

低剂量与标准剂量阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效比较

刘 阳¹, 马建斌²

1. 中国人民解放军海军总医院, 北京 100048

2. 中国人民解放军空军总医院, 北京 100142

摘要: **目的** 比较低剂量与标准剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的有效性和安全性。**方法** 2014年7月—2018年7月中国人民解放军海军总医院收治的接受阿替普酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者237例为研究对象, 随机分为低剂量组(120例)和标准剂量组(117例)。所有患者在发病4.5 h内均给予注射用阿替普酶静脉溶栓治疗, 低剂量组给予0.6 mg/kg, 15%快速静脉推注, 85%静脉泵输注, 持续60 min, 最大剂量60 mg。标准剂量组0.9 mg/kg, 10%快速静脉推注, 90%静脉泵输注, 持续60 min, 最大剂量90 mg。观察两组的临床疗效, 比较两组NIHSS评分、mRS评分、7 d内症状性颅内出血情况。**结果** 标准剂量组和低剂量组的总有效率分别是86.32%、85.83%, 两组比较差异没有统计学意义。溶栓后各时间点两组NIHSS评分比较差异均无统计学意义。总体而言, 两组NIHSS评分均随时间推移呈下降趋势, 同组患者在不同时间段的变化差异有统计学意义($P < 0.05$)。90 d时mRS评分0~1分和2、3、4、5、6分的患者例数两组比较差异无统计学意义; 两组7 d内症状性颅内出血的发生例数比较差异无统计学意义。**结论** 低剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效和安全性与标准剂量相当, 低剂量阿替普酶可减轻患者的经济负担, 节省宝贵的医疗资源, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; NIHSS评分; mRS评分; 症状性颅内出血

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)11-2822-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.013

Comparison on clinical efficacy between low-dose and standard-dose alteplase in treatment of acute cerebral infarction

LIU Yang¹, MA Jian-bin²

1. the Chinese People's Liberation Army Navy General Hospital, Beijing 100048, China

2. the Chinese People's Liberation Army Air Force General Hospital, Beijing 100142, China

Abstract: **Objective** To compare the clinical effect and safety of low-dose and standard-dose alteplase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (237 cases) with acute cerebral infarction in the Chinese People's Liberation Army Navy General Hospital from July 2014 to July 2018 were divided into low-dose (120 cases) and standard-dose alteplase groups (117 cases). All patients were performed with alteplase within 4.5 h. Low-dose group was given 0.6 mg/kg, 15% was for rapid intravenous injection, 85% was for intravenous infusion pump for 60 min, and the maximum dose was 60 mg. Standard-dose group was given 0.9 mg/kg, 10% was for rapid intravenous injection, 90% was for intravenous infusion pump for 60 min, and the maximum dose was 90 mg. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of NIHSS score, mRS score, and symptomatic intracranial bleeding within 7 d in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the standard-dose and low-dose groups were 86.32% and 85.83%, and there was no differences between two groups. NIHSS score in each time point after thrombolysis was similar between the two groups, and there was no statistical significance. In general, NIHSS scores in two groups were declining over time, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). mRS score of 0 — 1, 2, 3, 4, 5, and 6 within 90 d had no statistical significance between the two groups, and the cases of symptomatic intracranial bleeding within 7 d had no statistically significant difference between two groups. **Conclusions** The efficacy and safety of low dose alteplase at venous thrombolysis in treatment of acute cerebral infarction were similar to the standard-dose alteplase, and low doses alteplase can reduce the economic burden of patients, and also can save precious health resources, which has a certain clinical application value.

Key words: Alteplase for Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; mRS score; symptomatic intracranial bleeding

