

· 药物与临床 ·

发病前抗血小板治疗对觉醒型脑卒中患者静脉溶栓治疗有效性及安全性的影响

扫描二维码
查看更多李梦馨¹, 王刚², 张晓俊³, 王彬³, 王炎强³, 耿建红³, 庞萌³

【摘要】 目的 探讨发病前抗血小板治疗 (APT) 对觉醒型脑卒中 (WUS) 患者静脉溶栓治疗有效性及安全性的影响。方法 选取2016—2022年潍坊医学院附属医院神经内科收治的WUS患者107例, 根据既往是否长期 (1个月以上) 规律口服抗血小板药物将患者分为APT组32例和非APT组75例。入院后两组患者采用注射用阿替普酶进行静脉溶栓治疗, 溶栓前、溶栓后24 h、出院时采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评价两组患者神经功能状况, 治疗后90 d评价两组患者临床疗效, 治疗后90 d采用改良Rankin量表评价两组患者预后, 观察并记录两组患者住院期间不良事件发生情况。结果 溶栓后24 h、出院时APT组患者NIHSS评分均低于非APT组 ($P < 0.05$)。治疗后90 d, APT组临床疗效优于非APT组, APT组预后良好率高于非APT组 ($P < 0.05$)。两组症状性颅内出血 (sICH) 发生率、颅内出血 (ICH) 发生率、总不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 发病前APT可改善WUS患者静脉溶栓治疗后神经功能, 提高临床疗效, 改善预后, 且未增加不良事件发生风险。

【关键词】 卒中; 觉醒型脑卒中; 血小板聚集抑制剂; 静脉溶栓; 治疗结果

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.256

Efficacy and Safety of Premorbid Use of Anti-Platelet Therapy on Intravenous Thrombolysis Therapy in Patients with Wake-Up Stroke LI Mengxin¹, WANG Gang², ZHANG Xiaojun³, WANG Bin³, WANG Yanqiang³, GENG Jianhong³, PANG Meng³

1. Weifang Medical University, School of Clinical Medicine, Weifang 261031, China

2. Emergency Department, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031, China

3. Neurology Second Ward, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031, China

Correspondence author: PANG Meng, E-mail: pangmeng6666@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of premorbid use of anti-platelet therapy (APT) on intravenous thrombolysis therapy in patients with wake-up stroke (WUS). **Methods** A total of 107 patients with WUS admitted to the Department of Neurology of Affiliated Hospital of Weifang Medical University from 2016 to 2022 were selected. The patients were divided into APT group ($n=32$) and non-APT group ($n=75$) according to whether taking anti-platelet drugs orally for a long time (more than one month) in the past. Patients in the two groups were treated with intravenous thrombolytic with alteplase injection after admission. The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate the neurological function of patients before thrombolysis, 24 h after thrombolysis and at discharge, the clinical efficacy of the patients was evaluated 90 days after treatment, and the improved Rankin Scale was used to evaluate the prognosis of patients 90 days after treatment. The occurrence of adverse events during hospitalization were observed and recorded. **Results** At 24 h after thrombolysis and at discharge, the NIHSS score in the APT group was lower than that in the non-APT group ($P < 0.05$). Ninety days after treatment, the clinical efficacy in the APT group was better than that in the non-APT group, and the good prognosis rate in the APT group was higher than that in the non-APT group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), intracranial hemorrhage (ICH), and total adverse event between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Premorbid use of APT can improve neurological function, clinical efficacy, and prognosis in patients with WUS treated by intravenous thrombolysis therapy, without increasing the incidence of adverse events.

