

文章编号:1003-2754(2019)03-0223-06

# 轻型急性缺血性卒中 rt-PA 静脉溶栓的疗效和安全性研究

冯海霞<sup>1,2</sup>, 丘红燕<sup>1</sup>, 任力杰<sup>3</sup>, 郭毅<sup>4</sup>, 杨春水<sup>5</sup>, 李晶<sup>6</sup>, 刘淑云<sup>7</sup>, 吴军<sup>1</sup>

**摘要:** 目的 探讨轻型急性缺血性卒中 rt-PA 静脉溶栓的疗效和安全性及预后不良的危险因素。方法 前瞻性分析从2016年1月~2018年5月在深圳市6个卒中中心接受 rt-PA 静脉溶栓的急性缺血性卒中患者临床资料共224例,将美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)≤5分定义为轻型卒中(minor stroke,MS),共116例,NIHSS>5分为非轻型卒中(non-minor stroke,NMS),共108例。比较两组基线资料、两组治疗后90 d改良 Rankin 评分(mRS)、治疗后7 d内症状性颅内出血(symptomatic intracerebral hemorrhage,sICH)及早期神经功能恶化(early neurological deterioration,END)发生率、90 d死亡率的差异。运用单因素及多因素 logistic 回归分析探讨影响 rt-PA 静脉溶栓的 MS 患者预后不良的危险因素。结果 两组基线资料中,与 NMS 组相比,MS 组心源性栓塞型卒中比例更低(7.8% vs 17.6%, $P=0.026$ ),而小动脉闭塞型卒中比例明显更高(41.4% vs 24.1%, $P=0.006$ )。疗效性上,MS 组 90 d 预后良好(mRS≤2分)比例明显高于 NMS 组(87.9% vs 63%, $OR 6.099,95\% CI 2.650 \sim 14.040,P<0.001$ )。安全性上,MS 组 7 d 内 END 发生率高于 NMS 组(5.2% vs 4.6%);7 d 内 sICH 发生率低于 NMS 组(4.3% vs 6.5%);90 d 内死亡率低于 NMS 组(1.7% vs 7.4%),校正前后差异均无统计学意义。单因素 Logistic 回归分析提示即使接受静脉溶栓治疗,大动脉粥样硬化型卒中、END、既往缺血性脑卒中病史、既往接受抗血小板治疗与 MS 患者预后不良相关,而多因素 logistic 回归分析提示只有 END 与预后不良相关。结论 与 NMS 相比,MS 患者接受 rt-PA 静脉溶栓有助于改善 90 d 的神经功能预后,安全性与 NMS 相似。即使接受 rt-PA 静脉溶栓治疗,END 仍然是 MS 患者预后不良的独立危险因素。

**关键词:** 轻型卒中; 静脉溶栓; 疗效性; 安全性

**中图分类号:**R743.3 **文献标识码:**A

**Efficacy and safety of intravenous thrombolysis with rt-PA for mild acute ischemic stroke** FENG Haixia, QIU Hongyan, REN Lijie, et al. (Department of Neurology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the efficacy and safety of intravenous thrombolysis with rt-PA for mild acute ischemic stroke, and the risk factors of poor prognosis in these patients. **Methods** From January 2016 to May 2018, we prospectively analyzed 224 patients with acute ischemic stroke received intravenous thrombolysis with rt-PA in 6 stroke centers in Shenzhen, minor stroke (MS) was defined as National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≤5, including 116 patients, non-minor stroke (NMS) was defined as NIHSS >5, including 108 patients. The baseline data, the modified Rankin scale (mRS) in the 90-day, the rate of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) and early neurological deterioration (END) during 7 days after treatment, the mortality in the 90-day between the two groups were compared. Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to explore the risk factors of poor prognosis in MS patients treated with rt-PA. **Results** Compared with NMS, the proportion of cardiogenic embolism stroke in MS was significantly lower (7.8% vs 17.6%,  $P=0.026$ ), while the proportion of small artery occlusive stroke was significantly higher (41.4% vs 24.1%,  $P=0.006$ ). In efficacy, the proportion of the good outcome in the 90-day (mRS ≤2) in MS group was obviously significantly higher than that in NMS group (87.9% vs 63%,  $OR 6.099, 95\% CI 2.650 \sim 14.040, P<0.001$ ). In safety, compared with NMS, the rate of END was higher (5.2% vs 4.6%), the rate of sICH was lower (4.3% vs 6.5%), the mortality in the 90-day was lower (1.7% vs 7.4%) in the MS group, there was no significant difference before and after correcting confounding factors. In Univariate logistic regression analysis, even received rt-PA, large artery atherosclerotic stroke, END, previous history of ischemic stroke and previous antiplatelet therapy were associated with poor prognosis in MS patients, while in multivariate logistic regression analysis, only END was associated with poor prognosis. **Conclusion** Compared with NMS, intravenous thrombolysis with rt-PA for MS patients can improve the 90-day neurological function, the safety is similar as NMS. Even received rt-PA, END is still an independent risk factor for poor prognosis in MS patients.

