

不同年龄阶段急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓治疗短期效果分析

王靖 张国夫

【摘要】 目的 探讨不同年龄阶段急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓的短期疗效。方法 纳入 2018 年 3 月至 2021 年 11 月安徽医科大学第一附属医院东城院区收治的 70 例急性缺血性卒中患者, 根据年龄分为高龄组(≥ 70 岁, 38 例)和非高龄组(< 70 岁, 32 例), 均接受标准剂量阿替普酶静脉溶栓。分别于溶栓前及溶栓后 2 h、24 h 和 7 d 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能, 溶栓前和溶栓后 7 d 采用改良 Rankin 量表(mRS)评价预后, 并记录溶栓后 48 h 和 7 d 内并发症发生率和病死率。结果 不同年龄阶段患者溶栓前后 NIHSS($F = 12.555, P = 0.001$)和 mRS($F = 13.927, P = 0.004$)评分差异均有统计学意义, 其中, NIHSS 评分的年龄因素与时间因素存在交互作用($F = 3.847, P = 0.010$), mRS 评分的年龄因素与时间因素无交互作用($F = 0.646, P = 0.424$)。进一步两两比较, 高龄组和非高龄组溶栓后 2 h($t = 7.506, P = 0.000; t = 6.391, P = 0.000$)、24 h($t = 9.982, P = 0.000; t = 6.391, P = 0.000$)和 7 d($t = 12.691, P = 0.000; t = 9.942, P = 0.000$)NIHSS 评分均低于溶栓前, 溶栓后 7 d NIHSS 评分亦低于溶栓后 2 h($t = 5.185, P = 0.000; t = 3.551, P = 0.003$)和溶栓后 24 h($t = 2.708, P = 0.043; t = 3.551, P = 0.003$); 两组溶栓后 7 d mRS 评分亦低于溶栓前($P = 0.004$)。溶栓后 2 h、24 h 和 7 d, 非高龄组与高龄组总有效(NIHSS 评分改善率 $\geq 30\%$)率差异均无统计学意义[53.13%(17/32)对 47.37%(18/38), $\chi^2 = 0.461, P = 0.794$; 75%(24/32)对 55.26%(21/38), $\chi^2 = 2.949, P = 0.229$; 81.25%(26/32)对 65.79%(25/38), $\chi^2 = 3.061, P = 0.216$]。出院时非高龄组预后良好(mRS 评分 1~2 分)率高于高龄组[87.50%(28/32)对 57.89%(22/38); $\chi^2 = 6.080, P = 0.014$]。高龄组仅溶栓后 48 h 内皮肤、口腔以及牙龈出血发生率高于非高龄组[23.68%(9/38)对 6.25%(2/32); $\chi^2 = 3.986, P = 0.046$], 两组均无死亡病例。结论 不同年龄阶段的急性缺血性卒中患者予以阿替普酶静脉溶栓均可获益, 尤以低龄患者获益更快、更显著, 预后更好, 不良反应更少。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 组织型纤溶酶原激活物; 年龄分布

Analysis of short-term effects of rt-PA intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke in different age groups

WANG Jing, ZHANG Guo-fu

Department of Neurology, Dongcheng Branch of The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 231600, Anhui, China

Corresponding author: WANG Jing (Email: 414313008@qq.com)

【Abstract】 **Objective** To determine if rt-PA intravenous thrombolysis has distinct short-term effects on individuals of different ages with acute ischemic stroke. **Methods** Seventy acute ischemic stroke patients admitted to Dongcheng Branch of The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from March 2018 to November 2021 were included, and were divided into an old age group (≥ 70 years old, $n = 38$) and non-old age group (< 70 years old, $n = 32$), and all received standard dose rt-PA intravenous thrombolysis at the time of admission and 2 h, 24 h and 7 d after thrombolysis, respectively. Neurological function was evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission, and 2 h, 24 h

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.06.015

基金项目: 安徽医科大学第一附属医院东城院区内科科研项目(项目编号: KY2019021)