【Key words】 Stroke; Wake-up stroke; Platelet aggregation inhibitors; Intravenous thrombolysis; Treatment outcome

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202103070864)

作者单位: 1.261031山东省潍坊市, 潍坊医学院临床医学院 2.261031山东省潍坊市, 潍坊医学院附属医院急诊科 3.261031山东省潍坊市, 潍坊医学院附属医院神经内科二病区

通信作者: 庞萌, E-mail: pangmeng6666@163.com

脑卒中已成为我国成年人致死和残疾的首要原因,其中缺血性脑卒中占71%,目前指南推荐的急性缺血性脑卒中的有效治疗手段为阿替普酶静脉溶栓,但因治疗时间窗限制(发病4.5 h内),获益患者比例远低于预期^[1]。觉醒型脑卒中(wake-up stroke, WUS)指入睡时无新发脑卒中症状,醒后出现神经功能缺损症状的一类急性缺血性脑卒中,约占缺血性脑卒中的30%^[2]。因此类患者发病时间难以确定,临床上通常不进行静脉溶栓治疗,导致其致死率、致残率明显升高^[3-4]。发病前抗血小板治疗(anti-platelet therapy, APT)并不是急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的禁忌证,但其有效性和安全性仍存在争议^[5]。既往此类研究多针对发病时间明确的患者^[6-7],以WUS患者为研究对象的研究较少。本研究旨在探讨发病前APT对WUS患者静脉溶栓治疗有效性及安全性的影响,以期WUS的临床诊治及预后评估提供参考。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[1]中WUS的诊断标准;(2)年龄≥18岁;(3)入睡至出现症状时间>4.5 h;(4)颅脑MRI检查显示,弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)序列呈高信号, T2加权像/液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列无显影;(5)颅脑CT检查未见出血征象及陈旧性梗死灶;(6)患者及其家属签署知情同意书。排除标准:(1)存在颅内血管畸形、静脉窦血栓等其他神经系统疾病者;(2)既往有颅内出血者;(3)合并严重心、肝、肾、肺功能障碍及恶性肿瘤、代谢性疾病或精神疾病者;(4)既往3个月内有严重外伤、重大手术或其他部

位出血者;(5)入组前48 h内应用肝素、华法林或其他新型抗凝剂者;(6)存在凝血酶异常或血小板减少等血液系统疾病者;(7)合并其他增加出血风险的疾病者;(8)收缩压≥180 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 或舒张压≥100 mm Hg者;(9)资料不全者。

1.2 研究对象 选取2016—2022年潍坊医学院附属医院神经内科收治的WUS患者107例,根据既往是否长期(1个月以上)规律口服抗血小板药物将患者分为APT组32例(29.9%)和非APT组75例(70.1%)。两组年龄、性别、合并冠心病者占比、合并高血脂症者占比、合并心房颤动者占比、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、收缩压、舒张压、尿酸、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、D-二聚体、血小板计数(platelets, PLT)、TOAST分型、入院至溶栓治疗时间(door-to-needle time, DNT)、溶栓后采用双抗治疗者占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组合并高血压者占比、合并糖尿病者占比、有脑梗死史者占比、血糖、脑室旁高信号(periventricular white matter, PVWM)评分、深部白质信号(deep white matter, DWM)评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。本研究获得潍坊医学院附属医院医学伦理委员会批准(wyfy-2023-ky-142)。

