

不同剂量阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性

王英

【摘要】 目的 探讨不同剂量阿替普酶对70岁以下急性缺血性脑卒中(AIS)患者的治疗效果和安全性。方法 选择2012年10月~2016年6月在聊城市中医医院就诊,年龄<70岁的AIS患者184例,随机分为标准剂量组(93例)和低剂量组(91例),分别给予0.9 mg/kg和0.6 mg/kg阿替普酶进行静脉溶栓治疗,比较两组的死亡率 and 治疗后90 d改良Rankin评分量表(mRS)评分的差异,同时评价症状性颅内出血(SICH)和其他不良事件的发生率。结果 两组分别有92例和91例患者完成研究。两组患者发病后90 d内死亡率分别为10.87%和8.79%,治疗后72 h内死亡或神经功能恶化率分别为14.13%和12.09%,组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的mRS分布组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组随访期间SICH发生率分别为7.61%和5.49%,治疗及随访期间不良事件总体发生率分别为19.56%和18.68%,组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 低剂量阿替普酶对非高龄急性缺血性脑卒中有较好的溶栓效果,预后和出血转化风险与标准剂量相当。

【关键词】 缺血性脑卒中; 阿替普酶; 低剂量; 标准剂量

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.010

Effect and safety of different doses of alteplase on patients with acute ischemic stroke WANG Ying.

Department of Encephalopathy, Liaocheng Chinese Medicine Hospital, Liaocheng 252000, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and safety of different doses of alteplase on acute ischemic stroke (AIS) patients less than 70 years old. **Methods** From October 2012 to June 2016, 184 AIS patients less than 70 years were randomly divided into standard dose group ($n=93$) and low dose group ($n=91$). 0.9 mg/kg and 0.6 mg/kg alteplase were given for intravenous thrombolysis respectively. The differences in the mortality rate and modified Rankin Scale (mRS) were compared between two groups at 90 days after treatment. The incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) and other adverse events were evaluated meantime. **Results** Totals of 92 cases and 91 cases in two groups completed the study respectively. The mortality rates of patients in two groups were 10.87% and 8.79% within 90 days after onset of the disease respectively. There was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The death or neurological deterioration rate in 72 h after onset of the disease in two groups was 14.13% and 12.09% ($P > 0.05$). There was no significant difference in mRS distribution between two groups ($P > 0.05$). The incidence of SICH in two groups was 7.53% and 5.49% respectively ($P > 0.05$). The overall incidence of adverse events in two groups was 19.35% and 18.68% ($P > 0.05$). **Conclusions** The thrombolytic effect of low-dose alteplase on non-elderly acute ischemic stroke patients is well. The prognosis and risk of hemorrhagic transformation are comparable to the standard dose.

【Key words】 Ischemic stroke; Alteplase; Low dose; Standard dose

溶栓治疗是目前恢复急性缺血性脑卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)患者梗死区域血供最重要的措施,其中阿替普酶(重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活剂,rt-PA)0.9 mg/kg静脉滴注是临床最常用的治疗方案,但出血事件的发生风险随着临床应用的普及日益显著^[1-2]。出血性转化(Hemorrhagic

Transformation, HT)是静脉溶栓治疗最常见的并发症,2006年日本药监局基于一项开放、单臂临床试验认为,阿替普酶0.6 mg/kg具有同等治疗效果,同时症状性颅内出血(Symptomatic Intracranial Hemorrhage, SICH)风险更低,从而批准了低剂量治疗方案^[3],据估计目前有超过40%的亚洲AIS患者接受低剂量阿替普酶治疗^[4]。在我国有不少学者也在积极的探索低剂量阿替普酶的疗效^[5-6],但由于缺乏大型的随机

