

重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识(2012 版)

重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中专家共识

重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 是目前治疗急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 最有效的药物, 时间窗内静脉 rt-PA 溶栓是惟一被证实可以减少 AIS 生存患者残疾率的治疗方法。自 2006 年我国《临床应用重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中专家共识》^[1] 发表以来, AIS 静脉溶栓治疗取得很大的进展, 因此有必要对专家共识进行更新。

一、AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓的循证医学证据

(一) 基于临床和平扫 CT 选择患者的静脉 rt-PA 溶栓

1. 发病 3 h 内: 1995 年国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的美国国立神经病和卒中研究所 (the national institute of neurological disorders and stroke, NINDS) 研究首次显示了符合适应证的 AIS 患者发病 3 h 内静脉 rt-PA 溶栓的有效性和安全性^[2]。2004 年包括 NINDS 及其他 4 项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究 [欧洲急性卒中研究 (the European Cooperative acute stroke study, ECASS- I 和 ECASS- II)、阿替普酶急性非介入溶栓治疗缺血性卒中研究 (Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke, ATLANTIS-A 和 ATLANTIS-B)] 亚组的汇总分析证实发病 3 h 内静脉应用 rt-PA 效益明显超过风险, 与安慰剂相比明显提高良好预后比例, 其 1.5 h 内和 1.5 ~ 3 h 内 OR 值分别为 2.81 (95% CI 1.75 ~ 4.50) 和 1.55 (95% CI 1.12 ~ 2.15)^[3]。此外, 欧洲和中国的溶栓登记研究为临床实际应用静脉 rt-PA 治疗发病 3 h 内 AIS 提供了进一步支持^[4-5]。2012 年最新发表的溶栓 Meta 分析也再次证实发病 3 h 内静脉 rt-PA 溶栓明显增加生存及非残疾比例 (OR 1.53, 95% CI 1.26 ~ 1.86)^[6]。

2. 发病后 3 ~ 4.5 h: 上述 2004 年的汇总分析为发病 3 ~ 4.5 h 内静脉 rt-PA 溶栓依然提供了初步依据 (良好预后 OR 1.40, 95% CI 1.05 ~ 1.85)^[3], 2008 年发表的国际多中心、随机、双盲安慰剂对照的 ECASS-III 研究则为其提供了直接证据: 在 821 例发病 3 ~ 4.5 h 患者中, rt-PA 静脉溶栓增加 3 个月良好预后率 (OR 1.34%, 95% CI 1.02 ~ 1.76)。但

要强调指出, 与上述其他溶栓研究不同, ECASS-III 将严重卒中 [美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) > 25 分], 或影像学显示早期大面积脑梗死证据、既往卒中同时合并糖尿病的患者作为排除标准^[7]。随后发表的中国溶栓登记研究^[5]、国际溶栓登记研究^[8] 和 2010 年的溶栓汇总分析^[9] 为发病后 3 ~ 4.5 h 静脉 rt-PA 溶栓能够获益提供了进一步证据。

3. 发病后 4.5 ~ 6 h: 扩大时间窗至发病后 6 h 的 ECASS- I、II、ATLANTIS-A 和发病后 5 h 的 ATLANTIS-B 研究均以失败而告终^[3]。2010 年的溶栓汇总分析纳入 NINDS、ECASS、ATLANTIS 和平面回波成像评估溶栓研究 (echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial, EPITHET), 显示基于临床和平扫 CT 选择的 AIS 患者, rt-PA 静脉溶栓对于超过 4.5 h 的患者, 其危害超过获益^[9]。AIS 发病 6 h 内静脉 rt-PA 溶栓最大规模的国际多中心、随机对照、开放、盲法评估终点事件的国际卒中研究 (international stroke trial, IST)-3 刚刚揭晓。该研究纳入 3035 例患者, 与对照组相比, 溶栓组 6 个月后无残障存活 (主要终点) 差异无统计学意义, 6 个月生存及良好预后 (次要终点) 明显增高 (OR 1.26, 95% CI 1.04 ~ 1.53); 症状性颅内出血 (symptomatic intracranial haemorrhage, sICH) 显著增加 (7% 比 1%, OR 6.94, 95% CI 4.07 ~ 11.8), 7 d 内病死率明显增高 (11% 比 7%, OR 1.60, 95% CI 1.22 ~ 2.08), 但 7 d 至 6 个月的病死率明显降低, 因此 6 个月时 2 组病死率完全一致 (27%)。进一步亚组分析显示, 发病后 < 3 h 使用 rt-PA 明显获益, 而超过 3 h 者, 获益差异未达统计学意义^[10]。IST-3 发表后的最新 Meta 分析 (包括 12 个静脉溶栓随机对照研究, 较大部分数据来自 IST-3) 结论与 IST-3 研究结果基本一致^[6]。综合上述研究, 发病后 4.5 ~ 6 h 的 AIS 患者能否从静脉 rt-PA 中获益尚需进一步的研究证据。

