阿替普酶静脉溶栓治疗对组织窗内醒后脑卒中患者影响研究

夏 慧，姜爱钟，童 慧，刘 文，焦 慧，张正生*
（东南大学附属中大医院神经内科，江苏南京 210004）

摘要：目的 探究阿替普酶静脉溶栓治疗组织窗内醒后脑卒中（wake-up stroke，WUS）的临床价值。**方法** 选取 2023 年 7 月至 2025 年 1 月我院神经内科收治的 WUS 患者，随机分为 3 组，每组 36 例。对照组（C 组）行常规药物治疗，标准剂量组（B 组）行 0.9 mg/kg 阿替普酶静脉溶栓治疗，小剂量组（A 组）行 0.6 mg/kg 阿替普酶静脉溶栓治疗。对比各组美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）评分、临床疗效、出血状况、凝血功能、血小板计数（platelet count，PLT）、转归状况及不良反应。**结果** 治疗后 24 h、7 d、14 d、30 d，A、B 组 NIHSS 评分低于 C 组（均 $P<0.05$）；A、B 组治疗总有效率均高于 C 组（均 $P<0.05$）。治疗前和治疗后 24 h、7 d，各组凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原及 PLT 水平比较无显著差异（均 $P>0.05$）。治疗后 90 d，各组颅内、消化道及泌尿系统、口腔及皮肤黏膜出血率情况无显著差异（均 $P>0.05$）；A、B 组转归良好率、改良 Barthel 指数评分、蒙特利尔认知评估量表评分均高于 C 组（均 $P<0.05$）；各组药物不良反应总发生率相比无显著差异（均 $P>0.05$）。**结论** 小剂量阿替普酶静脉溶栓治疗组织窗内 WUS 可达到与标准剂量类似疗效，明显改善神经功能，促进良好转归，并且对出血影响较小。

关键词：醒后脑卒中；组织窗；阿替普酶；静脉溶栓；小剂量
中图分类号：R743.33 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)12-1255-008
引用：夏慧, 姜爱钟, 童慧, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗对组织窗内醒后脑卒中患者影响研究[J]. 世界临床药物, 2025, 46(12): 1255-1262. DOI：10.13683/j.wph. 2025.12.009

Effect of intravenous thrombolysis with alteplase on stroke patients waking up in the tissue window

XIA Hui, JIANG Aizhong, TONG Hui, LIU Wen, JIAO Hui, ZHANG Zhengsheng*
(*Department of Neurology, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing 210004, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the clinical value of intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of wake-up stroke (WUS) within the tissue window. ***Methods*** Patients with WUS admitted to the neurology department of our hospital from July 2023 to January 2025 were selected and randomly divided into 3 groups, with 36 cases in each group. The control group (C group) received conventional drug treatment, the standard-dose group (B group) received intravenous thrombolysis with 0.9 mg/kg alteplase, and the low-dose group (A group) received intravenous thrombolysis with 0.6 mg/kg alteplase. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, clinical efficacy, bleeding status, coagulation function, platelet count (PLT), outcome status and adverse reactions of each group were compared. ***Results*** At 24 hours, 7 days, 14 days and 30 days after treatment, the NIHSS scores of A and B group were lower than those of C group ($P<0.05$). The total effective rates of treatment in both A and B group were higher than that in C group ($P<0.05$). Before treatment and at 24 hours and 7 days after treatment, there were no significant differences in prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen and PLT levels among all groups ($P>0.05$). At 90 days after

收稿日期：2025-08-28
作者简介：夏慧，硕士，主治医师，研究方向：脑血管病。
通信作者：张正生，博士，副主任医师，研究方向：脑血管病。
基金项目：“十四五”省医学重点学科2022年科研项目(2022)17号

treatment, there were no significant differences in the rates of intracranial, digestive tract and urinary system, oral and skin and mucous membrane bleeding among all groups ($P>0.05$). The good outcome rate, modified Barthel index score and Montreal Cognitive Assessment Scale score of A and B group were all higher than those of C group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse drug reactions among all groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Intravenous thrombolysis with low-dose alteplase for intratuminal WUS can achieve a similar therapeutic effect to the standard dose, significantly improve neurological function, promote a good outcome, and have a relatively small impact on bleeding.