作者单位: 231600 合肥, 安徽医科大学第一附属医院东城院区神经内科

通讯作者: 王靖, Email: 414313008@qq.com

and 7 d after thrombolysis. The prognosis was evaluated by modified Rankin Scale (mRS) before and 7 d after thrombolysis. **Results** There were significant differences in NIHSS ($F = 12.555, P = 0.001$) and mRS ($F = 13.927, P = 0.004$) scores before and after thrombolysis in different age groups, in which there was a significant group \times time interaction effect in NIHSS score in 2 groups ($F = 3.847, P = 0.010$), but no interaction for mRS score ($F = 0.646, P = 0.424$). The NIHSS score after thrombolysis at 2 h ($t = 7.506, P = 0.000; t = 6.391, P = 0.000$), 24 h ($t = 9.982, P = 0.000; t = 6.391, P = 0.000$) and 7 d ($t = 12.691, P = 0.000; t = 9.942, P = 0.000$) were lower than those before thrombolysis in 2 groups, the NIHSS score at 7 d after thrombolysis was also lower than that of 2 h after thrombolysis ($t = 5.185, P = 0.000; t = 3.551, P = 0.003$) and 24 h after thrombolysis ($t = 2.708, P = 0.043; t = 3.551, P = 0.003$). The mRS score at 7 d after thrombolysis was also lower than that of before thrombolysis in 2 groups ($P = 0.004$). At 2 h, 24 h and 7 d after thrombolysis, there was no statistically significant difference in the rate of total effect (NIHSS score improvement rate $\geq 30\%$) between 2 groups [53.13% (17/32) vs. 47.37% (18/38), $\chi^2 = 0.461, P = 0.794$; 75% (24/32) vs. 55.26% (21/38), $\chi^2 = 2.949, P = 0.229$; 81.25% (26/32) vs. 65.79% (25/38), $\chi^2 = 3.061, P = 0.216$]. The rate of favorable prognosis (mRS score 1-2) at discharge was more significant in the non-eld age group than in the eld age group [87.50% (28/32) vs. 57.89% (22/38); $\chi^2 = 6.080, P = 0.014$]. There were no fatalities in 2 groups, and the frequency of cutaneous, oral and gingival bleeding within 48 h after thrombolysis in eld age group was more common than in non-eld age group [23.68% (9/38) vs. 6.25% (2/32); $\chi^2 = 3.986, P = 0.046$]. **Conclusions** Patients with acute ischemic stroke in different age groups benefited from rt-PA intravenous thrombolysis, and the younger patients saw quicker, more noticeable improvements and fewer adverse effects.

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

This study was supported by Institution Research Project of Dongcheng Branch of The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University (No. KY2019021).

Conflicts of interest: none declared

动脉粥样硬化是脑血管病的高危因素,与年龄密切相关。随着人口老龄化的加剧,急性缺血性卒中发病率呈显著升高趋势,已成为脑卒中的主要类型(约占70%)^[1]。急性缺血性卒中病残率和病死率较高,给患者、家庭和社会带来严重经济和心理负担。多国指南均推荐阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中^[2-5],但在我国基层医院的实际应用率仍较低,特别缺乏针对高龄患者的应用经验^[6]。高龄患者缺血性卒中急性期予以阿替普酶静脉溶栓仍可获益^[7],且《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[8]已取消对高龄患者静脉溶栓的限制。基于此,本研究通过观察不同年龄阶段急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓的短期疗效,探讨高龄患者静脉溶栓的有效性和安全性,以为高龄急性缺血性卒中的治疗提供参考。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入与排除标准 (1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[8]静脉溶栓治疗条件。(2)年龄18~85岁。(3)发病至入院时间 < 4.50 h。(4)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分4~

25分。(5)排除颅内出血、颅内动脉瘤、主动脉夹层、凝血功能障碍(国际标准化比值 > 1.70 ,凝血酶原时间 > 15 s)、出血倾向(血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$)、活动性内脏出血、近3个月有脑卒中病史或颅内手术史、近3周有消化道或泌尿系统出血史、近2周有大型外科手术史、近1周曾行不宜压迫止血的动脉穿刺或血糖异常(< 2.80 mmol/L或 > 22.22 mmol/L)等静脉溶栓治疗禁忌证,以及拒绝静脉溶栓、血管内机械取栓或静脉溶栓桥接血管内机械取栓治疗的患者。

