

文章编号:1003-2754(2022)08-0681-08

doi:10.19845/j.cnki.zfyjbbz.2022.0173

多模式评估在急性轻型缺血性卒中 静脉溶栓治疗中的临床研究

李润楠¹, 韩春艳², 方琪³

摘要: **目的** 探讨急性轻型缺血性卒中(美国国立卫生研究院卒中量表评分 ≤ 5 分)患者静脉溶栓的有效性、安全性,同时验证临床-影像学多模式评估方法筛选高危患者的效能。**方法** 227例轻型卒中患者,分为溶栓组和未溶栓组。采用多因素 Logistic 回归分析评估静脉溶栓与不同结局指标的相关性,以评估其安全性和有效性。采用受试者工作特征曲线分析多模式评估方法对不良预后[改良 Rankin 评分(mRS)2~6分]的预测能力,并根据最佳截断值设定亚组,进行不同亚组疗效异质性分析,以评价多模式评估手段筛选高危患者的效能。**结果** 轻型卒中静脉溶栓治疗能够获得更高的 90 d 良好预后率($OR = 3.302, 95\% CI 1.488 \sim 7.326, P = 0.003$)和 7 d 显著改善率($OR = 2.566, 95\% CI 1.287 \sim 5.118, P = 0.007$);而对早期神经功能恶化风险、颅内出血转化风险及 90 d 卒中复发率的影响均无明显统计学意义($P > 0.05$)。通过亚组分析,结果显示与未溶栓组相比,卒中分型为大动脉粥样硬化型($OR = 9.448, 95\% CI 1.129 \sim 79.035, P = 0.038$)、基线 ABCD₂ 评分 ≥ 5 分($OR = 2.664, 95\% CI 1.150 \sim 6.168, P = 0.022$)的轻型卒中患者静脉溶栓治疗能够获得更好的预后。**结论** 再次证实了急性轻型缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的有效性和安全性,并指出 ABCD₂ 评分 ≥ 5 分和大动脉粥样硬化型轻型卒中患者更应考虑静脉溶栓治疗,进而突出了多模式评估对个体化治疗的指导意义。

关键词: 轻型卒中; 静脉溶栓; 预后; 多模式评估; 风险评分

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

The clinical research of multi-modality assessment-based strategies for intravenous thrombolysis in acute mild ischemic stroke patients LI Runnan, HAN Chunyan, FANG Qi. (Department of Neurology, Dushu Lake Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of intravenous thrombolysis in acute mild ischemic stroke patients (National Institution of Health Stroke Scale ≤ 5), moreover, to verify the effectiveness of multi-modality assessment in screening high-risk patients. **Methods** We retrospectively included 227 patients identified with acute mild neurological deficits treated with or without intravenous thrombolysis. Odds ratios (OR) with their confidence intervals (CI) for different outcomes between groups were assessed by using multivariable binary logistic regression analyses. And the heterogeneity of treatment effect magnitude for excellent outcome [modified Rankin scale (mRS) 0~1] was estimated in different subgroups stratified by optimal cut-off value from receiver operating characteristic curve. **Results** In multivariate analysis, intravenous thrombolysis could both achieve higher rate of excellent outcome ($OR = 3.302, 95\% CI 1.488 \sim 7.326, P = 0.003$) and 7 day significant improvement ($OR = 2.566, 95\% CI 1.287 \sim 5.118, P = 0.007$). However, there was no significant difference in the risk of early neurological deterioration, intracranial hemorrhage transformation or the 90 day stroke recurrence ($P > 0.05$). It is indicated from the subgroup analysis that, compared with non-thrombolytic group, the classification of large artery atherosclerosis ($OR = 9.448, 95\% CI 1.129 \sim 79.035, P = 0.038$) and baseline ABCD₂ score of 5 or more ($OR = 2.664, 95\% CI 1.150 \sim 6.168, P = 0.022$) might benefit more from intravenous thrombolysis. **Conclusion** For acute mild ischemic stroke patients, we reassured the safety and especially the efficacy of intravenous thrombolysis at 7 days and 90 days. Patients with ABCD₂ score of 5 or more and classification of large artery atherosclerosis might benefit more from intravenous thrombolytic therapy.

Key words: Mild stroke; Intravenous thrombolysis; Prognosis; Multi-modality assessment-based strategy; Risk scores

我国脑卒中发病风险高达 39.3%,居全球首位^[1]。缺血性卒中占 69.6%^[2],其中三分之二为轻型缺血性卒中(以下简称轻型卒中)^[3]。它被认为是一个潜在动态过程的起始,既往数据显示超过

收稿日期:2022-04-12;修订日期:2022-05-30

作者单位:(1.苏州市独墅湖医院(苏州大学附属独墅湖医院),江苏苏州 215000;2.南京医科大学附属淮安第一医院,江苏淮安 223001;3.苏州大学附属第一医院,江苏苏州 215000)