**Key words:** Minor stroke; Intravenous thrombolysis; Efficacy; Safety

MS 一般指症状较轻、仅表现为轻度神经功能缺损的急性缺血性卒中,但至今仍没有一致定义。在临床实践中,多数研究采用 NIHSS ≤5 分定义 MS<sup>[1~4]</sup>,因为 NIHSS 评分能根据神经功能缺损症状粗略评估卒中严重程度,在临床上应用简便易行。研究表明急性缺血性脑卒中患者中超过 50% 为 MS<sup>[5]</sup>,提示 MS 患者数量庞大,形势严峻,如何更好地诊治此类患者,需要引起足够的重视。rt-PA 静脉

收稿日期:2018-10-10;修订日期:2018-12-24

基金项目:深圳市战略新兴产业发展专项资金(No. JCYJ20150605103420338)

作者单位:(1. 北京大学深圳医院神经内科,广东 深圳 518036;2. 汕头大学医学院,广东 汕头 515041;3. 深圳市第二人民医院神经内科,广东 深圳 518035;4. 深圳市人民医院神经内科,广东 深圳 518020;5. 深圳市第六人民医院神经内科,广东 深圳 518052;6. 深圳市沙井人民医院神经内科,广东 深圳 518104;7. 深圳市龙华区中心医院神经内科,广东 深圳 518110)

通讯作者:吴军, E-mail: Wujun188@163.com

溶栓治疗仍然是目前国内外急性缺血性卒中早期管理指南推荐的首选治疗方法<sup>[6,7]</sup>。以往认为 MS 预后良好,而静脉溶栓治疗有出血风险,获益风险比不明确,使得大多数静脉溶栓临床试验都大量排除 MS 患者。然而越来越多研究表明 1/3 未接受静脉溶栓治疗的 MS 患者 90 d 预后不良( $mRS \geq 2$ 分)<sup>[8-10]</sup>。同时大量研究表明对 MS 患者静脉溶栓治疗可提高长短期良好预后比例,获益显著,出血风险及死亡率低<sup>[1,11-13]</sup>,但也有一部分研究表明获益并不明显<sup>[3,4,14-16]</sup>。针对 MS 静脉溶栓治疗的有效性和安全性仍存在争议,且目前相关研究缺乏亚洲人群的研究。而深圳特区是一个新建的年青化的亚裔移民城市,汇集全国各地人口,在一定程度上能反映中国脑卒中流行病学特点。因此本研究将分析深圳市 6 家医院自 2016 年 1 月~2018 年 5 月接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的缺血性卒中患者的临床资料,以探讨深圳市 MS 患者 rt-PA 静脉溶栓治疗的疗效和安全性及预后不良的因素,从而对临床治疗起到一定的借鉴作用。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性收集 2016 年 1 月~2018 年 5 月在深圳市 6 个卒中中心的卒中绿色通道收入各院接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者临床资料。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》中关于急性缺血性脑卒中的诊断标准<sup>[17]</sup>;(2)年龄  $\geq 18$  岁;(3)发病 4.5 h 内接受 rt-PA 静脉溶栓治疗;(4)患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)最后诊断为 TIA 或颅脑磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)未提示脑梗死病灶者;(2)发病前  $mRS > 2$  分;(3)资料不全(如失访或者部分重要临床资料缺失者);(4)接受血管内治疗者。

