

· 论 著 ·

老年卒中患者阿替普酶和尿激酶静脉溶栓疗效和安全性:INTRECIS研究二次分析[☆]宁乐馨^{*△} 李宪东^{*} 陈会生^{*△◎}

【摘要】目的 分析老年急性缺血性卒中患者发病4.5 h内接受阿替普酶(recombinant tissue plasminogen activator, r-tPA)和尿激酶(urokinase, UK)静脉溶栓的临床预后。方法 基于中国发病4.5 h内缺血性卒中的静脉溶栓登记研究(the intravenous thrombolysis registry for Chinese ischaemic stroke within 4.5 h of onset, INTRECIS)队列,回顾性连续收集年龄≥75岁且接受基于指南推荐剂量的r-tPA和UK溶栓患者,分为r-tPA组和UK组,进一步使用倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)1:1匹配两组患者。根据患者是否合并房颤(atrial fibrillation, AF)分组,进一步分析房颤亚组和非房颤亚组。主要结局为90 d极好预后(mRS 0~1分),次要结局为良好预后(mRS 0~2分)、NIHSS评分变化(基线与1 d、14 d的差值),主要安全性结局为症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)发生率。结果 共有692例患者符合标准纳入分析,包括r-tPA组509例[年龄79(77, 82)岁,男性占49.7%, NIHSS评分7(4, 13)]和UK组183例[年龄78(76, 81)岁,男性占54.1%, NIHSS评分7(4, 12)]。多因素logistic回归结果表明,r-tPA和UK两组的主要结局、良好预后和sICH均没有统计学差异($P>0.05$)。按照1:1匹配147对患者,结果提示两组临床预后也相似,但r-tPA组死亡率低于UK组(2.0% vs. 9.5%, $OR=0.20$, 95% CI : 0.06~0.70, $P=0.012$)。合并房颤患者中r-tPA组106例,UK组39例,非房颤患者中r-tPA组376例,UK组132例。亚组分析两组疗效均相当($P>0.05$),但房颤患者中r-tPA组死亡率更低(8.5% vs. 23.1%, $OR=0.28$, 95% CI : 0.08~0.92, $P=0.036$)。结论 在≥75岁老年急性缺血性卒中患者,4.5 h内给予r-tPA和UK显示了相似的疗效和安全性。

【关键词】老年人 阿替普酶 尿激酶 急性缺血性卒中 静脉溶栓 心房颤动 预后

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

The efficacy and safety of intravenous alteplase and urokinase in elderly stroke patients: a secondary analysis of INTRECIS study. NING Yuexin, LI Xiandong, CHEN Huisheng. Department of Neurology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China. Tel: 024-28897511.

【Abstract】 Objective To analyse the efficacy and safety of elderly patients with acute ischemic stroke who underwent intravenous thrombolysis with alteplase (recombinant tissue plasminogen activator, r-tPA) and urokinase (UK) within 4.5 h of onset. **Methods** Based on the intravenous thrombolysis registry for Chinese ischemic stroke within 4.5 h of onset (INTRECIS) cohort, we retrospectively screened consecutive patients aged ≥75 years who received intravenous thrombolysis with r-tPA or UK according to current guideline. The patients were divided into two groups: the r-tPA group and the UK group. The two groups were matched in a 1:1 ratio using propensity score matching (PSM). In addition, according to the presence or absence of atrial fibrillation (AF), each group was subdivided into two groups: AF group and non-AF group. The primary end point was excellent functional outcome (mRS 0-1) at 90 days. The secondary end points

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.02.002

[☆] 国家重点研发计划(编号:2017YFC1308200)

^{*} 北部战区总医院神经内科(沈阳 110016)

[△] 沈阳药科大学研究生院

[◎] 通信作者(E-mail: chszh@aliyun.com)

included good functional outcome (mRS 0–2) at 90 days and changes in NIHSS from baseline to 1 or 14 days. The primary safety outcome was symptomatic intracranial hemorrhage (sICH). Logistic regression analysis was used. **Results** Six hundred and ninety-two eligible patients were included in the analysis: 509 in r-tPA group [median (Q_L , Q_U) age, 79 (77, 82) years; men (49.7%); median (Q_L , Q_U) NIHSS score, 7 (4, 13)] and 183 in UK group [median (Q_L , Q_U) age, 78 (76, 81) years; men (54.1%); median (Q_L , Q_U) NIHSS score, 7 (4, 11)]. Multifactorial logistic regression results showed that there was no significant difference between the r-tPA and UK groups in terms of primary end point, secondary end points, and sICH ($P>0.05$). After PSM, 294 patients (147/group) were further analyzed and similar results were achieved except lower mortality in the r-tPA group than in the UK group (2.0% vs. 9.5%, $OR=0.20$, 95% CI : 0.06–0.70, $P=0.012$). Furthermore, subgroup analysis showed that there was no significant difference in primary and secondary end points between r-tPA and UK in AF group or non-AF group, except lower mortality in the r-tPA vs UK group in patients with atrial fibrillation (8.5% vs. 23.1%, $OR=0.28$, 95% CI : 0.08–0.92, $P=0.036$). **Conclusion** Among Chinese moderate stroke patients aged ≥ 75 years, intravenous UK within 4.5 h shows comparable efficacy and safety to intravenous r-tPA.