通讯作者:方琪, E-mail:fangqi_008@126.com

30%的轻型卒中患者在发病90 d时遗留有持久的功能残疾或认知障碍^[4]；尽管过去十年来，其静脉溶栓治疗的比例有所增加，但疗效和安全性仍有待商榷^[5-7]。仅根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institution of Health Stroke Scale, NIHSS)评分并不能充分指导决策^[8]，临床-影像学多模式评估可以更为直接的显示梗死的严重程度及性质、血管梗阻情况、侧支循环水平和缺血半暗带的大小，使得治疗方案的制定更为有的放矢。

本项回顾性研究旨在探究轻型卒中患者(NIHSS≤5)静脉溶栓的疗效性和安全性。同时，我们提出临床-影像学多模式评估能够为高危轻型卒中患者的筛选提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究连续性收集从2018年8月-2020年11月苏州大学附属第一医院卒中中心前瞻性数据登记库中所有新发(发病7 d内)缺血性卒中患者(包括脑梗死和短暂性脑缺血发作)。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)治疗前NIHSS评分0~5分;(3)接受静脉溶栓治疗患者需在0~4.5 h窗内就诊,未溶栓者发病时间<24 h;(4)治疗前需完善头部计算机断层扫描(Computed tomography, CT)和(或)多模式CT检查,治疗后7 d内完成影像学复查。排除标准:(1)发病前改良Rankin量表评分(modified Rankin scale, mRS)≥2分;(2)存在颅内出血等其他指南中的溶栓禁忌证;(3)未完成多模式CT检查或图像质量欠佳,无法进行后处理分析;(4)无法按计划完成90 d随访。

入组患者均依照指南给予适当的规范化治疗:(1)溶栓组:距发病或最后正常时间0~4.5 h窗内,进行rt-PA标准剂量静脉溶栓治疗,剂量0.9 mg/kg(最大剂量90 mg,其中10%剂量1 min静脉团注,剩余剂量静脉持续滴注1 h),而后予以规范的卒中二级预防措施。(2)未溶栓组:发病24 h内进行适当的脑梗死规范化治疗,包括:①NIHSS评分≤3者予以首剂负荷双抗治疗(首剂氯吡格雷300 mg+阿司匹林100 mg,氯吡格雷75 mg/d·90 d+阿司匹林100 mg/d·21 d);②单药抗血小板治疗;③心源性栓塞型者予以适当的抗凝治疗;④调脂药、降压药和降糖药等其他卒中二级预防措施。

本研究为回顾性研究,已由苏州大学附属第一医院伦理委员会审核批准,接受rt-PA静脉溶栓治疗的患者或亲属均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者的基线资料,包括且不限于年龄、性别、治疗方式、既往病史(高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、缺血性心脏病、既往脑卒中、目前吸烟)、发病前服药史(降压药、降糖药、抗血小板药、抗凝药)、实验室检查(空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯)、基线血压、治疗前后NIHSS评分(包括基线、发病7 d和90 d)、致残性、基线ABCD₂评分(根据患者年龄、血压、临床特征、症状持续时间及是否有糖尿病病史进行评分,总分7分)、基线阿尔伯特塔卒中计划早期诊断评分(Alberta Stroke Program early CT score, ASPECTS)评分、梗死区域分布、责任血管狭窄程度、脑卒中TOAST分型、侧支水平、缺血低灌注体积、梗死核心体积及比例、缺血半暗带比例、颅内出血转化、入院及90 d mRS评分。

1.2.2 影像学方法

多模式CT在128排螺旋CT扫描仪上进行扫描,包括非增强CT平扫(120 kV, 320 mA,层厚5 mm,颅底至颅顶)、多时相CT血管造影(CT angiography, CTA)和CT灌注(CT perfusion, CTP)。

1.2.3 多模式CT影像评估方法相关定义

(1)基线ASPECTS评分^[9]:通过头部非增强CT评价早期缺血改变,总分10分;(2)区域软脑膜评分(regional leptomeningeal score, rLMC)^[10]:用于评价前循环侧支循环水平,总分20分,0~10为侧支循环差,11~16分为中等,17~20分为良好,本研究中rLMC评分≥17分定义为侧支循环良好;(3)基底动脉CTA(basilar artery on CTA, BATMAN)评分^[11]:用于评价后循环的初级侧支循环水平,总分10分,0~6分提示预后不良,本研究中BATMAN≥7分定义为侧支循环良好;(4)缺血低灌注、梗死核心及缺血半暗带评估:使用MISter软件(Apollo医学影像技术,澳大利亚),将延迟时间(delay time, DT)>6 s的区域定义为缺血低灌注区^[12],相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)<30%的区域定义为梗死核心区^[13],缺血半暗带体积即为二者之差。

1.2.4 结局指标

所有临床结局的判定由神经专科医师完成,具体定义如下:(1)良好结局:①预后良好:发病90 d mRS评分0~1分;②完全恢复:发病90 d mRS评分0分;③显著改善:发病7 d时NIHSS评分比基线减少≥4分或完全恢复。(2)