2. 一般资料 选择2018年3月至2021年11月在安徽医科大学第一附属医院东城院区神经内科急诊行阿替普酶静脉溶栓的急性缺血性卒中患者共70例,男性45例,女性25例;年龄43~90岁,平均(69.83 \pm 10.95)岁;发病至入院时间1.20~4.50 h,中位时间3.00(2.24, 3.50) h;既往有高血压占62.86%(44/70)、糖尿病占52.86%(37/70)、房颤占20%(14/70)、高脂血症占44.29%(31/70),吸烟占32.86%(23/70)、饮酒占38.57%(27/70);入院时NIHSS评分4~14分,中位评分7(5, 10)分;改良Rankin量表(mRS)评分1~5分,中位评分为3(2, 4)分;住院时间1~23 d,中位时间7(6, 10) d。根据年龄分为高

表 1 高龄组与非高龄组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics between old age group and non-old age group

观察指标	非高龄组 (n=32)	高龄组 (n=38)	χ^2 或 Z 值	P 值
性别[例(%)]			0.510	0.474
男性	22(68.75)	23(60.53)		
女性	10(31.25)	15(39.47)		
发病至入院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]	3.00 (2.28, 3.49)	2.56 (2.22, 3.50)	-0.540	0.591
高血压[例(%)]	20(62.50)	24(63.16)	0.001	0.955
糖尿病[例(%)]	17(53.13)	20(52.63)	0.002	0.967
房颤[例(%)]	4(12.50)	10(26.32)	2.070	0.150
高脂血症[例(%)]	14(43.75)	17(44.74)	0.007	0.934
吸烟[例(%)]	11(34.38)	12(31.58)	0.062	0.804
饮酒[例(%)]	13(40.63)	14(36.84)	0.105	0.746
入院时 NIHSS [$M(P_{25}, P_{75})$, 评分]	6.00 (5.00, 8.75)	8.00 (6.00, 10.25)	1.794	0.264
入院时 mRS [$M(P_{25}, P_{75})$, 评分]	2.50 (2.00, 4.00)	4.00 (2.75, 4.00)	-0.963	0.339
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	7.00 (7.00, 9.00)	7.00 (6.00, 8.25)	-1.117	0.264

Mann-Whitney *U* test for comparison of the time from onset to admission, NIHSS and mRS scores at admission, and time of hospital stay, and χ^2 test for comparison of others, 发病至入院时间、入院时 NIHSS 和 mRS 评分、住院时间的比较行 Mann-Whitney *U* 检验, 其余指标的比较行 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

龄组(≥ 70 岁, 38例)和非高龄组(< 70 岁, 32例), 两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. 阿替普酶静脉溶栓 所有患者入院后立即进入脑卒中绿色通道, 急诊完善头部 CT 及血常规、血液生化和凝血功能等检查, 排除禁忌证后予阿替普酶静脉溶栓。阿替普酶注射液(规格: 50 mg/支, 国药准字: S20160055)购自德国 Boehringer Ingelheim 公司, 药物剂量为 0.90 mg/kg, 最大剂量为 90 mg, 总剂量的 10% 于 1 min 内缓慢静脉注射, 余 90% 于 1 h 内静脉微量泵持续泵入。给药期间及治疗后 24 h 内密切观察患者生命体征以及有无皮肤黏膜出血、头痛、呕吐等; 24 h 后复查 CT, 判断无颅内出血后根据实际情况服用阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 联合抗血小板治疗 3 周, 或联合用药 3 个月后改为其中一种长期服用, 或者心源性栓塞(CE)患者长期服用利伐沙班 10 mg/d 抗凝治疗。

2. 预后评价 (1) 疗效评价: 分别于溶栓前及溶

栓后 2 h、24 h 和 7 d 天采用 NIHSS 量表评价神经功能, 评分越低、神经功能越佳; 以及计算溶栓后 2 h、24 h 和 7 d NIHSS 评分改善率, 计算公式为 NIHSS 评分改善率(%) = (溶栓前 NIHSS 评分 - 溶栓后 NIHSS 评分) / 溶栓前 NIHSS 评分 $\times 100\%$, NIHSS 评分改善率 $\geq 70\%$ 为显著、30% ~ 69% 为有效、 $< 30\%$ 为无效。显著和有效为总有效。分别于溶栓前和溶栓后 7 d 采用 mRS 量表评价预后, 评分越低、预后越佳; 出院时 mRS 评分 1 ~ 2 分提示预后良好, 3 ~ 5 分为预后不良, 6 分为死亡。(2) 安全性评价: 记录溶栓后 48 h 和 7 d 内颅内出血、消化道出血、口腔和牙龈出血、惊厥发作/癫痫发作、心律失常、呼吸衰竭、血管性水肿等并发症发生率以及病死率。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 20.0 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, 采用两独立样本的 *t* 检验; 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 Mann-Whitney *U* 检验。为探究两组患者 NIHSS 和 mRS 评分随时间推移的变化趋势, 近似看作正态分布, 采用重复测量设计的方差分析, 两两比较行 LSD-*t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

