

DOI:10.16781/j.0258-879x.2022.01.0049

• 专题报道 •

静脉溶栓治疗不同病因急性缺血性脑卒中的疗效比较

朱宣[△], 张敏敏[△], 沈红健, 沈芳, 陈蕾, 姜一, 袁绘, 张永巍*, 吴涛, 邓本强
海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] **目的** 比较不同病因急性缺血性脑卒中(AIS)患者静脉溶栓治疗的有效性和安全性。**方法** 回顾性连续纳入2016年1月至2020年12月我中心接受阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS患者,收集患者的临床资料,并根据Org 10172急性脑卒中治疗试验(TOAST)病因分型标准将患者分为LAA、SAO、CE、其他明确病因(SOE)和不明原因(SUE)组。比较不同病因组AIS患者静脉溶栓治疗后24 h早期有效率、90 d预后良好率及出血转化率。采用多因素logistic回归分析探讨TOAST病因分型是否为静脉溶栓治疗后90 d预后的影响因素。**结果** 共538例AIS患者入组,其中LAA组140例(26.0%)、SAO组233例(43.3%)、CE组98例(18.2%)、SUE组58例(10.8%)、SOE组9例(1.7%)。静脉溶栓治疗后24 h早期有效的AIS患者共210例(39.0%),其中LAA组56例(40.0%)、SAO组85例(36.5%)、CE组41例(41.8%)、SUE组26例(44.8%)、SOE组2例(22.2%),各组间早期有效率比较差异无统计学意义($P=0.596$)。443例(82.3%) AIS患者治疗后90 d预后良好(改良Rankin量表评分为0~2分),其中LAA组108例(77.1%)、SAO组201例(86.3%)、CE组82例(83.7%)、SUE组45例(77.6%)、SOE组7例(77.8%),各组间90 d预后良好率比较差异无统计学意义($P=0.147$)。36例(6.7%) AIS患者治疗后有出血转化,其中LAA组10例(7.1%)、SAO组11例(4.7%)、CE组11例(11.2%)、SUE组3例(5.2%)、SOE组1例(11.1%),各组间出血转化率比较差异无统计学意义($P=0.209$)。多因素logistic回归分析结果显示,TOAST病因分型不是AIS患者静脉溶栓治疗后90 d预后的影响因素。**结论** 不同病因AIS患者中,静脉溶栓治疗的有效性和安全性无显著差异。

[关键词] 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 阿替普酶; 病因; 预后; 出血转化

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2022)01-0049-06

Efficacy of intravenous thrombolysis on acute ischemic stroke with different etiology types: a comparative study

ZHU Xuan[△], ZHANG Min-min[△], SHEN Hong-jian, SHEN Fang, CHEN Lei, JIANG Yi, YUAN Hui, ZHANG Yong-wei*, WU Tao, DENG Ben-qiang
Neurovascular Center, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke (AIS) with different etiology types. **Methods** AIS patients who received intravenous thrombolysis with alteplase in our center from Jan. 2016 to Dec. 2020 were retrospectively included, and the clinical data were collected. According to the classification of Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), the patients were divided into large artery atherosclerosis (LAA) group, small artery occlusion (SAO) group, cardioembolism (CE) group, stroke of other determined etiology (SOE) group and stroke of undetermined etiology (SUE) group. The early effective rate 24 h after treatment, good prognosis rate 90 d after treatment and hemorrhagic transformation rate were compared among different etiology groups. Multivariate logistic regression analysis was used to explore whether TOAST classification was an influencing factor of prognosis 90 d after intravenous thrombolysis. **Results** A total of 538 AIS patients were enrolled, including 140 (26.0%) patients in the LAA group, 233 (43.3%) in the SAO group, 98 (18.2%) in the CE group, 58 (10.8%) in the SUE group and 9 (1.7%) in the SOE group. It was effective in 210 (39.0%) AIS patients 24 h after intravenous thrombolysis, including 56 (40.0%) patients in the LAA group, 85 (36.5%) in the SAO group, 41 (41.8%) in the CE group, 26 (44.8%) in the SUE group and 2 (22.2%) in the SOE group, showing no significant difference ($P=0.596$). There were 443 (82.3%) AIS patients with good prognosis (modified Rankin

[收稿日期] 2021-09-18 **[接受日期]** 2021-10-26

[基金项目] 上海市临床重点专科项目(shslczdk06101),上海市浦江人才计划(2019PJD051). Supported by Shanghai Municipal Key Clinical Specialty Project (shslczdk06101) and Pujiang Talent Program of Shanghai (2019PJD051).