不良结局:①早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END):发病7 d内NIHSS评分比基线增加 ≥ 2 分,除外颅内出血转化所致;②症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH):发病7 d内CT复查提示颅内出血,NIHSS评分比基线增加 ≥ 4 分或死亡。

1.3 统计学方法 所有数据应用SPSS 25.0软件进行统计分析。符合正态分布的连续性变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布者则以中位数(四分位数)[M (IQR)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;分类变量以例数(%)[n (%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。将组间不平衡的基线资料作为混杂因素,构建多因素Logistic回归模型(向前似然法),分析不同结局指标的独立预测因子,并计算比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(confidence interval, CI)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算曲线下面积(area under the curve, AUC)、 OR 值、95% CI 、敏感度和特异度,分析多模式评估方法对90 d不良预后的预测能力,以Youden指数计算最佳截断值。结合既往研究中的分层依据^[6,7](TOAST分型、致残性、缺血灌注体积和梗死核心体积)及本研究中90 d良好预后的独立预测因子,根据最佳截断值,进行了亚组分析,并通过GraphPad Prism 7绘制森林图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶栓组与未溶栓组基线资料比较 根据纳排标准,本研究最终纳入227例轻型卒中患者,溶栓组108例,未溶栓组119例。研究对象中位年龄为66岁(IQR , 59~74岁),男性更为常见(67.0%);常见的危险因素是高血压(71.8%);最常见的脑卒中亚型为小血管闭塞型(37.9%),其次为大动脉粥样硬化型(32.6%)。溶栓组中,房颤比例更高(18.5% vs 7.6%, $P = 0.014$),而高脂血症比例更低(35.2% vs 54.6%, $P = 0.003$);除此之外,在其他方面均无统计学差异($P > 0.05$)(见表1),两组间具有可比性。

2.2 影响患者90 d预后的单因素分析 研究对象中预后良好者(mRS 0~1分)163例(71.8%)。单因素分析显示,预后良好者接受静脉溶栓治疗比例更高;此外,女性更多见,基线NIHSS评分和AB-

CD₂评分更低,基线ASPECTS评分更高,侧支循环水平更好,缺血低灌注体积和梗死核心体积更小,缺血半暗带比例更大,责任血管狭窄程度及脑卒中亚型分类之间有统计学差异($P < 0.05$)。而在年龄、入院血压、梗死分布、颅内出血转化等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表2)。

2.3 急性轻型卒中患者静脉溶栓治疗的有效性和安全性 将单因素分析中各个转归分组间不平衡的变量作为混杂因素,纳入多因素Logistic回归模型中。结果表明,静脉溶栓是90 d良好预后(78.7% vs 65.5%, $OR = 3.302$, 95% CI 1.488~7.326, $P = 0.003$)及7 d显著改善(29.6% vs 14.3%, $OR = 2.566$, 95% CI 1.287~5.118, $P = 0.007$)的独立预测因子(见表3);而对发病7 d END、颅内出血转化及90 d卒中复发率方面的影响均无统计学意义($P > 0.05$)。虽然静脉溶栓患者有较高的颅内出血转化趋势(6.5% vs 1.7%, $P = 0.131$)及sICH风险(0.9% vs 0%),但是这种差异不存在统计学意义(见图1)。另外,不同时间窗(0~3 h vs 3~4.5 h)就诊对静脉溶栓患者的预后良好率的影响无统计学差异(83.9% vs 73.1%, $P = 0.17$)。

2.4 多模式评估方法预测患者不良预后的效能 ROC曲线分析显示,以基线NIHSS评分3.5分、基线ABCD₂评分5.5分作为预测90 d预后的最佳截断值。此外,CTP数值中具有统计学差异的为缺血低灌注区体积、梗死核心体积,二者预测不良预后的敏感性较低,而特异性均较高(见表4)。

2.5 多模式评估方法筛选适于静脉溶栓的轻型卒中患者 结合既往研究中的分层依据^[6,7]及本研究中90 d良好预后的独立预测因子,并根据上述最佳截断值,进行了亚组分析。结果显示,与未溶栓组相比,即使NIHSS ≤ 3 分,静脉溶栓依然是良好预后的独立因子(90.6% vs 75.6%, $OR = 3.144$, 95% CI 1.082~9.137, $P = 0.035$);并且,大动脉粥样硬化型(63.9% vs 52.6%, $OR = 9.448$, 95% CI 1.129~79.035, $P = 0.038$)、基线ABCD₂评分 ≥ 5 分(72.5% vs 62.8%, $OR = 2.664$, 95% CI 1.150~6.168, $P = 0.022$)的患者中,静脉溶栓治疗能获得更高的良好预后率;然而在致残性卒中患者中,静脉溶栓疗效的异质性并无统计学意义($P = 0.279$)(见图2)。