与非高龄组相比, 高龄组患者溶栓前后 NIHSS 和 mRS 评分改善($P = 0.001, 0.004$), 提示非高龄患者阿替普酶静脉溶栓疗效更佳。其中, NIHSS 评分的年龄因素与时间因素存在交互作用($P = 0.010$), 表明不同年龄患者溶栓前后 NIHSS 评分的变化是不同的; mRS 评分的年龄因素与时间因素无交互作用($P = 0.424$), 表明不同年龄患者溶栓前后 mRS 评分的变化无差别(表 2, 3)。进一步两两比较, 高龄组和非高龄组溶栓后 2 h ($P = 0.000, 0.000$)、24 h ($P = 0.000, 0.000$) 和 7 d ($P = 0.000, 0.000$) NIHSS 评分均低于溶栓前, 溶栓后 7 d NIHSS 评分亦低于溶栓后 2 h ($P = 0.000, 0.003$) 和溶栓后 24 h ($P = 0.043, 0.003$; 表 4)。两组溶栓后 7 d mRS 评分亦低于溶栓前($P = 0.004$, 表 3), 提示各年龄阶段患者阿替普酶静脉溶栓均有效。

溶栓后 2 h、24 h 和 7 d, 非高龄组总有效(NIHSS 评分改善率 $\geq 30\%$)率分别为 53.13%(17/32)、75%

表 2 高龄组与非高龄组患者不同观察时间点 NIHSS 和 mRS 评分的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 2. Comparison of NIHSS and mRS scores between eld age group and non-eld age group in different time points ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	例数	NIHSS				mRS	
		溶栓前	溶栓后 2 h	溶栓后 24 h	溶栓后 7 d	溶栓前	溶栓后 7 d
非高龄组	32	6.94 ± 2.56	3.91 ± 3.20	2.91 ± 2.80	1.81 ± 2.21	2.66 ± 1.12	1.13 ± 1.04
高龄组	38	8.21 ± 2.76	5.84 ± 3.25	5.84 ± 3.55	4.53 ± 2.97	3.37 ± 1.13	2.11 ± 1.35

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。The same for Table 3

表 3 高龄组与非高龄组患者不同观察时间点 NIHSS 和 mRS 评分的重复测量设计的方差分析表

Table 3. ANOVA for repeated measurement design of NIHSS and mRS scores between eld age group and non-eld age group in different time points

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值	变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
NIHSS						mRS					
处理因素	340.801	1	340.801	12.555	0.001	处理因素	24.879	1	24.879	13.927	0.004
测量时间	721.545	3	240.515	92.176	0.000	测量时间	67.824	1	67.824	70.232	0.000
处理因素 × 测量时间	30.116	3	10.039	3.847	0.010	处理因素 × 测量时间	0.624	1	0.624	0.646	0.424
组间误差	1845.785	68	27.144			组间误差	121.471	68	1.786		
组内误差	532.298	204	2.609			组内误差	65.669	68	0.966		

表 4 同一年龄组患者不同观察时间点 NIHSS 评分的两两比较

Table 4. Pairwise comparison of NIHSS score in the same group among different time points

组内两两比	非高龄组		高龄组		组内两两比	非高龄组		高龄组	
	t 值	P 值	t 值	P 值		t 值	P 值	t 值	P 值
溶栓前: 溶栓后 2 h	7.506	0.000	6.391	0.000	溶栓后 2 h: 溶栓后 24 h	2.476	0.082	0.000	1.000
溶栓前: 溶栓后 24 h	9.982	0.000	6.391	0.000	溶栓后 2 h: 溶栓后 7 d	5.185	0.000	3.551	0.003
溶栓前: 溶栓后 7 d	12.691	0.000	9.942	0.000	溶栓后 24 h: 溶栓后 7 d	2.708	0.043	3.551	0.003

