



电子、语音版

·论著·

## 低剂量阿替普酶治疗轻型缺血性脑卒中的疗效及安全性分析

谢孟桥, 黄惠英, 佐小丽, 胡佳, 蒋奇慧, 张珊  
乐山市人民医院神经内科, 四川 乐山 614000

**摘要:**目的 探讨低剂量阿替普酶治疗轻型缺血性脑卒中患者的有效性和安全性。方法 回顾性收集2017年11月至2022年1月于发病4.5 h内就诊于乐山市人民医院的轻型缺血性脑卒中[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 $\leq 5$ 分]患者143例,根据患者接受治疗的方式分为低剂量组(49例)、标准剂量组(46例)和对照组(48例)。低剂量组患者发病4.5 h内接受阿替普酶(0.6 mg/kg)静脉溶栓,24 h后若无出血转化,则采用双抗治疗21 d;标准剂量组于4.5 h内接受阿替普酶(0.9 mg/kg)静脉溶栓,后续抗栓方案同低剂量组;对照组入院即刻接受双抗治疗21 d。比较3组患者24 h及7 d的NIHSS评分与基线水平的差异;对比3组患者24 h的NIHSS评分、7 d的NIHSS评分以及90 d良好功能结局、轻度残疾、中重度残疾所占比例的差异;比较3组患者36 h内出血事件发生率、7 d及90 d死亡率的情况。结果 低剂量组与标准剂量组治疗后24 h的NIHSS评分、3组患者7 d的NIHSS评分均较基线水平降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。3组患者间24 h的NIHSS评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。低剂量组和标准剂量组7 d的NIHSS评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );低剂量组和标准剂量组7 d的NIHSS评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组患者90 d良好功能结局、轻度残疾、中重度残疾比例差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。安全性方面,低剂量组与标准剂量组、低剂量与对照组各类型出血发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );标准剂量组口腔及皮肤黏膜出血发生率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组间其他类型出血发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组患者7 d、90 d死亡率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 低剂量阿替普酶可能加快轻型缺血性脑卒中患者症状恢复,与标准剂量阿替普酶疗效相似,且不显著增加出血及死亡风险。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 7-12]

**关键词:**缺血性脑卒中;轻型;低剂量;阿替普酶;静脉溶栓

中图分类号:R743.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.002

## Efficacy and safety of low-dose alteplase in treatment of patients with minor ischemic stroke

XIE Meng-Qiao, HUANG Hui-Ying, ZUO Xiao-Li, HU Jia, JIANG Qi-Hui, ZHANG Shan

Department of Neurology, People's Hospital of Leshan, Leshan, Sichuan 614000, China

Corresponding author: XIE Meng-Qiao, Email: 563507454@qq.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the efficacy and safety of low-dose alteplase in the treatment of patients with minor ischemic stroke. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 143 patients with minor ischemic stroke [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score  $\leq 5$ ] who were admitted to The People's Hospital of Leshan within 4.5 hours after onset from November 2017 to January 2022, and according to the treatment method, they were divided into low-dose group with 49 patients, standard-dose group with 46 patients, and control group with 48 patients. The patients in the low-dose group received intravenous thrombolysis with alteplase (0.6 mg/kg) within 4.5 hours after onset, and if there was no hemorrhagic transformation after 24 hours, they were given dual anti-platelet therapy for 21 days; the patients in the standard-dose group received intravenous thrombolysis with alteplase (0.9 mg/kg) within 4.5 hours, followed by the same antithrombotic regimen as the low-dose group; the patients in the control group received dual anti-platelet therapy for 21 days immediately after admission. The three groups were compared in terms of the following indicators: the change