表 1 急性轻型脑卒中患者的基线临床特征

项目	溶栓组(n=108)	未溶栓组(n=119)	P 值
年龄[岁, M(IQR)]	65.5(59~74)	66(59~74)	0.832
女性[n(%)]	30(27.8)	45(37.8)	0.108
既往病史[n(%)]			
高血压病	78(72.2)	85(71.4)	0.894
糖尿病	31(28.7)	28(23.5)	0.375
高脂血症	38(35.2)	65(54.6)	0.003
心房颤动	20(18.5)	9(7.6)	0.014
缺血性心脏病	8(7.4)	10(8.4)	0.782
既往脑卒中	16(14.8)	17(14.3)	0.910
目前吸烟	42(38.9)	37(31.1)	0.218
发病前服药史[n(%)]			
降压药	62(57.4)	69(58.0)	0.930
降糖药	24(22.2)	21(17.6)	0.388
抗血小板药	15(13.9)	12(10.1)	0.376
抗凝药	3(2.8)	2(1.7)	0.671
实验室检查结果(mmol/L)			
空腹血糖[M(IQR)]	5.32(4.77~6.23)	4.99(4.58~5.99)	
总胆固醇($\bar{x} \pm s$)	4.31 ± 0.96	4.35 ± 0.87	
低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$)	2.54 ± 0.81	2.52 ± 0.72	
高密度脂蛋白[M(IQR)]	1.16(1.01~1.27)	1.19(1.04~1.36)	
甘油三酯[M(IQR)]	1.28(0.93~1.78)	1.23(0.94~1.71)	
入院血压[mmHg, ($\bar{x} \pm s$)]			
收缩压	153.81 ± 21.15	149.26 ± 18.87	0.088
舒张压	85.48 ± 13.31	83.83 ± 12.12	0.329
基线 NIHSS 评分[分, M(IQR)]	3(2~4)	3(2~4)	0.090
基线 ABCD ₂ 评分[分, M(IQR)]	5(4~6)	5(5~6)	0.579
基线 ABCD ₂ I 评分[分, M(IQR)]	6(5~7)	6(5~6)	0.182
基线 ASPECTS 评分[分, M(IQR)]	10(9~10)	10(9~10)	0.078
脑卒中亚型[n(%)]			0.252
大动脉粥样硬化型	36(33.3)	38(51.4)	
心源性栓塞型	20(18.5)	12(10.1)	
小血管闭塞型	38(35.2)	48(40.3)	
其他原因/不明病因型	14(13.0)	21(17.6)	

注:1 mmHg=0.133 kPa; ABCD₂ 评分(根据患者年龄、血压、临床特征、症状持续时间及是否有糖尿病病史进行评分,总分7分),表2、3、4同; ABCD₂I 评分(在 ABCD₂ 评分基础上,增加同侧颈动脉狭窄≥50%,总分9分),表2同; ASPECTS 评分,阿尔伯塔卒中项目早期 CT 评分,表2、3、4同; IQR,四分位范围,表2同; NIHSS,美国国立卫生研究院卒中量表,表2、3、4同

临床结局[n(%)]	溶栓组(n=108)	未溶栓组(n=119)	OR(95%CI)	P
发病 90 d mRS 0-1	85(78.7)	78(65.5)	3.302(1.488-7.326)	0.003
发病 90 d mRS 0	48(44.4)	38(31.9)	1.705(0.993-2.929)	0.052
发病 7 d 显著改善	32(29.6)	17(14.3)	2.566(1.287-5.118)	0.007
发病 7 d END	14(13.0)	12(10.1)	1.328(0.585-3.013)	0.496
颅内出血转化	7(6.5)	2(1.7)	4.054(0.824-19.959)	0.131
发病 90 d 脑梗死复发	4(3.7)	7(5.9)	0.615(0.175-2.163)	0.445

CI,可信区间,图2同; END,早期神经功能恶化; OR,比值比,图2同

图 1 不同治疗方法对轻度脑卒中中临床疗效的比较

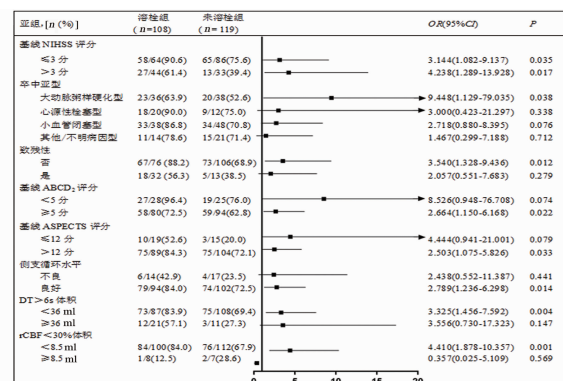


图 2 急性轻型卒中患者获得良好预后的分层分析

3 讨论

虽然轻型卒中静脉溶栓率有上升趋势,但一系列的随机对照研究^[7,14]、系统评价^[15-17]和回顾性研究^[6,18]仍未对轻型卒中的治疗方案达成共识。既往研究指出溶栓后 sICH 发生率约为 1.8% ~ 4.1%^[7,19],这说明轻型卒中静脉溶栓治疗是相对安全的,但并非全无风险。Khatiri^[14]等对国际卒中随机对照研究-III 进行事后分析,严格筛选出 106 例发病时间在 0~3 h 窗内的轻型卒中(NIHSS≤5 分)患者,结果显示接受溶栓治疗的患者半年时能独立生活的比例更高(84% vs 64%, OR = 3.31, 95% CI

