

# 觉醒型卒中患者静脉溶栓的疗效及安全性评估

张春阳<sup>1</sup>, 石秋艳<sup>1</sup>, 张会岭<sup>2</sup>, 杨斌<sup>1</sup>

1. 华北理工大学附属医院神经内科, 河北 唐山 063000; 2 迁安市中医院眼科, 河北 唐山 063000

**摘要:** **目的** 观察经过影像选择的觉醒型卒中(WUS)患者静脉溶栓的疗效及安全性。**方法** 选择2015年1月至5月适宜的WUS患者共13例给予静脉溶栓治疗,同期未行静脉溶栓的患者21例作为对照,治疗7d时应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及90d时应用改良的Rankin量表(MRs评分)评价患者的近期疗效及预后。**结果** 两组患者性别、年龄、收缩压、入室时血糖、房颤、高脂血症、吸烟等,及入院时NIHSS评分、卒中分型比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ );治疗7d时早期治疗有效率治疗组(38.46%)较对照组(28.57%)有所提高,但差异无统计学意义( $P=0.7094$ );90d时预后良好率治疗组为46.15%,对照组为23.81%,治疗组较对照组有所提高,但差异无统计学意义( $P=0.2619$ )。两组均无症状性颅内出血发生。**结论** 经过选择的WUS患者静脉溶栓治疗是安全有效的,能否在改善患者的早期疗效和远期预后方面获益,有待扩大样本量进一步探讨。

**关键词:** 觉醒型卒中; 静脉溶栓; 预后; 美国国立卫生研究院卒中量表; 改良Rankin量表

**中图分类号:** R 743.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0486-03

## Efficacy and safety of intravenous thrombolysis in patients with wake-up stroke

ZHANG Chun-yang\*, SHI Qiu-yan, ZHANG Hui-ling, YANG Bin

\* *Department of Neurology, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China*

**Abstract: Objective** To observe the efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy in patients with wake-up stroke(WUS) selected by imaging. **Methods** Thirteen patients treated with intravenous thrombolysis from January to May 2015 were designed as treatment group. Twenty-one patients without intravenous thrombolysis during the same period were selected as control group. The short-term efficacy and prognosis of patients were evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at 7 days of treatment and the modified Rankine scale (MRs) at 90 days of treatment. **Results**

There were no significant differences in gender, age, systolic blood pressure, blood sugar at admission, atrial fibrillation, hyperlipidemia, smoking, NIHSS score at admission and stroke type between two groups (all  $P > 0.05$ ). At 7 days, the effective rate of early treatment was higher in treatment group (38.46%) than that in control group (28.57%), but there was no significant difference ( $P = 0.7094$ ); at 90 days, the good prognosis rate was 46.15% in treatment group and 23.81% in control group, and there was no significant difference ( $P = 0.2619$ ). No symptomatic intracranial hemorrhage occurred in both groups. **Conclusions** Intravenous thrombolytic therapy is safe and effective for selected patients with WUS. Whether it can improve patients' early efficacy and long-term prognosis, further expansion of sample size is needed.

**Key words:** Wake-up stroke; Intravenous thrombolysis; Prognosis; National Institutes of Health Stroke Scale; Modified Rankine scale

**Fund program:** Comprehensive Health Service and Biomedical Special Project of Key Research and Development Program in Hebei Province (162777192)

超早期使用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)溶栓治疗是目前急性脑梗死最有效的治疗方法之一,但由于时间窗的限制,获益患者的比例并不高。虽然欧洲急性卒中协作研究(ECASS)Ⅲ的研究延长了静脉溶栓的时间窗,但国内溶栓比例仍 $<2\%$ <sup>[1]</sup>。觉醒型卒中(wake-up stroke, WUS)是指睡觉时无新发卒

中症状,但觉醒后被患者本人或目击者发现有卒中症状的急性脑梗死。由于发病时间的不确定性,目前仍以“最后看上去是正常的”作为其卒中起点,因此WUS患者绝大部分是被排除在溶栓治疗之外的。研究表明,应用磁共振弥散加权序列(DWI)/液体衰减反转恢复序列(FLAIR)(DWI/FLAIR)不匹配(DWI

显影而 FLAIR 不显影)可以评估 WUS 患者的发病时间, WUS 患者与时间窗内适合溶栓治疗的患者具有相似的临床及早期影像学特点<sup>[2]</sup>。本研究旨在观察经过选择的 WUS 患者静脉溶栓的疗效。

## 1 对象与方法

1.1 对象 选择华北理工大学附属医院神经内科 2015 年 1 月至 5 月收治的患者 34 例。按照治疗方法的不同分为治疗组 13 例和对照组 21 例。入选标准:(1)发病时间为最后看上去是正常的状态到症状发现 <12 h 且 >4.5 h;(2)患者本人醒后发现或目击者发现存在神经功能缺失表现;(3)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 $\geq 4$ 分;(4)无或早期改变 < 大脑中动脉 1/3 分布区;(5)DWI/FLAIR 影像表现不匹配;(6)符合其他一切静脉溶栓指征。