1.2 研究方法 所有患者均在发病 4.5 h 内接受 rt-PA 静脉溶栓治疗(商品名爱通立,德国勃林格殷格翰公司),剂量 0.9 mg/kg,最大剂量不超过 90 mg,其中 10% 1 min 内静脉推注,剩余 90% 在随后 1 h 内静脉泵入,溶栓后 24 h 复查头部 CT,排除颅内出血后根据患者具体情况开始抗栓、调脂等治疗。溶栓后 24 h、7 d 或出院时(住院未滿 7 d)分别

再次评定 NIHSS 评分,记录治疗后 7 d 内 sICH、END、非症状性颅内出血发生率、90 d mRS 评分( $mRS \leq 2$  分表示预后良好, $mRS > 2$  分表示预后不良)、90 d 死亡率。运用单因素及多因素 logistic 回归分析探讨影响 rt-PA 静脉溶栓的 MS 患者预后不良的危险因素。

1.3 疗效性和安全性指标 比较两组治疗后 90 d mRS、治疗后 7 d 内 sICH、END、非症状性颅内出血发生率、90 d 死亡率的差异。sICH 定义同欧洲协作组急性卒中研究 III(European Cooperative Acute Stroke Study III, ECASS III)试验标准<sup>[18]</sup>:溶栓后 7 d 内 CT 证实颅内出血伴相关神经功能恶化(NIHSS 较基线或最低值增加  $\geq 4$  分)、END 定义为 NIHSS 较基线或最低值增加  $\geq 4$  分,且非颅内出血引起。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验。偏态分布用中位数  $M$  和四分位数( $P_{25} \sim P_{75}$ , inter-quartile range)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分率表示,采用交叉表卡方( $\chi^2$ )检验或 Fisher 确切概率法检验。结局比较的校正前后比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)采用单因素和多因素 Logistic 回归分析。单因素分析中差异具有统计学意义的变量纳入多因素模型中计算校正的 OR。 $P < 0.05$  (双侧)表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组基线资料比较 溶栓前 NIHSS, MS 组中位数为 3 分, NMS 组中位数为 10 分,溶栓后 24 h、7 d 两组 NIHSS 评分均有进一步下降。病因分型方面, MS 组心源性栓塞型卒中比例低于 NMS 组,而小动脉闭塞型卒中比例明显高于 NMS 组,差异均有统计学意义(见表 1)。

2.2 两组疗效性指标比较 MS 组 90 d 预后良好( $mRS \leq 2$  分)比例明显高于 NMS 组,且 MS 组 90 d  $mRS \leq 1$  分比例也明显高于 NMS 组,校正前后差异均有统计学意义(见表 2)。

2.3 两组安全性指标比较 溶栓后 7 d 内发生 END、sICH、非症状性颅内出血分别为 6 例

(5.2%)、5例(4.3%)、10例(8.6%),NMS组分别为5例(4.6%)、7例(6.5%)、6例(5.6%);90 d内MS组有2例(1.7%)患者死亡,而NMS组有8例(7.4%),校正前后差异均无统计学意义(见表3)。

### 3 影响接受 rt-PA 静脉溶栓的 MS 患者 90 d 预后不良的危险因素

根据 MS 组患者 90 d mRS 评分将 MS 患者分为

预后良好组(mRS ≤ 2分),共102例,预后不良组(mRS > 2分),共14例。单因素 logistic 回归分析提示发生 END、大动脉粥样硬化型卒中、既往缺血性脑卒中病史、既往接受抗血小板药物治疗与预后不良相关,而小动脉闭塞型卒中与预后良好相关。多因素 logistic 回归分析表明只有 END 与预后不良相关(见表4)。

