

# 多模式 MRI 引导下 rt-PA 药物静脉溶栓治疗觉醒性缺血性脑卒中的预后研究\*

陈雅芳,张金英,卓识途

福建医科大学附属第二医院神经内科,福建泉州 362000

**摘要:**目的 探讨多模式 MRI 引导下重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)药物静脉溶栓治疗觉醒性缺血性脑卒中的疗效。**方法** 选取2019年2月至2020年7月该院神经内科收治的60例觉醒性缺血性脑卒中患者,根据是否行静脉溶栓治疗分为静脉溶栓组(23例)和非静脉溶栓组(37例)。分析并在多模式MRI引导下rt-PA药物静脉溶栓治疗美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 $\leq 8$ 分觉醒性缺血性脑卒中患者的效果。**结果** 静脉溶栓组和非静脉溶栓组预后良好率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。静脉溶栓组不良反应发生率和非静脉溶栓组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 多模式MRI引导下,rt-PA药物静脉溶栓治疗NIHSS评分 $\leq 8$ 分的觉醒性缺血性脑卒中患者安全、有效。

**关键词:**静脉溶栓; 多模式MRI; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 觉醒性缺血性脑卒中

**中图分类号:**R743.3

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2022)23-3174-03

觉醒性缺血性脑卒中(WUS)指在睡前没有而睡醒后本人或目击者发现有偏瘫等卒中症状,是一种特殊类型的缺血性脑卒中,约占所有急性缺血性脑卒中(AIS)的20%<sup>[1]</sup>。重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)是治疗发病4.5h以内的AIS患者唯一有效的药物。对于WUS患者,由于起病时间不明确,临床医生通常将最后一次看到患者正常状态的时间计算为起病时间,实际上起病时间大多超过了4.5h,因此不符合静脉溶栓治疗。随着成像技术的发展,以多模式磁共振成像(MRI)为指导的个体化静脉溶栓治疗策略已成为当前研究的热点。有研究表明,多模式MRI可区别可逆性与不可逆性缺血,识别缺血半暗带,能有效地评判患者能否从rt-PA治疗中获益,对指导AIS患者静脉溶栓治疗有一定参考价值<sup>[2-3]</sup>。本研究拟对本院收治的多模式MRI引导下静脉溶栓治疗WUS患者的临床资料和疗效进行分析,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为前瞻性非随机对照研究。选取2019年2月至2020年7月本院神经内科收治的多模式MRI引导下静脉溶栓治疗及非静脉溶栓治疗的60例WUS患者分别作为静脉溶栓组(23例)和非静脉溶栓组(37例)。静脉溶栓组中男8例,女15例;年龄(62.24 $\pm$ 12.45)岁;高血压12例,糖尿病6例,心房颤动10例,高脂血症5例,吸烟5例;治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(5.06 $\pm$ 2.08)分;起病时间(5.93 $\pm$ 1.42)h。非静脉溶栓组中男12例,女25例;年龄(63.44 $\pm$ 11.48)岁;高血压19例,糖尿病9例,心房颤动16例,高脂血症7例,吸烟

6例;治疗前NIHSS评分(5.13 $\pm$ 2.03)分;起病时间(5.98 $\pm$ 1.45)h。两组患者年龄、性别、高血压、高脂血症、糖尿病、心房颤动、吸烟、治疗前NIHSS评分、起病时间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。将存在MRI弥散加权成像(DWI)/体衰减反转恢复序列(FLAIR)不匹配认为存在缺血半暗带<sup>[3]</sup>。rt-PA静脉溶栓的适应证及禁忌证参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[4]</sup>。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者对本研究知情同意并签署相关文件。

**1.2 纳入及标准排除** 入选标准:确诊为WUS患者;发病时间 $> 4.5 \sim 10.0$ h;缺血性脑卒中引起的神经功能缺损,NIHSS评分 $\leq 8$ 分;年龄18~80岁;无昏迷或其他严重意识障碍;头颅CT未见出血;FLAIR在责任区域没有高信号;DWI/FLAIR不匹配。排除标准:近3个月有头颅外伤或卒中史;可疑蛛网膜下腔出血;近1周有不易压迫的动脉穿刺;既往有颅内出血、颅内肿瘤、颅内动静脉畸形、脑动脉瘤病史;近期有颅内或椎管内手术史;活动性内出血;未控制的高血压,血压在180/110 mm Hg及以上;血糖低于2.7 mmol/L。

**1.3 方法** 对于确诊的WUS患者,患者及家属同意静脉溶栓的,立即行MRI(采用德国西门子公司生产的3.0T MRI),符合入选标准的,给予rt-PA总量0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg)加入50 mL溶媒中使用静脉输液泵连续静脉滴注,其中10%在开始1 min内静脉滴注,剩下的60 min滴完。治疗后24 h复查头颅CT(若有恶化随时复查头颅CT),若排除出血,常规给予缺血性脑卒中二级预防。收集研究对象详细的

