

静脉溶栓治疗卒中预警综合征 16 例分析

彭静玉

【摘要】 目的 总结卒中预警综合征的临床和影像学特点,探讨静脉溶栓治疗卒中预警综合征的有效性和安全性。**方法** 纳入 2017 年 1 月至 2019 年 7 月共 16 例卒中预警综合征患者,均予 rt-PA 静脉溶栓治疗以及抗血小板、调脂等治疗,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能,改良 Rankin 量表(mRS)评价预后,观察有无出血性转化和卒中中复发。**结果** 16 例患者既往有高血压 13 例次、高同型半胱氨酸血症 12 例次、高脂血症 9 例次,吸烟 10 例次。临床主要表现为单纯运动障碍(7 例)和运动感觉障碍(9 例);发作次数 3~9 次,持续时间 3~240 min。DWI 显示 13 例(81.25%)可见急性新发梗死灶;CTA 或 MRA 显示 14 例可见头颈部动脉粥样硬化斑块。溶栓后 13 例病情完全缓解(5/16)、明显缓解(1/16)或部分缓解(7/16),3 例不同程度加重。溶栓后 24 h 和出院时 NIHSS 评分低于入院时和病程中最大值(均 $P=0.000$),而入院时与病程中最大值($P=0.433$)、溶栓后 24 h 与出院时($P=0.054$) NIHSS 评分差异无统计学意义。14 例预后良好(mRS 评分 <2 分)。无一例发生出血性转化和远期复发。**结论** 对于时间窗内的卒中预警综合征患者,rt-PA 静脉溶栓可能是一种有效的治疗方法。

【关键词】 卒中预警综合征(非 *MeSH* 词); 血栓溶解疗法; 组织型纤溶酶原激活物

Intravenous thrombolytic for 16 patients with stroke warning syndrome

PENG Jing-yu

Department of Neurology, the Third People's Hospital of Datong, Datong 037008, Shanxi, China
(Email: 13620626626@163.com)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical characteristics, imaging manifestations and the efficacy and safety of intravenous thrombolytic for patients with stroke warning syndrome (SWS). **Methods** Sixteen patients with SWS from January 2017 to July 2019 were reviewed. The rt-PA intravenous thrombolysis and antiplatelet, lipid adjusting were treated. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was performed to evaluate neurological function and modified Rankin Scale (mRS) was performed to evaluate prognosis, and to observe the presence of hemorrhagic transformation (HT) and recurrence of stroke. **Results** The most frequent preexisting risk factors were hypertension (13 cases), hyperhomocysteinemia (12 cases), dyslipidemia (9 cases) and smoking history (10 cases). All patients presented with pure motor syndrome ($n=7$) or sensory motor syndrome ($n=9$). All patients had 3-9 clinical fluctuations before treatment and the duration of symptoms ranged from 3-240 min. In 13 of 16 SWS patients, DWI showed acute cerebral infarctions. CTA or MRA showed atherosclerotic plaques in 14 cases. Thirteen patients experienced favorable recovery, complete remission (5/16), significant remission (1/16) and partial remission (7/16), respectively. Fourteen patients reached favorable outcome ($mRS < 2$ at 3 months). NIHSS score at 24 h after intravenous thrombolytic and at discharge were lower than that on admission and the maximum value in the course of disease ($P=0.000$, for all), while NIHSS score on admission and the maximum value in the course of disease ($P=0.433$), and at 24 h after intravenous thrombolytic and discharge time ($P=0.054$), were no significant statistical difference. **Conclusions** Intravenous thrombolysis may be a potentially effective therapy for patients with SWS within the therapeutic time window.

【Key words】 Stroke warning syndrome (not in *MeSH*); Thrombolytic therapy; Tissue plasminogen activator