表1 两组基线资料比较

变量	MS组(n=116)	NMS组(n=108)	P值
年龄(岁)	60.58 ± 12.41	63.11 ± 13.66	0.131
男性比(n,%)	78(67.2)	77(71.3)	0.511
既往史			
缺血性卒中(n,%)	19(16.4)	12(11.1)	0.254
TIA(n,%)	3(2.5)	1(0.9)	0.623
冠心病(n,%)	11(9.5)	14(13)	0.408
心房颤动(n,%)	13(11.2)	10(9.3)	0.631
高血压(n,%)	65(56)	60(55.6)	0.943
糖尿病(n,%)	21(18.1)	16(14.8)	0.508
吸烟(n,%)	28(24.1)	34(31.5)	0.220
发病前抗血小板药物(n,%)	16(13.8)	16(13)	0.855
发病前抗凝药物(n,%)	4(3.4)	4(3.7)	0.918
溶栓前 SBP(mmHg)	155(141.5 ~ 165.75)	150(140 ~ 164)	0.466
溶栓前 DBP(mmHg)	90(84 ~ 98.25)	90(83 ~ 97.25)	0.365
到院 - 溶栓时间(min)	61(45 ~ 75.75)	64.5(45.25 ~ 95)	0.251
溶栓前 NIHSS	3(2 ~ 4)	10(8 ~ 14)	<0.001*
24 h NIHSS	2(1 ~ 3)	8(3 ~ 10)	<0.001*
7 d 或出院时 NIHSS	1(1 ~ 3)	5(2 ~ 9)	<0.001*
TOAST 分型			
大动脉粥样硬化型(n,%)	53(45.7)	53(49.1)	0.612
心源性栓塞型(n,%)	9(7.8)	19(17.6)	0.026*
小动脉闭塞型(n,%)	48(41.4)	26(24.1)	0.006*
其他明确病因型(n,%)	2(1.7)	3(2.8)	0.594
不明原因型(n,%)	4(3.4)	3(2.8)	0.773

注:TIA:短暂性脑缺血发作;SBP:收缩压;DBP:舒张压;\* :有统计学差异

表2 两组 90 d 疗效性指标比较

变量	MS组 n=116	NMS组 n=108	校正前		校正后	
			OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
mRS ≤ 1(n,%)	89(76.7)	53(49.1)	3.421(1.930 ~ 6.064)	<0.001	3.392(1.829 ~ 6.293)	<0.001*
mRS ≤ 2(n,%)	102(87.9)	68(63)	4.286(2.168 ~ 8.473)	<0.001	6.099(2.650 ~ 14.040)	<0.001*

表3 两组安全性指标比较

变量	MS组 n = 116	NMS组 n = 108	校正前		校正后	
			OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
END(n, %)	6(5.2%)	5(4.6%)	1.124(0.333 ~ 3.794)	0.851	0.970(0.269 ~ 3.505)	0.963
sICH(n, %)	5(4.3%)	7(6.5%)	0.650(0.200 ~ 2.113)	0.474	0.642(0.181 ~ 2.284)	0.494
非症状性颅内出血(n, %)	10(8.6%)	6(5.6%)	1.604(0.562 ~ 4.574)	0.377	1.700(0.585 ~ 4.943)	0.33
90 d 死亡(n, %)	2(1.7%)	8(7.4%)	0.219(0.046 ~ 1.057)	0.059	0.167(0.024 ~ 1.146)	0.069

表4 影响接受 rt-PA 静脉溶栓的 MS 患者 90 d 预后不良的危险因素分析

变量	预后良好 n = 102	预后不良 n = 14	校正前		校正后	
			OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
END (n, %)	1(1)	5(35.7)	56.111 (5.898 ~ 533.802)	<0.001*	41.599 (3.980 ~ 434.826)	0.002
大动脉粥样硬化型 卒中(n, %)	42(41.2)	11(78.6)	5.238 (1.377 ~ 19.927)	0.015*	2.343 (0.236 ~ 23.289)	0.468
小动脉闭塞型 卒中(n, %)	46(45.1)	2(14.3)	0.203 (0.043 ~ 0.953)	0.043*	0.298 (0.019 ~ 4.629)	0.387
既往缺血性脑 卒中病史(n, %)	13(12.7)	6(42.9)	5.135 (1.534 ~ 17.183)	0.008*	5.349 (0.862 ~ 33.215)	0.072
既往抗血小板 治疗(n, %)	11(10.8)	5(35.7)	4.596 (1.304 ~ 16.196)	0.018*	1.980 (0.275 ~ 14.230)	0.497

