DOI：10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180914

·短篇论著·

低剂量与标准剂量阿替普酶静脉溶栓治疗高龄急性缺血性脑卒中患者的临床疗效对比

朱建建[1△]，李　骥[2△]，邹　丽[1]，樊兴娟[3*]，沈海清[1]，单梅芳[1]

1. 如皋市人民医院神经内科，如皋　226500
2. 如皋市人民医院超声科，如皋　226500
3. 南通大学附属医院神经内科，南通　226000

［摘要］ **目的**：探讨低剂量（0.6 mg/kg）与标准剂量（0.9 mg/kg）阿替普酶静脉溶栓治疗高龄（年龄＞80 岁）急性脑梗死患者的疗效与安全性。**方法**：将 40 例发病 3 h 内的高龄脑卒中患者分为阿替普酶低剂量组（n＝21）和标准剂量组（n＝19），比较两组患者的一般情况、美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health stroke scale，NIHSS）评分、出血事件、发病 90 d 改良 Rankin 量表（mRS）评分和 90 d 死亡率。**结果**：低剂量组与标准剂量组患者一般临床资料、基线 NIHSS 评分、溶栓 24 h 及溶栓 7 d NIHSS 差异无统计学意义。低剂量组与标准剂量组患者出血性脑梗死发生率、发病 90 d 死亡率以及 90 d 的 mRS 评分 0～2 分患者比例差异均无统计学意义。**结论**：高龄急性缺血性脑卒中患者早期低剂量与标准剂量阿替普酶静脉溶栓的疗效及安全类似。

［关键词］ 高龄；急性缺血性脑卒中；静脉溶栓；阿替普酶

［中图分类号］ R 743.3　　［文献标志码］ A

Clinical efficacy of intravenous thrombolysis with low-dose and standard-dose alteplase is similar in the treatment of elderly patients with acute ischemic stroke

ZHU Jian-jian[1△], LI Ji[2△], ZOU Li[1], FAN Xing-juan[3*], SHEN Hai-qing[1], SHAN Mei-fang[1]

1. Department of Neurology, the People's Hospital of Rugao, Rugao 226500, Jiangsu, China
2. Department of Ultrasound, the People's Hospital of Rugao, Rugao 226500, Jiangsu, China
3. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu, China

［**Abstract**］ **Objective**: To investigate the efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy with low-dose (0.6 mg/kg) or standard-dose (0.9 mg/kg) alteplase in the treatment of elderly patients (age＞80 years) with acute ischemic stroke. **Methods**: Fourty elderly patients with acute ischemic stroke within 3 hours after onset were randomly divided into two groups: 21 patients in the low-dose alteplase group and 19 patients in the standard-dose alteplase group. The general situation, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) scores, bleeding events, modified Rankin Scale (mRS) score after 90 days of morbidity, and 90-day mortality were compared between the two groups. **Results**: There was no significant difference in general clinical data, baseline NIHSS score, and 24 h and 7 d NIHSS score between low-dose group and standard-dose group. And no significant difference was found in the incidence of intracranial hemorrhage, the 90-day mortality, and the ratio of 90-day mRS score of 0-2 between the two groups. **Conclusions**: Low-dose alteplase has similar efficacy and safety profile compared with standard-dose alteplase in elderly patients with acute ischemic stroke.

［**Key Words**］ advanced age; acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; alteplase

脑卒中严重威胁老年人生命健康，而高龄是其不可干预的危险因素[1-2]。静脉溶栓是脑卒中早期的主要治疗措施，对发病 3 h 内的急性缺血性脑卒中患者无年龄限制[3-5]。但对高龄患者（年龄≥80 岁）采用阿替普酶静脉溶栓治疗有增加症状性颅内出血的风险[6]。目前关于阿替普酶静脉溶栓的剂量

［收稿日期］ 2018-08-21　　［接受日期］ 2018-09-26

［作者简介］ 朱建建，硕士生，主治医师. E-mail：7636359@163.com
李　骥，主治医师. E-mail：239152163@qq.com

△共同第一作者（Co-first authors）.