1.24 ~ 8.79, P = 0.03),揭示了轻型卒中静脉溶栓的有效性,这与大多数既往研究^[15-18]和我们的结论不谋而合。但也有意见相左者,一项来自中国的回顾性分析,共纳入 134 例 0~4.5 h 窗内接受静脉溶栓的轻型卒中患者,通过 1:2 病例对照匹配筛选对照组,结果显示 rt-PA 治疗可能对 NIHSS≤5 分的患者有潜在的益处,但差异并无统计学意义(76% vs 69.5%, OR = 1.48, 95% CI 0.91 ~ 2.43, P = 0.12)^[6]。这种分歧的出现可能与发病时间窗的不同、轻型卒中定义和结局指标定义的差异以及卒中防治网络良莠不齐相关。

表 2 急性轻型脑卒中患者良好预后的单因素分析

项目	入组患者(n=227)	mRS 0~1(n=163)	mRS 2~6(n=64)	P 值
年龄[岁, M(IQR)]	66.00(59.00~74.00)	66.00(56.00~74.00)	65.00(61.25~74.00)	0.216
女性[n(%)]	75(33.0)	43(57.3)	32(50.0)	0.001
既往病史[n(%)]				
高血压病	163(71.8)	114(69.9)	49(76.6)	0.318
糖尿病	59(26.0)	33(20.2)	26(40.6)	0.002
高脂血症	103(45.4)	70(42.9)	33(51.6)	0.241
心房颤动	29(12.8)	23(14.1)	6(9.4)	0.336
发病前服药史[n(%)]				
降压药	131(57.7)	88(54.0)	43(567.2)	0.070
降糖药	45(19.8)	27(16.6)	18(28.1)	0.049
抗血小板药	27(11.9)	23(14.1)	4(6.3)	0.100
抗凝药	5(2.2)	3(1.8)	2(3.1)	0.928 ^a
静脉溶栓治疗[n(%)]	108(47.6)	85(52.1)	23(35.9)	0.028
基线 NIHSS[分, M(IQR)]	3.00(2.00~4.00)	3.00(2.00~3.00)	4.00(3.00~5.00)	<0.001
基线 ABCD ₂ [分, M(IQR)]	5.00(5.00~6.00)	5.00(4.00~6.00)	6.00(5.00~6.00)	0.001
基线 ABCD ₂ I[分, M(IQR)]	6.00(5.00~7.00)	6.00(5.00~6.00)	6.00(5.00~8.00)	<0.001
基线 ASPECTS[分, M(IQR)]	10.00(9.00~10.00)	10.00(9.00~10.00)	9.50(8.00~10.00)	<0.001
梗死区域分布[n(%)]				0.163 ^b
前循环	136(59.9)	92(56.4)	44(68.8)	
后循环	85(37.4)	67(41.1)	18(28.1)	
前后循环	6(2.6)	4(2.5)	2(3.1)	
责任血管狭窄程度[n(%)]				0.026 ^b
无血管阻塞	146(64.3)	114(69.9)	32(50.0)	
轻中度狭窄	16(7.0)	11(6.7)	5(7.8)	
重度狭窄	32(14.1)	20(12.3)	12(18.8)	
血管闭塞	33(14.5)	18(11.0)	15(23.4)	
脑卒中亚型[n(%)]				0.011
大动脉粥样硬化型	74(32.6)	43(26.4)	31(48.4)	
心源性栓塞型	32(14.1)	27(16.6)	5(7.8)	
小血管闭塞型	86(37.9)	67(41.1)	19(29.7)	
其他/不明病因型	35(15.4)	26(16.0)	9(14.1)	
侧支循环良好[n(%)]	196(86.3)	153(93.9)	43(67.2)	<0.001
存在缺血灌注异常	129(56.8)	89(54.6)	40(62.5)	0.280
DT > 6 s 体积[ml, M(IQR)]	4.00(0~17.00)	3.00(0~14.00)	7.50(0~54.25)	0.020
存在梗死核心[n(%)]	60(26.4)	36(22.1)	24(37.5)	0.018
rCBF < 30% 体积[ml, M(IQR)]	0(0~3.00)	0(0~0)	0(0~4.50)	0.005
梗死核心比例[% , M(IQR)]	0(0~1.54)	0(0~0)	0(0~9.50)	0.012
存在缺血半暗带[n(%)]	60(26.4)	36(22.1)	24(37.5)	0.018
缺血半暗带比例[% , M(IQR)]	100(98.46~100)	100(100~100)	100(90.50~100)	0.012
颅内出血转化[n(%)]	9(4.0)	4(2.5)	5(7.8)	0.138 ^a