Key words: wake-up stroke; tissue window; alteplase; intravenous thrombolysis; small dose

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）作为神经系统的常见病与多发病之一，其发病率、致残率及死亡率高，已成为全球公共卫生领域亟待解决的重要问题[1]。静脉溶栓治疗在AIS治疗中至关重要，其能显著实现血管再通，有效改善患者预后[2]。在AIS溶栓治疗中，阿替普酶的疗效和安全性已被广泛证实[3—4]。传统溶栓治疗策略受限于4.5 h的时间窗，即卒中发作后需在4.5 h内进行治疗，这导致许多患者因错过最佳时机而无法受益[5]。尤其醒后脑卒中（wake up stroke，WUS）患者发病时间难以精确界定，常被排除在溶栓治疗范围外，这显著限制溶栓治疗的临床适用性和疗效[6]。

随着影像学技术发展，磁共振等应用使脑组织缺血状态评估更为精准，从而识别出在传统时间窗外仍具有挽救潜力的“组织窗”[7—8]。这一突破打破传统时间窗束缚，使更多卒中患者有机会接受溶栓治疗，亦为溶栓策略带来新的挑战与机遇。近年来，小剂量阿替普酶静脉溶栓治疗作为一种新策略，其疗效和安全性日益受到关注。笔者拟通过观察不同剂量阿替普酶静脉溶栓治疗对组织窗内WUS患者的疗效，分析其安全性，为此类患者溶栓方案的选择提供依据，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取2023年7月至2025年1月院神经内科收治的WUS患者为研究对象。患者及其家属知情并签署书面同意书，且经我院江北院区伦理委员会批准（2023ZDSYLL297-P01）。

样本量估算基于多组独立样本率比较公式，其中λ为检验水准对应的界值（$\alpha=0.05$，双侧检验，$\lambda=1.96$），p为各组有效率合并估计值，δ为临床最小有意义差异。结合小样本预研究结果，对照组有效率约27.30%，小剂量组、标准剂量组有效率约44.70%，取合并有效率p＝36.00%，设临床最小有意义差异δ＝15.00%，计算得每组需样本量约28例。考虑10%～15%的脱落率，每组计划纳入36例，总样本量108例。

纳入标准：①符合WUS诊断标准[9]。②年龄18～80岁。③最终评估显示从外观恢复正常到入院治疗的时间超过4.5 h，但从苏醒后察觉症状到入院治疗的时间未超过4.5 h。此外，在治疗前完成的急诊磁共振检查中，影像学表现符合弥散加权成像（diffusion weighted imaging，DWI）与液体衰减反转恢复成像（fluid attenuated inversion recovery，FLAIR）的不匹配特征。④符合静脉溶栓标准[9]。⑤既往无卒中病史或此次发病前改良Rankin量表（modified rankin scale，mRS）[10]评分≤1分。

排除标准：①DWI显示病灶范围超过单侧大脑中动脉供血区域的30%。②DWI显示无急性脑梗死病灶。③图像不清或资料不全，或呈现后循环梗死。④核磁共振显示有出血性转化。⑤已接受血管内介入治疗。剔除标准：①未能完成治疗90 d随访者。②临床基线资料不全。③发病前2周内使用抗凝药物且凝血功能异常，或发病前7 d内使用抗

