

轻型缺血性卒中患者静脉溶栓治疗分析

宋兆慧 童燕娜 段洪连 封靖 孟繁花 社会山 王佳伟

【摘要】 目的 探讨重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)治疗急性轻型缺血性卒中的有效性和安全性。**方法** 纳入2017年11月至2018年10月发病4.50 h内入院的252例急性轻型缺血性卒中患者,分别行rt-PA静脉溶栓(静脉溶栓组,84例)、阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板(双抗组,108例),以及阿司匹林或氯吡格雷抗血小板(单抗组,60例)治疗,治疗后24 h采用CT或MRI观察有无颅内出血,比较治疗前后血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)和红细胞沉降率(ESR)表达变化,并于入院后7 d、发病后21和90 d行改良Rankin量表评分判断预后。**结果** 入院后7 d,不同治疗组患者血清hs-CRP(均 $P=0.000$)和ESR(均 $P=0.000$)水平降低,其中双抗组和单抗组血清hs-CRP($P=0.000, 0.000$)和ESR($P=0.000, 0.010$)高于静脉溶栓组;治疗后24 h,静脉溶栓组与抗血小板组颅内出血发生率差异无统计学意义[1.19%(1/84)对0(0/168); $\chi^2=2.008, P=0.366$]。入院后7 d,静脉溶栓组预后良好率高于双抗组($P=0.043$)和单抗组($P=0.012$);发病后21和90 d,静脉溶栓组预后良好率仅高于单抗组($P=0.021, 0.037$)。**结论** 对于轻型缺血性卒中患者,尤其是症状轻微但可致残的患者应及时行rt-PA静脉溶栓,而因各种原因未能接受静脉溶栓治疗的患者则需在发病24小时内及时行阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 组织型纤溶酶原激活物

Treatment analysis of intravenous thrombolysis in patients with mild ischemic stroke

SONG Zhao-hui¹, TONG Yan-na¹, DUAN Hong-lian¹, FENG Jing¹, MENG Fan-hua¹, DU Hui-shan¹, WANG Jia-wei²

¹Department of Neurology, Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101149, China

²Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

【Abstract】 Objective To analysis the safety and outcome of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in patients with acute mild ischemic stroke. **Methods** From November 2017 to October 2018, 252 patients with acute mild ischemic stroke who were admitted into our hospital within 4.50 h after onset (84 patients in intravenous thrombolysis group, 108 patients in aspirin and clopidogrel group, and 60 patients in aspirin or clopidogrel group). The general condition, the level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and erythrocyte sedimentation (ESR) were compared among 3 groups. The modified Rankin Scale (mRS) were evaluated on 7 d after admission or at earlier discharge, and 21 and 90 d. Symptomatic intracranial hemorrhage rates were compared among 3 groups. **Results** There were no significant difference in general clinical data, the initial level of hs-CRP and ESR between the intravenous thrombolytic group and the 2 non-thrombolysis groups. At 7 d after admission or earlier discharge, the descending range of hs-CRP and ESR in 3 groups were significant ($P=0.000$, for all); there were significant differences among the 3 groups ($P=0.000$, for all); pairwise comparison of 3 groups showed that the levels of hs-CRP and ESR in intravenous thrombolytic group at 7 d were significantly lower than aspirin and/or clopidogrel group ($P=0.000, 0.000; P=0.000, 0.010$). There was no significant difference in the rate of intracranial hemorrhage between thrombolytic group and other 2 groups at 24 h after treatment [1.19% (1/84) vs. 0 (0/168); $\chi^2=2.008, P=0.366$]. At 7 d after admission or earlier

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.12.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271311)

作者单位:101149 首都医科大学附属北京潞河医院神经内科(宋兆慧,童燕娜,段洪连,封靖,孟繁花,社会山); 100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(王佳伟)

通讯作者:王佳伟,Email:wangjwcq@163.com

discharge, the intravenous thrombolytic group had better prognosis than aspirin and/or clopidogrel group ($P = 0.043, 0.012$); At 21 and 90 d, the intravenous thrombolytic group had better prognosis than aspirin or clopidogrel group ($P = 0.021, 0.037$); but compared with aspirin and clopidogrel group, there was no significant difference ($P = 0.070, 0.053$). **Conclusions** Patients with mild ischemic stroke, especially that may induce disability should be treated with rt-PA intravenous thrombolysis timely. If it impossible by any causes, aspirin and clopidogrel should be given within 24 h after onset.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Tissue plasminogen activator

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81271311).