4 讨论

本研究中接受 rt-PA 静脉溶栓的 MS 患者 90 d mRS ≤ 1 分及 mRS ≤ 2 分, 比例分别为 76.7% 及 87.9%, 明显较 NMS 组高(49.1% 及 63%), 校正后差异仍有统计学意义 (P < 0.001), 表明相对于 NMS, 接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 MS 患者 90 d 预后良好比例高, 疗效显著。本研究结果与 Chen 等<sup>[2]</sup>对国内两个卒中登记数据库中 MS(NIHSS ≤ 5 分) 患者的研究结论相似, 该研究中接受 rt-PA 静脉溶栓的 MS 患者 90 d mRS ≤ 1 分及 mRS ≤ 2 分比例分别达 77.6% 和 85.8%。其它一些研究也表明对 MS 患者静脉溶栓治疗长短期预后良好比例高。Laurencin 等<sup>[13]</sup> 研究中接受 rt-PA 静脉溶栓的 170 例 MS(NIHSS ≤ 4 分) 90 d mRS ≤ 1 分及 mRS ≤ 2 分比例分别为 77% 和 89%。一项针对国际卒中试验-3 (the Third International Stroke Trial, IST-3) 回顾性分析<sup>[19]</sup>, 接受静脉溶栓的 MS(NIHSS ≤ 5 分) 患者 6 m 存活和生活自理(OHS ≤ 2 分) 比例高达 84%。但也有研究表明

相对于非溶栓治疗, 对 MS 患者静脉溶栓获益不明显。Spokoyny 等<sup>[15]</sup> 研究纳入 276 例 MS 患者(NIHSS ≤ 5 分), rt-PA 静脉溶栓组 83 例, 非溶栓组 193 例, 结果显示, 与非溶栓组相比, 90 d 预后良好(mRS < 2 分) 比例为 62.6% (vs 68.9%, P = 0.44)。PRISM (The Potential of rt-PA for Ischemic Strokes With Mild Symptoms)<sup>[4]</sup> 研究是首个比较非致残性 MS 患者(NIHSS ≤ 5 分) 静脉 rt-PA 溶栓(156 例) 和口服阿司匹林(157 例) 有效性和安全性的随机对照试验, 结果显示: 与阿司匹林组相比, 溶栓组 90 d 功能结局良好(mRS ≤ 1 分) 比例为 78.2% (vs 81.5%), 差异无统计学意义, 表明对于非致残性 MS 患者, 静脉溶栓治疗可能并不获益。这些研究与本研究结论存在一定差异的原因可能为各研究例数、研究对象入组条件、患者基线资料差异及对预后的定义不同。有学者注意到基线差异对预后的影响, 在研究时校正了研究对象基线情况。Greisenegger 等<sup>[12]</sup> 研究中, 将 890 例 MS 患者(NIHSS ≤ 5 分) 分为 rt-PA 静脉溶栓