收稿日期: 2018-10-08

作者简介: 刘 阳, 工作于中国人民解放军海军总医院。E-mail: 942599893@qq.com

急性脑梗死是临床上最常见的脑血管疾病,其发病率高、致残率高、死亡率高,严重影响患者的健康和生活^[1]。目前早期使用重组组织型纤溶酶原激活剂(阿替普酶)静脉溶栓为改善急性脑梗死结局最有效的药物治疗手段^[2-3]。美国心脏协会/美国卒中协会急性缺血性脑梗死早期治疗指南2013版^[4]推荐的静脉注射阿替普酶剂量为0.9 mg/kg。然而,日本上市后阿替普酶注册研究(J-MARS)^[5]和日本阿替普酶临床试验(J-ACT)^[6-7]研究表明低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)可获得与0.9 mg/kg剂量相符的临床疗效和安全性。此外,我国学者Zhao等^[8]研究表明低剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效与标准剂量相当,但安全性较高。尽管如此,我国仍缺乏大规模的循证医学证据。国际标准剂量治疗是否适合中国急性脑梗死患者仍存在争议,因为不同国家患者种族、身体状况或其他方面存在差异。另一方面,尽管近年来我国经济发展迅速,但目前仍是发展中国家。如果可以证明低剂量阿替普酶溶栓治疗是安全有效的,那么将节省大量的医疗资源。本研究主要通过比较低剂量阿替普酶与标准剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床疗效和安全性,为探索我国急性脑梗死患者安全、有效、经济的阿替普酶用量提供有价值的证据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2014年7月—2018年7月中国人民解放军海军总医院收治的接受阿替普酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者237例为研究对象,其中男144例,女93例,年龄39~84岁,平均 (65.25 ± 12.28) 岁。所有患者及家属均已详细告知可能的溶栓风险及获益情况并签订知情同意书,该研究获伦理委员会批准。

诊断标准 急性起病;表现为局灶神经功能缺损症状或全面神经功能缺损症状;当影像学显示缺血性病灶时,无论症状或体征持续时间;当无影像学责任病灶时,症状或体征持续24 h以上^[9]。

纳入标准 急性脑梗死的临床诊断在发病后4.5 h内;年龄 ≥ 18 岁;有急性脑梗死导致的神经功能缺损症状;仅接受阿替普酶溶栓治疗,未行血管内介入治疗。

排除标准 既往有颅内出血史,近3个月内有重大头颅外伤史或卒中史;近期行颅内或椎管内手

术;近1周内有不压迫止血的部位行动脉穿刺;2 d内使用过肝素,且部分凝血活酶时间(APTT)延长;2 d内服用直接凝血酶抑制剂或直接Xa因子抑制剂,且APTT、国际标准化比值(INR)、血小板计数、蛇毒凝血时间(RVVT)或凝血酶时间(TT)等测定异常;已口服抗凝剂者,且 $INR > 1.7$ 或 $PT > 15$ s;伴有颅内肿瘤、动静脉畸形和动脉瘤;伴有蛛网膜下腔出血和活动性出血;急性出血倾向者,包括血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$;大面积脑梗塞(CT示低密度影 $> 1/3$ 大脑半球);经治疗血压 $\geq 185/110$ mmHg(1 mmHg=133 Pa),血糖 < 2.7 mmol/L;症状系癫痫而非脑梗死所致^[9]。此外卒中发作后3~4.5 h进行静脉溶栓需排除以下情况:年龄 > 80 岁;有卒中及糖尿病史;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 > 25 ;口服抗凝剂;影像学检查示缺血超过大脑中动脉供血的 $1/3$ ^[4]。

1.2 药物

注射用阿替普酶由德国勃林格殷格翰公司生产,规格20 mg/瓶,产品批号20140312;20160107。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为低剂量组(120例)和标准剂量组(117例)。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者在发病4.5 h内均给予注射用阿替普酶静脉溶栓治疗,低剂量组给予0.6 mg/kg,15%快速静脉推注,85%静脉泵输注,持续60 min,最大剂量60 mg。标准剂量组0.9 mg/kg,10%快速静脉推注,90%静脉泵输注,持续60 min,最大剂量90 mg。在静脉溶栓1 d后,患者行头颅CT和MRI血管造影检查,排除颅内出血(ICH),然后常规口服阿司匹林100 mg/d。

1.4 临床疗效判断标准^[9]

基本痊愈:患者完全无症状,且NIHSS评分较治疗前减少91%及以上;**显效:**患者症状明显改善,且NIHSS评分较治疗前减少46%~91%;**有效:**患者症状有所改善,且NIHSS评分较治疗前减少18%~46%;**无效:**患者症状无改善或加重甚至死亡,且NIHSS评分较治疗前减少18%以下或升高。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

NIHSS从意识水平、意识水平提问、意识水平指令、凝视、视野、面瘫、上肢肌力、下肢肌力、肢体共济失调、感觉、失语、构音障碍和忽视方面

来评估患者神经功能受损的严重程度,范围 0~42 分,评分越高表明患者神经功能受损越严重^[10]。mRS 用来评估急性脑梗死患者神经功能的恢复状况,mRS 评分范围为 0~6 分,其中 0 或 1 分表示没有或有轻微神经系统症状的良好结局,2~5 分表示残疾程度依次增加的不良结局,6 分表示死亡^[11]。安全性通过溶栓后 7 d 内的症状性颅内出血判定。症状性颅内出血是指影像学检查示 >30% 脑梗死区域出血,且 NIHSS 评分增加 ≥4 分或 36 h 内死亡^[12]。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;临床疗效比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,标准剂量组基本痊愈 33 例,显效 43 例,有效 25 例,总有效率是 86.32%;低剂量组基本痊愈 31 例,显效 46 例,有效 26 例,总有效率是 85.83%,两组总有效率比较差异没有统计学意义,