1.3 治疗方法 APT组中,26例患者发病前采用阿司匹林(100 mg/次、1次/d)治疗,1例患者发病前采用氯吡格雷

表1 两组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	高血压 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	冠心病 [n (%)]	高血脂症 [n (%)]	心房颤动 [n (%)]	脑梗死史 [n (%)]	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	收缩压 [M (P_{25} , P_{75}), mm Hg]
非APT组	75	64.5 ± 12.6	47/28	38 (50.7)	13 (17.3)	6 (8.0)	36 (48.0)	4 (5.3)	10 (13.3)	29 (38.7)	25 (33.3)	154 (140, 170)
APT组	32	68.8 ± 9.0	21/11	25 (78.1)	12 (37.5)	7 (21.9)	16 (50.0)	3 (9.4)	17 (53.1)	10 (31.3)	9 (28.1)	156 (140, 172)
检验统计量值		1.766 ^a	0.085 ^b	6.985 ^b	5.095 ^b	2.850 ^b	0.036 ^b	0.121 ^b	18.825 ^b	0.533 ^b	0.281 ^b	-0.255 ^c
<i>P</i> 值		0.080	0.771	0.008	0.024	0.091	0.850	0.728	<0.001	0.465	0.596	0.798
组别	舒张压 [M (P_{25} , P_{75}), mm Hg]	血糖 [M (P_{25} , P_{75}), mmol/L]	尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	Hcy [M (P_{25} , P_{75}), μ mol/L]	PT [M (P_{25} , P_{75}), s]	INR [M (P_{25} , P_{75})]	APTT [M (P_{25} , P_{75}), s]	FIB [M (P_{25} , P_{75}), g/L]	TT [M (P_{25} , P_{75}), s]			
非APT组	90 (78, 101)	6.6 (5.5, 8.3)	303 ± 91	11 (9, 15)	12 (11, 13)	0.96 (0.90, 1.01)	28 (25, 32)	2.74 (2.33, 3.12)	18 (16, 19)			
APT组	88 (78, 95)	7.6 (6.2, 11.5)	287 ± 89	11 (10, 16)	12 (11, 13)	0.96 (0.90, 1.09)	30 (26, 32)	2.65 (2.46, 3.00)	17 (16, 19)			
检验统计量值	-0.899 ^c	-1.967 ^c	-0.886 ^c	-0.391 ^c	-0.922 ^c	-0.663 ^c	-1.065 ^c	-0.160 ^c	-0.429 ^c			
<i>P</i> 值	0.369	0.049	0.378	0.696	0.356	0.508	0.287	0.873	0.668			
组别	D-二聚体 [M (P_{25} , P_{75}), mg/L]	PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	PVWM评分 [M (P_{25} , P_{75}), 分]	DWM评分 [M (P_{25} , P_{75}), 分]	TOAST分型 [n (%)]				DNT [M (P_{25} , P_{75}), min]	溶栓后采用双抗治疗 [n (%)]		
非APT组	0.35 (0.23, 0.67)	220 ± 58	1 (1, 2)	1 (0, 2)	29 (38.7)	34 (45.3)	2 (2.7)	10 (13.3)	42 (30, 67)	36 (48.0)		
APT组	0.40 (0.22, 0.59)	206 ± 54	2 (1, 3)	2 (1, 3)	9 (28.1)	17 (53.1)	1 (3.1)	5 (15.6)	60 (37, 85)	18 (56.3)		
检验统计量值	-0.248 ^c	-1.206 ^c	-2.380 ^c	-2.451 ^c		1.393 ^b			-1.487 ^c	0.611 ^b		
<i>P</i> 值	0.804	0.230	0.017	0.014		0.737			0.137	0.435		

注: APT=抗血小板治疗, Hcy=同型半胱氨酸, PT=凝血酶原时间, INR=国际标准化比值, APTT=活化部分凝血活酶时间, FIB=纤维蛋白原, TT=凝血酶时间, PLT=血小板计数, PVWM=脑室旁高信号, DWM=深部白质信号, LAA=大动脉粥样硬化型, SAO=小动脉闭塞型, CE=心源性梗死型, ODC=其他明确原因型, UND=不明原因型, DNT=入院至溶栓治疗时间; ^a表示 t 值, ^b表示 χ^2 值, ^c表示 u 值