[作者简介] 朱宣, 博士, 主治医师. E-mail: tjmusunny@aliyun.com; 张敏敏, 博士, 主治医师. E-mail: drzhmm@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161940, E-mail: zhangyongwei@163.com

scale score of 0-2) 90 d after treatment, including 108 (77.1%) patients in the LAA group, 201 (86.3%) in the SAO group, 82 (83.7%) in the CE group, 45 (77.6%) in the SUE group and 7 (77.8%) in the SOE group, showing no significant difference ($P=0.147$). Thirty-six (6.7%) AIS patients had hemorrhagic transformation after treatment, including 10 (7.1%) patients in the LAA group, 11 (4.7%) in the SAO group, 11 (11.2%) in the CE group, 3 (5.2%) in the SUE group and 1 (11.1%) in the SOE group, showing no significant difference ($P=0.209$). Multivariate logistic regression analysis showed that TOAST classification was not a prognostic factor of AIS patients 90 d after intravenous thrombolysis. **Conclusion** There are no significant differences in the efficacy or safety of intravenous thrombolysis in AIS patients with different etiology types.

[**Key words**] acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; alteplase; etiology; prognosis; hemorrhagic transformation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2022, 43(1): 49-54]

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是最常见的脑卒中类型, 占我国脑卒中的 69.6%~70.8%^[1-2]。尽管 AIS 的发病机制各异, 但在发病后最短时间内最大程度地恢复脑组织血液供应、挽救缺血半暗带是所有 AIS 患者治疗成功的关键。AIS 超早期治疗手段包括静脉溶栓和动脉取栓等, 对发病 4.5 h 内的 AIS 患者, 国内外诊治指南仍推荐重组组织型纤溶酶原激活物 (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓为首选的治疗方法^[3-4]。不同病因的 AIS 行 rt-PA 静脉溶栓治疗的有效性及其安全性存在争议。有研究显示对于小动脉闭塞 (small artery occlusion, SAO) AIS, 静脉溶栓治疗的有效性及其安全性均优于大动脉粥样硬化 (large artery atherosclerosis, LAA) AIS^[5]; 而心源性栓塞 (cardioembolism, CE) AIS 因预后良好率低、出血转化率高, 其行静脉溶栓的疗效及其安全性均劣于 LAA AIS^[6]; 但也有研究者认为静脉溶栓可以显著改善 CE AIS 的预后, 且优于 LAA AIS^[7]。本研究通过回顾性分析静脉溶栓治疗 AIS 患者的临床资料, 比较不同病因 AIS 静脉溶栓治疗的有效性及其安全性。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性选择 2016 年 1 月至 2020 年 12 月在海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院脑血管病中心诊断为 AIS 并接受 rt-PA 阿替普酶静脉溶栓治疗的患者 797 例。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 发病 4.5 h 内, 有局灶性神经功能缺损症状或体征, 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分 ≥ 1 分; (3) 接受标准剂量 (0.9 mg/kg) 阿替普酶治疗。排除标准: (1) 静脉溶栓后桥接

血管内治疗的患者; (2) 各种原因导致未能使用全量阿替普酶的患者; (3) 本次静脉溶栓治疗前改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分 ≥ 2 分的患者; (4) 临床资料不完整的患者; (5) 静脉溶栓治疗后 MRI 弥散加权成像呈阴性表现且最终诊断为类卒中的患者。本研究通过海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院医学伦理委员会审批 (CHEC2018-003)。

