

# 重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗超时间窗急性缺血性卒中的 Meta 分析

朱丽娜 陈邓 陈涛 林燕 徐达 刘凌

**【摘要】** **目的** 系统评价超时间窗(4.50~6.00 h)的急性缺血性卒中患者行重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓治疗的有效性和安全性。**方法** 分别以缺血性卒中/脑梗死/脑梗塞、溶栓治疗、延长时间窗,以及 acute ischemic stroke、thrombolytic therapy、beyond 4.5 hours 等中英文词组为检索词,计算机检索 1980 年 1 月-2015 年 8 月美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统、Cochrane 图书馆、中国知网中国知识基础设施工程、万方数据库等收录的 rt-PA 静脉溶栓治疗超时间窗(4.50~6.00 h)急性缺血性卒中随机对照临床试验;Jadad 量表和 RevMan 5.3 统计软件进行文献质量评价和 Meta 分析。**结果** 共获得 681 篇文献,经剔除重复和不符合纳入标准者,最终纳入 3 项随机对照临床试验计 2033 例急性缺血性卒中(发病 < 6 h)患者(rt-PA 静脉溶栓组 1029 例、安慰剂组 1004 例)。Meta 分析显示:rt-PA 静脉溶栓与安慰剂对改善患者神经功能( $RR = 1.070, 95\% CI: 0.940 \sim 1.220; P = 0.310$ )和日常生活活动能力( $RR = 1.040, 95\% CI: 0.940 \sim 1.160; P = 0.430$ )、降低病死率( $RR = 1.260, 95\% CI: 0.990 \sim 1.610; P = 0.060$ )差异无统计学意义,但 rt-PA 静脉溶栓组患者脑出血发生率高于安慰剂组( $RR = 1.550, 95\% CI: 1.030 \sim 2.340; P = 0.030$ )。**结论** rt-PA 静脉溶栓治疗超时间窗(4.50~6.00 h)急性缺血性卒中无明显疗效且可能增加脑出血风险,高质量证据尚待大样本多中心随机对照临床试验加以验证。

**【关键词】** 脑缺血; 组织型纤溶酶原激活物; Meta 分析

## Efficacy and safety of rt-PA intravenous thrombolysis for treating acute ischemic stroke beyond the therapeutic window: a Meta-analysis

ZHU Li-na, CHEN Deng, CHEN Tao, LIN Yan, XU Da, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute ischemic stroke with broadened therapeutic window (4.50-6.00 h). **Methods** Online databases, such as PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang data were searched from January 1980 to August 2015 with key words: acute ischemic stroke, thrombolytic therapy, beyond 4.5 hours. The included studies were evaluated according to Jadad Scale, and Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** There were 681 relevant records through preliminary searching, and 3 randomized controlled trials (RCTs) were finally included, involving 2033 patients with acute ischemic stroke (1029 patients in rt-PA thrombolytic therapy and 1004 patients in placebo therapy), who were treated within 6 h from the onset of symptoms. Results of Meta-analysis showed there were no statistical differences between rt-PA group and placebo group on modified Rankin Scale (mRS) score ( $RR = 1.070, 95\% CI: 0.940-1.220; P = 0.310$ ), Barthel Index (BI) score ( $RR = 1.040, 95\% CI: 0.940-1.160; P = 0.430$ ) and mortality ( $RR = 1.260, 95\% CI: 0.990-1.610; P = 0.060$ ). However, the incidence of intracerebral hemorrhage (ICH) in rt-PA group was significantly higher than that in placebo group ( $RR = 1.550, 95\% CI: 1.030-2.340; P = 0.030$ ). **Conclusions** Thrombolytic therapy with rt-PA in broadened therapeutic window (4.50-6.00 h) is not effective for treating acute ischemic stroke, and the risk of ICH is increased with rt-PA treatment. However, this conclusion still needs to be verified with more high-quality, multi-center, large-sample RCTs.

