

# 低剂量 rt-PA 联合经颅多普勒超声辅助静脉溶栓治疗的临床研究

袁长红 吴晓宇 陈长春 王书陪 黎西 江艳柳 张璐 张卫

**【摘要】** **目的** 探讨低剂量 rt-PA 联合经颅多普勒超声(TCD)辅助静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的疗效及安全性。**方法** 选择 2016 年 7 月至 2019 年 5 月安徽省第二人民医院收治的 139 例急性缺血性卒中患者为观察对象,随机分为 rt-PA 标准剂量组(0.90 mg/kg,总剂量 ≤ 90 mg)、低剂量组(0.60 mg/kg,总剂量 ≤ 60 mg)和低剂量联合 TCD 组(联合治疗组)。联合治疗组于溶栓开始即以 TCD 持续监测大脑中动脉血流变化 2 h,标准剂量组和低剂量组仅在溶栓治疗前与治疗 2 h 行 TCD 检查。溶栓后 2 h 对不同处理组颅内血管再通率进行比较,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评价各组临床症状严重程度,记录溶栓 24~48 h 症状性颅内出血发生率;改良 Rankin 量表(mRS)评价溶栓后 90 天生活自理能力并计算病死率。**结果** 联合治疗组溶栓后血管再通率高于标准剂量组( $P = 0.037$ )和低剂量组( $P = 0.030$ ),且溶栓后 2 h NIHSS 评分低于标准剂量组( $P = 0.046$ )和低剂量组( $P = 0.026$ );低剂量组和联合治疗组症状性颅内出血发生率( $P = 0.017, 0.024$ )和 90 d 死亡率( $P = 0.005, 0.016$ )均低于标准剂量组。**结论** 低剂量 rt-PA 联合 TCD 辅助静脉溶栓可提高患者血管再通率且不增加症状性颅内出血及死亡风险。

**【关键词】** 卒中; 脑缺血; 组织型纤溶酶原激活物; 超声检查,多普勒,经颅

## Clinical study of low - dose rt - PA combined with transcranial Doppler ultrasonography assisted intravenous thrombolysis

YUAN Chang-hong, WU Xiao-yu, CHEN Chang-chun, WANG Shu-pei, LI Xi, JIANG Yan-liu, ZHANG Lu, ZHANG Wei

Department of Neurology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230041, Anhui, China

Corresponding author: YUAN Chang-hong (Email: 37547794@qq.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the efficacy and safety of low dose rt-PA combined with transcranial Doppler ultrasonography (TCD) in the intravenous thrombolysis treatment of acute ischemic stroke. **Methods** A total of 139 patients with acute ischemic stroke admitted to Anhui No. 2 Provincial People's Hospital from July 2016 to May 2019 were randomly divided into the rt-PA standard dose group (0.90 mg/kg, total dose ≤ 90 mg), low dose group (0.60 mg/kg, total dose ≤ 60 mg) and low dose combined with TCD group (combined treatment group). TCD was used to continuously monitor the blood flow of middle cerebral artery for 2 h at the beginning of thrombolysis in the combined treatment group. TCD was only performed before and 2 h after thrombolysis in the standard dose group and low dose group. Two hours after thrombolysis, the recanalization rates of intracranial vessels in different treatment groups were compared. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was used to evaluate the severity of clinical symptoms in each group, and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage 24-48 h after thrombolysis was recorded. The self-care ability of 90 d after thrombolytic therapy was evaluated by modified Rankin Scale (mRS), and the mortality rate was calculated. **Results** The recanalization rate in the combined treatment group were higher than those in the standard dose group ( $P = 0.037$ ) and low dose group ( $P = 0.030$ ), and the NIHSS score 2 h after thrombolysis was lower than that in the standard dose group ( $P = 0.046$ ) and low dose group ( $P = 0.026$ ); the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage ( $P = 0.017, 0.024$ ) and 90 d mortality ( $P = 0.005, 0.016$ ) in the low dose group and combined treatment group

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.04.014

基金项目:安徽省卫生计生委科研计划项目(项目编号:2018SEYL029)

作者单位:230041 合肥,安徽省第二人民医院神经内科

通讯作者:袁长红,Email:37547794@qq.com

were lower than those in the standard dose group. **Conclusions** Low dose rt-PA combined with TCD assisted intravenous thrombolysis can improve the recanalization rate without increasing the risk of symptomatic intracranial hemorrhage and death.