1.2 研究方法

1.2.1 分组设计 按照 Org 10172 急性脑卒中治疗试验 (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST) 病因分型标准^[8], 将入组患者分为 LAA、SAO、CE、其他明确病因 (stroke of other determined etiology, SOE) 和不明原因 (stroke of undetermined etiology, SUE) 组。所有入组患者在分组前均已完善头颅 CT 和/或 MRI、头颈部磁共振血管成像或 CT 血管成像 (肾功能不全者行时间飞跃法磁共振血管成像和颈部血管超声检查)、24 h 动态心电图、心脏超声、经颅多普勒发泡试验等检查。

1.2.2 临床资料 收集入组患者的年龄、性别、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、吸烟史、心房颤动史、AIS 史、冠心病史、吸烟史、静脉溶栓治疗前血糖、治疗前后 NIHSS 评分、发病至静脉溶栓时间 (onset-to-needle time, ONT)。

1.2.3 评价指标 静脉溶栓治疗的有效性及其安全性评价分别参照美国国立神经病与卒中研究院 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)^[9] 和欧洲协作性急性脑卒中研究 - II (European Cooperative Acute Stroke Study II, ECASS II)^[10] 的标准。(1) 静脉溶栓治疗后 24 h NIHSS 评分较治疗前降低 ≥ 4 分或降至 0 分为早期有效^[9]。(2) 预后采用治疗后 90 d

mRS 评分判断。由经过培训的专职健康管理师通过定期门诊或电话随访,根据制式表格评价得出治疗后 90 d mRS 评分。静脉溶栓治疗后 90 d mRS 评分 0~2 分为预后良好,3~6 分为预后不良^[10]。

(3) 安全性采用静脉溶栓治疗后出血转化评估。出血转化定义为治疗前头颅 CT 检查未发现颅内出血,而治疗后 22~36 h 及第 7 天经头颅 CT 检查证实存在颅内出血。如果症状加重且 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分为症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)^[10]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析。计数资料以例数和百分数表示,多组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用多因素 logistic 回归模型探究 TOAST

病因分型对静脉溶栓治疗 AIS 患者预后的影响。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 不同病因组患者一般资料比较 共 538 例 AIS 患者入组,其中 LAA 组 140 例 (26.0%)、SAO 组 233 例 (43.3%)、CE 组 98 例 (18.2%)、SUE 组 58 例 (10.8%)、SOE 组 9 例 (1.7%)。538 例患者静脉溶栓治疗前 NIHSS 评分为 4 (3, 8) 分。各组患者的年龄、糖尿病史、心房颤动史、高脂血症史、治疗前 NIHSS 评分差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001),其中 CE 组患者年龄最大, LAA 组有糖尿病史的患者占比最高, CE 组有心房颤动史的患者占比最高, SUE 组有高脂血症史的患者占比最高, LAA 组治疗前 NIHSS 评分最高。而各组患者的性别、高血压史、既往脑卒中史、吸烟史、ONT 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 不同病因 AIS 患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of AIS patients with different etiology types

Index	LAA $N=140$	SAO $N=233$	CE $N=98$	SOE $N=9$	SUE $N=58$	Statistic	P value
Female, n (%)	42 (30.0)	80 (34.3)	40 (40.8)	6 (66.7)	19 (32.8)	$\chi^2=6.90$	0.138
Age/year, $\bar{x} \pm s$	67.49 \pm 9.35	63.40 \pm 10.29	68.69 \pm 12.34	58.44 \pm 14.15	66.48 \pm 11.56	$F=6.74$	< 0.001
Hypertension, n (%)	106 (75.7)	168 (72.1)	68 (69.4)	5 (55.6)	40 (69.0)	$\chi^2=2.97$	0.544
Diabetes mellitus, n (%)	65 (46.4)	89 (38.2)	25 (25.5)	0	15 (25.9)	$\chi^2=19.75$	< 0.001
Atrial fibrillation, n (%)	6 (4.3)	6 (2.6)	72 (73.5)	2 (22.2)	6 (10.3)	$\chi^2=222.74$	< 0.001
Stroke history, n (%)	21 (15.0)	25 (10.7)	15 (15.3)	3 (33.3)	10 (17.2)	$\chi^2=5.94$	0.185
Smoking, n (%)	49 (35.0)	87 (37.3)	24 (24.5)	3 (33.3)	23 (39.7)	$\chi^2=6.07$	0.191
Hyperlipidemia, n (%)	31 (22.1)	59 (25.3)	6 (6.1)	1 (11.1)	19 (32.8)	$\chi^2=23.40$	< 0.001
NIHSS score ^a , $M(Q_L, Q_U)$	6 (3, 9)	4 (2, 5)	4 (3, 11)	4 (3, 18)	5 (2, 10)	$H=38.72$	< 0.001
ONT/min, $\bar{x} \pm s$	151.27 \pm 62.91	144.50 \pm 61.29	142.47 \pm 52.40	167.33 \pm 48.56	126.12 \pm 59.74	$F=2.17$	0.071