【Key words】 Elderly Alteplase Urokinase Acute ischaemic stroke Intravenous thrombolysis Atrial fibrillation Outcome

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是最常见卒中类型,约占全部脑卒中70%^[1–4],具有高发病率、高致死率、高致残率的特点。在症状发作4.5 h内,静脉注射阿替普酶(recombinant tissue plasminogen activator, r-tPA)可显著改善AIS患者的临床结局^[5],且对于老年患者同样可以显著获益^[6–12]。然而,由于r-tPA价格昂贵,难以在发展中国家广泛应用。因尿激酶(urokinase, UK)同样具有溶栓作用,且价格低廉,成为了r-tPA的潜在替代药物,也被我国的指南所推荐。本研究团队的前瞻性大样本登记研究发现在轻中度卒中人群中,UK和r-tPA静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的疗效和安全性是相似的^[13],然而对于老年患者,两种药物的有效性和安全性有无区别尚不清楚。本研究旨在比较两种静脉溶栓治疗老年AIS患者的有效性及安全性,为临床用药治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究是中国发病4.5 h内缺血性卒中的静脉溶栓登记研究(Intravenous Thrombolysis REgistry for Chinese Ischaemic Stroke within 4.5 h of onset, INTRECIS)^[13]的一个亚组分析。该研究由中国60家卒中中心共同参与,从2017年4月1日至2019年7月1日,连续入组发病时间 ≤ 4.5 h的急性缺血性脑卒中患者。基于该队列,本研究回顾性连

续收集年龄 ≥ 75 岁且接受基于指南推荐剂量的r-tPA和UK溶栓患者。本研究方案通过中国人民解放军北部战区总医院伦理委员会审核批准[伦理批号:伦审K(2016)36]。

纳入标准:①年龄 ≥ 75 岁;②AIS的诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[14]标准;③首次卒中发病或既往脑梗死病史无明显后遗症($mRS\leq 1$);④发病至接受溶栓治疗的时间 < 4.5 h;⑤有可测的神经功能缺损;⑥患者或法定监护人签署了诊疗知情同意书。

排除标准:①近3个月内有明显的头颅外伤史或卒中史;②可疑蛛网膜下腔出血;③颅内出血史;④颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤;⑤近期颅内或椎管内手术、大手术或严重创伤史;⑥近7 d内有不可压迫部位的动脉穿刺;⑦活动性内出血及急性出血倾向;⑧48 h内接受过肝素治疗或正在口服抗凝药物或正在使用凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂;⑨入院时随机血糖 < 2.7 mmol/L;⑩CT提示多脑叶梗死(低密度范围 $> 1/3$ 大脑半球);⑪合并严重的全身系统性疾病,预计生存期不超过3个月;⑫严重卒中($NIHSS> 25$ 分);⑬妊娠;⑭痫性发作后遗留神经功能缺损;⑮最近3个月内心肌梗死;⑯3个月内或正在参加其他临床试验者,或研究者认为不适合参加本临床研究的其他情况。

1.2 溶栓治疗方法 参与治疗的AIS患者根据其年

龄和神经受损严重程度接受不同剂量的 r-tPA 或 UK。r-tPA 组:按照 0.6~0.9 mg/kg r-tPA(最大不能超过 90 mg),其中 10% 静脉推注 10 min,其余 60 min 静脉滴注。UK 组:100~150 万单位溶于 100 mL 氯化钠注射液,30 min 静滴完。研究中,医生可以根据患者临床病史、症状特点等具体情况,按照 AIS 相关指南^[14]给予改善循环、营养神经及脱水降颅压等支持对症治疗。

1.3 基线资料与结局指标 收集所有研究对象的人口统计学资料(年龄、性别、文化程度)、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、既往病史[卒中史、高血压、糖尿病、冠心病、房颤(atrial fibrillation, AF)等]、发病至治疗时间(onset to treatment time, OTT)、入院至治疗时间(door-to-needle, DNT)、发病时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)评分及医院分类等。根据急性卒中治疗 Org10172 试验(trial of ORG 10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型^[15],患者可分为:大动脉粥样硬化型(large-artery atherosclerosis, LAA)、心源性栓塞型(cardioembolism, CE)、小动脉闭塞型(small-artery occlusion, SAO)、其他明确病因型(stroke of other determined cause, ODC)和不明原因型(stroke of undetermined cause, UND)。

主要疗效指标是极好预后(90 d mRS 0~1 分),次要疗效指标包括良好预后(90 d mRS 0~2)、NIHSS 评分变化(基线与 1 d、14 d 的差值)。主要安全性指标为症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH),次要安全性指标包括其他部位出血、复发率及死亡率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 进行统计分析。计量资料数据如果服从正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 描述,如果不服从正态分布,选用中位数和上下四分位数 $[M(Q_L, Q_U)]$ 描述;计数资料用例(百分比)描述。两样本资料比较,计量资料选用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。将单因素分析中 $P < 0.05$ 和临床有意义的变量(年龄、