\* 基金项目:福建省泉州市科技计划项目(2019N084S);福建省卫生健康科技计划项目(2019-1-53)。

临床资料(如年龄、症状性颅内出血、颅内出血、预后等)。完善相关检查并明确 WUS 的发病机制,根据急性缺血性脑卒中试验(TOAST)进行病因分型<sup>[5]</sup>。

**1.4 随访及疗效评定** 收治的多模式 MRI 引导下静脉溶栓治疗 WUS 患者均予以微信、电话登记,并与专人每月随访 1 次,共随访 90 d。在随访第 90 天,采用改良 Rankin 量表(MRS)对 WUS 患者在多模式 MRI 指导下静脉溶栓的疗效进行评价。Rankin 量表评分为 0~1 分的被视为预后良好,Rankin 量表评分为 2~6 分的被视为预后不良<sup>[6]</sup>。安全性评定:根据症状性颅内出血和颅内出血的发生率进行评价。根据欧洲急性卒中研究协会的标准确定颅内出血<sup>[7]</sup>。症状性颅内出血是指导致 NIHSS 评分增加 >4 分或死亡的颅内出血<sup>[8]</sup>。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行数据统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验。采用双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组预后情况比较** 静脉溶栓组预后良好 17 例,预后不良 6 例;非静脉溶栓组预后良好 17 例,预后不良 20 例。静脉溶栓组[73.91%(17/23)]和非静脉溶栓组预后良好率[45.94%(17/37)]比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 两组不良反应发生情况比较** 静脉溶栓组颅内出血 1 例,症状性颅内出血 0 例,不良反应发生率为 4.35%(1/23);非静脉溶栓组颅内出血 0 例,症状性颅内出血 0 例,不良反应发生率为 0%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨 论

WUS 在临床上较为常见,约占缺血性脑卒中的 20%,且与发病时间明确的卒中患者相比,WUS 患者预后往往较差<sup>[9]</sup>。目前,鲜有 WUS 相关的大型、多中心临床研究,特别是静脉溶栓治疗 WUS 的相关研究甚少。静脉溶栓和机械取栓是目前公认治疗缺血性脑卒中最有效的方法,但对于 WUS 患者,由于发病时间不明确,临床医师往往将最后一次目击者看到患者正常状态的时间作为发病时间进行计算,大多已超过 4.5 h,因此不符合静脉溶栓治疗。此外,对于 NIHSS 评分  $\leq 8$  分的 WUS 患者由于达不到机械取栓的标准,往往不能进行机械取栓治疗,因此,探讨多模式 MRI 引导下静脉溶栓治疗的 WUS 患者显得尤为重要。

本研究中 WUS 患者静脉溶栓与非静脉溶栓在安全性方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),WUS 静脉溶栓后颅内出血 1 例,发生率为 4.35%,症状性颅内出血 0 例,发生率为 0%,这与文献[3,10-11]的研究结果类似。THOMALLA 等<sup>[11]</sup>进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究中,254 例接受静脉溶栓

治疗,良好率为 53.3%,病死率为 4.1%,症状性颅内出血率为 2.0%。李淑娟等<sup>[12]</sup>对 21 例 2 h 内 WUS 患者作为观察组,22 例 6 h 内 WUS 患者作为对照组,两组均接受了尿激酶静脉溶栓治疗,结果显示两组症状性颅内出血发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。费容等<sup>[13]</sup>对 DWI-FLAIR 不匹配的 82 例 WUIS 患者进行静脉溶栓治疗,同时收集 78 例发病 4.5 h 内行静脉溶栓治疗的 AIS 患者临床资料,分析两组基线资料、临床疗效及安全性,两组溶栓后 24 h 临床疗效及溶栓后 7 d 颅内出血发生率、溶栓后 90 d 预后比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。上述研究结果提示,多模式 MRI 引导下 rt-PA 药物静脉溶栓治疗 WUS 是安全的。

本研究显示,WUS 静脉溶栓组与非静脉溶栓组患者在预后方面(73.91% vs. 45.94%)比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),WUS 静脉溶栓治疗患者预后更好,这也得到许多研究结果的支持<sup>[12-14]</sup>。在 THOMALLA 等<sup>[11]</sup>的研究中,有 249 例接受常规治疗,与接受静脉溶栓治疗患者良好率(41.8% vs. 53.3%)比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),颅内出血的发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。SCHWAMM 等<sup>[12]</sup>对 DWI/FLAIR 的不匹配的 WUS 患者进行静脉溶栓治疗能显著改善患者的神经功能缺失症状。MA 等<sup>[13]</sup>研究发现,影像学成像上显示有缺血半暗带的患者,使用静脉溶栓获益的时间窗可延长到 4.5~9.0 h。一项纳入 33 项有关 WUS 患者溶栓治疗试验数据的系统综述发现,静脉溶栓可能使 WUS 患者获益<sup>[14]</sup>。结合这些研究结果,笔者认为,rt-PA 药物静脉溶栓可使更多的 WUS 患者获益。