Conflicts of interest: none declared

重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)是目前公认的治疗急性缺血性卒中最为有效的静脉溶栓药物,但是有关轻型缺血性卒中是否可以作为rt-PA静脉溶栓治疗的适应证,至今仍存争议^[1]。不主张应用静脉溶栓治疗的观点,主要鉴于大多数轻型缺血性卒中患者症状轻微且病情可自行缓解,同时考虑到症状性颅内出血(sICH)的发生风险可能高于获益。然而,临床实践显示,由rt-PA静脉溶栓所诱发的症状性颅内出血风险很低^[2],反之,在未及时接受rt-PA静脉溶栓治疗的轻型缺血性卒中患者中约1/3预后不良[改良Rankin量表(mRS)评分 ≥ 2 分^[3]。近年来,免疫反应和炎症反应在缺血性卒中病理生理学过程中的作用逐渐受到重视,发病后机体启动固有免疫系统和适应性免疫系统而释放的多种炎症因子参与上述反应的调节^[4],炎症反应的激活又可增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性,而血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)和红细胞沉降率(ESR)是重要的炎症反应指标。本研究以首都医科大学附属北京潞河医院神经内科近年收治的252例急性轻型缺血性卒中患者作为受试对象,分别观察rt-PA静脉溶栓治疗或抗血小板治疗前后血清hs-CRP和ESR的表达变化,以探讨rt-PA静脉溶栓治疗的有效性和安全性。

资料与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)临床症状、体征及影像学表现符合《中国急性缺血性卒中诊治指南2018》诊断标准^[5]。(2)轻型缺血性卒中定义为入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≤ 3 分,其中意识状态评分为零,且mRS评分 ≤ 2 分^[6]。(3)发病至入院时间 ≤ 4.50 h。(4)年龄 > 18 岁。(5)本研究经首都医科大学附属北京潞河医院道德伦理委员会审

核批准,患者及其家属对治疗方案及风险知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)缺血性卒中发病前mRS评分 > 2 分。(2)伴有明确的中枢神经系统肿瘤、颅内动脉瘤、颅内动脉夹层、颅内动-静脉畸形,以及严重心、肝、肾功能障碍病史患者。(3)妊娠期、哺乳期和月经期女性。

3. 一般资料 选择2017年11月至2018年10月在我院神经内科住院治疗的急性轻型缺血性卒中患者共252例,男性209例,女性43例;年龄为34~85岁,平均(63.62 \pm 10.90)岁;发病至入院时间为1.00~4.50h,平均(2.73 \pm 1.00)h;既往高血压93例(36.90%)、冠心病47例(18.65%)、房颤25例(9.92%)、糖尿病42例(16.67%)、高脂血症42例(16.67%),脑卒中病史33例(13.10%),吸烟28例(11.11%)、饮酒16例(6.35%);入院时NIHSS评分为0~3分,平均(1.89 \pm 0.83)分;mRS评分1~2分,平均为(1.17 \pm 0.37)分。凡无静脉溶栓禁忌证者均予rt-PA静脉溶栓治疗(静脉溶栓组,84例);拒绝接受静脉溶栓治疗或存在静脉溶栓禁忌证者采取抗血小板治疗,其中,无阿司匹林和氯吡格雷禁忌证者行双联抗血小板治疗(双抗组,108例)、不适宜双联抗血小板治疗者仅行单纯阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗(单抗组,60例)。不同治疗组患者一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表1),均衡可比。