4. rt-PA 静脉溶栓剂量: 上述溶栓研究中, 除 ECASS- I 使用 1.1 mg/kg 之外, 所有其他随机对照研究、登记研究的绝大部分病例均使用 0.9 mg/kg (总量不超过 90 mg), 其中 10% 静脉推注, 余量持续 1 h 以上静脉泵注。日本溶栓登记研究提示 0.6 mg/kg 治疗 AIS 对日本患者可能安全有效^[11-12], 但缺乏与安慰剂或与标准剂量的对照研究。2011 年一项包括上述两项日本溶栓研究在内的远东地区 rt-PA 静脉溶栓的汇总分析显示, 0.9 mg/kg 的疗效要优于 0.6 mg/kg, 而两组出血风险一致^[13]。

5. rt-PA 静脉溶栓后出血风险: rt-PA 治疗 AIS 会增加出

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.12.022

基金项目: 科技部“十二五”科技支撑计划项目 (2011BAI08B02)

通信作者: 徐安定, 广州, 暨南大学附属第一医院神经内科 510630, Email: andingxu@gmail.com; 王拥军, 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科 100050, Email: yongjunwang1962@gmail.com

血风险,包括颅内和颅外出血。颅内出血又分为无症状性及 sICH^[2-10,14],或根据影像学分为出血性梗死(梗死灶内点状或小片状出血)和脑实质血肿^[15-17]。但导致不良预后(包括导致死亡)的主要是 sICH,尤其是 NIHSS 增加 ≥ 4 分和脑实质血肿-II型(血肿 $>1/3$ 梗死面积伴明显占位效应)者,且这些严重出血转化随时间窗延迟而增高^[2-10,14-18]。出血性梗死,甚至脑实质小血肿并不带来差的临床预后,甚至可提示早期再通和更好预后的可能^[14-18]。虽然静脉 rt-PA 溶栓可增加严重出血风险,但整体不增加病死率,反而可明显降低死亡加残疾的比例^[2-10]。

通过回顾性分析,目前已经建立预测 rt-PA 静脉溶栓后出血风险的有关量表,包括溶栓后出血(HAT)评分^[19]、卒中安全治疗及症状性颅内出血风险(SITS)评分^[20]和 SEDAN 评分^[21],可以考虑使用这些量表预测 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓后的出血风险,但这些量表尚需要前瞻性研究的进一步验证,目前不建议用这些量表作为排除溶栓、或事后评价某个患者是否应该溶栓的工具。

(二)特殊情况下的 AIS 静脉 rt-PA 溶栓

1. 年龄 >80 岁:早期 rt-PA 的随机对照研究中将年龄 >80 岁的患者排除在外,但在临床实践中已经有较多年龄 >80 岁的 AIS 患者在时间窗内(多数为 <3 h)使用静脉 rt-PA 依然获益的报道。2010 年一项包括对多个研究 5817 例患者(其中 1585 例溶栓,21%为 >80 岁)的分析,以及 2011 年一项包括 13 项队列研究资料共 3556 例 rt-PA 溶栓患者(其中 764 例 >80 岁)的汇总分析显示,虽然年龄 >80 岁患者 rt-PA 静脉溶栓后的整体预后差于 <80 岁患者,但优于同龄不溶栓患者,且并不显著增加 sICH 风险^[22-23]。刚揭晓的 IST-3 研究中 53%的患者年龄 >80 岁,其亚组分析^[10]及最新的汇总分析^[6]发现 >80 岁者 6h 内溶栓获益至少不差于 <80 岁亚组,但主要获益来自发病 <3 h 亚组。