本研究仍存在一定的局限性:为单中心、非双盲随机对照研究,样本量较小。因此,仍需大规模、多中心、随机前瞻性研究验证。

综上所述,多模式 MRI 引导下,rt-PA 药物静脉溶栓治疗 NIHSS 评分  $\leq 8$  分的 WUS 患者进行 rt-PA 药物静脉溶栓治疗安全、有效。

## 参考文献

- [1] THOMALLA G, BOUTITIE F, FIEBACH J B, et al. Stroke with unknown time of symptom onset: baseline clinical and magnetic resonance imaging data of the first thousand patients in wake-up (efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke: a randomized, double blind, placebo-controlled trial) [J]. Stroke, 2017, 48(3):770-773.
- [2] ODLAND A, SAERVOLL 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 Resus, 2015, 23(22):1-6. (下转第 3179 页)

[17] LU X, GONG J, DENNERY P A, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition: pathogenesis and therapeutic targets for chronic pulmonary and vascular diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168:100-107.

[18] YOSHIMATSU Y, WAKABAYASHI I, KIMURO S, et al. TNF- $\alpha$  enhances TGF- $\beta$ -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- $\beta$  signal augmentation[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(7):2385-2399.

[19] YOU M, LIU Y, WANG B, et al. Asprosin induces vascular endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):25.

[20] XU M, HE X Y, HUANG P. The relationship between the mean platelet volume and carotid atherosclerosis and prognosis in patients with acute cerebral infarction[J]. *BioMed Res Int*, 2020, 2020:6685740.

[21] TIAN L, SONG S, ZHU B, et al. Electroacupuncture at ST-36 protects interstitial cells of Cajal via sustaining heme oxygenase-1 positive M2 macrophages in the stomach of diabetic mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:3987134.

[22] FREIDJA M L, TOUTAIN B, CAILLON A, et al. Heme oxygenase 1 is differentially involved in blood flow-dependent arterial remodeling: role of inflammation, oxidative stress, and nitric oxide[J]. *Hypertension*, 2011, 58(2):225-231.

[23] GREEN D J, SMITH K J. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(4):a029819.

[24] CEYLAN H I, SAYGIN Ö, ÖZEL T Ü. Assessment of a-

cute aerobic exercise in the morning versus evening on asprosin, spexin, lipocalin-2, and insulin level in overweight/obese versus normal weight adult men[J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37(8):1252-1268.

[25] 雷淑芳. 血清 asprosin 水平与急性脑梗死的相关性研究[D]. 南昌:南昌大学, 2021.

[26] LIU L, ZHANG K, SANDOVAL H, et al. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2):177-190.

[27] KANG Q, YANG C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications [J]. *Redox Biol*, 2020, 37:101799.

[28] LIU Z, CHAI E, CHEN H, et al. Comparison of thrombelastography (TEG) in patients with acute cerebral hemorrhage and cerebral infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:6466-6471.

[29] 黄庆先, 胡文超, 何兰杰. 血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(6):372-375.

[30] ORUC Y, CELIK F, OZGUR G, et al. Altered blood and aqueous humor levels of asprosin, 4-hydroxynonenal, and 8-hydroxy-deoxyguanosine in patients with diabetes mellitus and cataract with and without diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2020, 40(12):2410-2416.

[31] 李金平. 白脂素在糖尿病视网膜病变中的作用及分子机制研究[D]. 芜湖:皖南医学院, 2021.

(收稿日期:2022-03-20 修回日期:2022-09-15)

(上接第 3175 页)

[3] THOMALLA G, SIMONSEN C Z, BOUTITIE F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7):611-622.

[4] 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 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.

[5] MADDEN K P, KARANJIA P N, ADAMS H P, et al. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment[J]. *Neurology*, 1995, 45(11):1975-1979.

[6] HUANG Y H, ZHUO S T, CHEN Y F, et al. Factors influencing clinical outcomes of acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator[J]. *Chinese Med J*, 2013, 126(24):4685-4690.

[7] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)[J]. *JAMA*, 1995, 274(13):1017-1025.

[8] HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E. Thrombolysis

with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(6):1634-1635.

[9] 刘雪婷, 张志珺. 觉醒性缺血性脑卒中的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2019, 38(6):1107-1111.

[10] 李淑娟. 多模式核磁共振指导下醒后卒中尿激酶静脉溶栓的疗效[J]. *中国保健营养*, 2020, 30(1):255.

[11] 费容, 文治成, 贺传沙, 等. DWI-FLAIR 不匹配指导醒后缺血性脑卒中静脉溶栓疗效及安全性评价[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(4):339-342.

[12] SCHWAMM L H, WU O, SONG S S, et al. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(5):980-993.

[13] MA H, CAMPBELL B, PARSONS M W, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. *New Engl J Med*, 2019, 380(19):1795-1803.

[14] STERN G M, VAN H N, URBEN L M, et al. Thrombolytic therapy in wake-up stroke patients[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(3):140-146.

(收稿日期:2021-12-31 修回日期:2022-09-20)