见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分比较

溶栓后各时间点两组 NIHSS 评分比较差异均无统计学意义。总体而言,两组 NIHSS 评分均随时间推移呈下降趋势,同组患者在不同时间段的变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 mRS 评分和症状性颅内出血比较

90 d 时 mRS 评分 0~1 分和 2、3、4、5、6 分的患者例数两组比较差异无统计学意义;两组 7 d 内症状性颅内出血的发生例数比较差异无统计学意义,见表 3。

3 讨论

急性脑梗死发病率在我国呈逐渐上升趋势,已成为临床死亡的主要病因。大量研究证实,早期静脉溶栓是治疗急性脑梗死的有效方法。目前国内临床多采用尿激酶进行静脉溶栓治疗,疗效虽得到初步肯定,但出血风险相对较高。阿替普酶是第 2 代溶栓药物,治疗窗相对较宽,出血风险相对较低。国际上多采用阿替普酶作为急性脑梗死的静脉溶栓药物,我国阿替普酶的应用也越来越多。阿替普酶

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
标准剂量	117	33	43	25	16	86.32
低剂量	120	31	46	26	17	85.83

表 2 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分				
		治疗前	溶栓 1 d	溶栓 7 d	溶栓 28 d	溶栓 90 d
标准剂量	117	13.19 ± 2.31	9.91 ± 1.23*	8.41 ± 0.86*	6.78 ± 0.81*	5.81 ± 0.65*
低剂量	120	12.73 ± 2.17	9.72 ± 1.15*	8.25 ± 0.91*	6.62 ± 0.76*	5.73 ± 0.55*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 3 两组 90 d 时 mRS 评分和 7 d 内症状性颅内出血比较

Table 3 Comparison on mRS scores of 90 d and symptomatic intracranial hemorrhage between two groups

组别	n/例	mRS 评分/例						7 d 内症状性颅内出血/例
		0~1	2	3	4	5	6	
标准剂量	117	44	33	14	11	7	8	9
低剂量	120	43	35	15	12	8	7	8

为一种重组组织型纤溶酶原激活剂,可通过与纤维蛋白结合将纤溶酶原激活为纤溶酶,从而溶解血栓,使梗塞的血管再通,避免了脑组织的进一步坏死。目前国际上大多数指南推荐阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的标准剂量为 0.9 mg/kg。

阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的主要风险是并发出血,这主要与药物剂量有关。因此,在确保溶栓效果的前提下,应尽可能减少阿替普酶的剂量,从而将出血风险降至最低。虽然大多数指南推荐阿替普酶的标准剂量为 0.9 mg/kg,但实际上未使用指南推荐的剂量并不少见。尤其是当患者被认为具有高出血风险时,如在老年患者、肾功能降低的患者或预期进行血管内介入治疗时,往往选择低剂量阿替普酶会更多。国际标准剂量 0.9 mg/kg 是否完全适合我国患者,目前国内研究仍存在很大争议。故本研究回顾性分析了分别接受低剂量和标准剂量的 237 例急性脑梗死患者,通过比较低剂量与标准剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的有效性和安全性,为探索我国急性脑梗死患者安全、有效、经济的阿替普酶用量提供有价值的证据。

鉴于低剂量阿替普酶可能会降低出血风险及发展中国家治疗费用的不足,许多亚洲国家和地区对此展开了研究:韩国一项包括 1 526 名急性脑梗死患者的研究^[13]、我国台湾一项包括 261 名急性脑梗死患者的研究^[14]和越南一项包括 121 名急性脑梗死患者的研究^[15]均表明与标准剂量相比,低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)具有相当的疗效和安全性;与上述发现相反,新加坡一项包括 130 例急性脑梗死患者的研究表明低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)疗效和安全性均不如标准剂量^[16],我国一项包括 919 例急性脑梗死患者的研究表明标准剂量阿替普酶(0.85~0.95 mg/kg)静脉溶栓的临床疗效优于低剂量(0.5~0.7 mg/kg 和 0.7~0.85 mg/kg),且未增加症状性颅内出血的风险^[17]。