**【Key words】** Stroke; Brain ischemia; Tissue plasminogen activator; Ultrasonography, Doppler, transcranial

This study was supported by Anhui Provincial Health and Family Planning Commission (No. 2018SEYL029).

**Conflicts of interest:** none declared

rt-PA 是目前唯一被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准并推荐用于治疗急性缺血性卒中的一线溶栓药物, 且经大型临床试验及安全性监测研究证实其于症状出现 4.50 h 内用于静脉溶栓治疗安全有效<sup>[1-2]</sup>。中华医学会神经病学分会《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[3]</sup>, 以最近更新的美国心脏协会 (AHA)/美国卒中协会 (ASA) 2019 年《2018 年急性缺血性卒中的早期治疗指南》<sup>[4]</sup> 均推荐标准剂量 (0.90 mg/kg, 总剂量  $\leq 90$  mg) rt-PA 静脉溶栓治疗, 但上述两项“指南”所推荐的溶栓剂量不仅血管再通率低且存在较高的颅内出血并发症。考虑到不同地域人群存在的差异, 日本学者尝试采用低剂量 rt-PA (0.60 mg/kg, 总剂量  $\leq 60$  mg) 治疗急性缺血性卒中, 并经大样本临床试验证实其有效性及安全性与标准剂量相当<sup>[5]</sup>。多项研究证实, 低剂量 rt-PA 静脉溶栓的疗效虽不及欧美“指南”推荐的标准剂量, 但可能会降低颅内出血风险<sup>[6-8]</sup>。Alexandrov 等<sup>[9]</sup> 的研究表明, 标准剂量 rt-PA 联合经颅多普勒超声 (TCD) 辅助静脉溶栓具有改善患者预后之功效。但目前有关低剂量 rt-PA 联合 TCD 辅助静脉溶栓治疗的临床研究鲜有报道, 其疗效是否优于单独低剂量或标准剂量 rt-PA 静脉溶栓有待临床研究的验证, 本研究旨在探讨低剂量 rt-PA 联合经 TCD 辅助静脉溶栓的疗效及安全性。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1) 急性缺血性卒中诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[10]</sup> 标准。(2) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[10]</sup> 推荐的发病 4.50 h 内静脉溶栓治疗的适应证与禁忌证。(3) 英国牛津郡社区脑卒中项目 (OCSP) 分型排除后循环梗死型、腔隙性梗死 (LACI) 型并符合大脑中动脉 (MCA) 梗死特点。(4) 年龄 18 ~ 80 岁。(5) 本研究

经安徽省第二人民医院伦理委员会审核批准 (批准文号: 2018SEYL029), 患者及其家属对研究项目知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1) 不能配合 TCD 检查, 颞窗声透不良无法行 TCD 监测。(2) 溶栓后 24 ~ 48 h 经头部 CT 或 MRI 检查证实为非前循环梗死。(3) 行桥接血管内介入治疗者。(4) 既往脑梗死病史遗留明显后遗症, 同时合并有严重心功能或肝肾功能障碍等基础病变影响康复锻炼效果者。