血小板药物且无法评估出血风险。

1.2 分组与方法

按区组随机化方法进行分组，以保证各组例数均衡。由不参与纳入、治疗及临床评估的独立统计人员使用 SPSS26.0 统计软件完成随机序列生成与分配。设区组长度为 6，共生成 18 个区组以满足 108 例的总样本量。在每个区组内，将“对照组”“小剂量组”“标准剂量组”进行随机排列，确保每区组内各组等比例分配。由此生成总长度为 108 的随机分配序列。将上述随机分配序列按顺序制作对应的随机分配卡片，密封于不透光、按顺序编号的信封中。当符合标准的患者入组时，由研究护士按患者入组先后顺序依次拆开对应序号信封，根据卡片上的组别信息将患者分配至对照组（C 组）、小剂量组（A 组）或标准剂量组（B 组），每组各 36 例。

C 组行常规药物治疗，包括强化他汀、双联抗血小板治疗。A 组行阿替普酶（上海勃林格殷格翰药业有限公司，50 mg/ 支，220601、230115、230822）静脉溶栓治疗，将总剂量的阿替普酶用配套溶剂（灭菌注射用水）溶解后，加入 0.9% 氯化钠注射液中稀释至所需浓度，按 0.6 mg/kg 计算总剂量，其中 15% 药物 1 min 静脉推注，余 85% 剂量 60 min 内持续静脉泵入，最大药物应用剂量应在 60 mg 及以下。B 组行阿替普酶 0.9 mg/kg 静脉溶栓治疗，其中 10% 药物 1 min 静脉推注，余 90% 剂量 60 min 内持续静脉泵入，最大药物应用剂量应在 90 mg 及以下。

合并用药控制策略：①溶栓前均统一停用可能影响凝血功能的非必需药物。②溶栓后 24 h 复查头颅 CT 无出血者，统一启动抗血小板聚集治疗，用药种类（阿司匹林联合氯吡格雷）、剂量（阿司匹林一日 100 mg、氯吡格雷一日 75 mg）及疗程一致。③强化他汀治疗均采用阿托伐他汀钙片一日 20 mg，无剂量调整。④合并高血压、糖尿病患者，分别采用钙离子拮抗剂、二甲双胍等标准化方案控制血压、血糖，避免因用药差异干扰疗效评估，并根据患者情况行早期康复治疗。静脉溶栓期间，需每 15 min 测量患者生命体征，评估患者美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale，NIHSS）[11] 评分，并复查头颅 CT。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标

主要观察指标为治疗后 7 d 总有效率。基本痊愈：NIHSS 评分降幅＞ 90%；显效：NIHSS 评分降幅 46% ～ 90%；有效：NIHSS 评分降幅 18% ～ 45%；无效：NIHSS 评分降幅＜ 18%[12]。$R=(n_x+n_y+n_z)/n_{tot}\times100\%$，式中：$R$ 为总有效率，n_x 为基本痊愈例数，n_y 为显效例数，n_z 为有效例数，n_{tot} 为总例数。

1.3.2 次要指标

次要指标：①统计各组治疗后 24 h、7 d、14 d、30 d 的 NIHSS 评分，评分愈高神经缺损愈严重[12]。②统计各组治疗后 90 d 颅内、消化道及泌尿系统、口腔及皮肤黏膜出血状况。③凝血功能、血小板计数（platelet count，PLT）：分别于治疗前和治疗后 24 h、7 d 采集患者晨空腹静脉血 3 mL，采用全自动血凝分析仪（CS-5100，日本希森美康医用电子有限公司）检测凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）水平；采用全自动血细胞分析仪（XE-2100，日本希森美康医用电子有限公司）检测 PLT。④统计各组治疗后 90 d 转归状况，其中 mRS 评分 0 ～ 1 分为转归良好，评分 2 分为轻度残疾，评分 3 ～ 5 分为中重度残疾。⑤日常生活能力：采用改良 Barthel 指数（modified barthel index，MBI）对各组治疗前、治疗后 90 d 的日常生活能力进行评估，总分 100 分，得分愈高表示日常生活能力愈高[13]。⑥认知功能：采用蒙特利尔认知评估量表（Montreal Cognitive Assessment，MoCA）对各组治疗前、治疗