表 5 高龄组与非高龄组患者总有效率和预后良好率的比较[例(%)]

Table 5. Comparison of total effective rate and favorable prognosis rate between eld age group and non-eld age group [case (%)]

组别	例数	预后良好	溶栓后 2 h			溶栓后 24 h			溶栓后 7 d		
			显效	有效	无效	显效	有效	无效	显效	有效	无效
非高龄组	32	28(87.50)	6(18.75)	11(34.38)	15(46.88)	9(28.13)	15(46.88)	8(25.00)	18(56.25)	8(25.00)	6(18.75)
高龄组	38	22(57.89)	5(13.16)	13(34.21)	20(52.63)	8(21.05)	13(34.21)	17(44.74)	14(36.84)	11(28.95)	13(34.21)
χ ² 值		6.080		0.461			2.949			3.061	
P 值		0.014		0.794			0.229			0.216	

(24/32) 和 81.25% (26/32), 高龄组为 47.37% (18/38)、55.26% (21/38) 和 65.79% (25/38), 两组总有效率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 5)。出院时非高龄组预后良好(mRS 评分 1~2 分)率为 87.50% (28/32), 高龄组为 57.89% (22/38), 组间差异具有统计学意义($P = 0.014$, 表 5)。

溶栓后 48 h 内, 高龄组有 9 例(23.68%)发生皮肤、口腔和牙龈出血, 非高龄组有 2 例(6.25%), 组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 3.986, P = 0.046$); 高龄组

有 2 例(5.26%)发生轻微消化道出血, 3 例(7.89%)继发颅内出血, 非高龄组无一例发生消化道出血和颅内出血, 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.734, P = 0.188; \chi^2 = 2.639, P = 0.104$)。溶栓后 7 d 内, 高龄组有 10 例(26.32%)发生皮肤、口腔和牙龈出血, 非高龄组有 3 例(9.38%), 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 3.297, P = 0.069$); 高龄组有 4 例(10.53%)发生轻微消化道出血, 3 例(7.89%)继发颅内出血, 非高龄组无一例发生消化道出血和颅内出血, 组间差异无统

计学意义 ($\chi^2 = 0.026, P = 0.873; \chi^2 = 2.639, P = 0.104$)。两组均无惊厥发作/癫痫发作、心律失常、呼吸衰竭、血管性水肿及死亡病例。

讨 论

本研究发现,青年及高龄患者均可从静脉溶栓治疗中获益,且青年患者获益更显著、预后更好、药物不良反应相对更轻微。大动脉粥样硬化是急性缺血性卒中的最常见病因,各种危险因素致动脉粥样硬化形成的不稳定斑块贴附于血管内皮,在血流不断冲击下易脱落形成血栓,堵塞颅内血管,导致脑组织缺血缺氧,出现神经功能障碍,严重者甚至危及生命。急性缺血灶由中心坏死区和周围缺血半暗带区组成,中心坏死区神经细胞缺血缺氧严重,坏死的神经细胞不可挽回,但缺血半暗带区神经细胞功能损伤具有可逆性,如果短时间内恢复血供,神经细胞功能仍可挽留^[9]。因此,及时有效地静脉溶栓或静脉溶栓桥接血管内机械取栓可以快速实现血管再通,挽救缺血半暗带区神经细胞,对改善患者神经功能及预后至关重要^[10-11]。

阿替普酶通过自身的赖氨酸残基与纤维蛋白结合,使纤维蛋白原从纤维蛋白中解离,再通过积极的催化分解方式生成纤维蛋白,从而有效分解血栓,实现缺血再灌注。同时,阿替普酶可以选择性激活纤维蛋白溶酶原,显著降低溶栓后颅内出血的发生率。研究显示,超早期(≤ 6 小时)阿替普酶静脉溶栓对后循环缺血性卒中有较好疗效,可显著改善患者预后^[12]。因此,阿替普酶静脉溶栓是治疗超早期缺血性卒中安全、有效的方法,且获得循证医学证据的证实^[13-14]。