NIHSS 评分)作为自变量进行多因素 logistic 回归分析。使用 SPSS 26.0 进行倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)以降低混杂因素带来的偏差,按照 1:1 比例进行,卡钳值设定为 0.02,选择基线资料指标作为匹配的协变量。统计学检验用双侧概率检验,检验水准 α 为 0.05。

2 结果

本研究为该大型临床研究中 ≥ 75 岁老年患者的亚组人群,共纳入 692 例。根据不同溶栓药物分为 r-tPA 组 509 例和 UK 组 183 例。此外根据患者是否合并房颤分组,合并房颤患者中 r-tPA 组 106 例,UK 组 39 例,非房颤患者中 r-tPA 组 376 例,UK 组 132 例。使用 PSM 进行 1:1 匹配,匹配出 147 对患者,流程图见图 1。

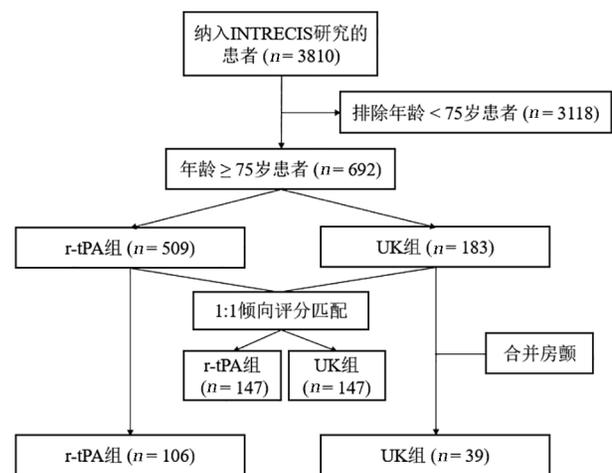


图1 患者纳入与排除标准流程图

2.1 匹配前后基线临床特征比较 匹配前,与 UK 组比较,r-tPA 组患者年龄更高,既往卒中发病率更低,OTT 时间更短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在其他方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。使用 PSM 筛选出 294 例患者,每组 147 例,匹配后,两组基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 匹配前后预后情况比较 匹配前,r-tPA 和 UK 组极好预后率相当(58.7% vs. 61.7%, $P > 0.05$)。两组 NIHSS 评分在治疗后(溶栓后、24 h、14 d)均有所

表1 匹配前后r-tPA组和UK组患者基线特征

组别	n	剂量[(mg/U)/kg]	年龄(岁)	性别(男)	BMI (kg/m ²)	吸烟(n)	
匹配前	r-tPA组	509	0.90 (0.77, 0.90)	79 (77, 82) ¹⁾	253 (49.7%)	22.9 (20.7, 25.1)	104 (20.4%)
	UK组	183	1.79 (1.45, 2.08)	78 (76, 81)	99 (54.1%)	23.4 (20.9, 25.4)	26 (14.2%)
匹配后	r-tPA组	147	0.89 (0.75, 0.90)	78 (76, 81)	80 (54.4%)	22.6 (20.7, 24.8)	23 (15.6%)
	UK组	147	1.82 (1.45, 2.13)	78 (77, 82)	76 (51.7%)	23.0 (20.8, 25.2)	21 (14.3%)

组别	饮酒(n)	教育水平(n)			高血压(n)	冠心病(n)	
		小学或以下	中学	大学及以上			
匹配前	r-tPA组	49 (9.6%)	211 (41.5%)	257 (50.4%)	41 (8.1%)	294/501 (58.7%)	118/480 (24.6%)
	UK组	21 (11.5%)	79 (43.2%)	87 (47.5%)	17 (9.3%)	98/176 (55.7%)	44/172 (25.6%)
匹配后	r-tPA组	17 (11.6%)	60 (40.8%)	77 (52.4%)	10 (6.8%)	78 (53.1%)	37 (25.2%)
	UK组	17 (11.6%)	64 (43.5%)	71 (48.3%)	12 (8.2%)	80 (54.4%)	38 (25.9%)

组别	卒中心(n)	糖尿病(n)	房颤(n)	SBP (mmHg)	OTT (min)	DNT (min)	
匹配前	r-tPA组	120/483 (24.8%) ²⁾	102/492 (20.7%)	106/482 (22.0%)	153.5±23.8	165 (125, 205) ¹⁾	60 (37, 85)
	UK组	59/174 (33.9%)	32/179 (17.9%)	39/171 (22.8%)	153.9±23.2	189 (140, 244)	55 (31, 88)
匹配后	r-tPA组	47 (32.0%)	19 (12.9%)	34 (23.1%)	151.1±22.8	180 (145, 224)	57 (34, 81)
	UK组	50 (34.0%)	28 (19.0%)	34 (23.1%)	154.1±22.8	180 (134, 237)	55 (31, 85)

组别	NIHSS评分(分)	医院等级(高级)	TOAST分型(n)					
			LAA	CE	SAO	ODC	UND	
匹配前	r-tPA组	7 (4, 13)	467 (91.7%)	250 (50.2%)	119 (23.9%)	103 (20.7%)	6 (1.2%)	20 (4.0%)
	UK组	7 (4, 12)	168 (91.8%)	79 (44.1%)	45 (25.1%)	40 (22.3%)	4 (2.2%)	11 (6.1%)
匹配后	r-tPA组	6 (3, 12)	133 (90.5%)	68 (46.2%)	35 (23.8%)	37 (25.2%)	1 (0.7%)	6 (4.1%)
	UK组	6 (3, 11)	135 (91.8%)	65 (44.2%)	34 (23.2%)	35 (23.8%)	4 (2.7%)	9 (6.1%)