作者单位:252000 聊城市中医医院脑病科

对照临床研究数据相互印证,低剂量治疗方案并未被我国脑卒中治疗指南采纳^[7]。随着抗凝和血管内治疗患者的增多,0.9 mg/kg 剂量阿替普酶增加出血风险的担忧日渐凸显。为进一步评价不同剂量阿替普酶对 AIS 的治疗效果和出血风险,本研究纳入部分患者进行随访分析,为临床决策提供更充分的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2012年10月~2016年6月在聊城市中医医院住院的 AIS 患者。入选标准:(1)年龄40~69岁,性别不限;(2)符合2014版中国急性缺血性脑卒中诊治指南中缺血性脑卒中的临床诊断^[7],美国国立卫生研究院卒中患者神经功能缺损评分量表(NIHSS)评分4~12分,发病时间<4.5 h;(3)无rt-PA 静脉溶栓禁忌证;(4)患者和家属了解研究内容并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)发病后接受了血管内治疗的患者;(2)意识障碍、血压>180/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、伴随颅内出血;(3)发病前半年内有头颅外伤、手术和脑卒中病史;(4)颅内动脉瘤、动静脉畸形或颅内肿瘤;(5)正在接受抗凝治疗或血小板计数<10×10⁹/L、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)等超过上限。共纳入184例患者,按随机数字表法分为标准剂量组(93例)和低剂量组(91例),两组患者的年龄、性别、病程、梗死部位、合并疾病和实验室检查等资料组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》和研究需要,对可疑 AIS 患者建立绿色通道,入院后急诊检查头颅CT/MRI、心电图、血常规、生化和凝血功能等检查,排除静脉溶栓禁忌证后快速建立静脉通道。标准剂量组给予阿替普酶(商品名:爱通立,20 mg/支,德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG生产,国药准字:S20110051)0.9 mg/kg,最大剂量90 mg,负荷剂量10%于1 min内静脉推注完毕,剩余量静脉维持泵入(1 h内完成);低剂量组予阿替普酶0.6 mg/kg,最大剂量60 mg,使用方法同标准剂量组。两组患者溶栓后常规给予改善微循环、营养神经等对症支持治疗,溶栓后72 h内复查1次头颅CT/MRI,如病情恶化则随时复查。

1.2.2 评价指标 包括:(1)记录溶栓后24~36 h的SICH发生率及溶栓后90 d患者死亡情况,同时记录治疗及随访过程中发生的相关不良事件,SICH按照既往美国国立神经疾病与卒中研究院(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)标准进行评价:患者溶栓后24~36 h颅脑影像复

表1 两组患者一般情况的比较

项目	标准剂量组 (n=93)	低剂量组 (n=91)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.23 ± 7.71	64.34 ± 5.25	2.553	0.367
性别(例)				
男	57	63	1.278	0.258
女	36	28		
病程(h, $\bar{x} \pm s$)	2.15 ± 0.92	2.34 ± 0.65	0.941	0.885
发病前mRS(例)				
0分	82	78	0.331	0.874
1分	9	10		
≥2分	2	3		
梗死类型(例)				
大动脉粥样硬化性卒中	38	41	3.440	0.179
心源性脑栓塞	27	16		
小动脉闭塞性卒中	5	8		
其他原因所致的缺血性卒中	2	2		
不明原因的缺血性卒中	21	24		
合并疾病(例)				
高血压病	78	73	0.417	0.518
糖尿病	34	25	1.743	0.187
高脂血症	16	21	0.987	0.320
房颤	8	6	0.264	0.607
合并用药(例)				
抗血小板制剂	19	22	0.373	0.542
非甾体类抗炎药	14	9	1.121	0.290
入院时NIHSS评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	8(6, 11)	8(5, 10)	0.882	0.764

查提示出血,且伴有神经功能症状或体征加重^[5]。(2)采用改良Rankin评分量表(mRS)评估患者的预后,根据患者活动功能分为0~6分,完全无症状为0分;有症状但无显著功能障碍,能完成全部日常职责及活动为1分;死亡为6分。0~1分为预后良好,2~5分为功能残障。本研究的临床评估人员均为本科室高年资神经内科医师,同时评价全程均处于盲态。**1.3 统计学方法** 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,计量资料使用“Kolmogorov-Smirnov”做正态性检验,符合正态分布的数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验;组间两两比较不进行 α 校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组患者的平均住院时间为10(6, 17)d和11(5, 18)d,组间比较差异无统计学意义($Z=0.846, P=0.663$);随访期间标准治疗组有1例患