收稿日期:2022-06-19;修回日期:2022-11-28

通信作者:谢孟桥(1989—),女,主治医师,硕士研究生,研究方向:脑小血管病及认知障碍。Email:563507454@qq.com。

in NIHSS score at 24 hours and on day 7 compared with the baseline level; NIHSS score at 24 hours and on day 7 and the proportion of patients with good functional outcome, mild disability, and moderate-to-severe disability on day 90; the incidence rate of bleeding events with 36 hours and 7- and 90-day mortality rates. **Results** The low-dose group and the standard-dose group had a significant reduction in NIHSS score at 24 hours after treatment, and all three groups had a significant reduction in NIHSS score on day 7 compared with the baseline level ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in NIHSS score at 24 hours between the three groups ( $P > 0.05$ ). The low-dose group and the standard-dose group had a significantly lower NIHSS score on day 7 than the control group ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference between the low-dose group and the standard-dose group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference between the three groups in the proportion of patients with good functional outcome, mild disability, or moderate-to-severe disability on day 90 ( $P > 0.05$ ). As for safety, there were no significant differences in the incidence rates of various types of bleeding between the low-dose group and the standard-dose group and between the low-dose group and the control group ( $P > 0.05$ ); the standard-dose group had significantly higher incidence rates of oral hemorrhage and mucocutaneous hemorrhage than the control group ( $P < 0.05$ ), while there were no significant differences in the incidence rates of other types of bleeding between the two groups ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences in 7- and 90-day mortality rates between the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Low-dose alteplase may accelerate the recovery of neurological symptoms in patients with mild stroke and has similar efficacy to standard-dose alteplase, without significantly increasing the risk of bleeding and death.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 7–12]

**Keywords:** ischemic stroke; mild; low-dose; alteplase; intravenous thrombolysis

急性缺血性脑卒中最常见的卒中类型,具有高发病率、高致残率、高复发率、高死亡率的特点。因脑组织对缺血的耐受能力差,故在缺血早期恢复血流灌注是挽救脑组织的最佳方法,其中,4.5 h内阿替普酶静脉溶栓是目前循证依据最充分、应用最为广泛的药物疗法。但对于轻型缺血性脑卒中,是否进行静脉溶栓一直存在争议。部分研究表明轻型缺血性脑卒中患者接受溶栓并不能改善预后,且增加出血风险<sup>[1-2]</sup>。但目前多数研究表明,轻型缺血性脑卒中患者仍然可以从溶栓治疗中获益<sup>[3-6]</sup>。尽管如此,目前轻型缺血性脑卒中患者行静脉溶栓的比例并不高,不行溶栓的主要原因是患者发病时症状轻微以及对出血风险的担忧,特别是症状性颅内出血等可能导致死亡的严重不良事件。

目前推荐的阿替普酶标准剂量为0.9 mg/kg,但该推荐剂量主要依据的是欧美国家的研究结果。而在亚洲国家,由于体质的差异,溶栓出血风险高于欧美人群<sup>[7]</sup>。已有研究<sup>[8-11]</sup>表明,低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)静脉溶栓疗效不劣于标准剂量,并可能降低出血风险。因而,低剂量阿替普酶溶栓已为临床决策提供了一种新的选择。近年来,有较多研究探讨低剂量阿替普酶静脉溶栓的有效性及安全性,但专门针对轻型缺血性脑卒中的研究较少,而针对轻型缺血性脑卒中溶栓治疗的研究往往采用的是标准剂量阿替普酶。本研究回顾性纳入我院近年收治的轻型缺血性脑卒中患者143例,旨在探讨低剂量阿替普酶治疗轻型缺血性脑卒中患者的有效性和安全性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象及分组

采用回顾性研究方法,收集2017年11月至2022年1月发病4.5 h内就诊于乐山市人民医院的轻型缺血性脑卒中患者共143例。根据患者接受治疗的方式分为3组:使用低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)静脉溶栓者为低剂量组(49例)、使用标准剂量阿替普酶(0.9 mg/kg)静脉溶栓者为标准剂量组(46例)、因患者拒绝而未行静脉溶栓者纳入对照组(48例)。本研究通过乐山市人民医院医学伦理委员会认证,批件号:乐市医院伦委【2022】125号。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合急性缺血性脑卒中的诊断标准;②入院时为轻型缺血性脑卒中,轻型缺血性脑卒中的定义为美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 $\leq 5$ 分;③年龄 $\geq 40$ 岁;④到院时间为发病4.5 h以内;⑤所有患者符合“中国急性缺血性卒中诊治指南”中阿替普酶静脉溶栓的适应证<sup>[12]</sup>;⑥纳入低剂量组及标准剂量组的患者溶栓后24 h若无颅内出血或其他重要脏器出血,需加用双抗治疗,纳入对照组的患者需在入院时即刻启动双抗治疗(用药方案见治疗方法部分)。