2. 合并房颤:房颤是最常见的心源性卒中病因,容易导致严重卒中,其自发出血转换风险较高。但各大溶栓研究均未将房颤作为排除标准,纳入患者中包含约 20% 的房颤患者^[6,8],且后分析均未发现房颤或心源性卒中是 rt-PA 静脉溶栓后颅内出血转换的独立危险因素^[14-22]。虽然 NINDS 研究的一项后分析显示房颤合并基线 NIHSS >17 分是不良预后的预测因素^[24],但有研究表明接受 rt-PA 静脉溶栓患者的预后依然优于对照组^[25-26]。新近 IST-3 研究中其合并房颤者高达 30%,合并房颤患者接受 rt-PA 静脉溶栓后的获益至少不差于合并房颤者^[10]。

3. 发病时接受抗凝或抗血小板治疗:因抗凝本身增加出血风险,溶栓随机对照研究均将发病时使用口服抗凝剂、发病前 48h 内使用肝素且部分凝血活酶时间延长作为明确的排除标准,而使用抗血小板药物并不是排除标准。最近发表的加拿大卒中网和美国跟着指南走两个大样本登记项目的结果显示,对于发病时口服抗凝剂,但国际标准化比值(INR) <1.7 的患者在发病 3h 内实施静脉 rt-PA 溶栓不增加出血转换风险,而且可减少不良预后结局^[27-28]。

4. 轻型卒中、症状快速改善的卒中:美国跟着指南走的大卒中登记资料显示轻型卒中或症状快速改善卒中患者如果不接受 rt-PA 治疗,有近 1/3 的患者将出现远期不良结局^[29],提示应重视对该类患者的评估和关注,以筛查可能从溶栓获益的患者。但既往所有溶栓随机对照研究均将轻型卒中和症状快速改善的卒中(NIHSS 减少 ≥ 4 分)作为排除标准,仅包含少数 NIHSS <5 分的轻型卒中患者。NINDS 研究中以 5 种不同定义的轻型卒中患者均从静脉 rt-PA 治疗中获益^[30],但 NIHSS <5 分者仅 58 例(42 例溶栓,16 例安慰剂),未能显示 rt-PA 治疗的显著获益,且整个研究人群无单纯运动障碍、单纯面瘫、单纯共济失调、构音障碍、单纯感觉性卒中或 NIHSS 为 0 分的患者^[31]。溶栓登记研究显示 NIHSS <5 分的患者在 3~4.5h 时间窗内接受 rt-PA 静脉溶栓后出现包括 sICH 在内的不良预后风险很低^[8]。尚有其他小型临床观察研究提示对 NIHSS 1~5 分、症状快速改善的患者,时间窗内静脉使用 rt-PA 不增加 sICH 风险,且存在一定临床获益^[32]。

5. 严重卒中:NINDS 研究并无明确 NIHSS 的上限排除标准,对其出血分析显示 NIHSS >20 分是 sICH 的危险因素^[14]。其他几个溶栓研究也显示高 NIHSS、基线 CT 显示大面积梗死早期征象(如大脑中动脉高密度影、脑室受压、脑沟变浅等)者溶栓后颅内出血风险增高,但与脑实质血肿风险增加的相关性并不完全确定^[19-21]。ECASS-III 将 NIHSS >25 分和大面积梗死早期影像学征象(累计大脑中动脉 1/3 以上区域)视为严重卒中标准而排除在 rt-PA 静脉溶栓的指征之外^[7]。然而针对 NINDS、ECASS-I、II 和 ATLANTIS 的汇总分析发现即使其基线 NIHSS >20 分,其溶栓依然获益,获益程度并不劣于 <20 分者,且 NIHSS 不是脑实质血肿-II型出血转换的独立危险因素^[3]。