后 90 d 的认知功能进行评估，总分 30 分，≥ 26 分为正常[14]。⑦统计各组治疗期间过敏反应、症状性低血压、恶心呕吐等药物不良反应。

1.4 统计学方法

将数据录入软件 SPSS26.0 处理。以 n(%) 描述计数资料，行 χ^2 检验；以 ($\bar{x}\pm s$) 描述计量资料，多组间行单因素分析，进一步两两比较行最小显著性差异 t 检验；检验水准 $\alpha = 0.05$。计量资料采用 Cohen's d 值评估组间差异效应量大小，其中 Cohen's $d \geq 0.2$、≥ 0.5、≥ 0.8 分别代表小、中、大效应量；计数资料采用相对危险度 (relative risk，RR) 及其 95% 置信区间 confidence intervalconfidence interval，CI) 表示，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

各组患者性别、年龄、吸烟 / 饮酒、合并基础疾病比例等基线资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，提示各组基线资料均衡可比，见表 1。

2.2 各组 NIHSS 评分比较

治疗前，各组各时间点的 NIHSS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 24 h、7 d、14 d、30 d，各组 NIHSS 评分较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$)；A、B 组的 NIHSS 评分低于 C 组 ($P < 0.05$)；A 组与 B 组 NIHSS 评分相比无差异 ($P > 0.05$)。

效应量分析显示，治疗后 24 h、7 d、14 d、30 d，A 组与 C 组 NIHSS 评分差异 Cohen's d 值分别为 1.58、1.29、1.32、1.97；B 组与 C 组 Cohen's d 值分别为 1.72、1.38、1.45、2.11，均提示大效应量。以上均见表 2。

2.3 各组临床疗效比较

A 组基本痊愈 2 例 (5.56%)，显效 16 例 (44.44%)，有效 13 例 (36.11%)，无效 5 例 (13.89%)，总有效 31 例 (86.11%)；B 组基本痊愈 2 例 (5.56%)，显效 18 例 (50.00%)，有效 12 例 (33.33%)，无效 4 例 (11.11%)，总有效 32 例 (88.89%)；C 组显效 7 例 (19.44%)，有效 14 例 (38.89%)，无效 15 例 (41.67%)，总有效 21 例 (58.33%)。A、B 组治疗

表 1 三组基线资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of baseline characteristics among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

项目		A组 (n=36)	B组 (n=36)	C组 (n=36)	F/χ^2值	P值
性别 (男/女)/n(%)		22 (61.11) /14 (38.89)	20 (55.56) /16 (44.44)	24 (66.67) /12 (33.33)	0.935	0.627
吸烟 (有/无)/n(%)		11 (30.56) /25 (69.44)	6 (16.67) /30 (83.33)	9 (25.00) /27 (75.00)	1.925	0.382
饮酒 (有/无)/n(%)		6 (16.67) /30 (83.33)	8 (22.22) /28 (77.78)	5 (13.89) /31 (86.11)	0.894	0.640
高脂血症 (有/无)/n(%)		12 (33.33) /24 (66.67)	9 (25.00) /27 (75.00)	10 (27.78) /26 (72.22)	0.633	0.729
高血压 (有/无)/n(%)		16 (44.44) /20 (55.56)	20 (55.56) /16 (44.44)	23 (63.89) /13 (36.11)	2.764	0.251
糖尿病 (有/无)/n(%)		10 (27.78) /26 (72.22)	11 (30.56) /25 (69.44)	9 (25.00) /27 (75.00)	0.277	0.871
责任血管狭窄程度/n(%)	无/轻度	21 (58.33)	23 (63.89)	20 (55.56)	0.635	0.959
	中度	12 (33.33)	11 (30.56)	13 (36.11)		
	重度/闭塞	3 (8.33)	2 (5.56)	3 (8.33)		
侧支循环分级/n(%)	0～1级	5 (13.89)	4 (11.11)	6 (16.67)	0.672	0.955
	2级	18 (50.00)	20 (55.56)	19 (52.78)		
	3～4级	13 (36.11)	12 (33.33)	11 (30.56)		
年龄/岁		67.89±3.82	69.25±3.17	68.37±4.01	1.262	0.287
醒后发现症状到治疗时间/h		2.81±0.36	2.75±0.31	2.84±0.39	0.600	0.551
收缩压/mmHg		158.14±21.69	157.38±22.47	155.92±20.85	0.097	0.907
舒张压/mmHg		87.95±12.31	89.74±11.86	85.33±10.62	1.312	0.274