组及非溶栓组各 445 例,匹配两组基线资料,结果显示溶栓组 MS 患者 90 d 预后良好( $mRS \leq 2$  分)比例高达 85%。

影响 MS 静脉溶栓决策的主要顾虑是出血转化风险增加。然而大多数针对 MS 患者静脉溶栓治疗的研究表明,无论长短期预后比例高低,采用 sICH 定义是否相同,MS 患者静脉溶栓 sICH 发生率均较低,在 0% ~ 4.8% 之间<sup>[1-5,12,15,16,20]</sup>,不同研究之间 sICH 差异的原因为定义标准不一致。本研究中,MS 组治疗后 7 d 内 sICH 发生率为 4.3%,与 Choi 等<sup>[1]</sup>对韩国多中心 MS(NIHSS  $\leq 5$  分)患者静脉溶栓治疗的一篇回顾性研究中相似,该研究中静脉溶栓的 MS 患者 sICH 发生率为 4.1%。大多数研究也表明接受静脉溶栓治疗的 MS 患者死亡率也低,在 0% ~ 2% 之间<sup>[1,4,13,16,19,21]</sup>。本研究中 MS 组 90 d 死亡患者 2 例(1.7%),与 Chen 等<sup>[2]</sup>对国内 2 个数据库中 MS 患者研究中接受静脉溶栓治疗的 MS 患者死亡率相似(1.5%)。本研究中与 NMS 组相比,虽然 MS 组 sICH 及死亡率均较低,但差异均无统计学意义,可能与本研究例数较少有关。

研究表明 MS 相对于中重度卒中更容易发生 END,而 END 与预后不良密切相关<sup>[3,22]</sup>。Seners 等<sup>[22]</sup>研究表明接受静脉溶栓的前循环卒中患者中(基线 NIHSS 为 15 分),END(24 h NIHSS 增加  $\geq 4$  分)发生率为 11%。而 Yang 等<sup>[20]</sup>研究表明接受静脉溶栓的 MS 患者(NIHSS  $\leq 5$  分),标准剂量组(0.9 mg/kg)和低剂量组(0.6 mg/kg)下,END(24 h NIHSS 增加  $\geq 4$  分)发生率分别为 17.7% 和 19.6%。另外一些研究表明在因为 MS(NIHSS  $\leq 4$  分)或症状快速改善的卒中而被排除于静脉溶栓治疗的患者中,7.1% ~ 14.6% 出现 END<sup>[23-25]</sup>。不同研究之间差异在于定义不一致。目前造成 END 较明确的原因有 sICH、脑水肿、早期卒中复发,但有研究表明将近 70% 卒中患者 END 原因不明<sup>[20,22]</sup>。本研究中 MS 组 END 发生率为 5.2%,较未接受溶栓治疗的 MS 研究中 END 发生率低,提示静脉溶栓可能可以降低 MS 患者 END 发生率;也较其它接受溶栓治疗的 MS 研究中 END 发生率低,可能与本研究发生 END 的患者均不伴大血管狭窄或闭塞、无早期卒中复发、发病至溶栓时间较短有关。

本研究通过对接受静脉溶栓的 MS 患者预后不良的单因素 logistic 回归分析提示发生 END、大动脉粥样硬化型卒中、既往缺血性脑卒中病史、既往接受抗血小板药物治疗与预后不良相关,而小动脉闭塞型卒中与预后良好相关,调整混杂因素后,只有 END 与预后不良独立相关。与大多数关于影响 MS 静脉溶栓预后不良的危险因素的研究类似<sup>[26]</sup>。大动脉粥样硬化型卒中患者血管狭窄或闭塞可能性更大,既往接受抗血小板药物治疗与更高的 sICH 发生率相关,这些因素直接或间接影响了接受静脉溶栓治疗的 MS 患者的预后。研究也表明脑卒中病因学对预后有着至关重要的影响。研究表明 MS 患者中小动脉闭塞型卒中多见,占 1/3 ~ 3/5 不等<sup>[4,12,27]</sup>,而该分型在 NMS 患者少见。NINDS 临床试验中纳入的 MS 与 NMS 患者,小动脉闭塞型的比例分别为 29.3% 和 7.8%<sup>[14]</sup>。Hao 等<sup>[28]</sup>研究表明小动脉闭塞型 MS 患者 90 d 预后更好,而心源性栓塞性 MS 有更高的致残率及死亡率。本研究小动脉闭塞型卒中患者中,MS 组比例明显高于 NMS 组,占 41.4% (vs 24.1%,  $P = 0.006$ ),与上述研究基本一致,表明该分型较多分布于病情较轻患者中,而心源性栓塞型卒中,MS 组比例为 7.8%,低于 NMS 组 17.6% ( $P = 0.026$ ),这可能是本研究中 MS 患者 90 d 预后良好比例高的原因之一。相关研究也表明小动脉闭塞型卒中患者往往梗死面积不大,NIHSS 评分相对较低,可能是此类患者接受静脉溶栓出血发生率低及预后也相对较好的原因<sup>[12,27]</sup>,而本研究的单因素 logistic 回归也表明此分型与接受静脉溶栓治疗的 MS 患者预后良好相关。