6. 多模式影像学技术指导下的 3~9h 溶栓:对发病 3~9h 应用多模式 CT 或多模式 MRI 指导下的静脉 rt-PA 溶栓研究未获得一致性的结果^[33-35],有关研究尚在进行之中^[36]。

7. 急性基底动脉闭塞的 rt-PA 静脉溶栓:其自然病程预后极差,尚缺乏随机对照研究证据。国际多中心前瞻性登记研究及一项汇总分析显示对其进行早期溶栓能获得令人信服的效益/风险比,且静脉 rt-PA 溶栓效果可能并不差于动脉溶栓,其溶栓时间窗可以适当延长,但总体仍然越早越好, >24 h 或已经出现影像学梗死证据者则应慎重^[37-38]。

二、规范 rt-PA 静脉溶栓,提高获益人群溶栓率和溶栓治疗效果

1. 血压及血糖管理:高血压和高血糖是 rt-PA 溶栓后不良预后和 sICH 的危险因素^[2-3,10,14]。溶栓时收缩压 >185 mm Hg(1mm Hg=0.133kPa)或者舒张压 >110 mm Hg 被视为溶栓研究的排除标准,所以在溶栓前和溶栓后 24h 内应控制血压小于上述水平。但过于积极的降压可能减少缺血半暗区的整体灌注,减少良好预后的机会。同时应按照现行指南对高血糖进行控制。

2. 溶栓后抗血小板治疗:所有溶栓研究均规定在溶栓后 24 h 内禁止使用抗血小板和抗凝治疗,以免增加严重出血并发症发生^[2-10]。为防止早期复发,溶栓 24 h 后,若无症状加重,不必常规 CT 检查而启动抗血小板治疗。

3. 规范静脉 rt-PA 溶栓:rt-PA 上市后的开放性临床试验强烈提示病死率与不规范使用相关。根据溶栓登记研究,不同医院接受 rt-PA 治疗的患者数量与该院住院患者病死率之间呈负相关。rt-PA 静脉溶栓应在有条件的医院、经规范培训的专科医师按照指南进行,从而可以获得与溶栓随机对照研究一致的结果^[4-5]。

4. 减少院前和院内延误,提高溶栓率:我国“十一五”期间的研究显示 AIS 患者只有 16% 在发病 3 h 内被送到医院,1.3% 接受静脉 rt-PA 溶栓;而在 3 h 内越早送到医院者更有机会接受 rt-PA 溶栓治疗;在卒中治疗的关键绩效指标中,溶栓治疗的中美差距最大:美国发病 2 h 内到院 rt-PA 溶栓率为 70%,我国仅 9%;我国患者达到急诊至使用 rt-PA 的时间(door to needle time, DNT)明显延长(115 min),从影像检查到溶栓治疗的时间长达 86 min;DNT < 60 min 仅占 7%,而美国同期则已经达到 27%^[39-40]。美国跟着指南走项目纳入 25 504 例 rt-PA 溶栓患者,与 DNT ≥ 60 min 患者相比,DNT ≤ 60 min 患者院内病死率和 sICH 显著降低^[39]。

三、专家共识的建议

1. 疑似 AIS 患者发病 4.5 h 内,对适应证患者推荐基于临床和平扫 CT 选择患者的静脉 rt-PA 溶栓治疗,越早溶栓,获益越大、风险越小(I 级推荐, A 级证据)(附录)。