本研究结果显示,不同年龄阶段患者溶栓前后NIHSS和mRS评分差异均有统计学意义,其中,不同年龄患者NIHSS评分的变化是不同的,而mRS评分的变化是相同的;不论是非高龄组还是高龄组患者,均可在阿替普酶静脉溶栓后获益,但非高龄组者溶栓后神经功能恢复更好、预后更好、药物不良反应更少,与既往研究结果相一致^[15]。一项对比分析65~80岁及>80岁老年急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓有效性和安全性的研究显示,两组患者溶栓后14天的总有效率均较高,且有效率和累积有效率组间差异均无统计学意义,不良反应发生率和病死率组间差异亦无统计学意义,值得注意的是,高龄组平均有效时间明显长于非高龄组,提示

非高龄患者的获益更为迅速^[16]。有研究显示,阿替普酶静脉溶栓治疗后循环缺血性卒中具有较高的有效性和安全性,并且不受年龄的影响,高龄(60~79岁)患者亦可获益,但<60岁患者溶栓后症状显著改善时间仅为5.30天,明显短于高龄组(≥ 80 岁)的8.47天^[17]。另一项对比分析<80岁(非高龄组)与 ≥ 80 岁(高龄组)急性缺血性卒中患者短期疗效的研究与本研究结果相似,均于4.50小时内予阿替普酶静脉溶栓,两组患者短期疗效均较好,溶栓后24小时和7天预后良好率无明显差异,溶栓后7天和3个月颅内出血发生率和病死率亦无明显差异,但高龄组患者溶栓后3个月预后良好率低于非高龄组^[18]。上述研究表明,低龄患者阿替普酶静脉溶栓的获益可能更迅速、不良反应更小。本研究结果还显示,非高龄组出院时预后良好率高于高龄组,表明年龄越轻、恢复越快、静脉溶栓获益更明显。随着社会老龄化的加剧,高龄缺血性卒中患者日益增多,如何提高其静脉溶栓有效率并降低其并发症发生率,是目前关注热点。研究显示,单纯减少阿替普酶剂量并不能减少溶栓后不良反应,且药物剂量与预后无关联性^[19]。利用CT灌注成像(CTP)等影像学技术精准筛选静脉溶栓治疗的患者或可提高阿替普酶疗效^[20]。晚近研究显示,经颅多普勒超声辅助静脉溶栓可以减少阿替普酶剂量,同时降低不良反应发生率,为高龄患者静脉溶栓提供了新的思路^[21]。然而,本研究高龄病例数较少且未对高龄患者进行分层分析,未来尚待进一步扩大样本量并进行更精细的分层,以深入探讨阿替普酶静脉溶栓的有效率和不良反应。

综上所述,不同年龄阶段急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓治疗均可获益,且总有效率无明显差异,高龄患者总体利大于弊,值得临床推广应用。因此建议各级医院特别是县级医院,甚至有条件的乡镇医院均应在治疗“时间窗”内积极开展静脉溶栓,降低急性缺血性卒中的病残率和病死率,改善患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:795–820.
- [2] Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48:1654–1663.