3. 一般资料 纳入 2016 年 7 月至 2019 年 5 月经我院神经内科确诊的急性缺血性卒中并接受 rt-PA 静脉溶栓治疗患者共 187 例, 排除桥接血管内介入治疗 23 例、不能完成 TCD 持续监测 14 例、发病至静脉溶栓时间  $> 4.50$  h 者 6 例, 溶栓治疗后复查头部 CT 或 MRI 证实为后循环梗死 5 例, 最终纳入 139 例患者。其中, 男性 85 例, 女性 54 例; 年龄 18 ~ 80 岁, 平均  $(65.13 \pm 8.61)$  岁; 体重 43 ~ 100 kg, 平均为  $(66.55 \pm 9.12)$  kg。合并高血压者占 66.19% (92/139)、糖尿病 35.25% (49/139)、冠心病 17.99% (25/139)、既往脑梗死 19.42% (27/139)、房颤 24.46% (34/139)、痛风 20.86% (29/139)、高脂血症 16.55% (23/139); 不良嗜好占比吸烟 26.62% (37/139)、饮酒 18.71% (26/139); 发病前曾服用降压药者占 50.36% (70/139)、抗血小板药 30.94% (43/139)、抗凝药 8.63% (12/139)、他汀类调脂药 23.74% (33/139)。本研究患者溶栓治疗前改良 Rankin 量表 (mRS) 评分均为 0。采用随机数字表法分为低剂量组 (47 例)、标准剂量组 (46 例) 和低剂量联合 TCD 组 (联合治疗组, 46 例)。

### 二、研究方法

1. 治疗方法 (1) 静脉溶栓: 本研究 3 组患者均予以 rt-PA 静脉溶栓治疗, 其中标准剂量组 rt-PA 剂量为 0.90 mg/kg, 总剂量  $\leq 90$  mg; 低剂量组和联合治疗组 rt-PA 剂量均为 0.60 mg/kg, 总剂量  $\leq 60$  mg。给

药方法为 10% 静脉注射,其余 90% 于 1 h 内静脉滴注完。(2)TCD 监测:联合治疗组患者在静脉溶栓治疗的同时行 TCD 持续监测,Doppler-Box 多普勒超声仪和 2 MHz 多深度脉冲探头均为德国 DWL 公司产品。患者仰卧位,以多普勒超声头架将 2 MHz 探头固定于双侧颞部,扫描参数设定为能量 60%、增益 15~25 dB、取样容积 30 mm,调整探头角度获取最佳大脑中动脉血流信号,深度调至大脑中动脉狭窄或闭塞信号最明显处,于溶栓治疗开始后持续监测 2 h 大脑中动脉狭窄或闭塞部位血流变化情况,操作者始终监视屏幕并观察患者异动情况,适时调整探头角度,以获取最佳探测信号。标准剂量组和低剂量组患者亦佩戴超声头架,但仅在溶栓前及溶栓后 2 h 检测 2 次大脑中动脉血流情况,每次持续时间 < 3 min。

2. 观察指标 (1)基线资料收集:所有患者均于静脉溶栓治疗前完成生命体征测量,以及血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿酸、同型半胱氨酸(Hcy)、溶栓前血糖等指标的实验室检查。入院时采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)<sup>[11]</sup>评价患者神经功能缺损程度(意识、语言、运动功能、感觉缺失、视野缺损、眼球运动、协调功能、忽视及构音等),总评分为 42,分值越高代表神经功能缺损程度越严重。记录患者发病至溶栓治疗时间、入院至开始静脉溶栓时间[门-针时间(DNT)]。(2)基线血管情况以及再通评估:根据 2001 年 Demchuk 等<sup>[12]</sup>提出的 TCD 评估脑血管再通分级标准脑缺血溶栓血流分级(TIBI),将大动脉病变远端残留血流检测结果共分为 6 级。其中,0 级,无血流信号、有噪音但无搏动波;1 级,血流信号微弱,收缩期小波,舒张期无血流;2 级,血流信号低钝,上升速度减慢,频谱圆钝、低平,舒张期呈正向血流,搏动指数(PI) < 1.20;3 级,血流信号呈低速,血流上升正常,舒张期呈正向血流,平均血流速度下降超过对侧 30%;4 级,血流信号狭窄,平均血流速度 > 80 cm/s 且超过对侧 30%;5 级,呈正常血流信号,与对侧比较平均血流速度差不超过 30%,两侧频谱相似。根据 TCD 血流速度和频谱形态评价闭塞血管再通程度,血流速度及频谱形态恢复正常(TIBI 分级 5 级)为完全再通;与溶栓治疗前相比,血流速度下降超过 20 cm/s 或残余血流检测 > TIBI 分级 1 个级差(如从无到微弱、微弱到低钝等信号改