Conflicts of interest: none declared

卒中预警综合征(SWS)是一种特殊类型的急性缺血性卒中临床综合征,主要表现为反复刻板样发作、持续时间较短、症状进行性加重的局灶性神经功能障碍,易进展为脑梗死^[1]。最常见的是内囊预警综合征(CWS),由Donnan等^[2]于1993年率先提出,系指24小时内出现至少3次短暂性腔隙综合征,表现为面部、上肢、下肢中至少2处运动和(或)感觉障碍,而无皮质损害表现(如失语、失用、忽视等),但发作间期正常,且经CT发现的梗死灶多位于内囊区。2004年,Staaf等^[3]将内囊预警综合征的发病时间延长至72小时,且DWI还可见苍白球、壳核、丘脑、放射冠等部位新发梗死灶。此后,在符合内囊预警综合征诊断标准的患者中陆续发现脑桥、胼胝体新发梗死灶,因此,Benito-León等^[4]和Nandhagopal等^[5]分别提出“脑桥预警综合征(PWS)”和“胼胝体预警综合征”的概念。目前认为,大多数卒中预警综合征患者表现为反复短暂性发作的缺血性卒中,有超过70%的患者DWI可见新发梗死灶^[1];而少数患者则表现为特殊类型的短暂性脑缺血发作(TIA),MRI未见新发梗死灶,此类患者虽临床少见,但与典型短暂性脑缺血发作相比,短时间内反复发作频繁,症状严重,进展为脑梗死的概率较大,临床预后相对不良^[1,6]。卒中预警综合征的治疗目前尚未达成共识,主要包括抗血小板、抗凝、扩容、静脉溶栓和血管内治疗(EVT)等综合方案。山西省大同市第三人民医院近3年有327例急性缺血性卒中患者接受rt-PA静脉溶栓治疗,其中16例为卒中预警综合征,本文回顾分析其诊断与治疗经过,以为临床早期诊断和及时治疗提供依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)均符合卒中预警综合征的诊断标准:24 h内出现3次或以上短暂性、刻板性、局灶性神经功能障碍发作,表现为累及面部、上肢、下肢中至少2处运动和(或)感觉障碍,伴或不伴构音障碍,无皮质损害表现,发作间期正常^[2]。(2)首次发作至入院时间 ≤ 24 h。(3)参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[7],予标准流程的rt-PA静脉溶栓治疗,且给药前至少处于1次临床发作中,发作持续时间距给药 < 4.50 h。(4)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≤ 25 分。(5)至少完成1次临床随访(发病至随访时间 ≥ 3 个月)。(6)所

有患者及其家属均对病情和治疗方案知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)临床资料不全。(2)无法完成头部MRI、CTA或MRA检查。(3)发病后无法长期坚持正规的二级预防治疗。

3. 一般资料 选择2017年1月至2019年7月在我院神经内科接受rt-PA静脉溶栓治疗的卒中预警综合征患者共16例,男性12例,女性4例;年龄34~80岁,中位年龄为63.00(58.75,66.75)岁;首次发作至入院时间2.20~24.00 h,中位时间为3.25(2.63,4.43) h。

二、研究方法

1. 临床资料采集 详细记录患者性别、年龄、首次发作至入院时间、脑血管病危险因素、入院时NIHSS和ABCD2评分、临床表现、发作次数和持续时间,以及头部MRI(DWI)、头颈部CTA或MRA检查结果。

2. 静脉溶栓 所有患者均于入院后24 h内接受规范的rt-PA静脉溶栓治疗,且最近一次发作持续时间距给药 < 4.50 h。rt-PA剂量为0.90 mg/kg(最大剂量为90 mg),溶于灭菌注射用水中配制成终浓度达1 mg/ml,总剂量的10%于1 min内静脉注射,剩余90%于1 h内微量泵持续泵入。

3. 其他治疗 16例患者均于静脉溶栓24 h后予以抗血小板治疗,12例予以阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d双联抗血小板治疗,连续21 d后改为阿司匹林100 mg/d长期维持;2例予以阿司匹林300 mg/d,连续7 d后改为100 mg/d长期维持;2例予以阿司匹林100 mg/d长期维持。同时针对不同脑血管病危险因素,予以阿托伐他汀(20 mg/d长期维持,12例)或瑞舒伐他汀(5 mg/d长期维持,4例)调脂,钙拮抗剂硝苯地平(10~20 mg/次、2次/d长期维持,3例)和氨氯地平(2.50 mg/d长期维持,9例)、血管紧张素II受体阻断剂厄贝沙坦氢氯噻嗪(162.50 mg/d长期维持,1例)降压,二甲双胍(0.50 g/次、2次/d长期维持,2例)降糖,叶酸(0.80 mg/d长期维持,12例)降低血清同型半胱氨酸,低分子右旋糖酐(500 ml/d静脉滴注7 d,5例)扩容治疗。

4. 观察指标 (1)神经功能:记录入院时、病程中最大、溶栓后24 h和出院时NIHSS评分以评价神经功能。NIHSS量表是目前国际通用的综合评价缺血性卒中患者神经功能的量表,包括意识(水平0~3分、提问0~2分、指令0~2分)、凝视(0~2分)、视

野(0~3分)、面瘫(0~3分)、上肢运动(0~4分,双侧分别计分)、下肢运动(0~4分,双侧分别计分)、共济运动(0~2分)、感觉(0~2分)、语言(0~3分)、构音障碍(0~2分)、忽视(0~2分)共 11 项内容,总评分为 42 分,≤ 4 分为轻度神经功能障碍、5~15 分为中度神经功能障碍、16~20 分为中重度神经功能障碍、> 20 分为重度神经功能障碍。(2) 药物不良反应:溶栓期间和溶栓 24 h 内密切监测患者生命体征、病情变化、有无出血性转化(HT),严重皮肤黏膜、胃肠道、呼吸道、泌尿系统等其他系统继发性出血,以及有无过敏反应、胃肠道反应、心律失常、血压下降等心血管系统症状;溶栓后 24 h 复查头部 CT 观察有无颅内出血,其中症状性颅内出血(sICH)系指 CT 显示的颅内任意部位出血灶,可解释临床症状恶化或预示临床预后不良(如嗜睡、偏瘫加重等),或 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分^[8]。(3) 缺血性卒中病情波动:溶栓后至出院期间持续观察有无病情反复发作和(或)持续进展;并于发病后 3 个月门诊随访时观察有无脑卒中复发,必要时复查 MRI。(4) 预后:发病后 3 个月门诊随访时采用改良 Rankin 量表(mRS)评价预后,mRS 评分 < 2 分为预后良好,≥ 2 分为预后不良。