注: BMI, 体质指数; SBP, 收缩压; OTT, 发病至治疗时间; DNT, 入院至治疗时间; NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表; TOAST, 急性卒中治疗 Org10172 试验; LAA, 大动脉粥样硬化型; CE, 心源性栓塞型; SAO, 小动脉闭塞型; ODC, 其他明确病因型; UND, 不明原因型。1) 经 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验, 与 UK 组比较, $P < 0.05$; 2) 经 χ^2 检验, 与 UK 组比较, $P < 0.05$ 。

下降, r-tPA 组更为显著, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。r-tPA 组复发率显著低于 UK 组 (0.8% vs. 3.3%, $P < 0.05$), 比较 sICH 发生率、其他出血率、死亡率, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, r-tPA 组 NIHSS 评分下降 (14 d) 更显著 ($P < 0.05$), 其他观察指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

匹配后, r-tPA 和 UK 组极好预后率相当 (71.4% vs. 64.6%, $P > 0.05$)。r-tPA 组的死亡率更低、NIHSS 评分下降 (溶栓后、14 d) 更显著 ($P < 0.05$), 其他观察指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.3 房颤组和非房颤组基线比较 合并房颤患者中, r-tPA 组患者 BMI、SBP、OTT 更低 ($P < 0.05$), 两组间其他指标无统计学差异 ($P > 0.05$)。非房颤患者中, r-tPA 组患者吸烟史占比更高, 既往卒中史发生率、OTT 更低 ($P < 0.05$), 两组间其他指标无

统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.4 房颤组和非房颤组预后情况比较 房颤患者中, 两组极好预后率相当 (53.8% vs. 35.9%, $P > 0.05$), r-tPA 组死亡率更低 (8.5% vs. 23.1%, $P < 0.05$), 良好预后率更高 ($P < 0.05$), NIHSS 评分变化 (溶栓后、14 d) 更显著 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, r-tPA 组良好预后率更高、NIHSS 评分变化 (溶栓后、24 h、14 d) 更显著、死亡率更低 ($P < 0.05$), 见表 5。

非房颤患者中, UK 组极好预后率更高 (60.6% vs. 70.5%, $P < 0.05$), r-tPA 组 NIHSS 评分变化 (溶栓后) 更显著, 复发率更低 ($P < 0.05$), 其他观察指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, 两组观察指标等均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

r-tPA 在房颤和非房颤患者中极好预后率比

表2 匹配前r-tPA组和UK组疗效和安全性结果

组别	n	90 d mRS 0-1(n)	90 d mRS 0-2(n)	NIHSS变化		
				溶栓后	1 d	14 d
r-tPA组	509	299 (58.7%)	365 (71.7%)	2.2±4.1	2.8±6.5	4.2±8.1
UK组	183	113 (61.7%)	127 (69.4%)	1.1±3.5	1.6±5.0	2.4±8.2
未调整OR值(95% CI)		0.88 (0.62~1.25)	1.12 (0.77~1.62)	1.08 (0.41~1.75) ¹⁾	1.13 (0.10~2.16) ¹⁾	1.82 (0.44~3.19) ¹⁾
调整OR值(95% CI)		0.92 (0.61~1.40)	1.26 (0.81~1.97)	0.66 (-0.01~1.32)	0.67 (-0.35~1.70)	1.44 (0.10~2.77) ¹⁾
组别		36 h sICH(n)	其他出血(n)	复发(n)	死亡(n)	
r-tPA组		8 (1.6%)	9 (1.8%)	4 (0.8%)	43 (8.4%)	
UK组		3 (1.6%)	2 (1.1%)	6 (3.3%)	22 (12.0%)	
未调整OR值(95% CI)		0.96 (0.25~3.65)	1.63 (0.35~7.61)	0.23 (0.07~0.84) ¹⁾	0.68 (0.39~1.16)	
调整OR值(95% CI)		0.73 (0.18~2.98)	1.34 (0.28~6.52)	0.28 (0.08~1.06)	0.53 (0.28~1.02)	

注:mRS,改良Rankin量表;NIHSS,美国国立卫生研究院卒中量表;sICH,症状性颅内出血。1)与UK组比较, $P<0.05$ 。

表3 匹配后r-tPA组和UK组疗效和安全性结果

组别	n	90 d mRS 0-1(n)	90 d mRS 0-2(n)	NIHSS变化		
				溶栓后	1 d	14 d
r-tPA组	147	105 (71.4%)	119 (81.0%)	2.1±3.3	2.7±4.3	4.0±5.4
UK组	147	95 (64.6%)	106 (72.1%)	1.4±2.9	1.8±4.7	2.5±7.8
OR值(95% CI)		1.37 (0.84~2.24)	1.64 (0.95~2.84)	0.75 (0.04~1.45) ¹⁾	0.88 (-0.14~1.90)	1.58 (0.05~3.10) ¹⁾
组别		36 h sICH(n)	其他出血(n)	复发(n)	死亡(n)	
r-tPA组		1 (0.7%)	4 (2.7%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)	
UK组		2 (1.4%)	1 (0.7%)	5 (3.4%)	14 (9.5%)	
OR值(95% CI)		0.50 (0.05~5.54)	4.08 (0.45~36.98)	0.39 (0.08~2.05)	0.20 (0.06~0.70) ¹⁾	