善)为部分再通。完全再通与部分再通数值相加,计算总血管再通率。(3)安全性评价:于溶栓后 24~48 h 评价症状性颅内出血(SICH)发生率及溶栓后 90 d 病死率,经溶栓治疗症状好转或无恶化患者,溶栓后 24~48 h 通过头部 CT 或 MRI 观察是否发生出血性转化(HT);症状恶化者则通过头部 CT 统计症状性颅内出血发生率,凡于溶栓治疗过程中发生者即刻终止治疗,回归于相应研究组参加最终的结果统计。症状性颅内出血按照美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)rt-PA 研究标准<sup>[13]</sup>,溶栓后复查头部 CT 提示脑出血并且出现神经功能缺损症状和体征。(4)预后评价:溶栓后 2 h 评价并记录不同剂量组患者 NIHSS 评分;mRS 量表<sup>[14]</sup>评价发病 90 d 后生活自理能力,总评分为 6,0~2 表示生活能够自理,评分越高生活自理能力越差,死亡为 6。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。呈正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间的比较采用单因素方差分析,不同处理组之间的两两比较行 LSD-*t* 法;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,两两比较行 Mann-Whitney *U* 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

本研究对不同处理组基线资料进行比较,结果显示,3 组患者年龄、性别、体重、血管危险因素(高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死、房颤、痛风、高脂血症、吸烟、饮酒)、发病前服用药物(降压药、抗血小板药、抗凝药、他汀类药物)、入院时血压、实验室指标(血清 LDL-C、HDL-C、TC、TG、尿酸、Hcy、溶栓前血糖)、基线 NIHSS 评分、发病至溶栓时间、入院至开始静脉溶栓时间等差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 1)。

联合治疗组患者溶栓后的血管再通率高于标准剂量组( $P = 0.037$ )和低剂量组( $P = 0.030$ ),溶栓后 2 h NIHSS 评分低于标准剂量组( $P = 0.046$ )和低剂量组( $P = 0.026$ ),标准剂量组血管再通率( $P = 0.937$ )、溶栓后 2 h NIHSS 评分与低剂量组之间差异无统计学意义( $P = 0.735$ )。低剂量组、联合治疗组 SICH 发生率( $P = 0.017, 0.024$ )和 90 d 病死率( $P = 0.005, 0.016$ )均低于标准剂量组,差异具有统计学