**【Key words】** Brain ischemia; Tissue plasminogen activator; Meta-analysis

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.02.002

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通讯作者: 刘凌 (Email: zjllxx1968@163.com)

脑卒中不仅是当今人类死亡的第二大病因,亦是导致残疾的主要病因<sup>[1]</sup>。流行病学资料显示,我国脑卒中患病率达 120~180/万人年,每年新发病例逾  $2 \times 10^6$  例,每年死亡病例超过  $1.50 \times 10^6$  例<sup>[2]</sup>。缺血性卒中为脑卒中常见类型,占全部脑卒中病例的 70%~80%<sup>[2]</sup>。治疗方法包括促进血管再通和神经保护,其中促进血管再通的药物已获得良好临床疗效<sup>[3-4]</sup>,尤以重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓促进血管再通最具代表性。鉴于静脉溶栓治疗的严格适应证,故治疗时间窗的选择至关重要。在本研究中,我们对超时间窗急性缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓治疗的有效性和安全性进行系统评价,以为临床实践提供决策依据。

## 资料与方法

### 一、文献筛选

1. 研究类型 rt-PA 静脉溶栓治疗超时间窗(4.50~6.00 h)急性缺血性卒中随机对照临床试验。

2. 研究对象 (1)纳入标准:均符合缺血性卒中诊断标准<sup>[5]</sup>;年龄为 18~80 岁;神经功能缺损症状持续 1 h;发病后 4.50~6.00 h 行 rt-PA 静脉溶栓治疗。(2)排除标准:头部 CT 显示大面积脑梗死或脑出血;昏迷或美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 > 24 分;临床症状于静脉溶栓治疗前即已明显好转;发病 < 6 周曾有脑卒中病史;神经功能缺损症状与体征可能由癫痫发作所致;血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$ 、红细胞压积 < 25%;同时合并难以控制的高血压 [ $> 180/110$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)]、糖尿病 ( $> 22.20$  mmol/L) 和严重肝肾功能障碍;基线头部 MRI 显示血-脑屏障破坏、严重脑白质疏松或脑微出血;正在服用抗凝药物且国际标准化比值(INR) > 1.50;既往有脑出血、蛛网膜下隙出血、颅内动-静脉畸形、颅内动脉瘤、中枢神经系统肿瘤、出血性视网膜病或其他出血性眼部病变史,或近期有脏器损伤史、外科手术史、实质性脏器活检术史、腰椎穿刺术史。

3. 干预措施 试验组为缺血性卒中后 4.50~6.00 h 行 rt-PA 静脉溶栓治疗病例,对照组为缺血性卒中后 4.50~6.00 h 接受安慰剂治疗患者。

4. 结局指标 (1)主要结局指标:评价急性缺血性卒中发病 90 d 时改良 Rankin 量表(mRS)和 Barthel 指数(BI)评分改善情况(mRS 评分 0 或 1 分、BI 评分 > 95 分)。(2)次要结局指标:评价急性缺血

性卒中发病 90 d 时病死率和脑出血发生率。

### 二、文献检索

分别以缺血性卒中/脑梗死/脑梗塞、溶栓治疗、延长时间窗,以及 acute ischemic stroke、thrombolytic therapy、beyond 4.5 hours 等中英文词组为检索词,计算机检索美国国立医学图书馆生物学信息检索系统(PubMed)、Cochrane 图书馆,以及中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据库等数据库中收录的关于 rt-PA 静脉溶栓治疗超时间窗(4.50~6.00 h)急性缺血性卒中的随机对照临床试验。检索时间为 1980 年 1 月-2015 年 8 月。

### 三、文献筛选和数据提取

根据纳入与排除标准,首先由两位评价者独立阅读文题和摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献;第二步对可能符合纳入标准的临床试验进行全文阅读,以确定是否符合纳入标准;第三步由两位评价者交叉核对结果,对有分歧并难以确定的临床试验经研究小组讨论或由第三位评价者进一步评价再决定取舍。对资料存疑或资料缺失的文献,通过电话或信件与作者进行联系予以补充。对符合纳入标准的临床试验提取以下数据资料:(1)一般资料,包括文题、作者、来自国家或地区、发表日期等。(2)研究特征,包括研究对象的一般资料、各组基线可比性、干预措施、观察时间等。(3)结局指标,包括 mRS 和 BI 评分,以及病死率和脑出血发生率。