1.2 方法 收集所有患者临床资料,包括年龄、性别、入院时 NIHSS 评分、危险因素以及卒中分型;所有患者入院后即行颅脑 CT 排除出血,继之行颅脑 MRI DWI 序列及 FLAIR 序列检查。治疗组予阿替普酶(rt-PA,德国勃林格殷格翰,规格 20 mg/50 mg,批号:706266/707897)静脉溶栓治疗(0.9 mg/kg,总量 $\geq 90$  mg),24 h 后复查颅脑 CT 无出血者予阿司匹林片 0.1 g 或氯吡格雷片 75 mg 口服 1 次/d、抗血小板聚集、阿托伐他汀钙片 20 mg 口服 1 次/晚、降脂、稳定斑块等治疗。对照组未予溶栓治疗,直接给予抗血小板聚集、降脂、稳定斑块等治疗,方法同治疗组。

1.3 疗效评估 早期疗效评价:神经功能缺损采用 NIHSS 评分,治疗 7 d 后 NIHSS 评分减少 18% 以上认为早期治疗有效,NIHSS 评分减少在 18% 以内或增加在 18% 以上认为无效或恶化<sup>[3]</sup>。预后复评价:应用 90 d 改良 Rankin 量表(mRS)评分,90 d 时 mRS 评分 0~2 分者为预后良好,3~6 分包括死亡者为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较应用成组 *t* 检验;计数资料以构成比(%)表示,采用 Fisher 精确概率检验。 $\alpha = 0.05$  为检验水准。

## 2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组一般资料、危险因素及入院时 NIHSS 评分、卒中分型比较差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者近期疗效比较 治疗组治疗前 NIHSS 评分(12.32 $\pm$ 3.78)分,对照组(13.81 $\pm$ 4.01)分;治疗 7 d 时治疗组 NIHSS 评分减少 18% 以上 5 例,对照组 NIHSS 评分减少 18% 以上 6 例,早期治疗有效率治疗组较对照组有所提高,但差异无统计学意义(38.48% vs 28.57%, *P* = 0.7094)。两组患者均未发生症状性颅内出血。

2.3 两组患者远期疗效比较 治疗 90 d 时 mRS 评分 0~2 分治疗组患者为 6 例,对照组患者为 5 例,远期预后治疗组较对照组有所提高,但差异无统计学意义(46.15% vs 23.81%, *P* = 0.2619)。

## 3 讨论

超早期应用 rt-PA 静脉溶栓是目前唯一经过验证的非手术治疗急性脑梗死的有效手段,可以使闭塞血管再通,颅内血流重建,从而改善临床预后<sup>[4]</sup>。但严格的时间限制是溶栓治疗的掣肘。虽然 ECASS III 研究延长了溶栓的时间窗,但其比率仍很低。

WUS 在睡眠中起病,是缺血性卒中较为常见的发病形式,比率可高达 25%<sup>[5]</sup>。由于患者或目击者无法提供准确的发病时间,目前仍以“最后看上去是正常的”作为卒中的起始时间,因此,即使患者或目击者一发现卒中便即刻来诊,按照目前标准,也早已超过规定的时间窗。然而最近的一些研究结果证明原先方法似乎并不妥当。Kim 等<sup>[6]</sup>的研究同时关注了 WUS 患者及白天无目击者的不明发病时间的卒中患者,发现有近一半的 WUS 患者是临床刚刚出现症状便即刻清醒的。Roveri 等<sup>[7]</sup>将研究对象分为两组, WUS 组及发病 3 h 之内静脉溶栓组,早期 CT 表现应用 Alberta 卒中项目早期 CT 评分(ASPECTS),结果发现不管是危险因素、卒中严重程度还是 ASPECTS 评分两组间都非常接近。其中两组间早期 CT 扫描 ASPECTS 评分差异无统计学意义(7.0 vs 7.5, *P* =

表 1 两组患者基本资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	男/女 (例)	危险因素					入院时 NIHSS 评分( $\bar{x} \pm s$ )	卒中分型 (前循环,例)
				收缩压 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$ )	入室时血糖 (mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	房颤 (例)	高脂血症 (例)	吸烟 (例)		
rt-PA 治疗组	13	65.51 $\pm$ 2.36	8/5	153.52 $\pm$ 6.38	7.67 $\pm$ 3.39	1	9	6	12.32 $\pm$ 3.78	10
对照组	21	63.47 $\pm$ 4.09	14/7	157.83 $\pm$ 5.97	7.92 $\pm$ 2.85	2	13	10	13.81 $\pm$ 4.01	17
<i>P</i> 值		0.23	0.76	0.11	0.91	0.18	0.06	0.81	0.91	0.64