表 1 不同处理组患者基线资料的比较

Table 1. Comparison of baseline data among 3 groups

观察项目	标准剂量组(n=46)	低剂量组(n=47)	联合治疗组(n=46)	统计量值	P值
性别[例(%)]				0.878	0.260
男性	28(60.87)	30(63.83)	27(58.70)		
女性	18(39.13)	17(36.17)	19(41.30)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	64.71 $\pm$ 9.09	65.17 $\pm$ 8.06	65.54 $\pm$ 8.72	0.804	0.450
体重( $\bar{x} \pm s$ , kg)	65.20 $\pm$ 9.84	65.52 $\pm$ 9.66	68.91 $\pm$ 8.66	2.216	0.113
血管危险因素[例(%)]					
高血压	30(65.22)	31(65.96)	31(67.39)	0.132	0.936
糖尿病	15(32.61)	17(36.17)	17(36.96)	0.217	0.897
冠心病	7(15.22)	10(21.28)	8(17.39)	0.595	0.743
既往脑梗死	8(17.39)	10(21.28)	9(19.57)	0.225	0.894
房颤	10(21.74)	12(25.53)	12(26.09)	0.279	0.870
痛风	10(21.74)	10(21.28)	9(19.57)	0.073	0.960
高脂血症	7(15.22)	8(17.02)	8(17.39)	0.144	0.930
吸烟	13(28.26)	13(27.66)	11(23.91)	0.262	0.877
饮酒	9(19.57)	9(19.15)	8(17.39)	0.081	0.960
发病前服用药物[例(%)]					
降压药	22(47.83)	24(51.06)	24(52.17)	0.188	0.910
抗血小板药	13(28.26)	16(34.04)	14(30.43)	0.372	0.830
抗凝药	4( 8.70)	4( 8.51)	4( 8.70)	0.001	0.999
他汀类调脂药	10(21.74)	12(25.53)	11(23.91)	0.186	0.911
入院时血压( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)					
溶栓治疗前收缩压	147.21 $\pm$ 11.41	143.72 $\pm$ 9.57	143.62 $\pm$ 13.04	1.837	0.163
溶栓治疗前舒张压	85.80 $\pm$ 9.20	84.70 $\pm$ 9.31	86.41 $\pm$ 9.92	0.504	0.605
实验室检查					
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	3.23 $\pm$ 0.79	3.18 $\pm$ 1.24	3.16 $\pm$ 1.14	0.612	0.439
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.34 $\pm$ 0.37	1.40 $\pm$ 0.40	1.38 $\pm$ 0.32	0.346	0.723
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.50 $\pm$ 1.41	5.52 $\pm$ 1.36	5.48 $\pm$ 1.42	0.339	0.812
TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.56 $\pm$ 1.04	2.58 $\pm$ 0.95	2.53 $\pm$ 1.07	0.567	0.435
尿酸( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	420.00 $\pm$ 88.12	416.23 $\pm$ 103.21	417.45 $\pm$ 107.36	0.623	0.397
Hcy( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	17.12 $\pm$ 4.34	16.52 $\pm$ 5.01	16.73 $\pm$ 4.92	0.602	0.412
溶栓治疗前血糖( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	6.78 $\pm$ 1.89	6.56 $\pm$ 1.90	6.63 $\pm$ 1.92	0.850	0.213
基线 NIHSS 评分[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	12.00( 9.00, 15.00)	12.00( 8.00, 15.00)	12.00( 8.00, 15.00)	0.029	0.986
发病至溶栓时间[ $M(P_{25}, P_{75})$ , min]	198.00(142.00, 218.00)	192.00(160.00, 214.00)	189.00(158.00, 212.00)	3.828	0.147
DNT[ $M(P_{25}, P_{75})$ , min]	58.00( 54.00, 61.00)	57.00( 55.00, 62.00)	58.00( 54.00, 63.00)	1.418	0.492

$\chi^2$  test for comparison of sex, hypertension, diabetes, coronary heart disease, past history of cerebral infarction, atrial fibrillation, gout, hyperlipidemia, smoking, drinking, antihypertensive drugs, antiplatelet drugs, anticoagulant drugs, statins drugs, Kruskal - Wallis test for comparison of NIHSS score before thrombolysis, onset-thrombolysis time and DNT, and ANOVA for comparison of others; 性别、高血压、糖尿病、冠心病、既往脑梗死、房颤、痛风、高脂血症、吸烟、饮酒、降压药、抗血小板药、抗凝药、他汀类调脂药的比较采用  $\chi^2$  检验; 基线 NIHSS 评分、发病至溶栓时间、DNT 的比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 其余指标的比较采用单因素方差分析。LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglycerid, 甘油三酯; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; DNT, door to needle time, 门-针时间