表 2 三组基线资料比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 2 Comparison of NIHSS score among the three groups ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	NIHSS评分				
	治疗前	治疗后24 h	治疗后7 d	治疗后14 d	治疗后30 d
A组（n=36）	7.74±1.93	4.15±1.07^{ae}	1.52±0.41^{abe}	1.21±0.32^{abce}	0.89±0.26^{abcde}
B组（n=36）	8.01±1.25	3.96±1.02^{ae}	1.48±0.35^{abe}	1.17±0.29^{abce}	0.85±0.23^{abcde}
C组（n=36）	7.39±1.71	5.83±1.19^{a}	2.14±0.60^{ab}	1.79±0.47^{abc}	1.56±0.39^{abcd}
F值	1.271	31.765	22.731	31.918	63.033
P值	0.285	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001

注：较治疗前，$^{a}P<0.05$；较治疗后 24 h，$^{b}P<0.05$；较治疗后 7 d，$^{c}P<0.05$；较治疗后 14 d，$^{d}P<0.05$；较 C 组，$^{e}P<0.05$。

Note: vs. before treatment, $^{a}P<0.05$; vs. 24 hours after treatment, $^{b}P<0.05$; vs. 7 days after treatment, $^{c}P<0.05$; vs. 14 days after treatment, $^{d}P<0.05$; vs. C group, $^{e}P<0.05$.

总有效率高于 C 组（$\chi^2=6.923$、8.651，$P=0.009$、0.003）；A 组和 B 组治疗总有效率相比无显著差异（$\chi^2=0.127$，$P=0.722$）。

效应量分析显示，A、B 组治疗总有效率分别较 C 组提高 47.78%、52.32%，对应的 RR 值分别为 1.48（95%CI：1.15 ～ 1.91）、1.52（95%CI：1.18 ～ 1.96）。

2.4 各组出血状况比较

治疗后 90 d，各组颅内、消化道及泌尿系统、口腔及皮肤黏膜的出血率相比无显著差异（$P>0.05$），详见表 3。

表 3 三组出血状况比较［n（%）］

Table 3 Comparison of bleeding conditions among the three groups［n（%）］

组别	颅内	消化道及泌尿系统	口腔及皮肤黏膜
A组（n=36）	2（2.78）	1（2.78）	5（13.89）
B组（n=36）	3（2.78）	2（5.56）	7（19.44）
C组（n=36）	0（0.00）	0（0.00）	2（2.78）
χ^2值	2.936	2.057	3.119
P值	0.230	0.358	0.210

2.5 各组凝血功能和 PLT 比较

治疗前及治疗后 24 h、7 d，各组 PT、APTT、FIB、PLT 水平相比无差异（$P>0.05$），详见表 4。

2.6 各组转归状况比较

治疗后 90 d，A、B 组转归良好率均高于 C 组（$P<0.05$）；各组轻度残疾、中重度残疾率相比无差异（$P>0.05$）。效应量分析显示，A、B 组转归良好率分别较 C 组提高 25.00%、22.22%，对应的 RR 值分别为 1.45（95% CI：1.07 ～ 1.96）、1.40（95% CI：1.03 ～ 1.90），详见表 5。

2.7 各组 MBI、MoCA 评分比较

治疗后 90 d，各组 MBI、MoCA 评分较治疗前均明显上升（$P<0.05$）；A、B 组 MBI、MoCA 评分高于 C 组（$P<0.05$）；A 组和 B 组的 MBI、MoCA 评分相比无差异（$P>0.05$）。