二、研究方法

1. 治疗方法 (1)药品:rt-PA(20或50mg/支)由上海勃林格殷格翰药业有限公司提供,阿司匹林(100mg/片)、氯吡格雷(75mg/片)为德国Bayer公司、法国赛诺菲安万特(中国)投资有限公司产品,阿托伐他汀(20mg/片)、瑞舒伐他汀(5mg/片)由美国Pfizer公司、鲁南贝特制药有限公司提供。(2)静

表 1 3 组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of the general data in 3 groups

项目	静脉溶栓组 (N=84)	双抗组 (N=108)	单抗组 (N=60)	χ^2 或 t 值	P 值
性别[例(%)]				0.688	0.709
男性	72(85.71)	88(81.48)	49(81.67)		
女性	12(14.29)	20(18.52)	11(18.33)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.73 \pm 10.14	63.29 \pm 10.64	64.07 \pm 12.46	0.290	0.772
病程($\bar{x} \pm s$, h)	2.76 \pm 0.99	2.77 \pm 1.01	2.62 \pm 1.02	0.870	0.931
高血压[例(%)]	31(36.90)	37(34.26)	25(41.67)	0.909	0.635
冠心病[例(%)]	15(17.86)	20(18.52)	12(20.00)	0.108	0.947
房颤[例(%)]	8(9.52)	12(11.11)	5(8.33)	0.355	0.837
糖尿病[例(%)]	15(17.86)	18(16.67)	9(15.00)	0.206	0.902
高脂血症[例(%)]	14(16.67)	16(14.81)	12(20.00)	0.747	0.688
脑卒中病史[例(%)]	10(11.90)	15(13.89)	8(13.33)	0.167	0.920
吸烟[例(%)]	12(14.29)	9(8.33)	7(11.67)	1.720	0.423
饮酒[例(%)]	5(5.95)	7(6.48)	4(6.67)	0.036	0.982
NIHSS($\bar{x} \pm s$, 评分)	1.93 \pm 0.85	1.86 \pm 0.86	1.87 \pm 0.75	0.543	0.588
mRS($\bar{x} \pm s$, 评分)	1.15 \pm 0.36	1.19 \pm 0.39	1.15 \pm 0.36	0.780	0.938

Two-independent-sample t test for comparison of age, duration, NIHSS and mRS, and χ^2 test for comparison of others, 年龄、发病至入院时间、NIHSS 评分和 mRS 评分的比较行两独立样本的 t 检验, 其余各项指标行 χ^2 检验。NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表

溶栓组: rt-PA 剂量 0.90 mg/kg (最大剂量 90 mg), 先经静脉快速推注 10%, 然后通过微量泵 1 h 内经静脉泵入剩余 90% 药液, 溶栓后 24 h 行 CT 或 MRI 检查, 未发生出血性转化 (HT) 者予阿司匹林 100 mg/d 或氯吡格雷 75 mg/d 长期口服, 同时辅助阿托伐他汀 20 mg/晚或瑞舒伐他汀 10 mg/晚口服。(3) 双抗组: 阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 口服, 首次剂量为负荷剂量 300 mg, 连续治疗 21 d 后以相同剂量的阿司匹林或氯吡格雷长期维持治疗, 并辅以阿托伐他汀 20 mg/晚或瑞舒伐他汀 10 mg/晚口服。(4) 单抗组: 阿司匹林 100 mg/d 或氯吡格雷 75 mg/d 口服, 首次剂量为负荷剂量 300 mg, 并以相同剂量的阿司匹林或氯吡格雷长期维持治疗, 同时予阿托伐他汀 20 mg/晚或瑞舒伐他汀 10 mg/晚口服。