2. 年龄 > 80 岁,具有溶栓适应证的 AIS 患者,静脉 rt-PA 溶栓依然获益(II 级推荐, B 级证据)。

3. 符合适应证的合并房颤患者或心源性卒中推荐静脉 rt-PA 溶栓(II 级推荐, B 级证据);发病时口服抗凝剂,且 INR < 1.7 符合适应证的患者,推荐静脉 rt-PA 溶栓(III 级推荐, C 级证据);轻型卒中的患者也可能从静脉 rt-PA 溶栓中获益(II 级推荐, B 级证据);症状快速改善的 AIS 可考虑探索性静脉 rt-PA 溶栓(III 级推荐, C 级证据);严重卒中(NIHSS > 25 分,或影像学显示早期大面积脑梗死证据)溶栓需谨慎(III 级推荐, C 级证据);急性基底动脉闭塞溶栓时间窗可以适当延长,且可不受 NIHSS 评分限制,除考虑动脉溶栓外可直接考虑静脉 rt-PA 溶栓(IV 级推荐, D 级证据)。

4. 基于多模式影像学技术扩大时间窗(4.5 ~ 9 h)的 rt-PA 静脉溶栓尚需进一步研究证据,推荐在有条件的单位开展探索性研究(IV 级推荐, D 级证据)。

5. 静脉 rt-PA 溶栓的推荐剂量为 0.9 mg/kg,最大剂量为 90 mg,其中总量的 10% 1 min 内静脉推注,剩余的 90% 以输液泵静点,持续 1 h 以上滴完(I 级推荐, A 级证据)。

6. 溶栓患者应控制高血压和高血糖。溶栓前后血压应控制在 185/110 mm Hg 以下(II 级推荐, B 级证据);血糖控制目标应遵循急性缺血性卒中中国指南(2010 版)(IV 级推荐, D 级证据)。

7. rt-PA 静脉溶栓后的颅内出血转换的干预:溶栓后

24 h 内症状加重,应首先通过影像学确定有无 sICH(I 级推荐, A 级证据)。影像学发现的无症状性或出血性梗死,无需特殊干预,应遵循指南在溶栓后 24 h 常规启动并维持抗血小板治疗(I 级推荐, A 级证据);对于 sICH,或脑实质血肿形成,应暂缓使用或停用抗血小板治疗,并积极控制血压,必要时手术清除血肿(IV 级推荐, D 级证据)。对于溶栓后非出血原因导致的症状恶化,或好转后再加重,应通过临床、实验室及神经影像学检查尽可能明确其原因,采取针对性的干预(IV 级推荐, D 级证据)。

8. rt-PA 静脉溶栓应在有条件的医院、经规范培训的专科医师按照指南进行(II 级推荐, B 级证据)。

9. 建议加强公众健康教育,整合院前急救体系,鼓励患者或市民使用“120”急救系统,鼓励患者及急救人员使用简易卒中筛查量表,减少院前延误;医疗中心应建立院内卒中规范急诊管理体系,对于时间窗内到达医院的患者,启动基于临床和平扫 CT 选择病人的静脉 rt-PA 溶栓,避免其他盲目检查,尽量缩短获得基本检验和 CT 结果的时间,最终尽可能使 DNT < 60 min(III 级推荐, C 级证据)。

附录 本共识采用中国脑血管病指南 2010 版的推荐及证据级别

1. 推荐强度(分 4 级, I 级最强, IV 级最弱)

I 级:基于 A 级证据或专家高度一致的共识

II 级:基于 B 级证据和专家共识

III 级:基于 C 级证据和专家共识

IV 级:基于 D 级证据和专家共识。

2. 治疗措施的证据等级(分 4 级, A 级最高, D 级最低)

A 级:多个 RCT 的 Meta 分析或系统评价;多个 RCT 或 1 个样本量足够的 RCT(高质量)