三、统计分析方法

采用 SPSS 22.0 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。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;呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用随机区组设计的方差分析,两两比较行 SNK-*q* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 16 例患者既往罹患高血压 13 例次、冠心病 3 例次、2 型糖尿病 3 例次、高脂血症 9 例次、高同型半胱氨酸血症 12 例次、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(SAHS)1 例次,吸烟 10 例次、酗酒 2 例次。入院时 ABCD2 评分 3~7 分,中位值 5.00(4.25, 5.00)分,其中 1 例 ABCD2 评分 3 分(低危组)、15 例 ABCD2 评分 ≥ 4 分(中高危组)。临床主要表现为单纯运动障碍 7 例(单侧肢体无力伴构音障碍),运动感觉障碍 9 例(7 例单侧肢体麻木无力伴构音障碍、2 例单侧肢体麻木无力);入院前 24 h 内发作次数 3~9 次,中位值 4(3, 5)次;发作持续时间为 3~240 min,中位

值 5.00(5.00, 25.00) min,其中 ≤ 30 min 65 次(89.04%, 65/73)、31~60 min 为 5 次(6.85%, 5/73)、61~120 min 1 次(1.37%, 1/73)、121~180 min 1 次(1.37%, 1/73),181~240 min 为 1 次(1.37%, 1/73)。DWI 序列显示,13 例可见急性新发梗死灶,11 例新发病灶位于内囊和放射冠区为内囊预警综合征(图 1),2 例新发病灶位于脑桥为脑桥预警综合征(图 2),其中 12 例病灶直径 < 15 mm,符合腔隙性梗死表现;3 例未见明显新发梗死灶,但可见陈旧性腔隙性梗死灶(图 3)。CTA 或 MRA 显示,14 例可见头颈部动脉粥样硬化斑块,但未见相关颅内大动脉狭窄或闭塞;2 例未见明显的头颈部大动脉粥样硬化性改变。本组 16 例卒中预警综合征患者的临床资料参见表 1。

16 例患者溶栓后临床症状均有不同程度缓解,5 例(例 3、例 5、例 9、例 12、例 16)完全缓解,临床症状完全消失(NIHSS 评分 0 分)且未复发;1 例(例 1)明显缓解,临床症状完全消失(NIHSS 评分 0 分),而住院期间类似症状复发 1 次但完全缓解;7 例部分缓解,其中 5 例(例 4、例 8、例 10、例 11、例 13)临床症状明显或部分缓解,但仍持续遗留部分神经功能障碍,未再出现症状波动加重,2 例(例 14、例 15)临床症状完全消失,而住院期间有类似症状复发且复发症状未完全消失,但复发后病情轻于治疗前;3 例(例 2、例 6、例 7)症状波动加重,临床症状持续存在,较治疗前仅轻微缓解或不缓解,并于溶栓 24 h 内出现原有症状再次加重且病情重于治疗前。无一例发生出血性转化。本组患者入院时 NIHSS 评分 2~12 分,平均(6.44 ± 3.20)分;病程中最大评分为 2~12 分,平均(7.06 ± 2.98)分;溶栓后 24 h 0~9 分,平均(3.06 ± 3.47)分;出院时 0~6 分,平均为(1.50 ± 2.03)分。4 个观察时间点 NIHSS 评分差异具有统计学意义(均 $P = 0.000$),其中溶栓后 24 h 和出院时 NIHSS 评分低于入院时和病程中最大值(均 $P = 0.000$),而入院时与病程中最大值($P = 0.433$)、溶栓后 24 h 与出院时 NIHSS 评分($P = 0.054$)差异无统计学意义,表明急性期静脉溶栓联合后续经典抗血小板、调脂以及控制危险因素等治疗,神经功能明显改善(表 2, 3)。

本组患者随访至发病后 3 个月,mRS 评分 0 分 12 例、1 分 2 例、2 分 1 例、3 分 1 例,预后良好率(mRS 评分 < 2 分)为 87.50%(14/16)。随访期间所有患者均未出现脑卒中复发。