2. 血清超敏 C-反应蛋白和红细胞沉降率测定 各组患者均于入院时和入院后 7 d (住院时间 < 7 d 者为出院时) 采集外周静脉血 2 ml, 胶乳免疫比浊法测定 hs-CRP、魏氏法测定 ESR。正常参考值范围: hs-CRP 为 0~8 mg/L, ESR 为 0~20 mm/h。

3. 安全性和预后评价 各组患者均于治疗 24 h 行头部 CT 或 MRI 检查, 观察有无症状性颅内出

血, 住院期间如病情变化随时复查 CT 或 MRI; 并于入院后 7 d (住院时间 < 7 d 者为出院时)、发病后 21 和 90 d 时以 mRS 量表进行预后评价, mRS 评分 0~2 分为预后良好、3~6 分为预后不良。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Kruskal-Wallis 检验 (H 检验), 两两比较行 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 符号秩和检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

与入院时相比, 入院后 7 d 静脉溶栓组、双抗组和单抗组患者血清 hs-CRP (均 $P = 0.000$) 和 ESR (均 $P = 0.000$) 水平均降低且差异具有统计学意义 (表 2)。入院时, 不同治疗组患者血清 hs-CRP ($P = 0.772$) 和 ESR ($P = 0.277$) 水平差异无统计学意义; 入院后 7 d, 不同治疗组患者血清 hs-CRP ($P = 0.000$) 和 ESR ($P = 0.000$) 水平差异具有统计学意义, 其中, 双抗组和单抗组血清 hs-CRP ($P = 0.000, 0.000$) 和 ESR ($P = 0.000, 0.010$) 高于静脉溶栓组, 而双抗组与单抗组血清 hs-CRP ($P = 0.988$) 和 ESR ($P = 0.868$) 差异无统计学意义 (表 2, 3)。

治疗后 24 h, 静脉溶栓组有 1 例患者 (1.19%) 发生无症状性颅内出血, 双抗组和单抗组均无颅内出血病例, 组间差异未达到统计学意义 ($\chi^2 = 2.008, P = 0.366$)。

入院后 7 d, 不同治疗组患者预后良好率差异有统计学意义 ($P = 0.000$, 表 4), 其中, 静脉溶栓组预后良好率分别高于双抗组 ($\chi^2 = 3.627, P = 0.043$) 和单抗组 ($\chi^2 = 6.246, P = 0.012$)。3 组患者均随访至发病后 21~90 d 时, 平均 65 d, 预后评价结果显示: 发病后 21 和 90 d, 不同治疗组患者预后良好率差异有统计学意义 (均 $P = 0.000$, 表 4), 其中静脉溶栓组预后良好率高于单抗组 ($\chi^2 = 5.157, P = 0.021$; $\chi^2 = 4.306, P = 0.037$), 而与双抗组之间差异无统计学意义 ($\chi^2 =$

表 2. 3 组患者入院时和入院后 7 d 血清 hs-CRP 和 ESR 水平的比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

Table 2. Comparison of the levels of hs-CRP and ESR of 3 groups on admission and 7 d after admission [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	hs-CRP(mg/L)				ESR(mm/h)			
		入院时	入院后 7 d	Z 值	P 值	入院时	入院后 7 d	Z 值	P 值
静脉溶栓组(1)	84	3.46(1.19, 6.39)	1.33(0.92, 1.85)	-6.504	0.000	7.00(6.00, 16.75)	5.00(3.00, 12.00)	-4.977	0.000
双抗组(2)	108	3.35(1.59, 6.31)	2.61(1.27, 5.15)	-5.310	0.000	10.00(6.00, 16.00)	8.50(6.00, 15.00)	-4.632	0.000
单抗组(3)	60	4.03(1.75, 6.75)	2.84(1.34, 5.11)	-4.212	0.000	10.00(6.00, 18.00)	10.00(5.25, 15.00)	-4.143	0.000
H 值		0.651	39.418			2.564	16.582		
P 值		0.722	0.000			0.277	0.000		

hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein, 超敏 C-反应蛋白; ESR, erythrocyte sedimentation rate, 红细胞沉降率。The same for Table 3