意义; 联合治疗组 SICH 发生率( $P=0.985$ )和 90 d 病死率( $P=0.976$ )与低剂量组之间差异无统计学意义(表 2, 3)。

### 讨 论

2016 年, ENCHANTED 研究(Enhanced Control

表 2 不同处理组患者临床转归的比较

Table 2. Comparison of clinical outcome indicators among 3 groups

观察项目	标准剂量组(N=46)(1)	低剂量组(N=47)(2)	联合治疗组(N=46)(3)	$\chi^2$ 或H值	P值
血管再通[例(%)]	17(36.96)	17(36.17)	27(58.70)	6.130	0.047
完全再通	9(19.57)	9(19.15)	12(26.09)		
部分再通	8(17.39)	8(17.02)	15(32.61)		
溶栓后 2 h NIHSS 评分[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	10.00(6.75, 13.00)	10.00(7.00, 13.00)	8.00(6.00, 10.00)	6.039	0.049
SICH[例(%)]	9(19.57)	1( 2.13)	2( 4.35)	—	0.005
90 d mRS 评分 $\leq 2$ [例(%)]	18(39.13)	19(40.43)	28(60.87)	5.512	0.064
90 d 病死率[例(%)]	13(28.26)	3( 6.38)	4( 8.70)	10.842	0.004

—, Fisher exact probability, Fisher 确切概率法。Kruskal-Wallis test for comparison of NIHSS 2 h after thrombolysis, and  $\chi^2$  test for comparison of others, 溶栓后 2 h NIHSS 评分的比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 其余各项的比较采用  $\chi^2$  检验。NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; SICH, symptomatic intracranial hemorrhage, 症状性颅内出血; mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表

表 3 不同处理组患者临床转归的两两比较

Table 3. Pairwise comparison of clinical outcome indicators of different groups

组间两两比	血管再通		溶栓后 2 h NIHSS 评分		SICH		90 d 病死率	
	$\chi^2$ 值	P值	Z值	P值	$\chi^2$ 值	P值	$\chi^2$ 值	P值
(1) : (2)	0.006	0.937	0.339	0.735	5.661*	0.017	7.812	0.005
(1) : (3)	4.356	0.037	1.997	0.046	5.059	0.024	5.845	0.016
(2) : (3)	4.732	0.030	2.225	0.026	0.000*	0.985	0.001*	0.976

\*adjusted  $\chi^2$  value, 校正  $\chi^2$  值。NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; SICH, symptomatic intracranial hemorrhage, 症状性颅内出血

of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study)<sup>[8]</sup>对发病 4.50 小时内 rt-PA 标准剂量(0.90 mg/kg, 总剂量  $\leq 90$  mg)和低剂量(0.60 mg/kg, 总剂量  $\leq 60$  mg)治疗急性缺血性卒中疗效的差异进行比较,发现低剂量组疗效虽不如标准剂量组但症状性颅内出血发生率明显降低。目前低剂量 rt-PA 静脉溶栓的研究报道主要见于亚洲人群,大多数研究认为,低剂量 rt-PA 治疗急性缺血性卒中的疗效虽不如标准剂量,但症状性颅内出血发生率有所降低<sup>[6-8, 15-16]</sup>。本研究结果显示,发病 4.50 小时内采用低剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的血管再通率、溶栓后 2 小时 NIHSS 评分比例与标准剂量相当,但症状性颅内出血发生率和 90 天病死率均低于标准剂量,与以往研究结果基本一致。

张敏等<sup>[17]</sup>的研究显示,急性前循环梗死患者行 rt-PA 静脉溶栓治疗时,TIBI 分级能够有效反映溶栓治疗效果并有助于判断预后,TIBI 分级越高,患者预后越好。

Tsivgoulis 等<sup>[18]</sup>采用 TCD 监测颅内血管狭窄致急性缺血性卒中患者血管内介入治疗时的血流变化,并比较基于 TCD 的 TIBI 分级评价血管再通率的