效应量分析显示，治疗后 90 d，A 组与 C 组的 MBI、MoCA 评分差异 Cohen's d 值分别为 1.02、1.71；B 组与 C 组的 Cohen's d 值分别为 1.15、1.92。以上均见表 6。

2.8 各组药物不良反应比较

A 组发生过敏反应 1 例（2.78%），症状性低血压 1 例（2.78%），恶心呕吐 1 例（2.78%），总药物不良反应发生 3 例（8.33%）；B 组发生过敏反应 1 例（2.78%），症状性低血压 2 例（5.56%），恶心呕吐 2 例（5.56%），总药物不良反应发生 5 例（13.89%）；C 组发生症状性低血压 1 例（2.78%），恶心呕吐 1 例（2.78%），总药物不良反应发生 2 例（5.56%）。各组药物不良反应总发生率相比无显著差异（$\chi^2=1.543$，$P=0.462$）。

表 4 三组凝血功能和 PLT 比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of coagulation function and PLT among the three groups（$\bar{x}\pm s$）

指标	时间	A组（n=36）	B组（n=36）	C组（n=36）	F值	P值
PT/s	治疗前	12.52±1.09	12.64±1.03	12.60±1.21	0.109	0.897
	治疗后24 h	13.04±1.31	13.15±1.24	12.84±1.08	0.604	0.549
	治疗后7 d	12.62±1.01	12.77±0.93	12.54±1.14	0.462	0.631
APTT/s	治疗前	35.21±3.49	35.04±3.32	35.29±3.42	0.050	0.951
	治疗后24 h	36.48±3.79	36.61±3.72	35.50±3.21	1.033	0.360
	治疗后7 d	35.34±3.37	35.09±3.21	35.22±3.06	0.054	0.947
FIB/g·L^{-1}	治疗前	3.05±0.52	2.98±0.49	3.10±0.55	0.483	0.619
	治疗后24 h	2.88±0.51	2.85±0.47	3.05±0.54	1.626	0.202
	治疗后7 d	3.01±0.49	2.95±0.50	3.09±0.52	0.701	0.499
APTT/s	治疗前	225.19±32.64	223.85±30.96	226.27±31.57	0.053	0.949
	治疗后24 h	218.82±30.15	215.99±29.75	224.16±29.38	0.700	0.499
	治疗后7 d	223.61±31.52	221.69±28.81	226.37±28.64	0.226	0.798

表 5 三组转归状况比较［n(%)］

Table 5 Comparison of the outcomes among the three groups［n(%)］

组别	良好	轻度残疾	中重度残疾
A组（n=36）	29(80.56)^c	5(13.89)	2(5.56)
B组（n=36）	28(77.78)^c	5(13.89)	3(8.33)
C组（n=36）	20(55.56)	10(27.78)	6(16.67)
χ^2值	6.606	3.068	2.632
P值	0.037	0.216	0.268

注：较C组，^cP<0.05。

Note: vs. C group, ^cP<0.05.

表 6 各组 MBI、MoCA 评分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 6 Comparison of MBI and MoCA scores of the three groups（$\bar{x}\pm s$, unit: point）

组别	MBI评分/分		MoCA评分/分）	
	治疗前	治疗后90 d	治疗前	治疗后90 d
A组（n=36）	45.27±10.31	78.48±12.14^{ac}	21.36±2.75	28.14±1.73^{ac}
B组（n=36）	44.82±11.09	80.13±11.47^{ac}	20.97±2.63	28.57±1.68^{ac}
C组（n=36）	46.05±9.82	65.27±14.51^a	21.69±2.81	25.17±1.92^a
F值	0.128	14.638	0.627	38.960
P值	0.880	<0.001	0.536	<0.001

注：较治疗前，^aP<0.05；较C组，^cP<0.05。

Note: vs. before treatment, ^aP<0.05; vs. C group, ^cP<0.05.