排除标准:①存在“中国急性缺血性卒中诊治指南”中阿替普酶静脉溶栓的禁忌证;②接受了血管内治疗;③未接受双抗治疗者(因溶栓出血导致双抗禁忌者除外)。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 低剂量组 患者发病4.5 h内予以注射用阿替普

酶(爱通立,勃林格殷格翰,规格 50 mg)静脉溶栓治疗,用量为 0.6 mg/kg(最大剂量不超过 60 mg),先将总量的 10% 于 1 min 内静脉推注,剩余 90% 于 60 min 内匀速静脉泵入,溶栓过程中密切关注患者神经功能症状及有无出血表现,必要时及时复查头颅 CT。若病情稳定,则在溶栓后 24 h 后复查头颅 CT。若无出血转化或其他重要脏器出血,予以口服阿司匹林肠溶片 0.1 g/d+盐酸氢氯吡格雷片 75 mg/d 双联抗血小板 21 d,此后改为阿司匹林肠溶片 0.1 g/d 长期维持。

**1.3.2 标准剂量组** 患者发病 4.5 h 内予以注射用阿替普酶静脉溶栓治疗,用量为 0.9 mg/kg(最大剂量不超过 90 mg),先将总量的 10% 于 1 min 内静脉推注,剩余 90% 于 60 min 内匀速静脉泵入,其余治疗同低剂量组。

**1.3.3 对照组** 患者到达医院后即启动双抗治疗,方案为阿司匹林肠溶片 0.1 g/d+盐酸氢氯吡格雷片 75 mg/d,共 21 d,此后改为阿司匹林肠溶片 0.1 g/d 长期维持。

#### 1.4 临床资料收集

记录 3 组患者的一般临床资料,包括年龄、性别、是否吸烟、既往卒中史、是否合并高血压、糖尿病、高血脂、房颤、大动脉严重狭窄或闭塞、TOAST 分型、发病前改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分、基线 NIHSS 评分、低剂量组与标准剂量组发病至溶栓时间。

#### 1.5 疗效评价

记录所有患者 24 h 的 NIHSS 评分、7 d 的 NIHSS 评分、90 d 的 mRS 评分;比较各组患者 24 h 及 7 d 的 NIHSS 评分较基线的变化;对比 3 组患者之间 24 h 及 7 d 的 NI-

HSS 评分以及 90 d 良好功能结局(mRS 评分 0~1 级)、轻度残疾(mRS 评分 2 级)、中重度残疾(mRS 评分 3~5 级)所占比例有无差异。

#### 1.6 安全性评价

比较 3 组患者 7 d、90 d 的死亡率及 36 h 内的出血事件发生率,出血事件包括:颅内出血(症状性及非症状性)、口腔及皮肤黏膜出血、重要脏器出血(泌尿道、消化道等),并记录低剂量组与正常剂量组有无溶栓相关的、出血以外的严重不良事件。

#### 1.7 统计学方法

所有数据采用 SPSS 24.0 统计软件进行统计学分析。非计数的连续型计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立  $t$  检验或配对  $t$  检验;3 组及以上的比较采用单因素 ANOVA 检验。计数资料以例和百分比 [ $n$  (%) ] 表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 患者一般临床资料分析

3 组患者年龄、性别、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、吸烟史、既往卒中史、房颤史、合并大动脉重度狭窄或闭塞、基线 NIHSS 评分、发病前 mRS 评分为 0~1 级的比例、TOAST 分型中各类型卒中所占比例等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。低剂量组与标准剂量组发病至溶栓时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