B 级:至少 1 个较高质量的 RCT

C 级:未随机分组但设计良好的对照试验,或设计良好的队列研究或病例对照研究

D 级:无同期对照的系列病例分析或专家意见。

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈康宁(第三军医大学西南医院);程焱(天津医科大学总医院);丁美萍(浙江大学医学院附属第二医院);高连波(中国医科大学附属第四医院);董强(复旦大学附属华山医院);柯开富(南通大学附属医院);李焰生(上海交通大学仁济医院);刘丽萍(首都医科大学附属北京天坛医院);罗本燕(浙江医科大学第一医院);戚晓昆(海军总医院);帅杰(第三军医大学新桥医院);徐安定(暨南大学附属第一医院);许予明(郑州大学第一附属医院);徐运(南京鼓楼医院);David Wang(美国伊利诺伊州立大学卒中中心);王丽娟(广东省人民医院);王柠(福建医科大学第一医院);王少石(上海市第一人民医院分院);汪昕(复旦大学附属中山医院);王伊龙(首都医科大学附属北京天坛医院);王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院);曾进胜(中山大学附属第一医院);赵钢(第四军医大学西京医院);赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院);周盛年(山东大学齐鲁医院)

资料整理:黄立安(暨南大学附属第一医院)

参 考 文 献

- [1] 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中共识专家组. 临床应用重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中

- 专家共识. 中华内科杂志, 2006, 45: 613-614.
- [2] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581-1587.
- [3] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 2004, 363: 768-774.
- [4] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*, 2007, 369: 275-282.
- [5] Liao XL, Wang YL, Wang CJ, et al. Thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen Activator 3 to 4.5 h after acute ischemic stroke in China. *Stroke*, 2012, 43: A62.
- [6] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, 379: 2364-2372.
- [7] Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1317-1329.
- [8] Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 866-874.
- [9] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHEM trials. *Lancet*, 2010, 375: 1695-1703.
- [10] IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 379: 2352-2363.
- [11] 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). *Stroke*, 2006, 37: 1810-1815.
- [12] 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). *Stroke*, 2010, 41: 1984-1989.
- [13] Dharmasaroja PA, Pattaraarchachai J. Low vs standard dose of recombinant tissue plasminogen activator in treating East Asian patients with acute ischemic stroke. *Neurol India*, 2011, 59: 180-184.
- [14] Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*, 1997, 28: 2109-2118.
- [15] Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*, 1997, 28: 957-960.
- [16] Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*, 1999, 30: 2280-2284.
- [17] Larrue V, von Kummer RR, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*, 2001, 32: 438-441.
- [18] Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*, 2001, 32: 1079-1084.
- [19] Lou M, Safdar A, Mehdiratna M, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*, 2008, 71: 1417-1423.
- [20] Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*, 2012, 43: 1524-1531.
- [21] Lyden PD. Stroke: Haemorrhage risk after thrombolysis--the SEDAN score. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8: 246-247.
- [22] Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, et al. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*, 2010, 41: 2840-2848.
- [23] Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 712-727.
- [24] Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*, 2000, 55: 952-959.
- [25] Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. *Stroke*, 2001, 32: 2821-2827.
- [26] Hsia AW, Sachdev HS, Tomlinson J, et al. Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke: does stroke subtype really matter?. *Neurology*, 2003, 61: 71-75.
- [27] Vergouwen MD, Casaubon LK, Swartz RH, et al. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2011, 42: 1041-1045.
- [28] Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*, 2012, 307: 2600-2608.
- [29] Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke*, 2011, 42: 3110-3115.
- [30] National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med*, 2005, 46: 243-252.
- [31] Khatri P, Kleindorfer DO, Yeatts SD, et al. Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator trials. Strokes with minor symptoms: an exploratory analysis of the National Institute of Neurological. *Stroke*, 2010, 41: 2581-2586.
- [32] De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, et al. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*, 2007, 38: 2612-2618.
- [33] Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*, 2005, 36: 66-73.
- [34] Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*, 2006, 37: 1227-1231.
- [35] Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a

prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2009,8:141-150.

[36] Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*, 2012,7:74-80.

[37] Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol*, 2009,8:724-730.

[38] Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke*, 2006,37:922-928.

[39] Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*, 2011, 123: 750-758.

[40] Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR). *Stroke*, 2011,42:1658-1664.