### 四、文献质量评价

纳入文献的方法学质量水平按 Jadad 量表<sup>[6]</sup>质量标准进行评价。(1)随机分组序列的产生方法:通过计算机或随机数字表法产生随机分组序列,2 分;试验中提到随机分组但未交待随机序列的产生方法,1 分;半随机或准随机试验,即采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双号分配方法等,0 分。(2)随机化隐藏:由医疗中心或药房控制分配方案、采用编号一致的容器、现场计算机控制、使用密封不透光信封或其他使临床医师或受试者无法预知分配序列的方法,2 分;仅表明采用随机数字表法或其他分配方案,1 分;采用交替分配、系列号、系列编码信封和任何不能阻止分配可预测性的措施,或未采用随机化隐藏,0 分。(3)双盲法:描述实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂,2 分;仅提及双盲但方法不恰当,1 分;未提及盲法,0 分。(4)退出与失访:对退出与失访病例数及其理由进行详细描述,1 分;未提及

退出或失访,0分。总评分为7分,评分 ≥ 4分者为高质量文献、评分 < 4分为低质量文献,本研究主要纳入高质量文献。

### 五、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。计数资料以相对危险度 (RR) 表示,计量资料以均数差 (MD) 表示,区间估计以 95% CI 表示,效应量的检验水准均为  $\alpha = 0.05$ 。各项研究之间的异质性检验采用  $\chi^2$  检验,当  $P > 0.100$  和  $I^2 < 50.000\%$  时,无异质性,采用固定效应模型进行合并效应分析;当  $P \leq 0.100$  和  $I^2 \geq 50.000\%$  时,存在异质性,分析其异质性来源,采用随机效应模型进行合并效应分析。通过敏感性分析对 Meta 分析结果之稳定性进行评价,将固定效应模型与随机效应模型相互转换、统计量值 RR 转换为比值比 (OR) 并重新计算 95% CI, 所得研究结论一致则表明 Meta 分析结果稳定,反之则不稳定。

## 结 果

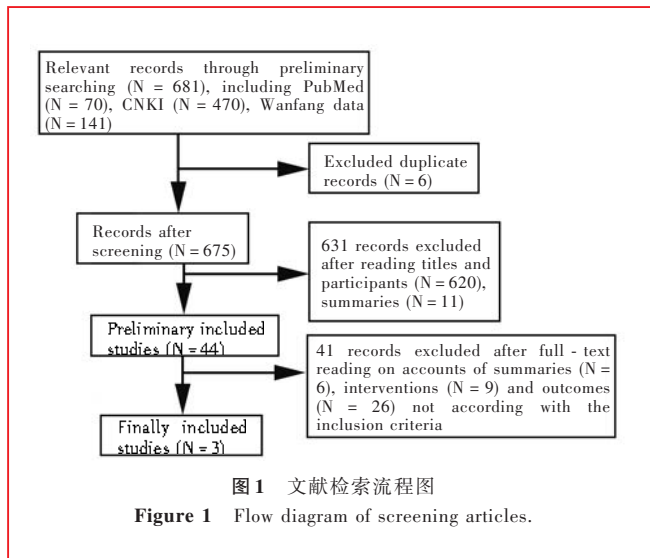
### 一、文献检索结果

1. 文献筛选 经初步检索共计获得相关文献 681 篇,排除重复文献 6 篇,然后根据纳入与排除标准、阅读文题和摘要进一步剔除非缺血性卒中临床试验、非超时间窗 rt-PA 静脉溶栓治疗随机对照临床试验和动物实验,初步纳入 44 篇文献;进一步仔细阅读全文排除综述、个案报道,以及干预措施和结局指标不符合纳入标准的文献,最终纳入 3 项关于 rt-PA 静脉溶栓治疗超时间窗 (4.50 ~ 6.00 h) 急性缺血性卒中的随机对照临床试验<sup>[7-9]</sup>,均为英文文献。文献检索流程参见图 1。

2. 纳入研究的基线资料和质量评价 本研究纳入的 3 项临床试验<sup>[7-9]</sup>包括 2033 例急性缺血性卒中患者,其中 1029 例行 rt-PA 静脉溶栓治疗、1004 例接受安慰剂治疗,比较两组超时间窗 (4.50 ~ 6.00 h) 治疗效果,3 项临床试验的基线资料参见表 1。根据 Jadad 量表<sup>[6]</sup>质量评价标准,所纳入文献均为高质量文献 (评分 ≥ 4 分),其质量评价参见表 2。