注: a 为连续校正的 χ^2 检验; b 为 Fisher's 精确法的 χ^2 检验; 1 mmHg = 0.133 kPa; DT, 延迟时间, 表 4 同; mRS, 改良 Rankin 量表, 表 3 同; rCBF, 相对脑血流量, 表 4 同

表 3 急性轻型卒中患者不同临床结局的多因素分析

临床结局	相关因素	OR 值	95% CI	P 值
发病 90 d mRS 0 ~ 1 ^a	静脉溶栓治疗	3.302	1.488 ~ 7.326	0.003
	男性	2.775	1.297 ~ 5.934	0.009
	基线 ASPECTS 评分, 每 1 分	2.053	1.343 ~ 3.138	0.001
	侧支水平良好	5.211	1.882 ~ 14.429	0.001
	基线 NIHSS 评分, 每 1 分	0.551	0.402 ~ 0.755	<0.001
	空腹血糖, 每 1 mmol/L	0.818	0.703 ~ 0.952	0.010
	高密度脂蛋白, 每 1 mmol/L	0.168	0.039 ~ 0.723	0.017
发病 90 d mRS 0 ^b	侧支水平良好	4.765	1.304 ~ 17.417	0.018
	基线 ASPECTS 评分, 每 1 分	1.62	1.042 ~ 2.519	0.032
	基线 NIHSS 评分, 每 1 分	0.683	0.535 ~ 0.870	0.002
	糖尿病史	0.467	0.219 ~ 0.993	0.048
	高脂血症病史	0.459	0.240 ~ 0.879	0.019
	高密度脂蛋白, 每 1 mmol/L	0.070	0.016 ~ 0.302	<0.001
发病 7 d 显著改善 ^c	静脉溶栓治疗	2.566	1.287 ~ 5.118	0.007
	男性	4.523	1.780 ~ 11.489	0.002
	基线 NIHSS 评分, 每 1 分	0.694	0.527 ~ 0.914	0.009
发病 7 d END ^d	高密度脂蛋白, 每 1 mmol/L	8.367	1.428 ~ 49.026	0.019
	基线 ABCD ₂ 评分, 每 1 分	2.259	1.370 ~ 3.727	0.001
	责任血管狭窄程度	1.377	1.046 ~ 1.813	0.022
发病 90 d 脑梗死再发 ^e	男性	0.178	0.041 ~ 0.763	0.020
	基线 ASPECTS 评分, 每 1 分	0.469	0.276 ~ 0.797	0.005
	前后循环多发梗死 ^f	33.858	3.519 ~ 325.798	0.002

注: a. 将静脉溶栓治疗、性别、糖尿病史、降糖药服用史、空腹血糖、高密度脂蛋白、总胆固醇、脑卒中亚型、基线 NIHSS 评分、ABCD₂ 评分、ABCD₂I 评分、ASPECTS 评分、侧支水平、责任血管狭窄程度、缺血灌注异常体积、梗死核心体积和是否存在梗死核心作为混杂因素, 纳入 Logistic 回归模型; b. 将糖尿病史、空腹血糖、高密度脂蛋白、基线 NIHSS 评分、ASPECTS 评分、侧支水平和梗死核心体积作为混杂因素, 纳入 Logistic 回归模型; c. 将静脉溶栓治疗、性别、基线 NIHSS 评分和侧支水平作为混杂因素, 纳入 Logistic 回归模型; d. 将糖尿病史、降糖药服用史、空腹血糖、高密度脂蛋白、总胆固醇、基线 ABCD₂ 评分、ABCD₂I 评分、ASPECTS 评分、侧支水平、责任血管狭窄程度、缺血灌注异常体积、梗死核心体积和是否存在缺血灌注异常作为混杂因素, 纳入 Logistic 回归模型; e. 将性别、梗死分布、基线 ASPECTS 评分作为混杂因素, 纳入 Logistic 回归模型; f. 以前循环梗死作为参照; CI, 可信区间, 表 4 同; END, 早期神经功能恶化; OR, 比值比

表 4 基线评分及 CTP 数值预测不良预后效能的比较

评分	AUC(95% CI)	P 值	最佳截断值	敏感度	特异度
基线 NIHSS 评分	0.679(0.598 ~ 0.759)	<0.001	3.5	0.578	0.755
基线 ABCD ₂ 评分	0.634(0.555 ~ 0.713)	0.002	5.5	0.531	0.656
基线 ASPECTS 评分 ^a	0.633(0.547 ~ 0.720)	0.002	12.5	0.328	0.920
DT > 6 s 体积	0.596(0.508 ~ 0.683)	0.025	36	0.266	0.908
rCBF < 30% 体积	0.594(0.507 ~ 0.681)	0.028	8.5	0.188	0.982
缺血半暗带比例 ^a	0.583(0.497 ~ 0.669)	0.052	-	-	-