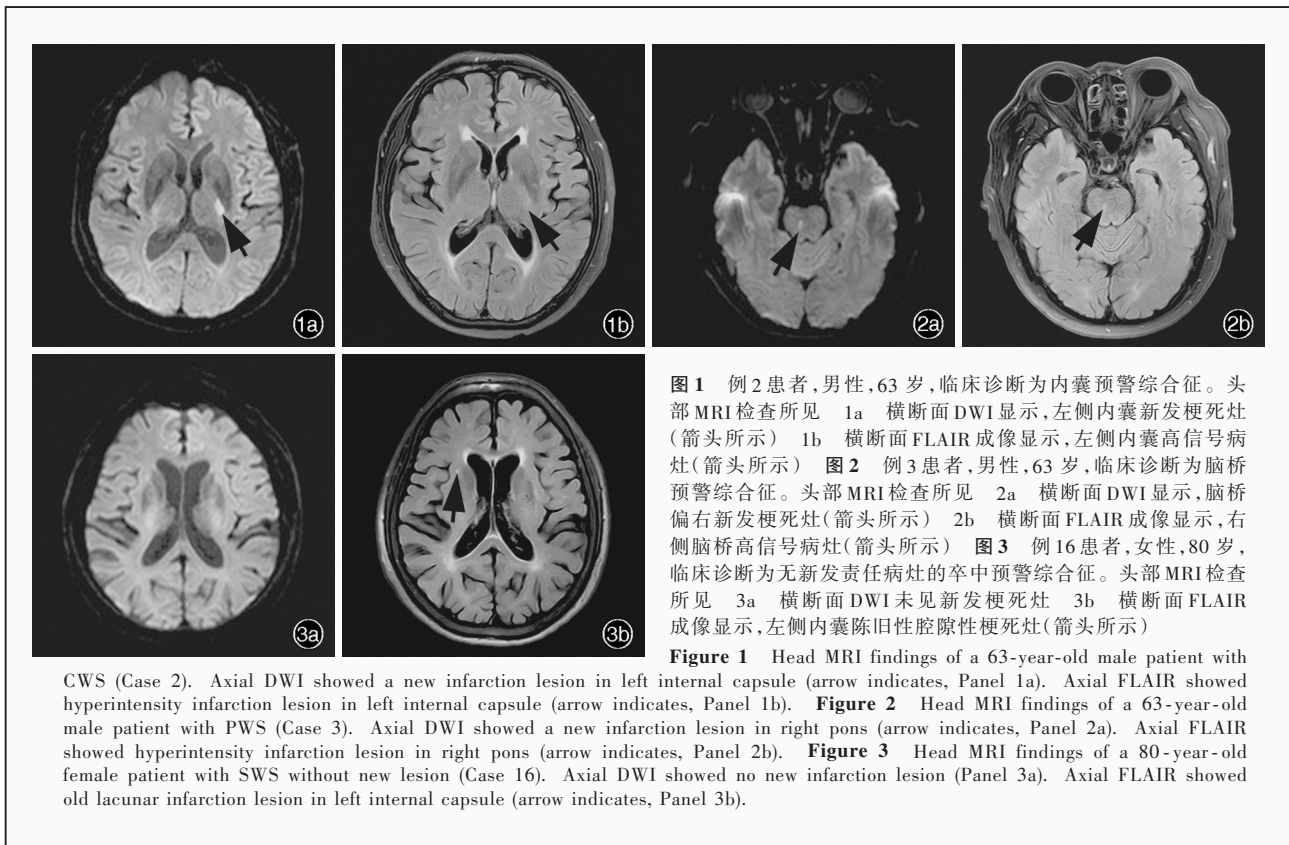


图1 例2患者,男性,63岁,临床诊断为内囊预警综合征。头部MRI检查所见 1a 横断面DWI显示,左侧内囊新发梗死灶(箭头所示) 1b 横断面FLAIR成像显示,左侧内囊高信号病灶(箭头所示) 图2 例3患者,男性,63岁,临床诊断为脑桥预警综合征。头部MRI检查所见 2a 横断面DWI显示,脑桥偏右新发梗死灶(箭头所示) 2b 横断面FLAIR成像显示,右侧脑桥高信号病灶(箭头所示) 图3 例16患者,女性,80岁,临床诊断为无新发责任病灶的卒中预警综合征。头部MRI检查所见 3a 横断面DWI未见新发梗死灶 3b 横断面FLAIR成像显示,左侧内囊陈旧性腔隙性梗死灶(箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings of a 63-year-old male patient with CWS (Case 2). Axial DWI showed a new infarction lesion in left internal capsule (arrow indicates, Panel 1a). Axial FLAIR showed hyperintensity infarction lesion in left internal capsule (arrow indicates, Panel 1b). Figure 2 Head MRI findings of a 63-year-old male patient with PWS (Case 3). Axial DWI showed a new infarction lesion in right pons (arrow indicates, Panel 2a). Axial FLAIR showed hyperintensity infarction lesion in right pons (arrow indicates, Panel 2b). Figure 3 Head MRI findings of a 80-year-old female patient with SWS without new lesion (Case 16). Axial DWI showed no new infarction lesion (Panel 3a). Axial FLAIR showed old lacunar infarction lesion in left internal capsule (arrow indicates, Panel 3b).