### 二、Meta 分析结果

1. 疗效评价 (1) mRS 评分 0 或 1 分: 3 项临床试验<sup>[7-9]</sup>中 2 项<sup>[7,9]</sup>报道急性缺血性卒中 (发病 < 6 h) 患者发病 90 d 时 mRS 评分 0 或 1 分的病例数,另 1 项试验<sup>[8]</sup> mRS 评分以中位值表示而被剔除。所纳入的



2 项试验<sup>[7,9]</sup>之间无异质性 ( $P = 0.600, I^2 = 0.000\%$ ), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示: rt-PA 静脉溶栓与安慰剂治疗对患者神经功能改善效果的差异无统计学意义 ( $RR = 1.070, 95\% CI: 0.940 \sim 1.220, P = 0.310$ ; 图 2)。(2) BI 评分 > 95 分: 本组 3 项临床试验<sup>[7-9]</sup>中 2 项<sup>[7,9]</sup>报道急性缺血性卒中 (发病 < 6 h) 患者发病 90 d 时 BI 评分 > 95 分的病例数,另 1 项试验<sup>[8]</sup> BI 评分以中位值表示而被剔除。所纳入的 2 项试验<sup>[7,9]</sup>之间无异质性 ( $P = 0.360, I^2 = 0.000\%$ ), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示: rt-PA 静脉溶栓与安慰剂治疗对患者日常生活活动能力改善效果的差异无统计学意义 ( $RR = 1.040, 95\% CI: 0.940 \sim 1.160, P = 0.430$ ; 图 3)。

2. 安全性评价 (1) 病死率: 3 项临床试验<sup>[7-9]</sup>均报道急性缺血性卒中 (发病 < 6 h) 患者发病 90 d 时病死率,各项研究之间无异质性 ( $P = 0.280, I^2 = 20.000\%$ ), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示: rt-PA 静脉溶栓组与安慰剂发病 90 d 时病死率差异无统计学意义 ( $RR = 1.260, 95\% CI: 0.990 \sim 1.610, P = 0.060$ ; 图 4)。(2) 脑出血发生率: 共 3 项临床试验<sup>[7-9]</sup>报道急性缺血性卒中 (发病 < 6 h) 患者发病 90 d 时脑出血发生率,各项研究之间存在异质性 ( $P = 0.000, I^2 = 89.000\%$ ), 故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示: rt-PA 静脉溶栓组与安慰剂组发病 90 d 时脑出血发生率差异具有统计学意义 ( $RR = 1.550, 95\% CI: 1.030 \sim 2.340, P = 0.030$ ; 图 5)。

### 三、敏感性分析

将 rt-PA 静脉溶栓治疗超时间窗 (4.50 ~ 6.00 h)

表 1 所纳入 3 项临床试验的基线资料

Table 1. Baseline characteristics of 3 included studies

Study	Group	N	Sex [case (%)]		Age (year)	Intervention	Outcome	Follow-up time (d)
			Male	Female				
ECASS II <sup>[7]</sup> (1998)	rt-PA	409	248 (60.64)	161 (39.36)	68	rt-PA (0.90 mg/kg) within 6 h Placebo within 6 h	BI mRS NIHSS GOS Adverse reaction	90
	Placebo	391	221 (56.52)	170 (43.48)	68			
ECASS <sup>[8]</sup> (1995)	rt-PA	313	188 (60.06)	125 (39.94)	66	rt-PA (1.10 mg/kg) within 6 h Placebo within 6 h	BI mRS Adverse reaction	90
	Placebo	307	201 (65.47)	106 (34.53)	65			
ATLANTIS <sup>[9]</sup> (1999)	rt-PA	307	57 (18.57)	250 (81.43)	66	rt-PA (0.90 mg/kg) within 5 h Placebo within 5 h	BI mRS NIHSS GOS Adverse reaction	90
	Placebo	306	62 (20.26)	244 (79.74)	65			

ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study, 欧洲协作组急性脑卒中研究; ATLANTIS, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, 阿替普酶溶栓治疗急性缺血性卒中; rt-PA, recombinant tissue-type plasminogen activator, 重组组织型纤溶酶原激活剂; BI, Barthel Index, Barthel 指数; mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; GOS, Glasgow Outcome Scale, Glasgow 预后分级