(75 mg/次、1次/d)治疗, 5例患者发病前采用阿司匹林(100 mg/次、1次/d)联合氯吡格雷(75 mg/次、1次/d)治疗。入院后两组患者采用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)——注射用阿替普酶〔生产厂家: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, 规格: 50 mg(国药准字SJ20160055), 规格: 20 mg(国药准字SJ20160054)〕进行静脉溶栓治疗, 总剂量为0.9 mg/kg(最大剂量90 mg), 总剂量的10%在1 min内静脉推注, 剩余90%在1 h内持续静脉泵注, 溶栓治疗结束24 h后完善颅脑磁共振血管造影+磁敏感加权成像、颅脑CT、经颅多普勒超声、颈部血管彩超、心脏彩超、右心声学造影, 以明确有无出血以及病因分型。如影像学检查提示无颅内出血且无其他部位出血, 则继续进行APT。54例患者采用阿司匹林(100 mg/次、1次/d)联合氯吡格雷(75 mg/次、1次/d)进行治疗。41例患者采用阿司匹林(100 mg/次、1次/d)或氯吡格雷(75 mg/次、1次/d)进行治疗; 12例患者因各类不良反应未继续APT。所有患者接受常规调脂稳定斑块(负荷剂量他汀类药物)、促进代谢、营养神经等治疗。

1.4 观察指标 (1)记录两组患者临床资料, 包括年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、心房颤动发生情况, 脑梗死史、吸烟史、饮酒史, 收缩压、舒张压、血糖、尿酸、Hey、PT、INR、APTT、FIB、TT、D-二聚体、PLT、PVWM评分、DWM评分、TOAST分型、DNT、溶栓后采用双抗治疗情况。(2)溶栓前、溶栓后24 h、出院时采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评价患者神经功能状况, 包括意识、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视共11个项目, 评分范围0~42分, 评分越高表示神经功能受损程度越重^[8]。(3)治疗后90 d评价患者临床疗效。基本痊愈: NIHSS评分较溶栓前减少90%~100%; 显著改善: 45%≤NIHSS评分较溶栓前减少<90%; 改善: 18%≤NIHSS评分较溶栓前减少<45%; 无改变: NIHSS评分较溶栓前减少<18%; 恶化: NIHSS评分较溶栓前增加>18%^[5]。(4)治疗后90 d采用改良Rankin量表评价患者预后, 其中0~2分为预后良好、3~6分为预后不良^[9]。(5)观察并记录住院期间各类不良事件发生情况, 包括症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)、颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)、其他部位出血(如皮肤瘀斑、牙龈出血、消化道出血等)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表

示, 两组间比较采用秩和检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS评分 溶栓前两组NIHSS评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。溶栓后24 h、出院时APT组NIHSS评分低于非APT组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表2。

表2 两组不同时间NIHSS评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]

Table 2 Comparison of NIHSS scores between the two groups at different time

组别	例数	溶栓前	溶栓后24 h	出院时
非APT组	75	5 (3, 9)	4 (2, 8)	2 (1, 5)
APT组	32	4 (2, 6)	2 (1, 3)	1 (0, 2)
u 值		-0.575	-2.056	-2.947
P 值		0.565	0.040	0.003

2.2 临床疗效及预后 治疗后90 d, APT组临床疗效优于非APT组, 差异有统计学意义($u=3.139, P=0.002$); APT组预后良好率高于非APT组, 差异有统计学意义($\chi^2=5.493, P=0.019$), 见表3。

2.3 不良事件 APT组患者住院期间发生牙龈出血5例、sICH 3例、ICH 3例、消化道出血1例, 总不良事件发生率为25.0%(8/32); 非APT组患者住院期间发生牙龈出血10例、ICH 4例、sICH 3例、口唇水肿1例、消化道出血1例, 总不良事件发生率为16.0%(12/75)。两组sICH、ICH、总不良事件发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.419, P=0.517$; $\chi^2=0.121, P=0.728$; $\chi^2=1.195, P=0.274$)。

3 讨论

目前, 急性缺血性脑卒中仍然是世界范围内致死、致残的重要原因之一, 而开通闭塞血管并尽快恢复缺血半暗带区域内神经元的功能是治疗的关键, 静脉溶栓是目前闭塞血管再通治疗的首选策略^[1]。WUS患者因不能确定发病时间而无法判断其是否处于静脉溶栓时间窗内(发病4.5 h内), 导致大部分患者未接受静脉溶栓治疗, 进而导致其出现严重的神经功能缺损和不良预后^[3]。2018年WAKE-UP研究显示, 发病时间未知的脑卒中患者基于颅脑MRI检查判断是否进行静脉溶栓治疗, 其预后良好, 证实基于颅脑MRI检查判断是否进行静脉溶栓治疗安全有效^[10]。《2018 AHA/ASA急性缺血性卒中患者早期管理指南》指出, 对于WUS或不明发病时间且存在DWI-FLAIR不匹配的急性缺血性脑卒中患者, 建议进行静脉溶栓治疗^[11]。