0.202),说明 WUS 患者缺血事件发生在觉醒之前不久或是一发病就清醒了。同时作者也指出,患者的预后静脉溶栓组明显好于 WUS 组(61.6% vs 43.1%,  $P=0.037$ )。最具有代表性的关于 WUS 的流行病学评估来自一份样本量为 1 853 名缺血性卒中患者的双中心研究,其中 WUS 患者 273 例,结果表明,与 non-WUS 患者相比,WUS 患者发病年龄更大(72.3 岁 vs 70.0 岁,  $P=0.01$ ),入院时的 NIHSS 评分更高(4 vs 3,  $P=0.004$ ),但是如果不考虑时间窗,其中约 35% 的患者适合溶栓治疗<sup>[8]</sup>。

那么,如果能较为准确地评估 WUS 患者的发病时间就会使很大部分患者通过溶栓治疗获益。研究发现,DWI/FLAIR 的不匹配对于判断发病 3~4.5 h 内的患者具有很高的特异性及敏感性。Thomalla 等<sup>[9]</sup>观察了 543 例发病 4.5 h 内的患者,在 1.5T 的场强下,应用 DWI/FLAIR 的不匹配判断发病 4.5 h 内卒中患者的特异性高达 78%,而敏感性为 62%。Morelli 等<sup>[10]</sup>收集 WUS 患者 27 例,non-WUS 患者 143 例,给予静脉溶栓治疗,结果发现:mRS $\leq 1$  分患者比例分别为 36.4% vs 33.3% ( $P=0.62$ ),症状性颅内出血在两组间亦无差异( $P=0.32$ ),作者在结论中提到经过选择的 WUS 患者适合静脉溶栓治疗。

本研究是在前期研究的基础上,对给予溶栓治疗的 WUS 患者进行有目的的选择,影像学表现符合 DWI/FLAIR 不匹配,另外考虑到 NIHSS 评分过低可能获益较小,梗死面积过大可能风险过高,我们将二者均排除在外。结果发现,两组患者基本资料相当。rt-PA 静脉溶栓治疗组患者早期有效率 38.46%,对照组 23.57%;90 d 时治疗组良好预后率 46.15%,对照组 23.81%,早期有效率和良好预后率治疗组均较对照组有所升高,但差异尚无统计学意义。两组患者均未发生症状性颅内出血。说明经过选择的 WUS 患者行静脉溶栓治疗比较安全,有望改善患者的早期疗效和远期预后,能否获得有统计学意义的收益,有待扩大样本量进一步观察。本研究与一项小样本研究结果有相近之处,该研究仅收录了 6.5 个月内单中心 10 个样本,其中 DWI-FLAIR 不匹配溶栓患者 4 例,匹配患者 6 例,溶栓后 7 d 时 NIHSS 评分分别下降 4 分和 4.8 分。但并未对远期预后进行评估<sup>[11]</sup>。

目前关于 WUS 发病机制尚无一致性结论。WUS 更容易表现为小血管病变,男性患者合并睡眠呼吸暂停更容易并发 WUS,而频繁打鼾可能是 WUS 发病的机制之一<sup>[12-13]</sup>。WUS 患者的发病率较高,多模式影

像指导下静脉溶栓治疗 WUS 的有效性和安全性还需要前瞻性、大样本的研究进一步探讨。

## 参考文献

- [1] Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR) [J]. Stroke, 2011, 42(6): 1658-1664.
- [2] Costa R, Pinho J, Alves JN, et al. Wake-up stroke and stroke within the therapeutic window for thrombolysis have similar clinical severity, imaging characteristics, and outcome [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(3): 511-514.
- [3] Kerr DM, Fulton RL, Lees KR, et al. Seven-day NIHSS is a sensitive outcome measure for exploratory clinical trials in acute stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive [J]. Stroke, 2012, 43(5): 1401-1403.
- [4] Saver J, Fonarow G, Smith E, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke [J]. JAMA, 2013, 309(23): 2480-2488.
- [5] Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8): e286-e292.
- [6] Kim YJ, Kim BJ, Kwon SU, et al. Unclear-onset stroke: daytime-unwitnessed stroke vs. wake-up stroke [J]. Int J Stroke, 2016, 11(2): 212-220.
- [7] Roveri L, La Gioia S, Ghidinelli C, et al. Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue plasminogen activator treated stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(6): 703-708.
- [8] Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, et al. Population-based study of wake-up strokes [J]. Neurology, 2011, 76(19): 1662-1667.
- [9] Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(11): 978-986.
- [10] Morelli N, Rota E, Immovilli P, et al. Computed tomography perfusion-based thrombolysis in wake-up stroke [J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(8): 977-984.
- [11] Odland A, Særvoll P, Advani R, et al. Are the current MRI criteria using the DWI-FLAIR mismatch concept for selection of patients with wake-up stroke to thrombolysis excluding too many patients [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2015, 23: 22.
- [12] Tanimoto A, Mehndiratta P, Koo BB. Characteristics of wake-up stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(6): 1296-1299.
- [13] Koo BB, Bravata DM, Tobias LA, et al. Observational study of obstructive sleep apnea in wake-up stroke: the SLEEP TIGHT study [J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 41(5/6): 233-241.

收稿日期: 2018-08-01 修回日期: 2018-10-01 编辑: 王娜娜