在本研究中,在溶栓前、溶栓 1、7、28、90 d 两组 NIHSS 评分比较差异无统计学意义,总体而言,两组 NIHSS 评分均随时间推移呈下降趋势。该结果表明标准剂量和低剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死均可以改善患者神经功能的受损程度,随着时间推移逐步改善,低剂量与标准剂量改善的效果无显著差异。低剂量组和标准剂量组的总有效率分别为 85.83%、86.32%,表明两种剂量的临床疗效相近,这与日本 J-ACT 试验相似^[6-7]。除外出血

风险和成本的因素,倾向于低剂量阿替普酶可能还与阿替普酶具有神经毒性有关。据报道阿替普酶可以弥散在梗死组织周围并增加炎症反应,从而导致急性脑梗死患者额外的组织损伤或实质水肿^[18]。一项包含 63%亚洲人群的研究表明,与标准剂量相比,低剂量阿替普酶溶栓治疗的急性脑梗死患者死亡率低^[19],此结果可能与上述因素有关。本研究中,低剂量与标准剂量溶栓治疗的急性脑梗死患者 90 d 内死亡例数两组比较差异无统计学意义。不同国家不同研究中心的研究结果不尽相同,但是总体来说欧美国家支持标准剂量的研究多,而亚洲地区支持低剂量的研究多。低剂量阿替普酶溶栓治疗是否已经取得了广泛的认同,至少对于东亚血统的急性脑梗死患者来说,这可能是一个实际的选择,因为亚洲人脑出血风险高于西方人群^[20],低剂量阿替普酶可能会减轻全身并发症,降低出血风险。随着血管内介入治疗开展的越来越多,安全性将成为一个更大的问题。阿替普酶的成本仍然是低收入国家实施急性溶栓治疗的障碍。

综上所述,低剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效和安全性与标准剂量相当,低剂量阿替普酶可减轻患者的经济负担,节省宝贵的医疗资源,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 崔悦,王永强.阿替普酶治疗老年患者急性脑梗死的疗效观察[J].现代药物与临床,2014,29(2):182-185.
- [2] Kim J S, Kim Y J, Lee K B, et al. Low- versus standard-dose intravenous Alteplase in the context of bridging therapy for acute ischemic stroke: A Korean enchanted study[J]. *J Stroke*, 2018, 20(1): 131-139.
- [3] Xu N, Chen Z, Zhao C, et al. Different doses of tenecteplase vs alteplase in thrombolysis therapy of acute ischemic stroke: evidence from randomized controlled trials [J]. *Drug Des Develop Therapy*, 2018, 12: 2071-2084.
- [4] Jauch E C, Saver J L, Adams H P Jr, et al. 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*, 2013, 44(3): 870-947.
- [5] 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.

- [6] 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: 1810-1815.
- [7] Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, *et al.* Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II) [J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 461-465.
- [8] Zhao G, Huang T, Zheng M, *et al.* Comparative analysis on low- and standard-dose regimes of alteplase thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: efficacy and safety [J]. *Eur Neurol*, 2018, 79: 68-73.
- [9] 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 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [10] Goldstein L B, Samsa G P. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial [J]. *Stroke*, 1997, 28(2): 307-310.
- [11] Sulter G, Steen C, De K J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials [J]. *Stroke*, 1999, 30(8): 1538-1541.
- [12] Mazya M, Egidio J A, Ford G A, *et al.* Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated With intravenous alteplase [J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1524-1531.
- [13] Kim B J, Han M K, Park T H, *et al.* Low-Versus Standard-Dose Alteplase for Ischemic Strokes Within 4.5 Hours: A comparative effectiveness and safety study [J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2541-2548.
- [14] Chen C H, Hsieh C Y, Lai T B, *et al.* Optimal dose for stroke thrombolysis in Asians: low dose may have similar safety and efficacy as standard dose [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7): 1270-1275.
- [15] Nguyen T H, Truong A L, Ngo M B, *et al.* Patients with thrombolysed stroke in Vietnam have an excellent outcome: results from the Vietnam Thrombolysis Registry [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9): 1188-1192.
- [16] Sharma V K, Tsivgoulis G, Tan J H, *et al.* Feasibility and safety of intravenous thrombolysis in multiethnic Asian stroke patients in Singapore [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 19(6): 424-430.
- [17] Liao X, Wang Y, Pan Y, *et al.* Standard-dose intravenous tissue-type plasminogen activator for stroke is better than low doses [J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2354-2358.
- [18] Harston G W, Sutherland B A, Kennedy J, *et al.* The contribution of L-arginine to the neurotoxicity of recombinant tissue plasminogen activator following cerebral ischemia: a review of rtPA neurotoxicity [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(11): 1804-1816.
- [19] 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*, 2018, 374(24): 2313-2323.
- [20] van Asch C J, Luitse M J, Rinkel G J, *et al.* Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(2): 167-176.