*通信作者（Corresponding author）. Tel：0513-87312703；E-mail：fxingjuan@163.com

仍有争议，国内目前一般推荐 0.9 mg/kg 作为标准剂量（最大 90 mg）溶栓[7]，但日本脑卒中指南推荐 0.6 mg/kg（最大剂量 60 mg）低剂量溶栓治疗[8-9]。本地区高龄人群较多，阿替普酶静脉溶栓潜在出血风险的预防要求较高。因此，本研究对≥80 岁高龄脑卒中患者采用不同剂量阿替普酶静脉溶栓的疗效及安全性进行评估，以筛选符合本地区高龄脑卒中人群的合适溶栓方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2017 年 12 月在如皋市人民医院神经内科接受静脉溶栓治疗的高龄（年龄≥80 岁）急性缺血性脑卒中患者 40 例，均符合《中国缺血性脑卒中诊治指南 2014》脑梗死诊断标准[7]。纳入标准：(1)年龄≥80 岁；(2)卒中发病至静脉溶栓时间≤3 h；(3)存在明显神经功能缺损；(4)CT 排除脑出血。排除标准：存在静脉溶栓禁忌[7]。告知患者家属相关溶栓治疗的适应证、禁忌证及风险，签署相关知情同意书。本研究得到如皋市人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 患者分组及处理 将患者随机分为低剂量组（n=21）和标准剂量组（n=19），分别接受阿替普酶 0.6 mg/kg（最大 60 mg）、0.9 mg/kg（最大 90 mg）静脉溶栓治疗。两组患者年龄，性别，血压，发病至溶栓时间，血小板计数、血糖、尿酸、血脂、超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、国际标准化比值、血浆纤维蛋白原水平，高血压、糖尿病、既往脑梗死、房颤发病率，以及基线美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分差异均无统计学意义，具有可比性（表 1）。

表 1 两组患者一般资料的对比

指 标	低剂量组（n=21）	标准剂量组（n=19）	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	84.52±3.33	83.53±1.93	1.144	0.249
性别（男/女）	11/10	9/10	3.563	0.060
发病至溶栓时间 t/min	136.90±39.79	135.95±38.64	0.077	0.939
收缩压 p/mmHg	153.95±18.93	147.11±15.23	1.252	0.213
舒张压 p/mmHg	86.29±9.16	82.53±8.45	1.345	0.185
血小板计数（$\times 10^9$/L）	212.05±51.12	182.89±87.41	1.303	0.214
空腹血糖 c_B/（mmol·L^{-1}）	6.45±0.71	6.37±0.99	1.361	0.210
尿酸 c_B/（μmol·L^{-1}）	295.42±99.54	336.68±150.52	1.032	0.320
同型半胱氨酸 c_B/（μmol·L^{-1}）	13.32±3.38	14.08±4.72	0.459	0.568
三酰甘油 c_B/（mmol·L^{-1}）	1.77±1.36	1.50±2.30	0.352	0.663
总胆固醇 c_B/（mmol·L^{-1}）	4.74±1.17	4.57±1.19	0.463	0.696
低密度脂蛋白 c_B/（mmol·L^{-1}）	2.78±0.78	2.51±0.77	1.082	0.286
超敏 C 反应蛋白 ρ_B/（mg·L^{-1}）	5.68±4.80	5.76±4.04	0.062	0.950
国际标准化比值	1.01±0.14	1.03±0.10	0.568	0.644
血浆纤维蛋白原 ρ_B/（g·L^{-1}）	2.42±0.73	2.35±0.62	0.452	0.724
吸烟 n(%)	6(28.57)	5(26.31)	0.025	0.873
高血压 n(%)	13(61.90)	8(42.10)	1.568	0.210
冠心病 n(%)	9(42.86)	9(47.37)	0.082	0.775
颈动脉斑块 n(%)	20(95.38)	14(73.68)	3.635	0.057
房颤 n(%)	10(47.62)	11(57.89)	0.422	0.516
既往脑梗死 n(%)	9(42.86)	3(15.79)	-	-