可靠性,其结果显示,TCD 诊断血管完全再通的灵敏度为 92%、特异度为 52%、总准确率为 88%。以上研究提示,在静脉溶栓治疗过程中通过 TCD 持续监测血流变化,辅助溶栓并监测血管狭窄部位血流及血管再通情况是可行的。

2000 年,Alexandrov 等<sup>[9]</sup>采用标准诊断用 TCD(探头频率 2 MHz)监测 rt-PA 溶栓血管再通率,结果显示,治疗后早期血管再通率及部分急性缺血性卒中患者症状迅速缓解效果明显高于预期,提示 TCD 持续监测可能具有促进静脉溶栓治疗效果的潜在价值。为了验证这一推测,2004 年 Alexandrov 等<sup>[19]</sup>通过一项多中心随机对照临床试验探讨 rt-PA 联合 TCD 对于急性缺血性卒中患者的溶栓疗效,纳入的 126 例急性缺血性卒中患者被随机均分为试验组和对照组,均于发病 3 小时内接受 rt-PA 治疗,其中试验组在 rt-PA 开始给药同时即予以 2 小时的 TCD 监测,结果显示,试验组患者溶栓后 2 小时内获得完全血管再通率明显高于对照组[49.21%(31/63)对 30.16%(19/63)],发病 3 个月后试验组患者临床症状改善程度亦明显优于对照组,症状性颅内出血发生率与对照组无差异,均为 4.76%(3/63)。由于低

频超声更易穿透颅骨,可将超声能量传递至颅内血管,故有研究应用 300 kHz 的低频 TCD 辅助 rt-PA 静脉溶栓治疗,但尚未至试验终点即因脑出血发生率显著高于预期而被提前终止<sup>[20]</sup>,推测可能是低频超声波易在颅内反射形成热点效应,使颅内微血管机械变形、血-脑屏障破坏,从而增加颅内出血风险。因而目前仅频率为 2 MHz 的诊断用 TCD 获得 FDA 批准用于辅助溶栓治疗。本研究标准剂量组、低剂量组和联合治疗组完全血管再通率分别为 19.57% (9/46)、19.15% (9/47) 和 26.09% (12/46),均低于 Alexandrov 等<sup>[19]</sup>的研究结果,可能与本研究入组病例均为发病 4.50 小时内的急性缺血性卒中患者,而 Alexandrov 等<sup>[19]</sup>研究所选病例为发病 3 小时内患者有关。本研究联合治疗组溶栓后血管再通率和溶栓后 2 小时 NIHSS 评分明显低于标准剂量组和低剂量组,且症状性颅内出血发生率和 90 天病死率明显低于标准剂量组,与低剂量组之间亦无明显差异,提示低剂量 rt-PA 联合 TCD 辅助静脉溶栓治疗可提高血管再通率,且不增加症状性颅内出血和死亡风险。本研究为单中心研究,样本量较小,仍需大样本、多中心、前瞻性临床研究加以验证。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study[J]. *Lancet*, 2008, 372:1303-1309.
- [2] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359:1317-1329.
- [3] Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. 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[J]. *Stroke*, 2019, 50:3331-3332.
- [4] Ringleb P, Schellinger PD, Hacke W; Europäischen Schlaganfallorganisation. European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack: part 1[J]. *Nervenarzt*, 2008, 79:936-957.
- [5] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials [J]. *Lancet*, 2004, 363:768-774.
- [6] Liao XL, Wang YL, Pan YS, Wang CJ, Zhao XQ, Wang CX, Liu LP, Wang YJ. Comparison of the efficacy and safety of acute ischemic stroke patients receiving different dose intravenous alteplase[J]. *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2014, 9: 551-556.[廖晓凌, 王伊龙, 潘岳松, 王春娟, 赵性泉, 王春雪, 刘丽萍, 王拥军. 急性缺血性卒中不同剂量阿替普酶静脉溶栓疗效比较[J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9:551-556.]
- [7] Qiu HY, Peng WB, Hu J, Wu J. Non standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 34:725-728.[丘海燕, 彭伟彬, 胡俊, 吴军. 非标准剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34:725-728.]
- [8] Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374:2313-2323.
- [9] Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring[J]. *Stroke*, 2000, 31:610-614.
- [10] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:246-257.[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, 48:246-257.]
- [11] Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5:603-612.
- [12] Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, Alexandrov AV. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. *Stroke*, 2001, 32:89-93.
- [13] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333:1581-1587.
- [14] New PW, Buchbinder R. Critical appraisal and review of the Rankin scale and its derivatives[J]. *Neuroepidemiology*, 2006, 26:4-15.
- [15] Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T; J-MARS Investigators. 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, 41:1984-1989.
- [16] Huang Y, Sharma VK, Robinson T, Lindley RI, Chen X, Kim JS, Lavados P, Olavarria V, Arima H, Fuentes S, Nguyen HT, Lee TH, Parsons MW, Levi C, Demchuk AM, Bath PM, Broderick JP, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Pandian J, Ricci S, Stapf C, Woodward M, Wang J, Chalmers J, Anderson CS; ENCHANTED investigators. Rationale, design, and progress of the ENhanced Control of Hypertension ANd Thrombolysis stroke stuDY (ENCHANTED) trial: an international multicenter 2 × 2 quasi-factorial randomized controlled trial of low- vs. standard-dose rt-PA and early intensive vs. guideline-recommended blood pressure lowering in patients with acute ischaemic stroke eligible for thrombolysis treatment[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10:778-788.
- [17] Zhang M, Jin H, Wu J. The correlation study on thrombolysis

