患者, 临床医师往往倾向于不溶栓。Gadodia 等^[6]在美国乔治亚州的研究显示, 有 19% 轻型卒中患者出现了不良预后, 但只有不到 1% 时间窗内的轻型卒中患者进行了静脉溶栓治疗。而 Faiz 等^[7]在挪威的一项研究中也指出, 轻型卒中是时间窗内卒中患者未溶栓的首要原因。Reiff 和 Michel^[8]在德国的一项回顾性研究发现, 在 2 019 例内未行溶栓的患者中, 轻型卒中占未溶栓原因的 47.9%。说明在世界范围内, 轻型卒中患者的静脉溶栓治疗并非主流。即使已入院, 轻型卒中患者也更容易被医生所忽略。Rostanski 等^[9]报道, 与非轻型卒中患者相比, 轻型卒中患者在急诊室的平均延误时间更长。Laurencin 等^[10]研究发现, 与非轻型卒中患者相比, 轻型卒中患者在转运方式、进入卒中单元及急诊影像学检查时间等方面没有得到平等对待, 并可导致患者错失溶栓机会。

近年来轻型卒中患者静脉溶栓治疗的相关研究也越来越多, 其结论尚有争议, 但多数研究认为轻型卒中患者可以从静脉溶栓治疗中获益。如 Ng 等^[11]通过 CT 灌注成像 (CTP) 的比较, 认为轻型卒中患者进行静脉溶栓治疗可以显著改善预后。

Chi 和 Chan^[12]在研究的亚组分析中发现, 轻型卒中患者经静脉溶栓治疗后, 早期神经功能恶化发生率更低, 预后更好。Brown 等^[13]研究认为, 对存在大血管病变的轻型卒中患者进行静脉溶栓治疗, 与非轻型卒中患者相比, 其预后更好。而韩旭等^[14]更进一步研究认为, 3.0T 高分辨磁共振可以用来评价颈部血管斑块大小及性质, 可以为临床医师提供不同的预防及诊疗思路。但也有不同结果的研究报道, 如 Shi 等^[15]在一项纳入 1 006 例患者的 Meta 分析中发现, 轻型卒中患者静脉溶栓治疗的良好预后率 76.1%, 死亡率 4.5%, 症状性脑出血 2.4%, 与未溶栓患者差异无统计学差异。但作者认为, 轻型卒中患者的溶栓并发症发生率低, 因此不应将轻型卒中患者排除在静脉溶栓治疗范围之外。Romano 等^[16]在一项多中心回顾性研究中发现, 在 5 910 例行静脉溶栓治疗的轻型卒中患者中, 有大约 30% 在出院时仍不能独立行走, 作者认为应继续深入研究来明确轻型卒中患者的静脉溶栓治疗策略。但无论研究结论如何, 比较公认的是轻型卒中行静脉溶栓治疗至少未增加不良预后。2015 年, 美国宾夕法尼亚州数家综合卒中中心发表联合声明, 更新了静脉溶栓的部分内容, 其中包括轻型卒中不应再被当作静脉溶栓的禁忌证^[17]。

我科自 2015 年起, 一直未将轻型卒中排除在静脉溶栓治疗范围之外。2017 年 3 月, 中国卒中学会科学声明专家组也发表声明指出, 对于轻型致残性卒中患者, 建议发病 3 h 内行静脉 rt-PA 治疗 (I 类推荐, A 级证据); 对于轻型非致残性卒中患者, 发病 3 h 内可选择静脉 rt-PA 治疗 (II b 类推荐, C 级证据); 但同时也指出, 对于轻型卒中患者静脉 rt-PA 溶栓研究较少, 获益程度尚不确定, 可能主要取决于有无致残性功能缺损 (II b 类推荐, C 级证据)^[18]。说明对于轻型卒中患者的静脉溶栓治疗仍需进一步研究。

虽然中国卒中学会科学声明专家组对轻型卒中患者的静脉溶栓治疗进行了指南性的推荐, 但该声明仅对发病 3 h 内的轻型致残性卒中患者有明确推荐, 对发病 3 h 内的非致残性轻型卒中患者的推荐意见仅是可选择, 对发病 3~4.5 h 的轻型卒中患者则没有给出相关建议, 说明仍需进一步研究。而在临床实际工作中, 由于各种因素的制约, 发病 3~4.5 h 行静脉溶栓的患者占大多数。如本研究中的静脉溶栓组的轻型卒中患者共 46 例, 其中 0~3 h 仅 14 例, 3~4.5 h 则有 32 例。因此在