1.3 神经功能评价 (1)NIHSS：分别在入院时、溶栓 24 h 及入院 7 d 时进行评估；总分 0～42 分，小于 1 分为趋于正常或正常，1～4 分为轻度神经功能缺损，5～15 分为中度神经功能缺损，>15 分为重度神经功能缺损。(2)改良 Rankin 量表评分（mRS）：在患者出院时及发病 90 d 时进行神经功能恢复状况评估，分为 5 级，其中 0～2 级为预后良好，3～5 级为预后不良及死亡。(3)溶栓结果评价：出血事件、发病 90 d 死亡率、发病 90 d mRS 评分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析，计量资料满足正态分布和方差齐性时以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；计数资料用

n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准(α)为 0.05。

2 结　果

2.1　两组安全性评价　结果(表 2)表明:两组患者发病 90 d 各有 2 例死亡;两组患者间出血性脑梗死、其他重要脏器出血、发病 90 d 死亡率及发病 90 d mRS(0～2 分)差异均无统计学意义。

2.2　溶栓前后 NIHSS 评分及发病 90 dmRS　结果(表 3)表明:两组患者在溶栓前、溶栓 24 h、溶栓 7 d 的 NIHSS 评分差异无统计学意义;两组发病 90 d mRS 差异无统计学意义。

表 2　两组安全性对比

n(%)

组　别	出血性脑梗死	其他重要脏器出血	发病 90 d 死亡	90 d mRS(0～2 分)
低剂量组(n=21)	2(9.52)	1(4.76)	2(9.52)	8(38.10)
标准剂量组(n=19)	3(15.79)	0(0)	2(10.53)	6(31.58)

表 3　溶栓前后 NIHSS 评分及发病 90 d mRS

n(%)

组　别	NIHSS/分			发病 90 d mRS/分
	溶栓前	溶栓后 24 h	溶栓后 7 d	
低剂量组(n=21)	12.10±5.83	10.85±6.10	7.85±5.75	2.67±1.19
标准剂量组(n=19)	12.05±5.21	10.42±6.40	8.63±6.43	2.25±1.91

3 讨　论

高龄是脑卒中不良转归因素。第 3 次国际卒中试验[4](the third international stroke trial, IST-3)结果显示,年龄≥80 岁脑卒中患者的主要转归指标(发病后 6 个月内存活和生活自理)改善[比值比(odds ratio, OR)=1.35,95% CI 0.97～1.88],为高龄患者静脉溶栓提供了依据。重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓是早期血管再通的主要治疗方法[10-11]。

中国、美国及欧洲脑卒中指南推荐,阿替普酶静脉溶栓剂量均为 0.9 mg/kg,最大 90 mg;2005 年日本指南推荐剂量为 0.6 mg/kg,最大剂量 60 mg。玄丽慧等[12]研究提示,0.6 mg/kg 阿替普酶治疗可改善 3～4.5 h 时间窗内急性脑梗死患者的预后,降低残疾率。Yang 等[13]对轻型脑卒中患者的研究发现,阿替普酶 0.6 mg/kg 组与 0.9 mg/kg 组疗效与安全性相似。ENCHANTED[5]研究提示,卒中后使用低剂量(0.6 mg/kg)溶栓,主要终点事件(死亡或残疾)发生与标准剂量相比,疗效未达到非劣效性标准(OR=1.09, 95% CI 0.95～1.25),但症状性颅内出血事件发生率更低(1.0% *vs* 2.1%,P=0.01)。ENCHANTED[14]的二次分析发现,在主要残疾终点方面,任何亚组中阿替普酶的疗效均无明显差异;低剂量阿替普酶虽然降低了症状性颅内出血的发生率,但在不同年龄、种族或严重程度急性脑梗死患者中差异并无统计学意义。Liu 等[15]研究显示,年龄>70 岁的中国急性脑梗死患者静脉溶栓后,出血转化率显著升高。但另有研究[16]显示,对年龄>70 岁的中国急性缺血性脑卒中患者采用低剂量阿替普酶更安全。