注: a 为较小的检验结果表示更明确的检验结果; AUC, ROC 曲线下面积; CTP, CT 灌注

因此, 全程规范化的临床-影像学多模式评估在轻型卒中诊疗中的应用呼声渐高。既往研究提出大动脉粥样硬化型^[6]、具有致残性^[7]、存在急性期缺血灌注异常^[20]及明确的缺血半暗带^[21]的轻型卒中患者首选静脉溶栓治疗。对此, 我们得出相似结果, 同时我们提出, 缺血灌注体积 < 36 ml、梗死核心体积

< 8.5 ml、侧支循环良好的患者溶栓疗效更佳。目前来自一项多中心随机双盲对照试验“棱镜(Potential of rtPA for Ischemic Strokes with Mild Symptoms, PRISMS)”研究针对非致残性轻型卒中患者的静脉溶栓疗效予以否定态度, 并提出溶栓反而提高该群体出血转化率的观点^[7], 故研究被提前中止; 然而本

研究结果显示非致残患者接受溶栓治疗也能同样获益。既往研究指出依靠NIHSS评分不能够完全代表神经功能缺损严重程度及致残性^[8],尤其是在后循环梗死情况下^[22],会导致该群体丧失及时有效的治疗机会。通常,有下列情况可定义为致残性卒中:(1)完全偏盲(NIHSS-3“视野” ≥ 2 分);(2)严重失语(NIHSS-9“语言” ≥ 2 分);(3)偏侧忽视(NIHSS-11“忽视” ≥ 2 分);(4)肢体瘫痪,无法长时间对抗重力(NIHSS-5/6“上下肢运动” ≥ 2 分);(5)NIHSS > 5 分或任何神经科专科人员判定的潜在性残障^[7]。

除此之外,本研究提出ABCD₂评分 ≥ 5 分患者更适于静脉溶栓治疗。该评分最初用于预测短暂性脑缺血发作的复发风险^[23]、指导临床路径管理^[24,25]。一般认为,ABCD评分系统在预测轻型卒中复发风险中的预测效果不佳,本研究中,ABCD评分系统并未显示对90 d卒中复发的良好预测价值,但也有研究得出不同的结论,Amarenco等在TIAregistry.org前瞻性数据库中筛选出发病7 d内的TIA或小卒中(NIHSS ≤ 3 分)病例,共3847例患者纳入到该项5 y随访研究中,结果提出ABCD₂评分4~5分患者5 y卒中复发风险比为1.82(95% CI 1.14~2.89, $P=0.01$);6~7分为1.78(95% CI 1.03~3.05, $P=0.04$)^[26]。在此基础上,ABCD₃-I(总分13分,增加了7 d内双重发作、同侧颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ 和DWI高信号)显示出更高的预测效能,尤其是临床表现(C)、症状持续时间(D)及血管影像(I)3项权重最高^[27~29]。然而,针对ABCD评分系统筛选适于静脉溶栓高危患者的可行性及有效性,仍需要更多的随机对照试验加以验证。由此可见,临床评分只能作为参考,不能替代临床预测和高风险的病因分析,因此需要临床-影像学多模式评估对患者进行客观、综合的分析。

目前,轻型及快速恢复卒中研究(Mild and Rapidly Improving Stroke Study, MaRISS; NCT02072681)和抗血小板药及rt-PA治疗急性轻型缺血性卒中(Antiplatelet vs rt-PA for Acute Mild Ischemic Stroke, ARAMIS; NCT03661411)是两项正在进行的临床试验项目,其结果值得我们的期待。

本研究最大的局限性在于无法避免回顾性研究所造成的偏倚,但两组数据在基线资料方面大体平衡,具备一定的可比性。第二,由于为单中心数据,样本量偏小,因此本研究结果的应用仍需要更大样本量的多中心随机双盲对照试验的验证。最后,尽管症状性颅内动脉闭塞患者的标准治疗方案为静脉溶栓桥接机械血栓切除术,但本研究中,此类患者血

管内治疗比例低,并未将其纳入自变量中进行分析,尚需进一步的临床试验以探究其有效性和安全性。

4 结论

本研究再次证实了急性轻型缺血性脑卒中患者(NIHSS ≤ 5 分)静脉溶栓治疗的有效性和安全性,并指出ABCD₂评分 ≥ 5 分和大动脉粥样硬化型轻型卒中患者更适于静脉溶栓治疗,进而突出了临床-影像学多模式评估对个体化治疗的指导意义。

[参考文献]