我国对轻型卒中患者按溶栓时间不同进行分组研究有着重要意义。

本研究结果显示,在预后方面,通过3组患者NIHSS评分和mRS评分的比较,发现在静脉溶栓组中,0~3h组和3~4.5h组的良好预后无统计学差异;而溶栓组与未溶栓组相比,其良好预后也无统计学差异,说明在轻型卒中患者中,静脉溶栓治疗并未显著提高良好预后率,这与Shi等^[15]的Meta分析结果一致。在并发症方面,本研究纳入的46例静脉溶栓患者中,均未出现颅内出血,说明颅内出血风险较低,相对安全。在缺血性卒中再发方面,我们发现静脉溶栓患者3个月内的再发风险显著低于未溶栓患者,说明对于轻型卒中患者,静脉溶栓治疗可能会降低缺血性卒中的中远期再发风险;并且静脉溶栓组2例再发的患者均在3~4.5h组内,说明缺血性卒中再发风险可能与静脉溶栓时间相关,溶栓越早,再发风险越低。但因例数太少,难以进行统计学分析,故仍有待于扩大样本量进一步分析。相关报道只有本文前述的Chi和Chan^[12]研究发现轻型卒中患者经静脉溶栓治疗后,早期神经功能恶化发生率更低。而对于静脉溶栓治疗与缺血性卒中再发风险的研究目前仍较少,故仍需要进一步深入研究。

本研究未将入选患者按致残性和非致残性轻型卒中进行分类,因为根据中国卒中学会指南编写组对于“非致残性缺血性脑血管事件”的定义,所有轻型卒中均应属于非致残性AIS^[19],而中国卒中学会科学声明专家组则提到了轻型致残性AIS的说法^[18],两者有矛盾之处。为保证论文的准确性和严谨性,未按是否致残进一步细分研究。

综上所述,在轻型卒中患者中我们认为:1)发病0~3h和3~4.5h静脉溶栓治疗的良好预后无明显差异;2)与未静脉溶栓患者相比,静脉溶栓并未显著提高良好预后率;3)静脉溶栓治疗的颅内出血并发症发生率低,相对安全;4)静脉溶栓治疗可能降低3个月内缺血性卒中再发率,并且可能溶栓时间越早,再发风险越低。我们的研究由于样本量不足,随访时间短,仍有待于将来扩大样本量,坚持长期随访,进一步深入研究。

参考文献

1 中华医学会神经病学分会.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.
- Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke [J]. Stroke, 2010, 41 (4): 661-666.
 - 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.
 - Kawano H, Levi C, Inatomi Y, et al. International benchmarking for acute thrombolytic therapy implementation in Australia and Japan [J]. J Clin Neurosci, 2016, 29: 87-91.
 - Strambo D, Zambon AA, Roveri L, et al. Defining minor symptoms in acute ischemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 39 (3-4): 209-215.
 - Gadodia G, Rizk N, Camp D, et al. Presenting Symptoms and Dysphagia Screen Predict Outcome in Mild and Rapidly Improving Acute Ischemic Stroke Patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25 (12): 2876-2881.
 - Faiz KW, Sundseth A, Thommessen B, et al. Reasons for low thrombolysis rate in a Norwegian ischemic stroke population [J]. Neurol Sci, 2014, 35 (12): 1977-1982.
 - Reiff T, Michel P. Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke [J]. Emerg Med J, 2017, 34 (4): 219-226.
 - Rostanski SK, Shahn Z, Elkind MSV, et al. Door-to-Needle Delays in Minor Stroke: A Causal Inference Approach [J]. Stroke, 2017, 48 (7): 1980-1982.
 - Laurencin C, Philippeau F, Blanc-Lasserre K, et al. Thrombolysis for Acute Minor Stroke: Outcome and Barriers to Management. Results from the RESUVAL Stroke Network [J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 40 (1-2): 3-9.
 - Ng FC, Coote S, Frost T, et al. Utility of Computed Tomographic Perfusion in Thrombolysis for Minor Stroke [J]. Stroke, 2016, 47 (7): 1914-1916.
 - Chi MS, Chan LY. Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke in Patients Not Fulfilling Conventional Criteria [J]. Neurologist, 2017, 22 (6): 219-226.
 - Brown TA, Luby M, Shah J, et al. Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke Patients with Mild Symptoms: An Opportunity to Standardize Intravenous Thrombolysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24 (8): 1832-1840.
 - 韩旭, 刘丹青, 崔豹, 等. 3.0T高分辨磁共振评价脑缺血患者症状侧与非症状侧颈动脉粥样硬化性斑块的差异 [J]. 解放军医学院学报, 2014 (7): 654-656+687.
 - Shi L, Zhang M, Liu H, et al. Safety and outcome of thrombolysis in mild stroke: a meta-analysis [J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 2117-2124.
 - Romano JG, Smith EE, Liang L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry [J]. JAMA Neurol, 2015, 72 (4): 423-431.
 - Daou B, Deprince M, D'Ambrosio R, et al. Pennsylvania comprehensive stroke center collaborative: Statement on the recently updated IV rt-PA prescriber information for acute ischemic stroke [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 139: 264-268.
 - 急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明 [J]. 中国卒中杂志, 2017, 12 (3): 267-284.
 - 王伊龙, 赵性泉, 刘新峰, 等. 高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南 [J]. 中国卒中杂志, 2016, 11 (6): 481-491.