^a: Before intravenous thrombolysis. AIS: Acute ischemic stroke; LAA: Large artery atherosclerosis; SAO: Small artery occlusion; CE: Cardioembolism; SOE: Stroke of other determined etiology; SUE: Stroke of undetermined etiology; NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; ONT: Onset-to-needle time; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

2.2 不同病因组患者的静脉溶栓治疗有效性比较 静脉溶栓治疗后 24 h 早期有效的 AIS 患者共 210 例 (39.0%),其中 LAA 组 56 例 (40.0%)、SAO 组 85 例 (36.5%)、CE 组 41 例 (41.8%)、SUE 组 26 例 (44.8%)、SOE 组 2 例 (22.2%),各组间早期有效率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.811$, $P=0.596$)。443 例 (82.3%) AIS 患者治疗后 90 d 预后良好 (mRS 评分为 0~2 分),其中 LAA 组 108 例 (77.1%)、SAO 组 201 例 (86.3%)、

CE 组 82 例 (83.7%)、SUE 组 45 例 (77.6%)、SOE 组 7 例 (77.8%),各组间 90 d 预后良好率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=6.548$, $P=0.147$)。

2.3 不同病因组患者静脉溶栓治疗后出血转化比较 36 例 (6.7%) AIS 患者静脉溶栓治疗后有出血转化,其中 LAA 组 10 例 (7.1%)、SAO 组 11 例 (4.7%)、CE 组 11 例 (11.2%)、SUE 组 3 例 (5.2%)、SOE 组 1 例 (11.1%),各组间出血转化率比较差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法, $P=0.209$)。

其中sICH患者共8例(1.5%),分别为LAA组3例(2.1%)、SAO组5例(2.1%)、CE组0例、SUE组0例、SOE组0例,各组间比较差异无统计学意义(Fisher确切概率法, $P=0.057$)。

2.4 TOAST病因分型对AIS患者静脉溶栓治疗后90d预后的影响 538例AIS患者中治疗后90d mRS评分为0~6分的患者分别有264、134、45、38、26、17、14例,治疗后90d预后良好443例(82.3%),预后不良95例(17.7%)。将治疗后

90d预后作为因变量,性别、年龄、既往史、血糖、治疗前NIHSS评分、TOAST病因分型作为自变量,进行多因素logistic回归分析,结果(表2)显示,年龄较大($OR=1.040$, 95% CI 1.010~1.071, $P=0.008$)和治疗前NIHSS评分高($OR=1.259$, 95% CI 1.175~1.350, $P<0.01$)是AIS患者静脉溶栓治疗后90d预后不良的独立预测因素,而其他一般资料及TOAST病因分型均与预后无关(P 均 >0.05)。

表2 AIS患者静脉溶栓治疗后90d预后的多因素logistic回归分析

Tab 2 Multivariate logistic regression analysis of prognosis of AIS patients 90 d after intravenous thrombolysis