表2 两组患者疗效的比较(例, %)

组别	例数	90 d内死亡	72 h内死亡或神经功能恶化	发病90 d后 mRS					
				0分	1分	2分	3分	4分	5分
标准剂量组	92	10(10.87)	13(14.13)	23(25.00)	27(29.35)	18(19.56)	10(10.87)	8(8.70)	6(6.52)
低剂量组	91	8(8.79)	11(12.09)	20(21.98)	31(34.07)	15(16.48)	7(7.69)	12(13.18)	6(6.60)
χ^2/Z 值		0.223	0.167				1.453		
<i>P</i> 值		0.637	0.682				0.386		

者拒绝复诊,无法获得神经功能恢复情况,两组分别有92例和91例完成研究。

2.2 治疗效果 见表2。两组患者发病后90 d内的死亡率、治疗后72 h内死亡或神经功能恶化率组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组mRS分布组间比较差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 安全性比较 见表3。两组患者随访期间SICH发生率及不良事件总体发生率组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 两组患者治疗安全性的比较

项目	标准剂量组 (n=92)	低剂量组 (n=91)	χ^2 值	<i>P</i> 值
SICH(例, %)	7(7.61)	5(5.49)	0.334	0.563
其他不良事件(例)				
颅外出血	2	2	-	-
急性心肌梗死	1	2	-	-
肺炎	3	4	-	-
败血症	3	2	-	-
骨折	1	2	-	-
神经性水肿	1	0	-	-
合计(例, %)	18(19.56)	17(18.68)	0.023	0.879

3 讨论

阿替普酶的药品说明书及美国学会指南的推荐剂量均为0.9 mg/kg,我国缺血性脑卒中治疗指南对阿替普酶的建议剂量与国外保持一致^[7]。日本曾有研究(J-ACT研究)证实阿替普酶0.6 mg/kg与0.9 mg/kg对AIS患者的疗效无显著差异^[3],后续陆续有研究进一步证实0.6 mg/kg阿替普酶对AIS患者的有效性及安全性^[8]。考虑到东西方人群种族纤溶及凝血功能差异、低剂量可能降低SICH风险及降低治疗费用等因素,包括我国在内的许多亚洲国家医疗单位都在尝试采用低剂量阿替普酶治疗AIS,但针对中国AIS人群何种剂量具有更好的安全性及有效性,一直缺乏权威的临床研究。国内天坛医院廖晓凌等^[5]率先探讨了不同剂量阿替普酶的治疗效果,认为标准剂量(0.9 mg/kg)阿替普酶静脉溶栓治疗AIS具有更好的有效性,且未增加症状性颅内出血风险,0.9 mg/kg仍是静脉溶栓的最佳剂量。

虽然目前指南推荐剂量为0.9 mg/kg,但并不妨碍临床对低剂量治疗效果的探讨,正是基于学界的

讨论和争议,笔者对本院两种治疗剂量的患者进行汇总分析,研究结果表明,阿替普酶0.6 mg/kg对符合溶栓指征的AIS患者的治疗效果与0.9 mg/kg组基本相当,发病后90 d时mRS评分0~1分的比例两组分别为54.35%和56.04%,稍高于日本和美国的临床研究(33%~39%),但与日本低剂量方案真实世界的登记数据接近^[9],均达到较为理想的预后。支持低剂量阿替普酶的学者认为,对于出血风险较高的患者,如老年人、肝肾功能不全或血管内治疗的患者可能有更高的临床获益,但本研究中非高龄患者(<70岁)仍取得了相似的治疗效果,结果与高龄人群无明显差异^[10]。同时,笔者在临床实践中发现,即使患者早期接受了0.6 mg/kg方案,短期内无法接受血管内治疗时仍可以追加0.3 mg/kg的剂量,不失为一种折中方案。