表 3. 3 组患者入院后 7 d 血清 hs-CRP 和 ESR 水平的两两比较

Table 3. Pairwise comparison of levels of hs-CRP and ESR in 3 groups on admission and 7 d after admission

组间两两比	hs-CRP		ESR	
	Z 值	P 值	Z 值	P 值
(1) {2}	-5.802	0.000	-3.680	0.000
(1) {3}	-4.896	0.000	-3.302	0.010
(2) {3}	-0.015	0.988	-0.166	0.868

表 4. 3 组患者预后良好率的比较 [例(%)]

Table 4. Comparison of the favorable prognosis rate of 3 groups [case (%)]

组别	例数	入院后 7 d	发病后 21 d	发病后 90 d
静脉溶栓组	84	76(90.48)	76(90.48)	79(94.05)
双抗组	108	87(80.56)	86(79.63)	91(84.26)
单抗组	60	45(75.00)	46(76.67)	50(83.33)
χ ² 值		6.333	5.742	5.202
P 值		0.000	0.057	0.074

2.800, P = 0.070; χ² = 3.313, P = 0.053)。提示静脉溶栓治疗急性轻型缺血性卒中的近期预后优于抗血小板治疗,而中远期预后与双联抗血小板治疗相当,但优于单联抗血小板治疗。

讨 论

轻型缺血性卒中系指神经功能缺损程度、临床症状与体征轻微的急性缺血性卒中,通常表现为孤立性感觉缺失、共济失调、面瘫或构音障碍^[7]。目前关于轻型脑卒中界定标准尚未达成共识,既往临床研究多将轻型脑卒中定义为 NIHSS 评分 < 3 或 5 分或者 mRS 评分 ≤ 3 分^[7-8]。来自《高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南》^[9]的数据显示,轻型缺血性卒中约占全部缺血性卒中的 46.4%,患者常因临床症状轻微或病情自行缓解而被忽略,未能及时得到有效治疗,与此同时,顾虑症状性颅内出血也是静脉溶栓率较低的原因之一。

近年来,关于轻型缺血性卒中静脉溶栓的临床报道日益增多,但各项研究结果不尽一致,因此仍存争议。根据王拥军研究团队 2017 年的报告,静脉溶栓对轻型缺血性卒中(NIHSS 评分 ≤ 5 分)患者可能有效,发病后 3 个月时,静脉溶栓患者的预后良好率为 76%、未溶栓者为 69.5%,尽管总体差异无统计学意义,但静脉溶栓组患者显示出预后更佳的趋势

(OR = 1.480, 95% CI: 0.910 ~ 2.430; P = 0.120), 尤以大动脉粥样硬化型(LAA 型)患者获益更为显著(80.5%对 65.1%; OR = 2.190, 95% CI: 1.140 ~ 4.210, P = 0.020)^[10]。根据 Hassan 等^[11]对静脉溶栓疗效的分析结果,静脉溶栓组与未溶栓组症状性颅内出血发生率差异无统计学意义(OR = 0.880, 95% CI: 0.050 ~ 14.090; P = 1.000),但静脉溶栓治疗可以显著改善轻型缺血性卒中患者(NIHSS 评分 ≤ 6 分)的临床预后(P = 0.030)。Ahmed 等^[12]认为,轻型缺血性卒中(NIHSS 评分 ≤ 5 分)患者经静脉溶栓治疗后神经功能预后良好率较高,且不良事件发生率较低。然而,也有临床试验显示,轻型缺血性卒中患者是否行静脉溶栓治疗对预后并无明显影响^[13]。在 You 等^[14]开展的 Meta 分析中共纳入 7 项临床试验,分析结果表明,rt-PA 静脉溶栓在改善轻型缺血性卒中患者神经功能预后(OR = 1.430, 95% CI: 1.140 ~ 1.790; P = 0.002)的同时,也使症状性颅内出血的风险增加(OR = 10.130, 95% CI: 1.930 ~ 53.020; P = 0.006),但不增加病死率(OR = 0.780, 95% CI: 0.430 ~ 1.430; P = 0.430)。rt-PA 对轻型缺血性卒中治疗潜力(PRISMS)研究显示,对于非病残性轻型缺血性卒中(NIHSS 评分 ≤ 5 分)患者,rt-PA 静脉溶栓疗效并不优于阿司匹林抗血小板治疗,无法给患者带来明显的获益,同时还有可能增加症状性颅内出