注:mRS,改良Rankin量表;NIHSS,美国国立卫生研究院卒中量表;sICH,症状性颅内出血。1)与UK组比较, $P<0.05$ 。

较,差异无统计学意义($P>0.05$),在UK组中,差异有统计学意义($P<0.05$),见表7。

3 讨论

本研究是针对老年AIS患者发病4.5 h内接受r-tPA或UK静脉溶栓的临床研究,研究结果显示,匹配前后两组患者极好预后率相比,差异均无统计学意义,此外本研究发现,r-tPA和UK在房颤和非房颤患者中极好预后率也相当。

第一代溶栓药UK可直接将纤溶酶原转变成纤溶酶^[16],降解纤维蛋白凝块、血循环中的纤维蛋白原、凝血因子V和凝血因子Ⅷ等^[17],从而发挥溶栓作用。对新形成的血栓起效快、效果好,而对已机化的陈旧血栓无效^[18],且缺乏特异性,过量纤溶酶会造成全身性纤溶状态,增加出血事件。r-tPA作为第二代溶栓药,其赖氨酸残基可结合纤维蛋白,选择性激活纤溶酶原转为纤溶酶,降解纤维蛋白凝

块、纤维蛋白原等,且不易产生出血^[19]。近年来,国内外对于两种药物对AIS溶栓疗效尚无统一意见,有研究表明rt-tPA溶栓疗效较好,也有研究表明两种药物疗效相当。对比研究的结论各不相同,而且大多为单中心研究,样本量较小,且缺乏对于高龄人群的研究。欧洲卒中组织和美国卒中协会/美国心脏协会发布的专家管理指南建议,在卒中症状发作后4.5 h内应用r-tPA可以显著改善AIS患者功能预后,且不再限制患者的年龄上限^[6,20]。目前,国际上对于高龄AIS患者使用UK溶栓的疗效尚未明确,我国指南也规定UK溶栓年龄不超过80岁。有文献报告了这两种药物在高龄人群中的疗效比较^[21],r-tPA和UK疗效相当,本研究结果与之一致。然而文献中预后良好率较低(43.5% vs. 29.5%),与之相比,本研究预后良好率较高,原因可能是其研究纳入 ≥ 80 岁、发病4.5 h内接受r-tPA或6.0 h内接受UK溶栓的患者,而本研究纳入 ≥ 75 岁、发病时间

表4 房颤和非房颤r-tPA组和UK组患者基线特征

组别	n	剂量[mg(U)/kg]	年龄(岁)	性别(男)	BMI(kg/m ²)	吸烟(n)	饮酒(n)	
房颤	r-tPA组	106	0.90(0.78, 0.90)	79(77, 82)	37(34.9%)	22.9(3.7) ¹⁾	16(15.1%)	10(9.4%)
	UK组	39	1.88(1.43, 2.14)	78(77, 80)	20(51.3%)	24.3(3.5)	6(15.4%)	3(7.7%)
非房颤	r-tPA组	376	0.90(0.77, 90)	79(77, 83)	207(55.1%)	23.2(4.3)	84(22.3%) ²⁾	35(9.3%)
	UK组	132	1.74(1.44, 2.08)	78(76, 82)	71(53.8%)	23.1(3.4)	18(13.6%)	16(12.1%)

组别	教育水平(n)			高血压(n)	冠心病(n)	卒中史(n)	
	小学或以下	中学	大学及以上				
房颤	r-tPA组	43(40.6%)	52(49.1%)	11(10.4%)	66/103(64.1%)	43/101(42.6%)	38/102(37.3%)
	UK组	16(41.0%)	20(51.3%)	3(7.7%)	28/37(75.7%)	16/38(42.1%)	18/37(48.6%)
非房颤	r-tPA组	155(41.2%)	194(51.6%)	27(7.2%)	210/376(55.9%)	70/368(19.0%)	77/363(21.2%) ²⁾
	UK组	56(42.4%)	64(48.5%)	12(9.1%)	64/128(50.0%)	26/130(20.0%)	39/127(30.7%)

组别	糖尿病(n)	SBP(mmHg)	OTT(min)	DNT(min)	NIHSS评分(分)	医院等级(三甲)	
房颤	r-tPA组	25/104(24.0%)	152.3(22.5) ¹⁾	161(50.5) ¹⁾	60(34, 92)	10(5, 17)	96(90.6%)
	UK组	6/39(15.4%)	162.2(24.9)	186(56.3)	63(30, 100)	11(7, 17)	35(89.7%)
非房颤	r-tPA组	72/371(19.4%)	153.8(24.0)	167(56.4) ¹⁾	57(39, 85)	6(4, 12)	346(92.0%)
	UK组	25/130(19.2%)	152.3(22.8)	185(60.6)	53(31, 80)	5(3, 10)	121(91.7%)