讨 论

与缺血性卒中相同,卒中预警综合征的常见血管病危险因素包括高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、吸烟等,但血管评估(包括颈部血管超声、头颈部CTA和MRA)常无法发现明确的动脉狭窄或闭塞性病变,心脏评估(包括动态心电图、心脏超声)仅排除心源性栓子的可能^[2,9-10]。Camps-Renom等^[11]的研究显示,约66.67%(28/42)的卒中预警综合征患者有明确的高血压病史,且入院时有高达80.95%(34/42)的患者合并高血压,显著高于其他常见血管病危险因素(高脂血症为33.33%、糖尿病为16.67%、缺血性心脏病为14.29%、周围血管病变为2.38%,吸烟史为30.95%、酗酒史为16.67%)。长期高血压可以引起颅内小动脉脂质透明样变性或微动脉粥样硬化,造成穿支动脉狭窄,导致其供血区缺血,故推测高血压是卒中预警综合征最常见的危险因素。本研究16例患者既往有高血压13例次、高同型半胱氨酸血症12例次、高脂血症9例次、冠心病3例次、2型糖尿病3例次,吸烟史10例次、酗酒史2例次;CTA或MRA均未发现相关颅内外大动脉狭窄或闭塞;心电图未见房颤等心律失常,与文献报道相

一致^[2,9-11]。

卒中预警综合征的病因和发病机制迄今尚未完全阐明,由于其表现为反复刻板样、短暂性、局灶性神经功能缺损,且有进行性加重的趋势,故推测系病变区域局部小动脉或穿支动脉原位血栓形成所致^[2,9,12]。高分辨力MRA也发现卒中预警综合征患者的穿支动脉起始部存在斑块^[13-14]。因此,目前关于卒中预警综合征发病机制的常见假说主要包括小动脉或穿支动脉原位血栓性病变^[14]、小动脉或穿支动脉血流动力学改变^[15]。亦有学者提出血管痉挛、动脉-动脉栓塞、心源性栓塞、梗死灶周围去极化影响相邻运动感觉传导通路等可能的病理生理学机制^[3]。本研究16例患者中15例存在进展至脑梗死的中高风险(ABCD2评分 ≥ 4 分),CTA或MRA显示14例存在头颈部斑块,MRI显示13例出现急性新发梗死灶(其中12例为腔隙性梗死),均符合小动脉或穿支动脉病变特点,亦提示动脉粥样硬化是其主要发病机制。

目前,卒中预警综合征的治疗方法多样,主要包括静脉溶栓、抗凝、抗血小板、扩容和血管内治疗等^[16-17],同时还应对相关血管病危险因素进行长期调控,如降压、调脂、降糖和改善生活方式等,但不

表 1 16 例卒中预警综合征患者的临床资料

Table 1. Clinical data of 16 patients with SWS

序号	性别	年龄(岁)	血管病危险因素	ABCD2(评分)	发作次数(次)	持续时间(min)	临床症状	DWI病灶	治疗后症状波动	NIHSS(评分)				mRS(评分)
										治疗前	治疗后 24 h	最大值	出院	
1	男性	34	高同型半胱氨酸血症	3	3	5~30	右侧肢体无力, 构音障碍	左侧基底节区	有	8	0	8	0	0
2	男性	63	高血压、糖尿病、冠心病、吸烟史	7	3	30~60	右侧肢体无力, 构音障碍	左侧内囊	有	2	9	9	5	1
3	男性	63	糖尿病、高脂血症、冠心病、高同型半胱氨酸血症、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、吸烟史、酗酒史	6	3	20~240	左侧肢体麻木无力, 构音障碍	右侧脑桥	无	2	0	2	0	0
4	男性	58	高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟史	5	8	3~10	左侧肢体麻木无力, 构音障碍	右侧脑桥	无	8	4	8	1	0
5	男性	67	高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟史	5	5	5~20	右侧肢体无力, 构音障碍	未见新发梗死灶	无	5	0	5	0	0
6	女性	61	高血压病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症	5	3	30	右侧肢体麻木无力	左侧放射冠	有	8	9	9	5	1
7	男性	63	高血压、高同型半胱氨酸血症、吸烟史	5	3	10~30	右侧肢体麻木无力	左侧内囊	有	4	6	6	1	0
8	男性	54	高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟史、酗酒史	5	9	5~90	右侧肢体麻木无力, 构音障碍	左侧内囊	无	9	6	9	2	0
9	男性	53	高血压、高脂血症、吸烟史	4	7	5~25	左侧肢体麻木无力, 构音障碍	未见新发梗死灶	无	11	0	11	0	0
10	男性	72	高同型半胱氨酸血症、高脂血症、吸烟史	4	5	10	右侧肢体麻木无力, 构音障碍	左侧放射冠	无	5	3	5	0	0
11	男性	65	高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟史	5	4	20~30	左侧肢体麻木无力, 构音障碍	右侧内囊	无	6	2	6	1	0
12	男性	64	高血压、吸烟史	5	3	5	左侧肢体麻木无力, 构音障碍	右侧内囊	无	7	0	7	0	0
13	女性	66	高血压	6	3	10~150	左侧肢体麻木无力, 构音障碍	右侧放射冠	无	10	8	10	6	3
14	女性	67	高血压、高同型半胱氨酸血症	4	5	5~20	右侧肢体麻木无力, 构音障碍	左侧放射冠	有	4	0	4	2	2
15	男性	63	高血压、高同型半胱氨酸血症	5	5	5	右侧肢体麻木无力, 构音障碍	左侧内囊	有	12	2	12	1	0
16	女性	80	高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症	5	4	5~20	右侧肢体麻木无力, 构音障碍	未见新发梗死灶	无	2	0	2	0	0