- brain ischemia flow grades with the recanalization and outcomes of acute anterior circulation ischemic stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2018, 35:30-34. [张敏, 靳航, 吴江. 急性前循环脑梗死静脉溶栓患者 TIBI 分级与血管再通和预后的相关性研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35:30-34.]
- [18] Tsivgoulis G, Ribo M, Rubiera M, Vasdekis SN, Barlinn K, Athanasiadis D, Bavarsad Shahripour R, Giannopoulos S, Stamboulis E, Harrigan MR, Molina CA, Alexandrov AV. Real-time validation of transcranial Doppler criteria in assessing recanalization during intra-arterial procedures for acute ischemic stroke: an international, multicenter study [J]. Stroke, 2013, 44:394-400.
- [19] Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2004, 351:2170-2178.
- [20] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Sitzer M, Sliwka U, Els T, Sedlaczek O, Koroshetz WJ, Hennerici MG. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial [J]. Stroke, 2005, 36:1441-1446.

(收稿日期:2021-03-17)

(本文编辑:彭一帆)

## 《中国现代神经疾病杂志》关于谨防伪造微信采编中心的声明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部近期发现伪造本刊微信采编中心的非法行为,微信号 1025282431,昵称麦芽糖,伪造《中国现代神经疾病杂志》采编中心。该微信号以核对作者信息为由,请我刊作者添加其为微信好友,借以窃取相关信息甚至索取审稿费和版面费等,此举对我刊及广大作者、读者造成严重不良影响。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今为止并未建立微信平台的采编中心,作者投稿的唯一途径是登录我刊官方网站 [www.xdjb.org](http://www.xdjb.org),进入“作者在线投稿”界面,按照操作提示提交稿件。稿件经外审通过后,需作者配合修改,达到发表要求后方可待编、排期和刊出,这一过程中编辑部人员与作者之间的联系均采用我刊公共邮箱([xdsjbbzz@263.net.cn](mailto:xdsjbbzz@263.net.cn))和公用电话[(022)59065611, 59065612]。

若遇假冒我刊网站、伪造我刊采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事非法活动的个别网站或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。

## 欢迎订阅 2021 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)核心期刊和国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2021 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611, 59065612;传真:(022)59065631。网址:[www.xdjb.org](http://www.xdjb.org)(中文),[www.cjenn.org](http://www.cjenn.org)(英文)。