组别	TOAST分型(n)					
	LAA	CE	SAO	ODC	UND	
房颤	r-tPA组	19(17.9%)	73(68.9%)	8(7.5%)	3(2.8%)	3(2.8%)
	UK组	8(20.5%)	28(71.8%)	3(7.7%)	0(0%)	0(0%)
非房颤	r-tPA组	215(58.7%)	38(10.4%)	94(25.7%)	2(0.5%)	17(4.6%)
	UK组	67(51.9%)	12(9.3%)	35(27.1%)	4(3.1%)	11(8.5%)

注: BMI, 体质量指数; SBP, 收缩压; OTT, 发病至治疗时间; DNT, 入院至治疗时间; NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表; TOAST, 急性卒中治疗Org10172试验; LAA, 大动脉粥样硬化型; CE, 心源性栓塞型; SAO, 小动脉闭塞型; ODC, 其他明确病因型; UND, 不明原因型。1)经t检验或Mann-Whitney U检验, 与UK组比较, P<0.05; 2)经 χ^2 检验, 与UK组比较, P<0.05。

表5 房颤亚组r-tPA组和UK组疗效和安全性结果

组别	n	90 d mRS 0-1(n)	90 d mRS 0-2(n)	NIHSS变化		
				溶栓后	1 d	14 d
r-tPA组	106	57(53.8%)	69(65.1%)	2.4±3.5	3.5±5.1	5.6±5.9
UK组	39	14(35.9%)	16(41.0%)	0.92±3.4	1.6±7.8	0.54±13.2
未调整OR值(95% CI)		2.08(0.97~4.43)	2.68(1.26~5.69) ¹⁾	1.49(0.24~2.75) ¹⁾	1.98(-0.19~4.15)	5.04(1.93~8.14) ¹⁾
调整OR值(95% CI)		2.34(0.92~5.95)	2.92(1.16~7.31) ¹⁾	1.64(0.29~2.98) ¹⁾	2.35(0.18~4.53) ¹⁾	6.11(3.06~9.15) ¹⁾

组别	36 h sICH(n)	其他出血(n)	复发(n)	死亡(n)
r-tPA组	3(2.8%)	1(0.9%)	1(0.9%)	9(8.5%)
UK组	1(2.6%)	0(0%)	0(0%)	9(23.1%)
未调整OR值(95% CI)	1.11(0.11~10.97)			0.31(0.11~0.85) ¹⁾
调整OR值(95% CI)	0.55(0.04~7.78)			0.28(0.08~0.92) ¹⁾

注: mRS, 改良Rankin量表; NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表; sICH, 症状性颅内出血。1)与UK组比较, P<0.05。

≤4.5 h患者。而另有研究表明r-tPA疗效优于UK^[19, 22], 这种差异可能与其研究采用NIHSS评分、凝血功能或炎性因子等作为观察指标有关。本研究结果显示, 匹配前后r-tPA组的早期NIHSS评分变化较UK组更为显著, 反映出r-tPA对神经功能

修复作用更佳, 更好地改善其神经功能和生活质量。研究发现, 匹配前两组死亡率相比无统计学意义, 匹配后r-tPA组的死亡率显著低于UK组。尽管患者在溶栓前, 根据指南禁忌证严格筛选了患者, 尽可能减少不良事件的发生, 然而对于老年患

表6 非房颤亚组 r-tPA 组和 UK 组疗效和安全性结果

组别	n	90 d mRS 0-1(n)	90 d mRS 0-2(n)	NIHSS 变化		
				溶栓后	1 d	14 d
r-tPA 组	376	228 (60.6%)	279 (74.2%)	2.1±4.1	2.5±6.6	3.7±8.3
UK 组	132	93 (70.5%)	103 (78.0%)	1.2±3.6	1.5±3.8	2.8±6.1
未调整 OR 值(95% CI)		0.65 (0.42~0.99) ¹⁾	0.81 (0.51~1.30)	0.84 (0.06~1.62) ¹⁾	0.98 (-0.21~2.17)	0.91 (-0.63~2.45)
调整 OR 值(95% CI)		0.67 (0.41~1.11)	0.87 (0.50~1.52)	0.25 (-0.51~1.01)	0.37 (-0.81~1.55)	0.29 (-1.22~1.80)

组别	36 h sICH(n)	其他出血(n)	复发(n)	死亡(n)
r-tPA 组	3 (0.8%)	8 (2.1%)	3 (0.8%)	28 (7.4%)
UK 组	1 (0.8%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	10 (7.6%)
未调整 OR 值(95% CI)	1.05 (0.11~10.22)	2.85 (0.35~22.99)	0.20 (0.05~0.87) ¹⁾	0.98 (0.46~2.08)
调整 OR 值(95% CI)	0.95 (0.09~10.06)	2.19 (0.26~18.63)	0.23 (0.05~1.05)	0.71 (0.32~1.62)