江苏如皋地区年龄≥80 岁的脑卒中患者较多。本研究发现,低剂量组与标准剂量组中,患者(≥80 岁)在入院时、溶栓 24 h、溶栓 7 d 的 NIHSS 评分,发病 90 d mRS 评分、死亡率及出血事件差异均无统计学意义。同时发现,既往有脑梗死的 12 例患者中,9 例(占 75%)因担心静脉溶栓可能带来的出血风险,选择低剂量静脉溶栓。低剂量组与标准剂量组中合并房颤者分别为 10 例(47.6%)和 11 例(57.9%);两组中分别有 2 例患者死亡,均合并房颤,出现大面积脑梗死,死亡原因为大面积脑梗死后脑疝形成,家属拒绝去骨瓣减压术,而非出血转化。两组出血转化患者均为出血性脑梗死 1 型。低剂量组 1 例患者发生消化道出血,给予护胃及口服凝血酶治疗后未再发生致命性出血。本研究中,低剂量组颅内出血性脑梗死发生率低于标准剂量组,但差异无统计学意义,与 ENCHANTED 研究结果[5]相似。

综上所述,对于年龄≥80 岁患者,在 3 h 溶栓时间窗内,低剂量与标准剂量阿替普酶静脉溶栓具有相似的有效性和安全性。但是,本研究纳入样本较少,结论可能存在偏倚。因此,有待扩大样本量,

反复论证低剂量阿替普酶治疗高龄急性脑梗死患者的疗效及安全性。

参考文献

[1] WUSSLER D, DU FAY DE LAVALLAZ J, MUELLER C. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2018, 379(16): 1580.

[2] 杨 瑛, 赵李克, 曹英华. 早期个性化心理护理在脑卒中患者治疗中的应用[J]. 中国临床医学, 2016, 23(3): 405-407.

[3] MISHRA N K, AHMED N, ANDERSEN G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS international stroke thrombolysis registry and virtual international stroke trials archive [J]. BMJ, 2010, 341: c6046.

[4] IST-3 COLLABORATIVE GROUP, SANDERCOCK P, WARDLAW J M, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial[IST-3]): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9834): 2352-2363.

[5] ANDERSON C S, ROBINSON T, LINDLEY R I, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2016, 374 (24): 2313-2323.

[6] EMBERSON J, LEES K R, 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.

[7] 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(4): 246-257.

[8] Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0. 6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS)[J]. Stroke, 2010, 41(9): 1984-1989.

[9] 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.

[10] XU A D, WANG Y J, WANG D Z, et al. Consensus statement on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke by the Chinese stroke therapy expert panel[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(8): 543-548.

[11] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110.

[12] 玄丽慧, 张娴娴, 易 琼, 等. 低剂量重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死有效性及安全性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(10): 1093-1095.

[13] YANG J, YU F, LIU H, et al. A retrospective study of thrombolysis with 0. 6 mg/kg recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in mild stroke[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31344.

[14] WANG X, ROBINSON T G, LEE T H, et al. Low-dose *vs* standard-dose alteplase for patients with acute ischemic stroke: secondary analysis of the ENCHANTED randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(11): 1328-1335.

[15] LIU M, PAN Y, ZHOU L, et al. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke[J]. PLoS One, 2017, 12 (9): e0184646.

[16] DONG Y, CAO W, CHENG X, et al. Low-dose intravenous tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an alternative or a new standard? [J]. Stroke Vasc Neurol, 2016, 1(3): 115-121.

[本文编辑] 廖晓瑜, 沈 明