调查研究显示, 约31.0%和3.1%的急性缺血性脑卒中患

表3 两组临床疗效及预后 [$n(\%)$]

Table 3 Clinical efficacy and prognosis between the two groups

组别	例数	临床疗效					预后	
		基本痊愈	显著改善	改善	无变化	进展	预后良好	预后不良
非APT组	75	18 (24.0)	20 (26.7)	11 (14.7)	15 (20.0)	11 (14.7)	46 (61.3)	29 (38.7)
APT组	32	14 (43.8)	15 (46.9)	0	0	3 (9.4)	27 (84.4)	5 (15.6)

者有单联抗血小板或双联抗血小板治疗史^[11]。一般认为,接受APT的患者采用静脉溶栓治疗,其发生脑出血的风险增加^[12-13]。韩国的一项登记试验共纳入10 433例急性和亚急性缺血性脑卒中患者,结果显示,接受APT的患者发生出血转化的概率更高^[14]。对于静脉溶栓时间窗内的急性缺血性脑卒中患者,发病前APT并不是静脉溶栓治疗的禁忌证,但对于WUS患者,发病前APT的获益及风险,特别是sICH的发生风险,尚未得到广泛关注。

为了明确发病前接受APT的WUS患者静脉溶栓治疗的有效性 & 安全性,本研究纳入107例WUS患者,其中近30%的患者长期规律口服抗血小板药物,与既往研究结论^[7]一致。本研究结果显示,APT组合并高血压者占比、合并糖尿病者占比、有脑梗死史者占比、血糖、PVWM评分、DWM评分高于非APT组。提示发病前接受APT的患者合并高血压、糖尿病的比例较高,血糖控制不佳,PVWM、DWM等影像学表现更为明显。

本研究结果显示,治疗后90 d,APT组临床疗效优于非APT组,预后良好率高于非APT组。既往研究显示,调整年龄和基线NIHSS评分后,与发病前未接受APT的急性缺血性脑卒中患者比较,发病前接受APT的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的预后较差,sICH发生率较高^[15-16],这可能与发病前接受APT的急性缺血性脑卒中患者血管危险因素多有关^[17]。一项基于随机对照试验的荟萃分析结果显示,调整年龄和病情严重程度后,发病前是否接受APT与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后神经功能无关^[18]。这些矛盾的发现可能是由于研究对象的临床特征和/或针对不同的基线因子进行调整所致。目前,除《欧洲卒中组织(ESO)指南:急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗》^[19]将发病前APT称为低安全性的“warning sign”外,最新指南并未将发病前APT作为静脉溶栓治疗的禁忌证。

目前,关于静脉溶栓治疗后发生出血转化的机制尚不明确。既往研究显示,血管再通是sICH发生发展的必需条件^[20]。因此,静脉溶栓治疗后血管再灌注导致了sICH发生率增加。研究表明,缺血后再灌注导致的自由基活化、神经炎症反应激活是发生出血转化的机制之一。脑组织缺血产生的高浓度活性氧能够促进谷氨酸的释放和导致钙超载,产生神经毒性,同时能激活黏附分子、促进白细胞浸润和释放多种细胞因子,进而导致细胞坏死和凋亡^[21]。高浓度活性氧可以通过激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、介导血脑屏障损伤、扩大梗死体积、激活神经炎症、促进细胞凋亡等途径而参与sICH的发生^[22]。此外,MMP-9作为血管生成过程中的重塑因子在基底层IV型胶原的破坏中发挥着重要作用,而基底层破坏可导致大分子物质渗入脑实质,由此产生的离子梯度可诱发间质水肿,称为血管源性水肿。血管源性水肿可导致邻近组织病变,且有很高的出血风险^[23]。除了再灌注损伤外,缺血性脑卒中还可引起梗死部位周围血管血液滞留,在溶栓后造成病灶周围已坏死小血管破裂而出现片状或斑点状渗血^[24]。新建侧支循环的血管壁发育不全也是出血转化的机制之一^[25]。