目前国内外众多研究对不同的治疗方案进行讨论,但大多数都对低剂量方案持否定态度,台湾地区最近发表的一项大型研究认为0.9 mg/kg剂量的治疗效果更明显,而对于≥70岁的老年患者可以考虑0.6 mg/kg的方案^[11],但该研究采用多组剂量进行比较(分别为0.9, 0.8, 0.7, 0.6 mg/kg),使检验效能下降,而廖晓凌的研究采用回顾性分析,同时治疗剂量不统一,证据级别偏低,因此基于中国人群的证据尚无法明确不同剂量治疗方案的优劣。基础研究发现阿替普酶有一定的神经毒性,可能加重梗死区周围缺血半暗带的炎性反应^[9],因此有学者认为高剂量阿替普酶会加重脑组织损伤和水肿^[12]。由于亚裔人群使用阿替普酶颅内出血的风险高于白种人群^[13],低剂量阿替普酶能降低出血转化率,尤其是对于准备接受血管内治疗的患者具有实际意义。本研究由于样本量偏少,无法验证不同剂量出血风险的差异,但Anderson等^[14]最近发布的一项包含70%亚洲人群的研究发现,阿替普酶0.6 mg/kg剂量组神经功能预后与0.9 mg/kg组相当,但SICH风险明显降低,再次证明低剂量阿替普酶的临床价值。阿替普酶的价格依然是限制其临床推广的主要障碍,虽然阿替普酶进入多省份医保乙类,但其高昂的售价仍使大多数患者难以接受,因此笔者认为低剂量治疗方案具有确切的意义和疗效。

对本研究结果的判断有4点需要注意：(1)合用血小板。既往研究报道AIS发病前服用抗血小板制剂的患者血管再通率高，提示溶栓后尽早接受抗血小板治疗可能增加血管再通率^[1]，但也有研究认为溶栓后24 h内加用抗血小板制剂会增加出血转化^[15]，指南推荐静脉溶栓24 h后再使用抗血小板药物治疗，因此本院临床实践中并未严格限定溶栓后服用抗血小板制剂的时限，本研究约1/5的患者在研究过程中服用抗血小板制剂，是否会影响研究结果暂无法判断。(2)判断标准。为减少判断偏移，研究后期对颅内出血和临床结局等指标进行盲态审核，但mRS评分很多时候使用电话访视的方法获得，因此单人判断极易出现偏倚，同时本研究入选患者较多教育水平偏低，是否会对mRS的判断造成偏倚难以估计；(3)本研究样本量偏少，而且出血性并发症是低概率事件，不同剂量对减少出血性转化的作用难以在本研究体现；(4)另一方面两组患者病情差不多(NHSS评分差异无统计学意义)，在没有进一步数据的情况下，很难下谁更安全的确切结论。

综上所述，低剂量阿替普酶对非高龄AIS患者有较好的溶栓效果，预后和出血转化风险与标准剂量相当，但确切的适用人群和合并治疗需要更多研究探索。

参 考 文 献

- [1] 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(9 958): 1 929-1 935.
- [2] 王娟, 陈传国, 费世早. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的中文文献Meta分析[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(5): 474-477.
- [3] 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(7): 1 810-1 815.
- [4] Kim BJ, Han MK, Park TH, 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): 2 541-2 548.
- [5] 廖晓凌, 王伊龙, 潘岳松, 等. 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(7): 551-556.
- [6] 李广仁, 韩靖, 臧汉青, 等. 不同剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(31): 24-26.
- [7] 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.
- [8] Jiang Y, Fan X, Yu Z, et al. Combination Low-Dose Tissue-Type Plasminogen Activator Plus Annexin A2 for Improving Thrombolytic Stroke Therapy[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 397.
- [9] 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): 1 984-1 989.
- [10] Takayanagi S, Ochi T, Hanakita S, et al. The safety and effectiveness of low-dose recombinant tissue plasminogen activator (0.6 mg/kg) therapy for elderly acute ischemic stroke patients (\geq 80 years old) in the pre-endovascular era[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54(6): 435-440.
- [11] Chao AC, Liu CK, Chen CH, et al. Different doses of recombinant tissue-type plasminogen activator for acute stroke in Chinese patients[J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2 359-2 365.
- [12] Harston GW, Sutherland BA, 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): 1 804-1 816.
- [13] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, 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.
- [14] Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24): 2 313-2 323.
- [15] Diener HC, Foerch C, Riess H, et al. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 677-688.

(收稿日期: 2017-03-06)