3 讨论

静脉溶栓在 AIS 治疗中始终占据核心地位[15]，但传统溶栓的时间窗限制和 WUS 患者治疗选择的局限，成为其提升疗效的障碍。近年先进的影像学技术能更准确地评估脑组织缺血状态，识别出传统时间窗外仍存在可挽救脑组织的 WUS 患者[16]。阿替普酶为溶栓治疗的一线选择，其在 AIS 治疗中的效果已得到临床验证[17—18]，但其不同剂量疗效和安全性仍存争议，且亚洲人群因体质特殊性，溶栓出血风险更显著[19—20]。因此，探索更安全、有效的溶栓剂量十分必要。

本研究中，各组治疗后 24 h、7 d、14 d、30 d 的 NIHSS 评分较治疗前均明显下降，且 A、B 组 NIHSS 评分低于 C 组，提示小剂量阿替普酶静脉溶栓可明显改善 AIS 患者神经功能。推测因阿替普酶作为重组组织型纤溶酶原激活剂，通过结合血栓中的纤维蛋白，激活纤溶酶原转化为纤溶酶，溶解血栓[21—22]。小剂量阿替普酶已有足够的溶栓能力，可溶解阻塞脑血管血栓，恢复脑血流；在组织窗内，

小剂量溶栓治疗可最大限度减少缺血、缺氧对脑组织的损害，确保血栓被及时溶解，恢复脑组织血流灌注，改善神经功能。A、B 组治疗后 24 h、7 d、14 d、30 d 的 NIHSS 评分无显著差异，提示对小剂量阿替普酶或已满足溶栓治疗的有效需求，增加剂量对短期神经功能改善无额外益处。A 组和 B 组治疗总有效率相比无显著差异，但均分别高于 C 组，提示小剂量阿替普酶静脉溶栓可达到与标准剂量类似疗效，推测因阿替普酶溶栓效果主要取决于与纤维蛋白的结合，而非药物总剂量[23]。

溶栓治疗出血并发症严重威胁患者生命安全，故监测出血状况是评估治疗安全性和效果的重要依据。本研究中，各组治疗后 90 d 颅内、消化道及泌尿系统、口腔及皮肤黏膜的出血率相比无差异，表明小剂量阿替普酶静脉溶栓治疗并未增加出血风险。凝血功能及 PLT 的动态稳定是溶栓治疗安全的重要支撑，小剂量阿替普酶通过减少纤溶酶原激活，降低出血风险，保障安全性。本研究中，各组治疗前、治疗后 24 h、7 d 的 PT、APTT、FIB 及 PLT 水平相比无差异，说明小剂量与标准剂量阿替普酶对患者凝血状态无明显不良影响。推测因阿替普酶通过靶向血栓局部纤溶酶原发挥作用，对全身凝血系统影响较小。

良好转归意味着患者能迅速恢复日常生活功能，不仅改善生活质量，亦降低家庭和社会的负担，故统计治疗后 90 d 的转归状况具有重要意义。本研究中，A、B 组治疗 90 d 后转归良好率高于 C 组，推测小剂量阿替普酶静脉溶栓治疗通过溶解阻塞脑血管的血栓，恢复脑血流，减轻脑组织损伤。同时，该剂量限制纤溶酶原过度激活，减少出血并发症，增强治疗安全性，促进转归良好。本研究中，各组治疗后 90 d MBI、MoCA 评分较治疗前均明显增加，并且 A、B 组量组 MBI、MoCA 评分均高于 C 组，推测因小剂量阿替普酶可通过溶解血栓、恢复血液灌注，减轻神经细胞缺血缺氧损伤，保护神经功能并促进运动、协调能力的恢复。A 组与 B 组治疗后 90 d 的 MBI、MoCA 评分无显著差异，提示小剂量阿替普酶可达到与标准剂量类似的日常生活能力和认知功能改善效果。在安全性方面，各组药物不良反应总发生率相比无差异；B 组症状性低血压、恶心呕吐的发生率较 A 组高，虽无统计学差异，但表明剂量增加可能轻微增加不良反应风险；研究中所有不良反应经对症处理均快速缓解，未影响患者预后。