表 2 所纳入 3 项临床试验的质量评价

Table 2. Quality evaluation of 3 included studies

Study	Random sequence generation	Randomization concealment	Blinding	Withdraw and exit	Jadad (score)
ECASS II <sup>[7]</sup> (1998)	Computer-generated randomization	Unclear	Double-blind	None	6
ECASS <sup>[8]</sup> (1995)	Random number table	Unclear	Double-blind	None	5
ATLANTIS <sup>[9]</sup> (1999)	Unclear	Unclear	Double-blind	None	4

ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study, 欧洲协作组急性脑卒中研究; ATLANTIS, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, 阿替普酶溶栓治疗急性缺血性卒中

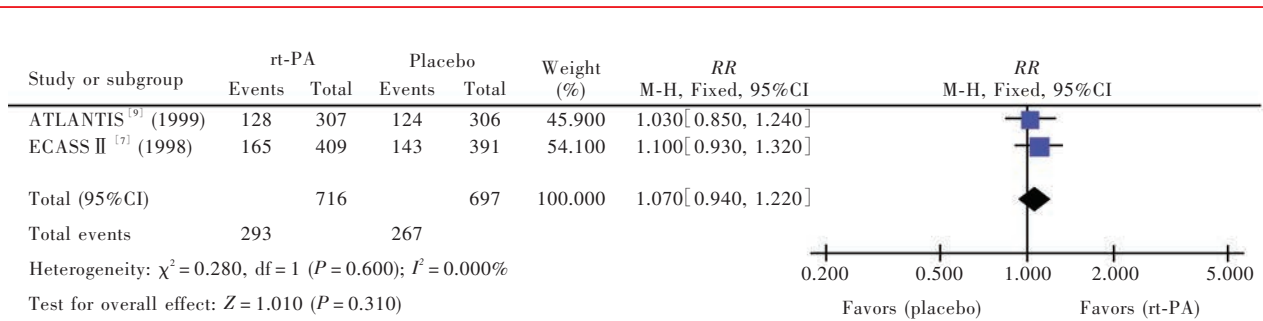
急性缺血性卒中疗效和安全性评价结果的固定效应模型与随机效应模型相互转换、RR 值与 OR 值变换, 研究结论一致, 表明 Meta 分析结果稳定 (表 3)。

### 讨 论

急性缺血性卒中之病灶由中心坏死区和周围缺血半暗带区组成, 由于缺血半暗带区存在侧支循环, 可获得部分血液供应, 故该部位尚有大量存活的神经细胞。随着缺血程度的加重和时间的延长, 中心坏死区逐渐扩大、缺血半暗带区缩小、缺血半暗带区神经细胞减少, 如果在发病之初使局部堵塞的脑血管迅速再通恢复脑血流量, 则可达到改善脑组织代谢、挽救缺血半暗带区神经细胞并恢复功能之目的<sup>[10]</sup>。因此, 急性缺血性卒中发病后越早施行溶栓治疗、效果越佳<sup>[11]</sup>。rt-PA 具有较强的纤维蛋白亲和力, 能够特异性地激活血栓中的纤溶酶原, 溶解血栓、促进血管再通, 为全球首宗市售基因重组型治疗急性缺血性卒中的溶栓药物, 且极具治疗效果<sup>[12]</sup>。对于 rt-PA 治疗急性缺血性卒中的时间

窗, 国际公认为发病 3 小时内<sup>[13]</sup>。近年来, 随着溶栓技术的提高, 以及相关理论研究的深入, 经典“3 小时时间窗”概念受到挑战。2008 年, 欧洲协作组急性脑卒中研究 III (ECASS III) 结果显示, rt-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的时间窗可延长至发病后 4.50 小时<sup>[4]</sup>; 同期报告的脑卒中溶栓治疗安全实施组织-国际脑卒中溶栓治疗登记处 (SITS-ISTR) 研究亦证实, rt-PA 静脉溶栓治疗时间窗延长至 4.50 小时安全、有效<sup>[14]</sup>。然而, 临床实践与理论数据存在一定距离, 大多数患者发病后不能在溶栓时间窗内及时就诊, 因此溶栓治疗仅能使少数患者获益, 而探讨超时间窗 (4.50 ~ 6.00 小时) 静脉溶栓治疗效果则具有挽救生命、改善预后价值。