注:mRS,改良 Rankin 量表;NIHSS,美国国立卫生研究院卒中量表;sICH,症状性颅内出血。1)与 UK 组比较, $P<0.05$ 。

表7 房颤和非房颤患者极好预后率比较

组别	90 d mRS 0-1	
	房颤(n)	非房颤(n)
r-tPA 组	57 (53.8%)	228 (60.6%)
UK 组	14 (35.9%)	93 (70.5%) ¹⁾

注:mRS,改良 Rankin 量表。1)与房颤组比较, $P<0.05$ 。

者而言,病情恶化、脑出血等不良事件仍然是致命的,死亡率较高。此外匹配前后两组的极好预后率、良好预后率、sICH 率、其他出血率、复发率比较,差异均无统计学意义,表明 UK 对高龄患者也具有较好的疗效和安全性。本研究显示在老年 AIS 人群中接受 UK 静脉溶栓仍然有效,可改善患者神经功能和自理能力。

作为最常见的心律失常类型,由房颤引发的 AIS 约占所有卒中的 20%^[23]。与非房颤患者相比,合并房颤的 AIS 症状更为严重,死亡率更高^[24],且随着年龄的增长,房颤所致 AIS 的比例相应升高^[25-26]。老年房颤患者存在高凝状态或血栓前状态,年龄和房颤之间的相互作用可能会恶化 AIS 溶栓患者的临床预后^[27]。既往研究认为,与非房颤 AIS 患者相比,房颤患者静脉溶栓后的颅内出血风险更高,结局更差,死亡率更高^[27-33]。因为房颤所导致的栓子大且陈旧,对于溶栓药更不敏感,且更不容易建立侧支循环,再通更为困难。而另有研究者认为,房颤患者溶栓效果优于非房颤患者^[34],SUNG 等^[35]进一步分析了不同严重程度房颤 AIS 患者,发现在 NIHSS>10 的人群中,房颤与溶栓后 90 d 极好预后

相关,而在 NIHSS≤10 患者中不存在这种相关性。这些研究得出相反结论的原因可能在于样本量较小,或者房颤和非房颤的基线存在差异,但并未进行调整,因此目前关于房颤对卒中溶栓后的预后影响仍然存在争议。本研究结果表明,高龄合并房颤患者 r-tPA 组 (53.8% vs. 60.6%, $P=0.204$) 和 UK 组 (35.9% vs. 70.5%, $P<0.001$) 极好预后率均低于非房颤患者。接受 r-tPA 静脉溶栓治疗的患者中,房颤和非房颤的患者预后相似,证明房颤患者对于 r-tPA 溶栓也可从中获益,并不是静脉溶栓的禁忌证,相比之下,UK 对陈旧血栓溶解较为困难,因此疗效不太理想。这与既往多数研究结果一致,房颤患者卒中中发作 4.5 h 内接受溶栓治疗可显著改善临床预后,支持房颤患者积极进行溶栓治疗^[25,36-39]。在房颤人群中,r-tPA 与 UK 极好预后率相当,但前者的次要结局及安全性显著更佳,而在非房颤人群中,UK 的疗效及安全性与 r-tPA 相当。因此 AIS 患者患有房颤时,更建议使用 r-tPA 静脉溶栓,对于非房颤患者而言,当经济条件受限时,UK 是一种很好的溶栓替代药物选择。

本研究是针对 INTRECIS 的全国 60 家卒中中心数据的亚组分析,样本量相对较大,减少了对患者的选择偏倚。但是本研究有以下几个局限性:首先,尽管数据是前瞻性和独立收集的,但统计分析是回顾性的,容易产生偏差,可以评估相关性而不是因果关系;第二,本研究是 INTRECIS 研究的二次

分析,受到原始研究中方法的限制,因此对于结果的解释需要谨慎;第三,由于纳入研究的人群仅限于中国,无法进行基于种族/民族多样性的亚组分析,本研究结果对于其他地区可能缺乏普适性。

综上所述,老年 AIS 患者发病 4.5 h 内接受 r-tPA 或 UK 静脉溶栓疗效相当,UK 可作为 r-tPA 的替代药物,若患者伴有房颤,更建议使用 r-tPA 静脉溶栓,这一结果未来需要更大规模的随机对照试验来论证。