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

同治疗方法的效果尚无定论,尤其是静脉溶栓的疗效争议颇大。Muengtawepongsa 等^[18]报告 11 例脑桥预警综合征患者,均予抗血小板治疗,其中仅 1 例急性期予 rt-PA 静脉溶栓,但疗效欠佳,溶栓后仍反复刻板发作并最终进展为持续性偏瘫。Tassi 等^[1]报告 18 例卒中预警综合征患者,其中 9 例予 rt-PA 静脉溶栓,9 例予抗血小板治疗(氯吡格雷 300 mg 负荷剂量,再 75 mg/d 长期维持)和调脂治疗(阿托伐他汀 80 mg/d),其结果显示,静脉溶栓组虽未发生出血性转化,但出院时 NIHSS 评分为 7 分(1~11 分),发病后 3 个月预后良好(mRS 评分 0~2)率约为 33.33%(3/9);非静脉溶栓组出院时 NIHSS 评分 2.5 分(0~10 分),发病后 3 个月预后良好率为 55.56%(5/9),提示静脉溶栓组安全性较好,但疗效欠佳,但是由于该项研究未随机分组且未进行统计分析,故认为

其结论有待进一步商榷。近年相关研究逐渐显示出 rt-PA 静脉溶栓对卒中预警综合征有一定疗效。Vivanco-Hidalgo 等^[19]采用 rt-PA 静脉溶栓治疗 4 例内囊预警综合征患者,仅 1 例溶栓后复发并进展为严重偏瘫(NIHSS 评分 12 分);余 3 例溶栓后完全缓解且随访期间未再复发,DWI 亦未见新发梗死灶。González Hernández 等^[20]总结 rt-PA 静脉溶栓治疗 22 例卒中预警综合征患者的临床资料(包括新报道 3 例和既往文献报道 19 例),18 例(81.82%)发病 3 个月时预后良好(mRS 评分 0~1 分)、1 例 mRS 评分为 2 分、3 例 mRS 评分 > 2 分。Fuseya 等^[21]报告 1 例内囊预警综合征患者,经抗凝、抗血小板、调脂治疗后仍进展为脑梗死,遂予以 rt-PA 静脉溶栓,症状完全缓解且无其他并发症。He 等^[17]的多中心研究纳入 72 例内囊预警综合征患者,分为 rt-PA 静脉溶栓组

表 2 卒中预警综合征患者治疗前后 NIHSS 评分的随机区组设计方差分析表**Table 2.** The ANOVA for randomized blocks design of NIHSS before and after treatment of 16 patients with SWS

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
处理	304.734	15	20.316	4.062	0.000
区组	342.172	3	114.057	22.804	0.000
误差	225.078	45	5.002		
总变异	871.984	63			

表 3 卒中预警综合征患者治疗前后 NIHSS 评分的两两比较**Table 3.** Pairwise comparison of NIHSS before and after treatment of 16 patients with SWS

组间两两比	q 值	P 值
入院时 病程中最大值	0.550	0.433
入院时 溶栓后 24 h	3.000	0.000
入院时 出院时	4.384	0.000
病程中最大值 溶栓后 24 h	3.550	0.000
病程中最大值 出院时	4.934	0.000
溶栓后 24 h 出院时	1.384	0.054