本研究对超时间窗 (4.50 ~ 6.00 小时) 的急性缺血性卒中 (发病 6 小时内) 患者 rt-PA 静脉溶栓有效性和安全性进行 Meta 分析, 结果显示: rt-PA 静脉溶栓与安慰剂在改善患者神经功能和日常生活活动能力、降低病死率方面无明显差异, 但 rt-PA 静脉溶栓患者脑出血发生率明显增加, 与本研究所纳入的



rt-PA, recombinant tissue-type plasminogen activator, 重组组织型纤溶酶原激活物; ATLANTIS, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, 阿替普酶溶栓治疗急性缺血性卒中; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study, 欧洲协作组急性脑卒中研究。The same for figures below

图2 急性缺血性卒中患者发病90 d时rt-PA静脉溶栓组与安慰剂组mRS评分比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of mRS scores at 90th day of onset between 2 groups.

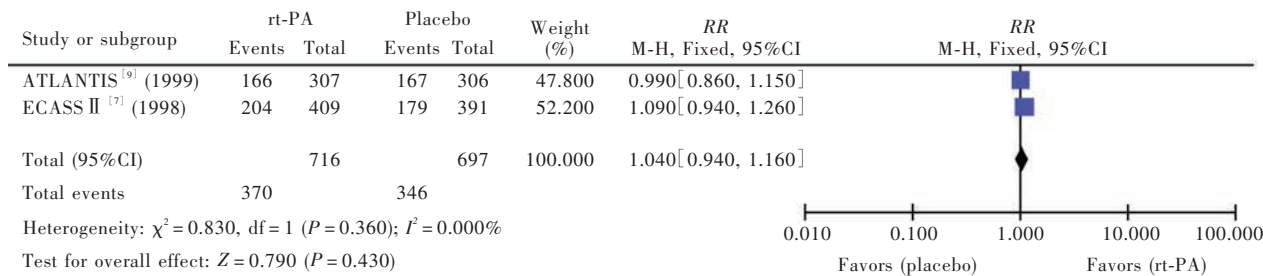


图3 急性缺血性卒中患者发病90 d时rt-PA静脉溶栓组与安慰剂组BI评分比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of BI score at 90th day of onset between 2 groups.

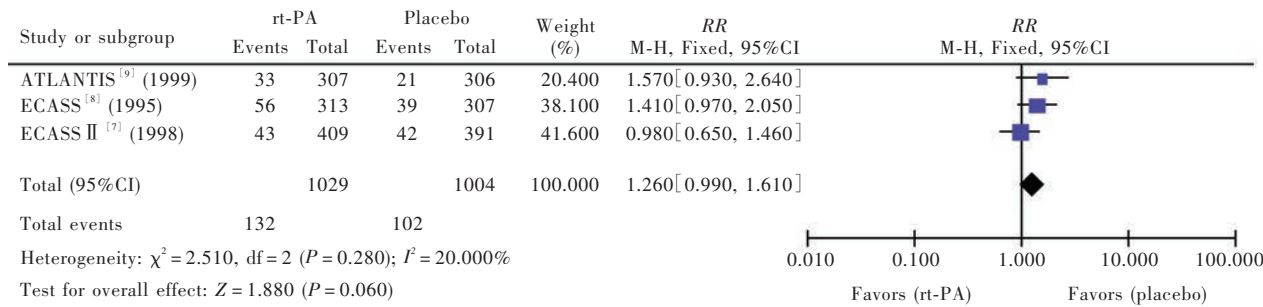


图4 急性缺血性卒中患者发病90 d时rt-PA静脉溶栓组与安慰剂组病死率比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of mortality rate at 90th day of onset between 2 groups.