#### 2.2 疗效与安全性分析

**2.2.1 治疗前后及 3 组患者间 NIHSS 评分的比较** 低剂

表 1 3 组轻型缺血性脑卒中患者的临床资料比较

指标	低剂量组( $n=49$ )	标准剂量组( $n=46$ )	对照组( $n=48$ )	$F/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄/岁; $(\bar{x} \pm s)$	67.55±12.58	69.91±11.81	68.40±13.70	0.417	0.660
男性 $[n(\%)]$	26(53.1)	22(47.8)	28(58.3)	1.042	0.594
高血压病 $[n(\%)]$	22(44.9)	25(54.3)	30(62.5)	3.030	0.220
糖尿病 $[n(\%)]$	13(26.5)	14(30.4)	13(27.1)	0.208	0.901
高脂血症 $[n(\%)]$	17(34.7)	11(23.9)	13(27.1)	1.438	0.487
吸烟史 $[n(\%)]$	8(16.3)	11(23.9)	8(16.7)	1.123	0.570
既往卒中史 $[n(\%)]$	9(18.4)	9(19.6)	13(27.1)	1.263	0.532
房颤 $[n(\%)]$	5(10.2)	3(6.5)	8(16.7)	2.506	0.286
大动脉严重狭窄或闭塞 $[n(\%)]$	14(28.6)	8(17.4)	8(16.7)	1.149	0.563
基线 NIHSS 评分/分; $(\bar{x} \pm s)$	3.10±1.29	3.13±1.31	2.85±1.07	0.728	0.485
发病前 mRS 评分 0~1 级 $[n(\%)]$	43(87.8)	43(93.5)	46(95.8)	2.156	0.357
发病至溶栓时间/min; $(\bar{x} \pm s)$	180.14±52.10	189.17±51.71	-	0.087	0.769
TOAST 分型					
大动脉粥样硬化性 $[n(\%)]$	18(36.7)	11(23.9)	11(23.4)	2.716	0.257
小动脉闭塞型 $[n(\%)]$	19(38.8)	25(54.3)	21(43.8)	2.405	0.300
心源性栓塞型 $[n(\%)]$	6(12.2)	3(6.5)	9(18.8)	3.200	0.202
其他病因型 $[n(\%)]$	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	1.818	0.657
不明原因型 $[n(\%)]$	6(12.2)	7(15.2)	5(10.4)	0.500	0.779

量组及标准剂量组治疗后 24 h 及 7 d 的 NIHSS 评分均较治疗前基线水平降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组治疗后 24 h 的 NIHSS 评分与基线比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 7 d 的 NIHSS 评分较治疗前基线水平下降,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。3 组患者治疗后 24 h 的 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );3 组患者治疗后 7 d 的 NIHSS 评分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中低剂量组和标准剂量组评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),低剂量组和标准剂量组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.2.2 3 组患者治疗 90 d 后结局的比较 3 组患者治疗 90 d 后的良好功能结局、轻度残疾、中重度残疾比例差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。3 组患者间分别进行两组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

2.2.3 安全性分析 3 组患者 36 h 内口腔及皮肤黏膜出血发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );其余类型出血的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。低剂量组与标准剂量组口腔及皮肤黏膜出血发生率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );其他类型出血发生率与对照组

比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。低剂量组所有类型出血发生率与标准剂量组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。除出血外,低剂量组与标准剂量组均未出现与溶栓相关的严重不良事件(如肝肾功能损伤、血细胞减少、过敏反应、喉头水肿等)。见表 4。

低剂量组 7 d 内死亡 1 例,死亡原因为颅内出血;标准剂量组 90 d 内死亡 1 例,死亡原因为脑梗死后并发肺部感染。3 组间 7 d 及 90 d 死亡率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3 讨论

目前,轻型缺血性脑卒中的定义尚不统一,比较主流的观点是采用 NIHSS 评分 $\leq 5$  分或 NIHSS 评分 $\leq 3$  分<sup>[13]</sup>。但也有学者认为单纯以 NIHSS 评分作为轻型缺血性脑卒中的定义有一定的局限性,特别是针对后循环梗死及累及认知、情绪等神经功能缺损的卒中时敏感性欠佳,故提出可根据影像学表现来定义轻型缺血性脑卒中<sup>[14]</sup>。但 CT 对早期脑梗死的评估能力有限,MRI 检查又会延误溶栓治疗的时间,因此使用影像的方法来评估是否为轻型缺血性脑卒中对于早期的卒中救治价值有限。本研究采