本研究结果显示,两组sICH、ICH、总不良事件发生率比较差异无统计学意义,与WAKE-UP试验^[26]结果相同,该试验结果显示,发病前接受与不接受APT的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后sICH和出血转化发生率比较无统计学差异。TSIVGOULIS等^[6]采用倾向性评分匹配法调整了组间的不均衡情况,结果显示,发病前接受双重抗血小板治疗(dual anti-platelet therapy, DAPP)与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后ICH发生率和3个月死亡率无关。DIEDLER等^[13]分析了2002—2007年中治疗安全实施-国际卒中溶栓治疗注册研究(safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register, SITS-ISTR)中11 865例急性缺血性脑卒中患者的数据,结果显示,发病前接受与未接受APT的患者静脉溶栓治疗后3个月死亡率和神经功能比较差异无统计学意义。一项Meta分析结果显示,调整了潜在混杂因素后,发病前接受APT与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后sICH发生率、3个月死亡率、3个月预后良好率无关^[27]。相反的是,ENCHANTED试验结果显示,发病前接受APT的急性缺血性脑卒中患者,标准剂量rt-PA与较高的sICH发生风险有关^[15],然而该试验缺乏抗血小板药物的剂量、类型(双抗与单抗)和持续时间信息。另一项系统评价和Meta分析共纳入19项研究,结果显示,发病前接受DAPP的患者较未接受DAPP的患者静脉溶栓治疗后脑出血的概率更高^[28],但该研究纳入的文献均为回顾性研究,且存在较高异质性。

综上所述,发病前APT可改善WUS患者静脉溶栓治疗后神经功能,提高临床疗效,改善预后,且未增加不良事件发生风险。因此,发病前接受APT的WUS患者不应放弃静脉溶栓治疗。本研究尚存在一定局限性:首先,样本量较小,且为单中心研究,建议今后扩大样本量,进行多中心的随机对照试验以验证本研究结论的可靠性。同时本研究发病前接受DAPP的患者数量较少,无法验证DAPP对静脉溶栓治疗安全性和有效性的潜在影响。

作者贡献: 庞萌进行文章的构思与设计,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;王炎强、耿建红进行研究的实施与可行性分析;李梦馨进行资料收集,论文撰写;王刚、张晓俊进行资料整理;李梦馨、王彬进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [2] 张春阳,石秋艳,张会岭,等.觉醒型卒中患者静脉溶栓的疗效及安全性评估[J].中国临床研究,2019,32(4):486-488.DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.012.
- [3] ANAISSIE J E, MONLEZUN D J, SIEGLER J E, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for wake-up stroke: a propensity score-matched analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(11):2603-2609.DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.044.