参 考 文 献

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] CHEN R L, BALAMI J S, ESIRI M M, et al. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(5): 256-265.
- [3] GUO Y, WANG H, TIAN Y, et al. Multiple risk factors and ischaemic stroke in the elderly Asian population with and without atrial fibrillation. An analysis of 425,600 Chinese individuals without prior stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(1): 184-192.
- [4] CARBAJO-GARCÍA A M, CORTÉS J, ARBOIX A, et al. Predictive clinical features of cardioembolic infarction in patients aged 85 years and older[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(11): 793-799.
- [5] 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.
- [6] BERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(1): I-LXII.
- [7] BLUHMKI E, DANAYS T, BIEGERT G, et al. Alteplase for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged >80 Years: Pooled Analyses of Individual Patient Data[J]. *Stroke*, 2020, 51(8): 2322-2331.
- [8] AHMED N, LEES K R, RINGLEB P A, et al. Outcome after stroke thrombolysis in patients >80 years treated within 3 hours vs >3-4.5 hours[J]. *Neurology*, 2017, 89(15): 1561-1568.
- [9] LORENZANO S, VESTRI A, LANCIA U, et al. Thrombolysis in elderly stroke patients in Italy (TESPI) trial and updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(1): 43-54.
- [10] 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.
- [11] REUTER B, GUMBINGER C, SAUER T, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the elderly: data from the Baden-Wuerttemberg stroke registry[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(1): 13-20.
- [12] LEES K R, EMBERSON J, BLACKWELL L, et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials[J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2373-2379.
- [13] WANG X, LI X, XU Y, et al. Effectiveness of intravenous r-tPA versus UK for acute ischaemic stroke: a nationwide prospective Chinese registry study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(4): 603-609.
- [14] 刘鸣, 贺茂林. 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.
- [15] ADAMS H P, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [16] RÖTHER J, FORD G A, THIJS V N. Thrombolytics in acute ischaemic stroke: historical perspective and future opportunities[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(4): 313-319.
- [17] MURRAY V, NORRVING B, SANDERCOCK P A, et al. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke[J]. *J Intern Med*, 2010, 267(2): 191-208.
- [18] 姜婧. 阿替普酶与尿激酶治疗超早期急性脑梗死的临床价值分析[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(21): 103-105.
- [19] 卜欣欣. 阿替普酶与尿激酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性卒中的临床效果[J]. *中国民康医学*, 2020, 32(1): 34-36.
- [20] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418.
- [21] 周婷, 廖娟, 刘莉, 等. 尿激酶和阿替普酶治疗超高龄急性缺血性脑卒中患者的效果[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(32): 87-91.

- [22] 张建勋, 吴保鑫. 阿替普酶与尿激酶初始溶栓对中老年急性脑梗死患者凝血功能与神经功能的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(1): 77-79.
- [23] 张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(1): 17-30.
- [24] SAARINEN J T, RUSANEN H, SILLANPÄÄ N, et al. Impact of atrial fibrillation and inadequate antithrombotic management on mortality in acute neurovascular syndrome[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(9): 2256-2264.
- [25] 杨雯, 程兴, 胡传琛, 等. 静脉溶栓对合并心房颤动的急性脑梗死患者的疗效观察[J]. 浙江医学, 2017, 39(18): 1553-1556.
- [26] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review[J]. Neurology, 2007, 69(6): 546-554.
- [27] YUE R, LI D, YU J, et al. Atrial Fibrillation is Associated With Poor Outcomes in Thrombolysed Patients With Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(10): e3054.
- [28] FINDLER M, MOLAD J, BORNSTEIN N M, et al. Worse Outcome in Patients with Acute Stroke and Atrial Fibrillation Following Thrombolysis[J]. Isr Med Assoc J, 2017, 19(5): 293-295.
- [29] SAPOSNIK G, GLADSTONE D, RAPTIS R, et al. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes[J]. Stroke, 2013, 44(1): 99-104.
- [30] KIMURA K, IGUCHI Y, SHIBAZAKI K, et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation[J]. J Neurol Sci, 2009, 276(1-2): 6-8.
- [31] SANÁK D, HERZIG R, KRÁL M, et al. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? [J]. J Neurol, 2010, 257(6): 999-1003.
- [32] KIMURA K, MINEMATSU K, YAMAGUCHI T, et al. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(5): 679-683.
- [33] TU H T H, CAMPBELL B C V, CHRISTENSEN S, et al. Worse Stroke Outcome in Atrial Fibrillation Is Explained By More Severe Hypoperfusion, Infarct Growth And Hemorrhagic Transformation[J]. Int J Stroke, 2015, 10(4): 534.
- [34] MOLINA C A, MONTANER J, ARENILLAS J F, et al. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes[J]. Stroke, 2004, 35(2): 486-490.
- [35] SUNG S F, CHEN Y W, TSENG M C, et al. Atrial fibrillation predicts good functional outcome following intravenous tissue plasminogen activator in patients with severe stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(7): 892-895.
- [36] ZHANG J B, DING Z Y, YANG Y, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation [J]. Neurol Res, 2010, 32(4): 353-358.
- [37] 李美英, 凤兆海, 苏建华, 等. 心房颤动相关性脑梗死超早期 rt-PA 静脉溶栓治疗临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(18): 1991-1997.
- [38] 奚惠娟, 吴秋义, 陈科春. 重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓及其时机选择对老年急性脑梗死合并房颤患者预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(12): 2491-2494.
- [39] ZHAO Q, LI X, DONG W, et al. Factors Associated with Thrombolysis Outcome in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation[J]. Neuroscience Bulletin, 2016, 32(2): 145-152.

(收稿日期:2022-12-06)

(责任编辑:李立)

本刊对病例报告摘要的要求

病例报告的摘要为报道性摘要,300字以内为宜。可参考以下6个要素:简要病史,主要症状体征,诊断,治疗,临床转归,以及明本报告的意义或者特殊性。突出中心内容;不得简单重复题名、引言、结论,不宜有大量关于研究背景的描述,应避免出现主观性极强的描述;不使用非公知公用的符号和术语,不能用引文,缩略语、简称、代号在首次出现时必须加以说明,不用图表、公式、化学结构等。