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> value
Gender	0.018	0.297	0.004	1.018 (0.569, 1.823)	0.951
Age	0.039	0.015	7.045	1.040 (1.010, 1.071)	0.008
Hypertension	-0.098	0.291	0.114	0.906 (0.513, 1.603)	0.735
Diabetes mellitus	-0.332	0.307	1.166	0.718 (0.393, 1.311)	0.280
Blood glucose	-0.021	0.038	0.303	0.979 (0.910, 1.055)	0.582
Atrial fibrillation	-0.116	0.501	0.054	0.890 (0.334, 2.375)	0.817
Stroke	-0.459	0.339	1.840	0.632 (0.325, 1.227)	0.175
Smoking	0.123	0.318	0.149	1.130 (0.606, 2.107)	0.700
Hyperlipidemia	-0.330	0.302	1.194	0.719 (0.397, 1.300)	0.274
NIHSS score before intravenous thrombolysis	0.231	0.035	42.661	1.259 (1.175, 1.350)	<0.01
TOAST type					
SAO (reference)			3.126		0.537
LAA	-1.188	1.353	0.772	0.305 (0.022, 4.319)	0.380
CE	-1.160	1.343	0.746	0.314 (0.023, 4.360)	0.388
SOE	-1.162	1.351	0.739	0.313 (0.022, 4.421)	0.390
SUE	-0.249	1.303	0.037	0.779 (0.061, 10.012)	0.848

AIS: Acute ischemic stroke; NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; LAA: Large artery atherosclerosis; SAO: Small artery occlusion; CE: Cardioembolism; SOE: Stroke of other determined etiology; SUE: Stroke of undetermined etiology; *b*: Regression coefficient; *SE*: Standard error; *OR*: Odds ratio; *CI*: Confidence interval.

3 讨论

本研究结果显示,不同TOAST病因分型的AIS患者静脉溶栓治疗后,早期有效率SUE组最高,其次为CE组;90d预后良好率SAO组最高,其次为CE组;静脉溶栓治疗后出血转化率CE组最高。但上述结果在各组间比较差异均无统计学意义,且多因素logistic回归分析显示TOAST病因分型不是AIS患者静脉溶栓治疗后90d预后的影响因素。

本研究中LAA组有糖尿病史的患者占比高于另外各组,高血压患病率高达75.7%(106/140),进一步验证了糖代谢异常、高血压是导致动脉粥

样硬化最常见的危险因素^[4]。CE组患者心房颤动患病率高达73.5%(72/98),高于其他各组,而心房颤动已被证明是AIS的独立危险因素,也是CE最常见的病因^[11]。在伴心房颤动的AIS患者中80~89岁的人群占比高达23.5%^[12],这或许是本研究中CE组患者年龄偏大、心房颤动患病率较高的原因。SOE组患者的年龄低于其他各组,因为SOE AIS是由非动脉粥样硬化性血管病变、高凝状态、血液系统疾病等其他明确病因所导致的AIS^[8],而本研究中SOE组的病因包括椎动脉夹层、血管炎,是青壮年脑卒中常见的病因^[13]。LAA组静脉溶栓治疗前NIHSS评分最高,可能原因是此类患者脑组织缺血范围大、梗死面积较大,

神经功能缺损症状较严重。

本研究中, AIS 静脉溶栓治疗后早期有效率为 39.0% (210/538), 说明超过 1/3 患者的神经功能缺损症状能通过静脉溶栓治疗快速改善。5 组中早期有效率最高的是 SUE 组, 其次是 CE 组。SUE AIS 包括了 2 种或 2 种以上不能明确的、病因评估结果为阴性的或因条件受限未充分评估的可能病因^[8]。病因评估结果阴性的隐源性脑卒中被认为是不明原因栓塞性脑卒中 (embolic stroke of undetermined source, ESUS), 近期研究表明, ESUS 是由亚临床心房颤动、心房疾病、未被识别的心肌梗死、卵圆孔未闭或癌症引起, 还有一些病例的 ESUS 是由非狭窄性大动脉粥样硬化、主动脉粥样硬化或非动脉粥样硬化血管病变引起^[14-15]。Zivanovic 等^[16] 研究显示急性 ESUS 患者静脉溶栓的疗效及预后均优于 CE AIS 患者。Molina 等^[17]、Schmitz 等^[18] 研究亦发现 CE AIS 患者静脉溶栓治疗后 1 h 的血管成功再通率及早期神经功能改善率均显著高于其他病因 AIS 患者, 治疗后 90 d 预后良好率也高于 LAA AIS 患者, 可能原因是富含纤维蛋白的心源性栓子对 rt-PA 更为敏感。本研究中静脉溶栓治疗后早期有效率最高的是 SUE 组, 可能是部分患者 AIS 为 ESUS, 这一猜想有待进一步亚组分析。