本研究结果提示与 NMS 相比,MS 患者接受 rt-PA 静脉溶栓有助于改善 90 d 的神经功能预后,安全性与 NMS 相似。但本研究为回顾性研究,没有对 MS 患者神经功能缺损症状是否致残进行分类比较,这类患者静脉溶栓是否获益仍需要更多大样本、设计良好的随机对照试验证实。

#### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] Chen W, Pan Y, Zhao X, et al. Intravenous thrombolysis in Chinese patients with different subtype of mild stroke: thrombolysis in patients

- with mild stroke[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):2299.
- [3] Kim DH, Lee DS, Nah HW, et al. Clinical and radiological factors associated with unfavorable outcome after intravenous thrombolysis in patients with mild ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*,2018,18(1):30.
- [4] 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.
- [5] Reeves M, Khoury J, Alwell K, et al. Distribution of National Institutes of Health stroke scale in the Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study[J]. *Stroke*,2013,44(11):3211-3213.
- [6] 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.
- [7] Powers WJ, Rabinstein AA, 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.
- [8] Khatri P, Conaway MR, Johnston KC. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke [J]. *Stroke*,2012,43(2):560-562.
- [9] Ali SF, Siddiqui K, Ay H, et al. Baseline predictors of poor outcome in patients too good to treat with intravenous thrombolysis [J]. *Stroke*,2016,47(12):2986-2992.
- [10] Kim JT, Park MS, Choi KH, et al. Clinical outcomes of posterior versus anterior circulation infarction with low National Institutes of Health stroke scale scores [J]. *Stroke*,2017,48(1):55-62.
- [11] 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.
- [12] Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, et al. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry [J]. *Stroke*,2014,45(3):765-769.
- [13] Laurencin C, Philippeau F, Blanc-Lasserre K, et al. Thrombolysis for acute minor stroke: outcome and barriers to management. Results from the RESUVAL stroke network [J]. *Cerebrovasc Dis*,2015,40(1/2):3-9.
- [14] Khatri P, Kleindorfer DO, Yeatts SD, et al. Strokes with minor symptoms: an exploratory analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator trials [J]. *Stroke*,2010,41(11):2581-2586.
- [15] Spokojny I, Raman R, Ernstrom K, et al. Defining mild stroke: outcomes analysis of treated and untreated mild stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2015,24(6):1276-1281.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*,2008,359(13):1317-1329.
- [19] 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.
- [20] 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(8):31344.
- [21] Ng FC, Coote S, Frost T, et al. Utility of computed tomographic perfusion in thrombolysis for minor stroke [J]. *Stroke*,2016,47(7):1914-1916.
- [22] Seners P, Turc G, Tisserand M, et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis: incidence, predictors, and associated factors [J]. *Stroke*,2014,45(7):2004-2009.
- [23] Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, et al. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke [J]. *Stroke*,2005,36(11):2497-2499.
- [24] Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke [J]. *Neurology*,2006,67(6):980-984.
- [25] Willey JZ, Stillman J, Rivolta JA, et al. Too good to treat? Outcomes in patients not receiving thrombolysis due to mild deficits or rapidly improving symptoms [J]. *Int J Stroke*,2012,7(3):202-206.
- [26] Strbian D, Piironen K, Meretoja A, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients presenting with mild symptoms [J]. *Int J Stroke*,2013,8(5):293-299.
- [27] Köhrmann M, Nowe T, Huttner HB, et al. Safety and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms [J]. *Cerebrovasc Dis*,2009,27(2):160-166.
- [28] Hao Z, Liu M, Wang D, et al. Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: prospective data from a hospital stroke registry [J]. *BMC Neurol*,2013,13(10):154.