血之风险,因此该项研究被提前终止^[15],笔者认为其结论并不可靠。对本研究纳入的 252 例患者的观察结果显示,入院即接受 rt-PA 静脉溶栓的患者,入院后 7 天(住院时间 < 7 天者为出院时)预后良好率高于双抗组和单抗组;发病后 21 和 90 天预后良好率高于单抗组,而与双抗组比较疗效无明显差异;静脉溶栓组患者颅内出血发生率仅为 1.19%(1/84),且无一例发生症状性出血转化,风险较低。关于急性轻型缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的抗血小板治疗,2018 年 *N Engl J Med* 发表的血小板诱导抑制在新发短暂性脑缺血发作和轻型缺血性卒中试验(POINT)^[16]和 2013 年公布的中国氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性轻型脑卒中或短暂性脑缺血发作试验(CHANCE)^[6]取得了一致性的结论:阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗可以明显降低患者发病后 90 天时的脑卒中复发风险,但是,POINT 试验认为双联抗血小板治疗 90 天后的颅内出血风险增加,而 CHANCE 研究则显示双联抗血小板治疗 21 天可以最大程度地提高获益并降低颅内出血风险。本研究结果显示,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗 21 天可明显改善患者预后,且临床获益与 rt-PA 静脉溶栓相近。越来越多的研究证实,免疫反应和炎症反应在缺血性卒中中发挥重要作用,脑缺血可激活各种免疫细胞,释放多种炎性因子,部分免疫细胞和炎性因子又可进一步导致血-脑屏障破坏和脑缺血加重^[4]。本研究 3 组患者治疗后血清 hs-CRP 和 ESR 水平均低于入院时,提示治疗后炎症反应减轻;治疗后静脉溶栓组的血清 hs-CRP 和 ESR 水平低于双抗组和单抗组,考虑可能与静脉溶栓后血管再通、脑组织缺血缺氧程度改善、免疫炎症反应缓解有关。由于本研究为单中心试验,样本量较小,在后续的研究中还将进一步扩大样本量并进行多中心随机对照临床试验以得出更为可靠的结果,为轻型缺血性卒中和短暂性脑缺血发作的治疗提供更多的循证医学证据。

目前,大多数研究均显示轻型缺血性卒中患者预后不容乐观,其中大部分患者可从静脉溶栓治疗中获益且症状性颅内出血风险较小^[10,17-18]。日本学者发现,rt-PA 0.60 mg/kg 疗效与 0.90 mg/kg 无明显差异,且出血风险更低,对于一些出血风险相对较高的患者,可予 0.60 mg/kg^[19]。我们的临床经验是,仅以 NIHSS 评分定义轻型缺血性卒中尤其是后循环缺血患者,易造成评估不足,延误治疗,需根据病