AIS 患者静脉溶栓治疗后 90 d 预后良好率较高, 本研究总体 90 d 预后良好率为 82.3% (443/538)。Mehta 等^[19] 研究认为, AIS 病因为 SAO 及 CE 与静脉溶栓治疗后患者预后良好有关。Shobha 等^[20] 的回顾性研究结果也显示, SAO AIS 静脉溶栓治疗能获得良好的预后。Mustanoja 等^[21] 研究发现, SAO AIS 即使在对混杂因素进行调整后, 静脉溶栓治疗后患者的结局仍最佳。Vaclavik 等^[22] 研究显示与其他病因 AIS 相比, CE AIS 静脉溶栓治疗的有效率更高、预后更好。本研究中 SAO 组治疗后 90 d 预后良好率最高, 其次为 CE 组, 尽管各组间 90 d 预后良好率比较差异无统计学意义, 但其绝对数值的特征仍与上述研究结果相符。

出血转化是评估静脉溶栓治疗安全性的重要指标, 本研究中 AIS 静脉溶栓治疗后总体出血转化率为 6.7% (36/538), 其中 sICH 发生率为 1.5% (8/538), 低于文献报道 (6.8%)^[23], 可能与大

动脉闭塞引起脑组织大面积缺血梗死的患者均在静脉溶栓后桥接动脉取栓治疗而不在本研究纳入范围有关。既往研究表明, 高血压、心房颤动与静脉溶栓治疗后 sICH 有关^[24]。心房颤动常引起 CE AIS, 静脉溶栓后栓子崩解向远端移行, 原缺血部位脑组织再灌注后血管壁易破裂导致出血转化^[25]。SITS-MOST 试验结果表明, 年龄 > 80 岁的 AIS 患者静脉溶栓治疗后 sICH 发生率及死亡率显著增加^[26], 而本研究中, CE 组患者的平均年龄最大、出血转化率最高, 但 sICH 发生率不高, 这可能与桥接动脉取栓治疗造成的样本选择偏倚有关。

本研究对 AIS 患者静脉溶栓治疗后 90 d 预后的影响因素进行了多因素 logistic 回归分析, 结果显示 TOAST 病因分型不是 AIS 患者预后的影响因素, 而年龄和治疗前 NIHSS 评分与预后相关。本研究中患者一般资料分析结果同样显示, 不同 TOAST 病因分型患者的年龄和治疗前 NIHSS 评分差异均有统计学意义。由此可见, TOAST 病因分型不同并非导致 90 d 预后差异的独立因素, 与其他研究^[23,26] 一致。

综上所述, 不同病因 AIS 患者静脉溶栓治疗的有效性和安全性无显著差异, 因此时间窗内无静脉溶栓禁忌证的 AIS 患者, 无论是哪种病因类型, 均应积极给予静脉溶栓治疗。但本研究存在以下不足之处: 本研究为回顾性研究, 排除了静脉溶栓桥接血管内治疗的患者, 以及临床资料不完整、MRI 弥散加权成像结果呈阴性的患者, 这些均可能导致结果偏倚。

[参 考 文 献]

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, RU X, SUN D, WANG L, 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: 759-771.
- [2] WANG D, LIU J, LIU M, LU C, BRAININ M, ZHANG J. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study[J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265.
- [3] BERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, DE MARCHIS G M, FONSECA A C, PADIGLIONI C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6: I - LXII.