(收稿日期:2012-10-01)
(本文编辑:丁云秋)

· 医海拾贝 ·

近日一项Ⅲ期随机对照研究调查了口服 BG-12(富马酸二甲酯)240 mg 2~3 次/d 治疗复发缓解型多发性硬化症的疗效和安全性,同时与醋酸格拉替雷和安慰剂对照。结果发现,在复发缓解型多发性硬化症患者中,BG-12 和醋酸格拉替雷能显著降低该病复发率,改善神经影像学效果(*N Engl J Med*, 2012,367: 1087-1097)。

近日一项研究将 6026 例危重症患者随机分配接受强化或常规血糖控制,来探究中重度低血糖与死亡之间的关系。结果发现,强化血糖控制会引起危重症患者中度和重度低血糖,这两者都可增加死亡风险,并且表现出剂量-反应关系(*N Engl J Med*, 2012, 367: 1108-1118)。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)加重往往导致肺功能急速衰竭进而死亡,对于这种患者的及时鉴别具有重要的临床意义。近日一项多中心观察性试验纳入目前和既往有吸烟史的 COPD 患者,来明确肺动脉扩张与 COPD 病情严重恶化至需住院治疗事件之间的关联。结果显示,CT 检测出的肺动脉扩张与 COPD 严重恶化相关(*N Engl J Med*, 2012, 367: 913-921)。

近日一项前瞻性队列研究对哥本哈

根 9712 名年龄在 20~100 岁未患类风湿关节炎的受试者进行了随访研究,来检测类风湿因子浓度升高与类风湿关节炎长期形成是否相关。结果发现,类风湿因子升高人群患类风湿关节炎的长期风险高达 26 倍,10 年绝对风险高达 32% (*BMJ*, 2012,345:e5244)。

近日一项队列研究对 3 089 194 例基线未有终末期肾病(ESRD)和肾盂肾炎史的成年患者进行随访研究,来调查肾结石是否会增加 ESRD 或其他不良肾病的风险。结果发现,随访期间即使发生 1 次肾结石也可显著增加包括 ESRD 在内的肾脏病发生的可能性,然而从严格意义上来讲,这种风险较小(*BMJ*, 2012,345:e5287)。

近日一项基于人群的队列研究对 1810 名 75 岁及以上的老年人随访 18 年,来确定高龄老年人寿命相关因素,主要测量指标是死亡中位年龄。结果显示,即使 75 岁以后,生活方式与寿命的长短仍然有关。健康的生活习惯可以增加女性 5 年、男性 6 年寿命,这种关系强度虽然在衰减,但是对超高龄(≥85 岁)和患有慢性疾病的人仍然存在(*BMJ*, 2012,345:e5568)。

近日一项回顾性队列研究对 126 092 例新诊断为 2 型糖尿病的成年患者进行研究,进而探讨这类患者收缩

压和舒张压对全因死亡率的影响,主要测量指标是全因死亡率。结果发现,在新诊断为糖尿病的患者中,无论其是否患有心血管疾病,血压低于 130/80 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)与全因死亡率风险下降无关。低血压,尤其是低于 110/75 mm Hg,增加不良后果的风险(*BMJ*, 2012,345:e5567)。

近日一项队列研究对 1759 名受试者的血压、血管硬化度和血压搏动[颈股动脉脉搏波速度(CFPWV)、正向波振幅(FWA)和增强指数]三项指标之间的关系进行了分析,探讨中央血流动力学、血管硬化、微血管功能和血压进展之间的时间关系。结果发现,较高动脉硬化度、FWA、增强指数与高血压高发风险相关,然而,初始血压与进行性动脉硬化风险无独立相关关系(*JAMA*, 2012, 308:875-881)。

近日丹麦一项研究对 58 851 例 2002—2009 年间参与注册的罹患或未罹患糖尿病的心肌梗死患者进行随访调查,来评估糖尿病患者心肌梗死后氯吡格雷疗法的临床有效性。结果显示,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者使用传统的氯吡格雷治疗心肌梗死可更大程度地降低全因死亡和心血管病死亡的风险(*JAMA*, 2012,308:882-889)。

(中国医科大学医学信息学系
黄亚明 潘现伟 编译)