- [1] Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25):2429-2437.
- [2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759-771.
- [3] Reeves M, Khoury J, Alwell K, et al. Distribution of National Institutes of Health stroke scale in the Cincinnati/Northern Kentucky Stroke study [J]. *Stroke*, 2013, 44(11):3211-3213.
- [4] Khatri P, Conaway MR, Johnston KC. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(2):560-562.
- [5] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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*, 2018, 49(3):e46-e110.
- [6] Chen W, Pan Y, Zhao X, et al. Intravenous thrombolysis in Chinese patients with different subtype of mild stroke: Thrombolysis in patients with mild stroke [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2299.
- [7] Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: The PRISMS randomized clinical trial [J]. *Jama*, 2018, 320(2):156-166.
- [8] 闫然,熊云云,李子孝. 轻型卒中患者的溶栓治疗进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(10):1075-1081.
- [9] Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy [J]. *The Lancet*, 2000, 355(9216):1670-1674.
- [10] Menon BK, Smith EE, Modi J, et al. Regional leptomeningeal score on CT angiography predicts clinical and imaging outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(9):1640-1645.
- [11] Alemseged F, Shah DG, Diomedes M, et al. The basilar artery on computed tomography angiography prognostic score for basilar artery occlusion [J]. *Stroke*, 2017, 48(3):631-637.
- [12] Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, et al. Optimal tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke [J]. *Stroke*, 2009, 40(2):469-475.
- [13] Campbell BC, Christensen S, Tress BM, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(8):1168-1172.
- [14] Khatri P, Tayama D, Cohen G, et al. Effect of intravenous recombi-

- nant tissue-type plasminogen activator in patients with mild stroke in the third international stroke trial-3; Post Hoc analysis [J]. Stroke, 2015, 46(8) :2325-2327.
- [15] You S, Saxena A, Wang X, et al. Efficacy and safety of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in mild ischaemic stroke: a meta-analysis [J]. Stroke Vasc Neurol, 2018, 3(1) :22-27.
- [16] Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: A pooled analysis of 9 trials [J]. Stroke, 2016, 47(9) :2373-2379.
- [17] 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]. The Lancet, 2014, 384(9958) :1929-1935.
- [18] Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, et al. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry [J]. Stroke, 2014, 45(3) :765-769.
- [19] Romano JG, Smith EE, Liang L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the get with the Guidelines-Stroke registry [J]. JAMA Neurol, 2015, 72(4) :423-431.
- [20] Ng FC, Coote S, Frost T, et al. CT perfusion predicts tissue injury in TIA and minor stroke [J]. J Neurol, 2017, 264(4) :802-803.
- [21] Ng FC, Coote S, Frost T, et al. Utility of Ccomputed tomographic perfusion in thrombolysis for minor stroke [J]. Stroke, 2016, 47(7) :1914-1916.
- [22] Yoshimura S, Lindley RI, Carcel C, et al. NIHSS cut point for predicting outcome in supra- vs infratentorial acute ischemic stroke [J]. Neurology, 2018, 91(18) :e1695-e1701.
- [23] Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack [J]. The Lancet, 2005, 366(9479) :29-36.
- [24] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2013, 369(1) :11-19.
- [25] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design [J]. Int J Stroke, 2013, 8(6) :479-483.
- [26] Amarenco P, Lavallee PC, Monteiro Tavares L, et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2018, 378(23) :2182-2190.
- [27] Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study [J]. The Lancet Neurology, 2010, 9(11) :1060-1069.
- [28] Song B, Fang H, Zhao L, et al. Validation of the ABCD3-I score to predict stroke risk after transient ischemic attack [J]. Stroke, 2013, 44(5) :1244-1248.
- [29] Knoflach M, Lang W, Seyfang L, et al. Predictive value of ABCD2 and ABCD3-I scores in TIA and minor stroke in the stroke unit setting [J]. Neurology, 2016, 87(9) :861-869.

投稿须知

《中风与神经疾病杂志》于1984年3月创刊,是中华人民共和国教育部主管、吉林大学主办的中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。目前本刊只接受网站在线投稿,不接受邮箱投稿和邮寄纸质投稿。

1. 请认准并登陆《中风与神经疾病杂志》唯一官方网站: www.zfysjbbzz.com。

2. 作者登陆后在线投稿(格式详见论文模板),自留底稿。首次登陆需注册,请填写真实且完整的个人信息,注册成功后可通过用户名和密码登陆,按照投稿系统的指示在线投稿。

3. 作者可在投稿系统中进行稿件状态查询、稿件返修、稿件沟通等操作。

4. 署名作者均应对文章内容负责,并按次序排列。

5. 相关证明材料(单位介绍信或基金证明)可通过在线投稿中上传附件处进行上传。

6. 稿件录用后在正刊发表,赠送样刊2本。

7. 来稿一律文责自负。本刊有权对来稿做文字修改、删节,遇有涉及原意的修改则提请作者考虑,如有异议,请事先声明。

8. 凡有一稿多投、文字复制比过高、超出本刊收稿范围等问题的稿件直接退稿。

《中风与神经疾病杂志》编辑部地址:吉林省长春市东民主大街519号;电话:0431-88782862。

网址: www.zfysjbbzz.com

E-mail: zf_bjb@126.com