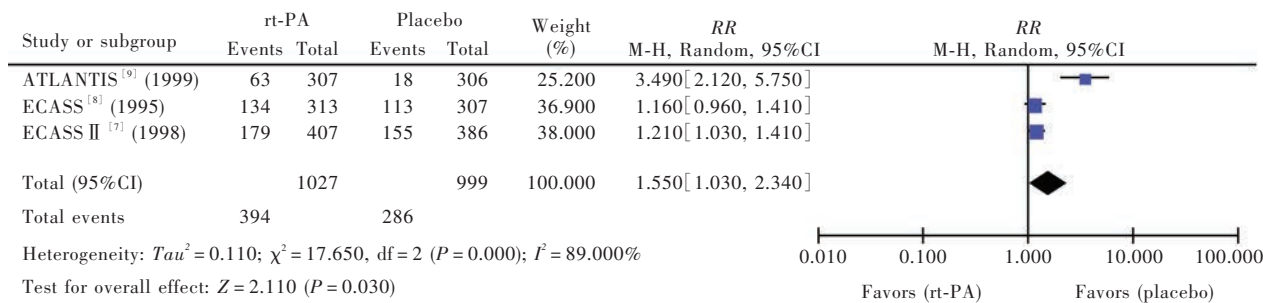


图5 急性缺血性卒中患者发病90 d时rt-PA静脉溶栓组与安慰剂组脑出血发生率比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of incidence of intracerebral hemorrhage at 90th day of onset between 2 groups.

阿替普酶溶栓治疗急性缺血性卒中(ATLANTIS)研究<sup>[9]</sup>的结论一致。然而,本研究所纳入的ECASS研

究<sup>[8]</sup>在排除CT检查显示梗死灶面积 > 1/3 的病例后,rt-PA静脉溶栓组患者mRS和BI评分改善均明

**表 3** 效应模型相互转换及统计量值变换的敏感性分析**Table 3.** Sensitive analysis of interconversion between fixed effects model and random effects model, and exchange of statistical values

Item	Switch model			Exchange statistical value		
	RR value	RR 95%CI	P value	OR value	OR 95%CI	P value
mRS score 0 or 1	1.070	0.940-1.220	0.320	1.120	0.900-1.380	0.310
BI score > 95	0.020	-0.030-0.070	0.430	1.090	0.880-1.340	0.430
Mortality	1.270	0.960-1.670	0.090	1.300	0.990-1.710	0.060
Intracerebral hemorrhage	1.550	1.030-2.340	0.030	1.850	1.060-3.240	0.030

mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表; BI, Barthel Index, Barthel 指数

显优于安慰剂组;其 II 期临床试验(ECASS II<sup>[7]</sup>)的结论与之相近,虽然 rt-PA 静脉溶栓组 mRS 评分 0 或 1 分病例数与安慰剂组无明显差异,但 mRS 评分 3~6 分病例数明显少于安慰剂组且差异有统计学意义。提示 rt-PA 静脉溶栓仍可使超时间窗急性缺血性卒中患者获得一定疗效,且预后优于安慰剂组。SITS-ISTR 研究<sup>[14]</sup>亦支持 ECASS II 研究<sup>[7]</sup>的结论,即 rt-PA 静脉溶栓仍可使部分超时间窗的急性缺血性卒中患者获益,可以增加梗死区域血流灌注量、减少梗死灶面积和改善神经功能。笔者认为,ATLANTIS 研究<sup>[9]</sup>结论与 ECASS 和 ECASS II 研究不一致的原因可能有二:其一,与 ATLANTIS 研究所纳入的病例症状相对较轻或 CT 检查的纳入与排除标准不尽一致有关;其二,ECASS 研究所用的 rt-PA 剂量(1.10 mg/kg)与 ATLANTIS 研究(0.90 mg/kg)不同。鉴于上述结果,rt-PA 静脉溶栓治疗超时间窗急性缺血性卒中是否有效尚不能肯定;若考虑可能出现的脑出血并发症,本研究所纳入的 3 项临床试验的脑出血发生率均高于安慰剂组,但病死率并无明显差异。因此,rt-PA 静脉溶栓治疗前通过影像学筛选病例,排除可能发生高危并发症患者,方可能使超时间窗急性缺血性卒中患者真正获益。由于本研究所纳入的 3 项研究均为大样本随机对照临床试验,受结局指标所限而未纳入近年发表的最新临床试验结果,其中 2 项未描述具体的分配隐藏方法,而且 3 项均为公开发表的临床试验,可能遗漏尚未发表的研究数据,存在导致研究质量评分偏倚或发表偏倚的原因。

本研究结果提示,rt-PA 静脉溶栓与安慰剂治疗超时间窗(4.50~6.00 小时)急性缺血性卒中患者对改善神经功能和日常生活活动能力、降低病死率无明显差异,但 rt-PA 静脉溶栓后脑出血发生率明显高

于安慰剂。提示 rt-PA 静脉溶栓对改善超时间窗急性缺血性卒中患者预后无明显疗效,而且可能增加脑出血风险。笔者认为,超时间窗的急性缺血性卒中患者是否施行静脉溶栓治疗,应持谨慎态度。由于质量评分偏倚和发表偏倚等因素,本研究结论尚待高质量多中心大样本随机对照临床试验的验证。