情和个体差异判断患者是否可以施行 rt-PA 静脉溶栓治疗。

综上所述,对于轻型缺血性卒中患者,尤其是症状轻微但可致残的患者应及时施行 rt-PA 静脉溶栓治疗,而不能因症状较轻或病情快速好转,或因担心颅内出血而放弃静脉溶栓治疗。对于出血风险相对较高的轻型缺血性卒中患者,可参考日本研究的用药原则,采用 0.60 mg/kg 的治疗剂量。对于因各种原因未能行静脉溶栓的轻型缺血性卒中患者,应在发病 24 小时内及时采用阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗 21 天,之后根据患者情况选择其中一种抗血小板药物长期服用,最大化地增加获益并减少出血风险。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25:457-507.
- [2] Strbian D, Piironen K, Meretoja A, Sairanen T, Putaala J, Tiainen M, Arto V, Rantanen K, Häppälä O, Kaste M, Lindberg PJ; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients presenting with mild symptoms [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8:293-299.
- [3] Nedelchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fisher U, Arnold M, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms [J]. *Stroke*, 2007, 38:2531-2535.
- [4] Zhao B, Wang JW. Progress of immune mechanism and immunomodulating therapy after ischemic stroke [J]. *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2017, 12:425-431. [赵博, 王佳伟. 缺血性卒中后免疫机制及免疫调节治疗进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12: 425-431.]
- [5] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2018, 51:666-682. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51:666-682.]
- [6] Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369:11-19.
- [7] National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience [J]. *Ann Emerg Med*, 2005, 46:243-252.
- [8] Willey JZ, Khatri P, Khoury JC, Merino JC, Ford AL, Rost NS, Gonzales NR, Ali LK, Meyer BC, Broderick JP. Variability in the use of intravenous thrombolysis for mild stroke: experience across the SPOTRIAS network [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22:318-322.

- [9] Wang YL, Zhao XQ, Liu XF, Zeng JS, Xu YM, Zhao G, Xu AD, Fan DS, Chen KN, He L, Peng B, Dong Q, Huang JX, Liu YJ, Shuai J, Luo BY, Wang X, Miao ZR. Guidelines for diagnosis and treatment of high risk non - disabling ischemic cerebrovascular events [J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2016, 11:481-491.[王伊龙, 赵性泉, 刘新峰, 曾进胜, 许予明, 赵钢, 徐安定, 樊东升, 陈康宁, 何俐, 彭斌, 董强, 黄家星, 刘亚杰, 帅杰, 罗本燕, 汪昕, 缪中荣. 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, 11:481-491.]
- [10] Chen W, Pan Y, Zhao X, Liu L, Li H, Liao X, Wang C, Wang Y, Wang Y. Intravenous thrombolysis in Chinese patients with different subtype of mild stroke: thrombolysis in patients with mild stroke[J]. Sci Rep, 2017, 7:2299.
- [11] Hassan AE, Hassanzadeh B, Tohidi V, Kirmani JF. Very mild stroke patients benefit from intravenous tissue plasminogen activator without increase of intracranial hemorrhage[J]. South Med J, 2010, 103:398-402.
- [12] Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P; SITS Investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR[J]. Lancet Neurol, 2010, 9:866-874.
- [13] Huisa BN, Raman R, Neil W, Ernstrom K, Hemmen TM. Intravenous tissue plasminogen activator for patients with minor ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21:732-736.
- [14] You S, Saxena A, Wang X, Tan W, Han Q, Cao Y, Liu CF. Efficacy and safety of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in mild ischaemic stroke: a Meta-analysis [J]. Stroke Vasc Neurol, 2018, 3:22-27.
- [15] Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN Jr, Starr M, Mejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, Saver JL, Vagal A, Purdon B, Devenport J, Pavlov A, Yeatts SD; PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320:156-166.
- [16] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration; Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. N Engl J Med, 2018, 379:215-225.
- [17] Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, Schwamm LH. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from get with the guidelines-stroke[J]. Stroke, 2011, 42:3110-3115.
- [18] Khatri P, Conaway MR, Johnston KC; Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety - day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke[J]. Stroke, 2012, 43:560-562.
- [19] Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y; Japan Alteplase Clinical Trial (J - ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J - ACT)[J]. Stroke, 2006, 37:1810-1815.

(收稿日期:2019-11-07)

《中国现代神经疾病杂志》2020 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级药品监督管理局和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字精练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座 2 楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email: xdsjjbzz@263.net.cn。