表 2 3 组患者间及治疗前后 NIHSS 评分的比较 分; ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	24 h 的 NIHSS 评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	7 d 的 NIHSS 评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	48	2.85±1.07	2.77±1.95	0.300	0.765	2.85±1.07	1.94±1.68	3.632	0.001
低剂量组	49	3.01±1.29	2.57±1.90 <sup>a</sup>	2.086	0.042	3.01±1.29	1.35±1.10 <sup>c</sup>	6.463	<0.001
标准剂量组	46	3.13±1.31	2.26±1.20 <sup>ab</sup>	5.423	<0.001	3.13±1.31	1.30±1.01 <sup>cd</sup>	11.679	<0.001
<i>F</i> 值			1.058				3.480		
<i>P</i> 值			0.350				0.034		

注:a 为治疗后 24 h 低剂量组和标准剂量组分别与对照组比较( $t=-0.516, P=0.607; t=-1.520, P=0.132$ );b 为治疗后 24 h 低剂量组与标准剂量组比较, $t=0.960, P=0.339$ ;c 为治疗后 7 d 低剂量组和标准剂量组分别与对照组比较( $t=-2.011, P=0.048; t=-2.225, P=0.029$ );d 为治疗后 7 d 低剂量组与标准剂量组比较, $t=0.229, P=0.820$

表 3 3 组患者治疗 90 d 后结局的比较 *n*(%)

组别	例数	良好功能结局 (mRS 评分 0~1 级)	轻度残疾 (mRS 评分 2 级)	中重度残疾 (mRS 评分 3~5 级)
对照组	48	33(68.6)	10(20.8)	5(10.4)
低剂量组	49	38(77.6)	7(14.3)	3(6.1)
标准剂量组	46	37(78.3)	4(8.7)	4(8.7)
$\chi^2$ 值		1.901	2.695	0.657
<i>P</i> 值		0.387	0.245	0.755

表 4 3 组 36 h 内患者的出血情况 *n*(%)

组别	例数	口腔及皮肤黏膜出血	重要脏器出血		颅内出血	
			消化道出血	泌尿系统出血	非症状性颅内出血	症状性颅内出血
对照组	48	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低剂量组	49	7(14.3)	1(1.6)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.0)
标准剂量组	46	9(19.6)	2(4.3)	1(2.2)	1(2.2)	1(2.2)
$\chi^2$ 值		8.035		2.990		1.950
<i>P</i> 值		0.016		0.203		0.317



取的仍然是根据NIHSS评分 $\leq 5$ 分来定义轻型缺血性脑卒中。有统计显示,在急性缺血性脑卒中患者中,轻型缺血性脑卒中中所占比例可达到50%以上<sup>[15]</sup>。

阿替普酶静脉溶栓是发病4.5 h内的缺血性卒中患者的首选药物治疗方式,但由于轻型缺血性脑卒中患者发病时症状轻微,或症状有迅速改善的趋势,相当一部分该类患者未在时间窗内行溶栓治疗。虽然大部分轻型缺血性脑卒中患者可获得良好预后,但有1项回顾性研究发现,未接受溶栓治疗的轻型缺血性脑卒中患者中有29%预后不佳<sup>[16]</sup>。还有研究表明<sup>[2,17]</sup>,轻型缺血性脑卒中患者仍有一定概率出现早期神经功能恶化。