- [4] BARRETO A D, MARTIN-SCHILD S, HALLEVI H, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke [J]. *Stroke*, 2009, 40 (3): 827-832. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.528034.
- [5] 孙炎, 孙健, 薛茜, 等. 抗血小板聚集预处理联合静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床效果和安全性 [J]. *中国医药*, 2020, 15 (10): 1545-1548. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.10.014.
- [6] TSIVGOULIS G, GOYAL N, KERRO A, et al. Dual antiplatelet therapy pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2018, 91 (11): e1067-1076. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006168.
- [7] 田绍武. 溶栓前抗血小板治疗对缺血性脑卒中患者溶栓效果及出血转化的影响 [J]. *基层医学论坛*, 2020, 24 (1): 59-60. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2020.01.034.
- [8] 张丽燕, 刘京珍, 薛雯, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血预测及临床应用价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (16): 3871-3874.
- [9] 范鸿飞, 孙雅丽. 卒中单元管理联合重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (1): 109-113. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.01.021.
- [10] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355.
- [11] POWERS W J, RABINSTEIN A A, 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): e46-110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [12] DORADO L, MILLÁN M, DE LA OSSA N P, et al. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of intracranial haemorrhage in acute ischaemic stroke after intravenous thrombolysis [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 (2): 301-306. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02843.x.
- [13] DIEDLER J, AHMED N, SYKORA M, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset [J]. *Stroke*, 2010, 41 (2): 288-294. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559724.
- [14] PARK J M, KANG K, CHO Y J, et al. Comparative effectiveness of prestroke aspirin on stroke severity and outcome [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79 (4): 560-568. DOI: 10.1002/ana.24602.
- [15] ROBINSON T G, WANG X, ARIMA H, et al. Low- versus standard-dose alteplase in patients on prior antiplatelet therapy: the ENCHANTED trial (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study) [J]. *Stroke*, 2017, 48 (7): 1877-1883. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016274.
- [16] MAZYA M, EGIDO J A, FORD G A, 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 [J]. *Stroke*, 2012, 43 (6): 1524-1531. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.644815.
- [17] SIMIĆ-PANIĆ D, BOŠKOVIĆ K, MILIĆEVIĆ M, et al. The impact of comorbidity on rehabilitation outcome after ischemic stroke [J]. *Acta Clin Croat*, 2018, 57 (1): 5-15. DOI: 10.20471/acc.2018.57.01.01.
- [18] TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, ZAND R, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol*, 2017, 264 (6): 1227-1235. DOI: 10.1007/s00415-017-8520-1.
- [19] BERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6 (1): I-LXII. DOI: 10.1177/2396987321989865.
- [20] ALSOP D C, MAKOVETSKAYA E, KUMAR S, et al. Markedly reduced apparent blood volume on bolus contrast magnetic resonance imaging as a predictor of hemorrhage after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2005, 36 (4): 746-750. DOI: 10.1161/01.STR.0000158913.91058.93.
- [21] ANDRABI S S, PARVEZ S, TABASSUM H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets [J]. *Protoplasma*, 2020, 257 (2): 335-343. DOI: 10.1007/s00709-019-01439-2.
- [22] CHEN H S, CHEN X, LUO Y H, et al. Potential molecular targets of peroxynitrite in mediating blood-brain barrier damage and haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke with delayed tissue plasminogen activator treatment [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52 (11/12): 1220-1239. DOI: 10.1080/10715762.2018.1521519.
- [23] KANAZAWA M, TAKAHASHI T, ISHIKAWA M, et al. Angiogenesis in the ischemic core: a potential treatment target? [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39 (5): 753-769. DOI: 10.1177/0271678X19834158.
- [24] 虞亚蔚, 张学梅, 陈小燕. 急性脑梗死病人静脉溶栓后发生脑出血性转化的相关危险因素分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17 (17): 2685-2687. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.17.038.
- [25] 许鑫格, 孙林林, 武百强, 等. 溶栓前血钾与急性缺血性卒中患者溶栓后出血转化及短期预后的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (3): 44-48. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.075.
- [26] FREY B M, BOUTITIE F, CHENG B, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis in stroke patients on prior antiplatelet therapy in the WAKE-UP trial [J]. *Neurol Res Pract*, 2020, 2: 40. DOI: 10.1186/s42466-020-00087-9.
- [27] MALHOTRA K, KATSANOS A H, GOYAL N, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2020, 94 (7): e657-666. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008961.
- [28] LUO S Y, ZHUANG M, ZENG W T, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis of 19 studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (5): e003242. DOI: 10.1161/JAHA.116.003242.

(收稿日期: 2023-07-05; 修回日期: 2023-09-07)

(本文编辑: 陈素芳)