- [4] 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, 51:666-682.
- [5] PANTONI L, FIERINI F, POGGESI A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37: 5-13.
- [6] WANG X G, ZHANG L Q, LIAO X L, PAN Y S, SHI Y Z, WANG C J, et al. Unfavorable outcome of thrombolysis in Chinese patients with cardioembolic stroke: a prospective cohort study[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21: 657-661.
- [7] ANTICOLI S, BRAVI M C, PERILLO G, SINISCALCHI A, POZZESSERE C, PEZZELLA F R, et al. Effect of cardioembolic etiology on intravenous thrombolysis efficacy for acute ischemic stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, 13: 193-198.
- [8] ADAMS H P Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, BILLER J, LOVE B B, GORDON D L, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24: 35-41.
- [9] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581-1587.
- [10] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, VON KUMMER R, DAVALOS A, MEIER D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators[J]. *Lancet*, 1998, 352: 1245-1251.
- [11] Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force[J]. *Arch Neurol*, 1986, 43: 71-84.
- [12] 老年人心房颤动诊治中国专家建议写作组,中华医学会老年医学分会,中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人心房颤动诊治中国专家建议(2011)[J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32:260-270.
- [13] DODDS J A, XIAN Y, SHENG S B, FONAROW G C, BHATT D L, MATSOUAKA R, et al. Thrombolysis in young adults with stroke: findings from Get With The Guidelines—stroke[J/OL]. *Neurology*, 2019, 92: e2784-e2792. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007653.
- [14] KAMEL H, MERKLER A E, IADECOLA C, GUPTA A, NAVI B B. Tailoring the approach to embolic stroke of undetermined source: a review[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76: 855-861.
- [15] YANG X, JING J, MENG X, LI Z, PAN Y, JIANG Y, et al. Characteristics and prognosis of patients with embolic stroke of undetermined source in China[J/OL]. *Int J Stroke*, 2021: 17474930211028040. DOI: 10.1177/17474930211028040.
- [16] ZIVANOVIC Z, OSTOJIC Z, RAJIC S, VLAHOVIC D, MIJALOVIC M, JOVICEVIC M. Outcome after intravenous thrombolysis in embolic stroke of undetermined source compared to cardioembolic stroke[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2020, 132: 515-520.
- [17] MOLINA C A, MONTANER J, ARENILLAS J F, RIBO M, RUBIERA M, ALVAREZ-SABÍN J. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes[J]. *Stroke*, 2004, 35: 486-490.
- [18] SCHMITZ M L, SIMONSEN C Z, SVENDSEN M L, LARSSON H, MADSEN M H, MIKKELSEN I K, et al. Ischemic stroke subtype is associated with outcome in thrombolysed patients[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135: 176-182.
- [19] MEHTA A, MAHALE R, BUDDARAJU K, MAJEED A, SHARMA S, JAVALI M, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: review of 97 patients[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2017, 8: 38-43.
- [20] SHOBHA N, FANG J, HILL M D. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the Registry of the Canadian Stroke Network[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8: 45-49.
- [21] MUSTANOJA S, MERETOJA A, PUTAALA J, VIITANEN V, CURTZE S, ATULA S, et al. Outcome by stroke etiology in patients receiving thrombolytic treatment: descriptive subtype analysis[J]. *Stroke*, 2011, 42: 102-106.
- [22] VACLAVIK D, VILIONSKIS A, JATUZIS D, KARLINSKI M A, GDOVINOVA Z, KÖRV J, et al. Clinical outcome of cardioembolic stroke treated by intravenous thrombolysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137: 347-355.
- [23] EMBERSON J, LEES K R, LYDEN P, BLACKWELL L, ALBERS G, BLUHMKI E, 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: 1929-1935.
- [24] HUANG Z X, WANG Q Z, DAI Y Y, LU H K, LIANG X Y, HU H, et al. Early neurological deterioration in acute ischemic stroke: a propensity score analysis[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81: 865-870.
- [25] HEINSIUS T, BOGOUSLAVSKY J, VAN MELLE G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns[J]. *Neurology*, 1998, 50: 341-350.
- [26] WAHLGREN N, AHMED N, ERIKSSON N, AICHNER F, BLUHMKI E, DÁVALOS A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST) [J]. *Stroke*, 2008, 39: 3316-3322.