轻型缺血性脑卒中患者从静脉溶栓中获益的情况存在争议。多项研究表明,针对轻型缺血性脑卒中患者,使用阿替普酶静脉溶栓显示了较好的疗效及安全性。1项高质量荟萃分析显示<sup>[3]</sup>,无论卒中的严重程度如何,尽管可能增加治疗后最初几天发生致命性颅内出血的风险,但阿替普酶在卒中发作后4.5 h内给药可显著提高卒中预后良好的总体概率,且早期治疗获益更多。另1项研究<sup>[4]</sup>表明,阿替普酶可改善轻型缺血性脑卒中患者的90 d预后,且症状性脑出血发生率和3个月死亡风险较未溶栓患者没有明显差异。1项来自美国的大型回顾性研究<sup>[13]</sup>分析了5 910例轻型缺血性脑卒中患者进行静脉溶栓治疗后的并发症和短期预后,提示治疗导致的并发症并不常见:症状性颅内出血发生率仅为1.8%、危及生命的或严重的全身性出血发生率仅为0.2%、其他严重并发症发生率仅为1.8%、死亡率1.3%。不过也有一些学者认为轻型缺血性脑卒中患者因为其症状表现较轻,普通的抗栓治疗也可取得理想的预后,静脉溶栓并不能进一步增加患者的获益,还可能导致出血风险增加。PRISMS研究<sup>[1]</sup>是1项评价轻型缺血性脑卒中溶栓有效性的随机对照临床试验,虽然因经费限制提前终止,但对已入组的313例患者的分析提示,与阿司匹林组相比,阿替普酶溶栓不能改善轻型非致残性脑梗死的90 d功能预后,且溶栓组有更高的症状性颅内出血风险。还有研究表明<sup>[18]</sup>,年龄及CTA-mismatch(指CTA无责任血管狭窄,且CTP低灌注区与核心梗死区无错配)可能是导致轻型缺血性脑卒中和TIA患者溶栓后短期内不良结局的危险因素。

亚洲人群溶栓出血风险较欧美人群高,针对亚洲人群,也许低剂量阿替普酶是1种合理的选择。近年来,大部分关于低剂量阿替普酶的研究均显示了其良好的疗效及安全性。日本的多项临床试验<sup>[8-9]</sup>证实,低剂量阿替普酶与标准剂量疗效相似,日本也因此首先将低剂量溶栓方案批准用于急性缺血性卒中患者。此后随着有关低剂量溶栓的研究增多,多项荟萃分析及临床试验<sup>[10-11,19-22]</sup>也显示,低剂量阿替普酶溶栓不仅可以取得与标准剂量相似的疗效,还可以降低症状性颅内出血的风险,同时更加

经济,可降低医疗费用。但也有部分研究显示,低剂量阿替普酶的安全性并不优于标准剂量<sup>[23]</sup>,患者远期预后较标准剂量组稍差<sup>[24]</sup>。

本研究结果显示,低剂量组、标准剂量组24 h及7 d的NIHSS评分较基线有显著降低,且2组患者7 d的NIHSS评分均低于对照组,这提示阿替普酶可使轻型缺血性脑卒中患者在急性期内获得更快的神经功能改善。同时低剂量组与标准剂量组之间24 h及7 d的NIHSS评分相比无显著差异,显示了对于轻型缺血性脑卒中患者,低剂量阿替普酶具有与标准剂量相似的短期疗效。90 d随访过程中,3组中大部分患者获得了良好功能结局,少部分遗留了轻度或中重度残疾,组间差异均无统计学意义,提示阿替普酶对于改善轻型缺血性脑卒中患者中远期功能结局的效果不明显。安全性方面,低剂量及标准剂量阿替普酶未显著增加患者的死亡率。虽然2组溶栓患者36 h内出血事件发生多于对照组,但除了标准剂量组与对照组在口腔及皮肤黏膜出血方面差异有统计学意义外,其余各组间各类型出血发生率(包括颅内出血)差异均无统计学意义。2组溶栓患者的出血主要以口腔及皮肤黏膜等不危及生命的轻度出血为主,消化道及泌尿道出血程度也较轻,在经过止血等对症治疗后均恢复良好。值得注意的是,低剂量组发生1例症状性颅内出血,标准剂量组发生1例症状性颅内出血及1例非症状性颅内出血,这提示对于轻型缺血性脑卒中,虽然发生率较低,阿替普酶静脉溶栓仍然存在颅内出血的风险,需要在治疗中密切关注。但总体而言,阿替普酶治疗轻型缺血性脑卒中具有良好的安全性。虽然本研究中低剂量阿替普酶相比标准剂量未在降低出血及死亡率上表现出明显优势,但二者疗效相当,均可在疾病早期加快患者神经功能的恢复,且由于用药量更少,低剂量阿替普酶更有利于节省医疗费用,故我们认为低剂量阿替普酶应用于轻型缺血性脑卒中患者是合理的。

本研究的不足之处在于样本量小,且为回顾性分析。在后续的研究中,可设计随机对照试验并纳入更多病例进一步验证低剂量阿替普酶在轻型缺血性脑卒中患者中的有效性及安全性。

#### 4 结论

低剂量阿替普酶可能加快轻型缺血性脑卒中患者症状恢复,与标准剂量阿替普酶疗效相似,且不显著增加出血及死亡风险。

#### 参 考 文 献

- [1] KHATRI P, KLEINDORFER DO, DEVLIN T, et al. 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(2): 156-166.