(27 例) 和非静脉溶栓组 (45 例), 静脉溶栓组症状完全缓解率 (37.04%, 10/27) 高于非静脉溶栓组 (22.22%, 10/45)、复发率 (62.96%, 17/27) 低于非静脉溶栓组 (77.78%, 35/45), 提示 rt-PA 静脉溶栓是时间窗内治疗卒中预警综合征较有效的方法。本研究 16 例卒中预警综合征患者均予以 rt-PA 静脉溶栓, 虽然 MRI 证实 13 例出现新发梗死灶, 但就临床症状而言, 治疗前所有患者均处于反复、频繁、刻板样发作, 静脉溶栓后 6 例完全缓解 (5 例) 或明显缓解 (1 例), 7 例症状虽未完全消失或复发波动但神经功能障碍部分缓解, 3 例症状缓解不理想且有不同程度复发加重; 溶栓后 24 h 和出院时 NIHSS 评分低于入院时和病程中最大值, 而入院时与病程中最大值、溶栓后 24 h 与出院时无明显差异, 提示神经功能障碍明显缓解; 无一例发生出血性转化; 14 例长期预后良好、2 例预后不良, 至随访终点均未发生脑卒中复发。表明急性期 rt-PA 静脉溶栓对卒中预警综合征患者而言, 不仅安全性良好, 而且疗效较为明显。

本研究尚存一定的局限性: (1) 为单中心研究, 样本量较小, 存在一定的选择偏倚。(2) 为回顾性研究, 部分细节病历资料可能存在不可获取的情况, 而且未设置对照组, 相较于设计严谨的前瞻性、随

机双盲试验, 研究结论缺乏足够的说服力。尽管本研究存在上述缺陷, 但目前国内外对卒中预警综合征的治疗、特别是 rt-PA 静脉溶栓治疗的报道相对较少, 且均为单中心、病例数较少的回顾性研究^[1,17-22], 因此笔者希望能够对临床有所助益, 为临床研究和实践积累经验。

综上所述, 卒中预警综合征是缺血性卒中的特殊类型, 临床相对罕见, 发作时多持续时间短暂且病情轻微, 但是若无有效干预措施, 发作频率增加, 可进展为症状持续不能缓解的脑梗死, 临床预后相对不良。尽管国内外对 rt-PA 静脉溶栓治疗卒中预警综合征的效果尚无定论, 但可预见该方法仍可能是较有前景的急性期干预手段, 尚待更大样本量、更严谨设计的多中心随机对照试验加以验证。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Tassi R, Cerase A, Acampa M, D'Andrea P, Guideri F, Lo Giudice G, Marotta G, Bracco S, Martini G. Stroke warning syndrome: 18 new cases[J]. J Neurol Sci, 2013, 331:168-171.
- [2] Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, Hurley S, Bladin PF. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features [J]. Neurology, 1993, 43:957-962.
- [3] Staaf G, Geijer B, Lindgren A, Norrving B. Diffusion-weighted MRI findings in patients with capsular warning syndrome [J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17:1-8.
- [4] Benito-León J, Alvarez-Linera J, Porta-Etessam J. Detection of acute pontine infarction by diffusion-weighted MRI in capsular warning syndrome [J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 11:350-351.
- [5] Nandhagopal R, Al-Asmi A, Johnston WJ, Jacob PC, Arunodaya GR. Callosal warning syndrome [J]. J Neurol Sci, 2012, 314:178-180.
- [6] Paul NL, Simoni M, Chandratheva A, Rothwell PM. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA [J]. Neurology, 2012, 79:1356-1362.
- [7] Chinese Medical Association, Neurology Branch, Cerebrovascular Group. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014 [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2015, 48:246-257. [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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48:246-257.]
- [8] Xu WY, Tian L, Li JW, Xue WS, Teng WY. Research progress in hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2019, 52:334-339. [许雯樱, 田力, 李进伟, 薛维爽, 滕伟禹. 静脉溶栓后出血性转化研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52:334-339.]
- [9] Farrar J, Donnan GA. Capsular warning syndrome preceding pontine infarction [J]. Stroke, 1993, 24:762.
- [10] Saposnik G, Noel de Tilly L, Caplan LR. Pontine warning syndrome [J]. Arch Neurol, 2008, 65:1375-1377.
- [11] Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Prats-Sánchez L, Cortés-Vicente E, Simón-Talero M, Arboix A, Ois Á, Purroy F, Martí-Fàbregas J. Clinical characteristics and outcome of the capsular warning syndrome: a multicenter study [J]. Int J Stroke, 2015, 10:571-575.