- [3] Ye Z, Busse JW, Hill MD, Lindsay MP, Guyatt GH, Prasad K, Agarwal A, Beattie C, Beattie J, Dodd C, Heran MKS, Narayan S, Chartuür NN, O'Donnell M, Resmini I, Sacco S, Sylaja PN, Volders D, Wang X, Xie F, Zachrisson KS, Zhang L, Zhong H, An Z, Smith EE. Endovascular thrombectomy and intravenous alteplase in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion: clinical practice guideline [J]. *J Evid Based Med*, 2022, 15:263-271.
- [4] Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Coote S, Yassi N, Yan B, Valente M, Sharobeam A, Balabanski AH, Santos AD, Ng JL, Yogendrakumar V, Ng F, Langenberg F, Easton D, Warwick A, Mackey E, MacDonald A, Sharma G, Stephenson M, Smith K, Anderson D, Choi P, Thijs V, Ma H, Cloud GC, Wijeratne T, Olenko L, Italiano D, Davis SM, Donnan GA, Parsons MW; TASTE - A Collaborators. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE - A): a phase 2, randomised, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21:520-527.
- [5] Bao H, Gao HR, Pan ML, Zhao L, Sun HB. Comparative study on the efficacy and safety of alteplase and urokinase in the treatment of acute cerebral infarction [J]. *Technol Health Care*, 2021, 29:85-90.
- [6] Xu M, Guo J, Tao X, Zeng K. The efficacy and safety of intravenous thrombolysis in older Chinese patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol India*, 2021, 69:91-96.
- [7] Sobolewski P, Broła W, Wilczyński J, Szczuchniak W, Wójcik T, Wach-Klink A, Kos M, Kozera G. Cerebral thrombolysis in rural residents aged ≥ 80 [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15:1737-1751.
- [8] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. 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.]
- [9] Ma YY, Yang GY. Basic and clinical research advances in ischemic stroke [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2018, 18:7-18. [马媛媛, 杨国源. 缺血性卒中中基础与临床研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18:7-18.]
- [10] 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. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382:1981-1993.
- [11] Miao ZR, Huo XC. Recanalization of acute large vessel occlusion: new era, new starting point and new journey [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:371-372. [缪中荣, 霍晓川. 急性大血管闭塞开通: 新时代, 新起点, 新征程 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20:371-372.]
- [12] Hu Y, Zheng H, Chen X, Gao Z. Rt-PA thrombolytic therapy in patients with acute posterior circulation stroke: a retrospective study [J]. *Med Int (Lond)*, 2022, 2:8.
- [13] Chen Y, Li J, Dang C, Tan S, Ouyang F, Li J, Yu J, Zeng J, Fan Y. Impact of stroke center certification on rt - PA thrombolysis after acute ischemic stroke in South China from 2015 to 2020 [J]. *Int J Stroke*, 2022, 17:559-565.
- [14] Amini S, Bakhshandeh H, Mosaed R, Abtahi H, Sadeghi K, Mojtahedzadeh M. Efficacy and safety of different dosage of recombinant tissue - type plasminogen activator (rt - PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Iran J Pharm Res*, 2021, 20:441-454.
- [15] Xie JW, Lü GJ, Zheng ZJ, Song XM, Mao LQ, Dong W. Effect of different age on the clinical efficacy and prognosis of acute cerebral infarction patients treated by intravenous thrombolytic therapy with alteplase [J]. *Zhongguo Lin Chuang Yao Li Xue Za Zhi*, 2016, 32:486-488. [谢江文, 吕国菊, 郑珍婕, 宋晓明, 毛玲群, 董伟. 不同年龄对阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效和预后的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32:486-488.]
- [16] Liu F, Tang QF, Deng XJ, Lu Q. Analysis of efficacy and safety of alteplase in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. *Zhongguo Ji Jiu Fu Su Yu Zai Hai Yi Xue Za Zhi*, 2021, 16:257-259. [刘芳, 唐秋凤, 邓晓娟, 卢茜. 阿替普酶在老年急性脑梗死患者中疗效和安全性分析 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2021, 16:257-259.]
- [17] Yang X, Ou Z, Xue LJ, Xia L. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis with alteplase in patients with acute cerebral infarction in posterior circulation at different ages [J]. *Zhongguo Yi Yao*, 2021, 16:67-70. [杨秀, 欧洲, 薛刘均, 夏磊. 不同年龄段后循环急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓疗效及安全性分析 [J]. *中国医药*, 2021, 16:67-70.]
- [18] Song B, Gao L, Jiang S, Wang L, Zhang HT, Wang M, Zhang Z. Efficacy analysis of intravenous thrombolysis in elderly patients with acute ischemic stroke [J]. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2017, 14:410-414. [宋波, 高励, 姜帅, 王蕾, 张海涛, 王梦, 张仲. 高龄急性缺血性卒中患者静脉溶栓的疗效分析 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14:410-414.]
- [19] Xu J, Chen X, Xie Y, Wang Y, Chen S, Dong Q, Dong Y, Fang K. Low - dose vs. standard - dose alteplase for Chinese patients with acute ischemic stroke: a propensity score analysis [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1120547.
- [20] Marshall RS. Image - guided intravenous alteplase for stroke - shattering a time window [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380:1865-1866.
- [21] Yuan CH, Wu XY, Chen CC, Wang SP, Li X, Jiang YL, Zhang L, Zhang W. Clinical study of low-dose rt-PA combined with transcranial Doppler ultrasonography assisted intravenous thrombolysis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:317-323. [袁长红, 吴晓宇, 陈长春, 王书陪, 黎西, 姜艳柳, 张璐, 张卫. 低剂量 rt-PA 联合经颅多普勒超声辅助静脉溶栓治疗的临床研究 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:317-323.]

(收稿日期: 2023-05-10)

(本文编辑: 彭一帆)