- [2] ROMANO JG, GARDENER H, CAMPO-BUSTILLO I, et al. Predictors of outcomes in patients with mild ischemic stroke symptoms: MaRISS[J]. *Stroke*, 2021, 52(6): 1995-2004.
- [3] EMBERSON J, LEES KR, LYDEN P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1929-1935.
- [4] CHOI JC, JANG MU, KANG K, et al. Comparative effectiveness of standard care with IV thrombolysis versus without IV thrombolysis for mild ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(1): e001306.
- [5] KHATRI P, TAYAMA D, COHEN G, et al. Effect of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with mild stroke in the third international stroke trial - 3: post hoc analysis[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2325-2327.
- [6] 王聪杰,李虹,郑丽,等. 轻型缺血性卒中静脉溶栓后双重抗血小板疗效观察[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(10): 1044-1049.
- [7] SUN LL, CLARKE R, BENNETT D, et al. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 569-574.
- [8] YAMAGUCHI T, MORI E, MINEMATSU K, et al. 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(7): 1810-1815.
- [9] MORI E, MINEMATSU K, NAKAGAWARA J, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan alteplase clinical trial II (J-ACT II)[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 461-465.
- [10] LIU HH, ZHENG HG, CAO YJ, et al. Low- versus standard-dose intravenous tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: an updated meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(4): 988-997.
- [11] CHENG JW, ZHANG XJ, CHENG LS, et al. Low-dose tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(2): 381-390.
- [12] 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(9): 666-682.
- [13] 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.
- [14] HURFORD R, LI LX, LOVETT N, et al. Prognostic value of "tissue-based" definitions of TIA and minor stroke: population-based study[J]. *Neurology*, 2019, 92(21): e2455-e2461.
- [15] WANG YJ, LI ZX, WANG YL, et al. Chinese stroke center alliance: a national effort to improve healthcare quality for acute stroke and transient ischaemic attack: rationale, design and preliminary findings[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(4): 256-262.
- [16] KHATRI P, CONAWAY MR, JOHNSTON KC, et al. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 560-562.
- [17] 郑晶,杨斐斐,占茂芳,等. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(3): 272-276.
- [18] 陆叶婷,袁霞. 轻型卒中及TIA患者静脉溶栓后短期不良结局的危险因素研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(6): 417-421.
- [19] LIANG ZG, ZHANG JL, HUANG SF, et al. Safety and efficacy of low-dose rt-PA with tirofiban to treat acute non-cardiogenic stroke: a single-center randomized controlled study[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 280.
- [20] NEPAL G, KHAREL S, KUMAR YADAV J, et al. Low-dose alteplase for the management of acute ischemic stroke in South Asians: a systematic review on cost, efficacy and safety[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 103: 92-99.
- [21] LI BH, WANG JH, WANG H, et al. Different doses of intravenous tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a network meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 884267.
- [22] CHEN CH, TANG SC, CHEN YW, et al. Effectiveness of standard-dose vs. low-dose alteplase for acute ischemic stroke within 3-4.5 h[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 763963.
- [23] ZHOU ZE, DELCOURT C, XIA C, et al. Low-dose vs standard-dose alteplase in acute lacunar ischemic stroke: the ENCHANT-ED trial[J]. *Neurology*, 2021, 96(11): e1512-e1526.
- [24] LIU MY, PAN YS, ZHOU LC, et al. Low-dose rt-PA may not decrease the incidence of symptomatic intracranial haemorrhage in patients with high risk of symptomatic intracranial haemorrhage[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(5): 473-479.

责任编辑:龚学民