- [12] Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept[J]. *Neurology*, 1989, 39:1246-1250.
- [13] Zhou L, Ni J, Xu W, Yao M, Peng B, Li M, Cui L. High-resolution MRI findings in patients with capsular warning syndrome[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:16.
- [14] Xu X, Wei Y, Zhang X, Yang L, Cui Z, Yan J. Value of higher-resolution MRI in assessing middle cerebral atherosclerosis and predicting capsular warning syndrome [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44:1277-1283.
- [15] Lalive PH, Mayor I, Sztajzel R. The role of blood pressure in lacunar strokes preceded by TIAs [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16:88-90.
- [16] Hawkes MA, Braksick SA, Zhang W, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Can we stop the stuttering in stroke: interventions in 40 patients with acute lacunes[J]? *J Neurol Sci*, 2019, 401:1-4.
- [17] He L, Xu R, Wang J, Zhang L, Zhang L, Zhou F, Dong W. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19:285.
- [18] Muengtawepongsa S, Singh NN, Cruz - Flores S. Pontine warning syndrome: case series and review of literature [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 19:353-356.
- [19] Vivanco-Hidalgo RM, Rodriguez-Campello A, Ois A, Cucurella G, Pont - Sunyer C, Gomis M, Cuadrado - Godia E, Roquer J. Thrombolysis in capsular warning syndrome [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25:508-510.
- [20] González Hernández A, Fabre Pi O, Cabrera Naranjo F, López Veloso AC. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in vascular warning syndromes [J]. *Neurologia*, 2014, 29:334-338.
- [21] Fuseya Y, Kawamura M, Matsuda E, Takada K, Watanabe K, Fujitake J, Nakaya Y. rt-PA with antithrombotic therapies in a case with capsular warning syndrome [J]. *Intern Med*, 2017, 56: 441-444.
- [22] Shen F, Xing PF, Huang SR, Zhang P, Shen HJ, Zhang YW, Wu T, Deng BQ. Clinical analysis of 11 stroke warning syndrome patients treated with alteplase intravenous thrombolysis [J]. *Di Er Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2018, 39:1019-1022. [沈芳, 邢鹏飞, 黄石仁, 张萍, 沈红健, 张永巍, 吴涛, 邓本强. 阿替普酶静脉溶栓治疗卒中预警综合征 11 例临床分析 [J]. 第二军医大学学报, 2018, 39:1019-1022.]

(收稿日期:2020-04-30)

(本文编辑:彭一帆)

· 文献速览 ·

论著/

急性缺血性卒中选择直接血管内机械取栓还是 rt-PA 静脉溶栓桥接血管内机械取栓

Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke

Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, Peng Y, Han H, Wang J, Wang S, Yin C, Liu S, Wang P, Fang Q, Shi H, Yang J, Wen C, Li C, Jiang C, Sun J, Yue X, Lou M, Zhang M, Shu H, Sun D, Liang H, Li T, Guo F, Ke K, Yuan H, Wang G, Yang W, Shi H, Li T, Li Z, Xing P, Zhang P, Zhou Y, Wang H, Xu Y, Huang Q, Wu T, Zhao R, Li Q, Fang Y, Wang L, Lu J, Li Y, Fu J, Zhong X, Wang Y, Wang L, Goyal M, Dippel DWJ, Hong B, Deng B, Roos YBWEM, Majoie CBLM, Liu J; DIRECT-MT Investigators

N Engl J Med, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001123. [Epub ahead of print]

【摘要】 **研究背景** 对于急性缺血性卒中患者,血管内机械取栓前是否进行 rt-PA 静脉溶栓,其所获得的风险和收益目前尚未知。本研究探讨急性缺血性卒中患者是直接血管内机械取栓还是 rt-PA 静脉溶栓桥接血管内机械取栓。**方法** 纳入中国 41 所脑卒中中心发病 4.5 小时内的适宜 rt-PA 静脉溶栓的急性大血管闭塞性缺血性卒中患者,按照 1 : 1 比例随机分为直接机械取栓组(直接取栓组)和 rt-PA 静脉溶栓桥接机械取栓组(桥接取栓组),后者 rt-PA 剂量 0.9 mg/kg。主要研究终点是术后 90 天改良 Rankin 量表(mRS)评分整体分布情况,采用非劣效性检验(95%CI 下限是否 ≥ 0.8);次要结局包括梗死区域再灌注和术后 90 天病死率等。**结果** 共筛选 1586 例急性缺血性卒中患者,其中 656 例患者符合入组标准(直接取栓组 327 例,桥接取栓组 329 例)。结果显示:直接取栓组术后 90 天临床预后(mRS 评分)并不劣于桥接取栓组(校正后 $OR = 1.07$, 95%CI: 0.81 ~ 1.40; 非劣效性 $P = 0.040$),但直接取栓组术前成功再灌注比例[2.45%(8/326)对 7.01%(23/328)];校正后 $OR = 0.33$, 95%CI: 0.14 ~ 0.74]和总体成功再灌注比例[79.41%(243/306)对 84.49%(267/316)];校正后 $OR = 0.70$, 95%CI: 0.47 ~ 1.06]低于桥接取栓组,而直接取栓组与桥接取栓组术后 90 天病死率差异无统计学意义[17.79%(58/326)对 18.90%(62/328), $P = 0.710$]。**结论** 对于发病 4.5 小时内的急性前循环大血管闭塞性缺血性卒中患者,基于 20%可信界值,直接血管内机械取栓的功能结局并不劣于 rt-PA 静脉溶栓桥接血管内机械取栓。(该项研究由中华人民共和国国家卫生健康委员会脑卒中防治工程委员会和吴阶平医学基金会资助;DIRECT-MT 试验在 ClinicalTrials.gov 注册号为 NCT03469206。)

(天津市环湖医院神经外科 马振健 魏铭编译)