#### 参 考 文 献

- [1] Gao X, Zhang J, Peng Y, Fan H, Chen M, Xu T, Zhang Y. Admission clinical characteristics and early clinical outcomes among acute ischemic stroke patients. *J Biomed Res*, 2012;152-158.
- [2] Ahmed Ashrafi SK, Suhail Z, Khambaty Y. Postembolization infarction in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2011, 21:115-116.
- [3] Wang HR, Chen M, Wang FL, Dai LH, Fei AH, Liu JF, Li HJ, Shen S, Liu M, Pan SM. Comparison of therapeutic effect of recombinant tissue plasminogen activator by treatment time after onset of acute ischemic stroke. *Sci Rep*, 2015, 5:11743.
- [4] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359:1317-1329.
- [5] Writing Group of Guideline for Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke, Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology. Guideline for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China (2010). *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2010, 43:146-153. [中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. *中华神经科杂志*, 2010, 43: 146-153.]
- [6] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [7] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P; Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*, 1998, 352:1245-1251.

- [8] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 1995, 274:1017-1025.
- [9] Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 282:2019-2026.
- [10] Hähnel S, Schellinger PD, Gutschalk A, Geletneký K, Hartmann M, Knauth M, Sartor K. Local intra-arterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during neuroendovascular procedures with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2003, 34: 1723-1728.
- [11] Schellinger PD, Fiebich JB, Mohr A, Ringleb PA, Jansen O, Hacke W. Thrombolytic therapy for ischemic stroke: a review. Part I: intravenous thrombolysis. *Crit Care Med*, 2001, 29:1812-1818.
- [12] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333:1581-1587.
- [13] Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - MOnitoring STudy Investigators. Multivariable analysis of outcome predictor and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*, 2008, 39:3316-3322.
- [14] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*, 2008, 372: 1303-1309.

(收稿日期:2016-01-09)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(二)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

结节性硬化症 tuberous sclerosis complex(TSC)

进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)

局灶性皮质发育不良 focal cortical dysplasia(FCD)

抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)

淋巴因子激活的杀伤细胞

lymphokine-activated killer(LAK)

颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)

路易体痴呆 dementia with Lewy body(DLB)

路易小体 Lewy body(LB)

美国食品与药品管理局

Food and Drug Administration(FDA)

蒙特利尔认知评价量表

Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

脑室-腹腔分流术 ventriculoperitoneal shunt(VPS)

欧洲协作组急性卒中研究

European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

帕金森病痴呆 Parkinson's disease with dementia(PDD)

皮质基底节变性 corticobasal ganglionic degeneration(CBD)

嵌合抗原受体 chimeric antigen receptor(CAR)

人表皮生长因子受体

human epidermal growth factor receptor(HER)

上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)

少突胶质细胞转录因子 2

oligodendrocytes transcription factor-2(Olig-2)

神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)

神经元核抗原 neuronal nuclei(NeuN)

世界卫生组织 World Health Organization(WHO)

视频脑电图 video electroencephalography(VEEG)

树突状细胞 dendritic cells(DC)

数字减影血管造影术 digital subtraction angiography(DSA)

随机对照试验 randomized controlled trial(RCT)

替莫唑胺 temozolomide(TMZ)

调节性 T 细胞 regulatory T cell(Treg)

统一帕金森病评价量表

Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)

突触素 synaptophysin(Syn)

外周血单核细胞

peripheral blood mononuclear cell(PBMC)

微管相关蛋白-2 microtubule-associated protein-2(MAP-2)

细胞毒性 T 细胞 cytotoxic T lymphocyte(CTL)

细胞过继免疫疗法 adoptive cell therapy(ACT)

T 细胞受体 T cell receptor(TCR)

血管外皮瘤 hemangiopericytoma(HPC)

异动症 levodopa-induced dyskinesia(LID)

疫苗基准比例 vaccine/baseline(V/B)

中国知识基础设施工程

China National Knowledge Infrastructure(CNKI)

肿瘤浸润淋巴细胞 tumor infiltrating lymphocyte(TIL)

转化生长因子 transforming growth factor(TGF)

主要组织相容性复合物

major histocompatibility complex(MHC)