本研究不足之处：①样本量较小且为单中心，外推性存在一定局限，有待后续扩大样本量并开展多中心研究，提升普适性。②研究虽通过 DWI/FLAIR 不匹配定义了“组织窗”，但未对不同患者缺血半暗带体积或核心梗死体积进行定量评估与亚组分析，后续可纳入 CT 灌注成像等影像学指标的量化分析，为精准筛选适宜小剂量溶栓的患者提供循证依据。③未能对不同年龄的基础疾病、血管狭窄程度和侧支循环分级等亚组进行疗效差异分析，有待后续大规模、多中心研究以验证。

4 结论

综上，小剂量阿替普酶静脉溶栓治疗组织窗内 WUS 可达到与标准剂量类似的疗效，明显改善患者神经功能，促进良好转归，并且对出血影响较小。

参考文献：

[1] SAVALIYA R, CHAVDA VK, PATEL B, *et al*. Acute ischemic stroke: research perspective vs. clinical practice[J]. Neurosurg Rev, 2024, 47(1): 612.

[2] GROTTA JC. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Continuum (Minneap Minn), 2023, 29(2): 425-442.

[3] GOTTULA AL, BARRETO AD, ADEOYE O. Alteplase and adjuvant therapies for acute ischemic stroke[J]. Semin Neurol, 2021, 41(1): 16-27.

[4] SUN J, WANG H, SUN M, *et al*. Intravenous alteplase treatment of acute ischemic stroke patients exhibiting mild neurological deficits[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2022,

32(3): 352-358.

[5] TSIVGOULIS G, KATSANOS AH, SANDSET EC, *et al*. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(5): 418-429.

[6] KAMOGAWA N, MIWA K, TOYODA K, *et al*. Thrombolysis for wake-up stroke versus non-wake-up unwitnessed stroke: EOS individual patient data meta-analysis[J]. Stroke, 2024, 55(4): 895-904.

[7] ZHANG YL, ZHANG JF, WANG XX, *et al*. Wake-up stroke: imaging-based diagnosis and recanalization therapy[J]. J Neurol, 2021, 268(11): 4002-4012.

[8] WEN HF, LI Q, WANG PF, *et al*. Endovascular thrombectomy in wake-up stroke guided by arterial spin-labeling and fluid-attenuated inversion recovery versus diffusion-weighted imaging mismatch on MRI[J]. J Thromb Thrombolysis, 2024, 57(5): 797-804.

[9] 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.

[10] SAVER JL, CHAISINANUNKUL N, CAMPBELL BCV, *et al*. Standardized nomenclature for modified rankin scale global disability outcomes: consensus recommendations from stroke therapy academic industry roundtable XI[J]. Stroke, 2021, 52(9): 3054-3062.

[11] YAMAL JM, GROTTA JC. National institutes of health stroke scale as an outcome measure for acute stroke trials[J]. Stroke, 2021, 52(1): 142-143.

[12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(6): 405-412.

[13] LEUNG SO, CHAN CC, SHAH S. Development of a Chinese version of the modified barthel index–validity and reliability[J]. Clin Rehabil, 2007, 21(10): 912-922.

[14] CHEN X, ZHANG R, XIAO Y, *et al*. Reliability and validity of the beijing version of the montreal cognitive assessment in the evaluation of cognitive function of adult patients with OSAHS[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132361.

[15] AL-AJLAN FS, ALKHIRI A, ALAMRI AF, *et al*. Golden hour intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Neurol, 2024, 96(3): 582-590.

[16] BIAG E, SOLIS K, ABD ELAZIM A, *et al*. COVID-19 associated wake-up stroke treated with DWI/FLAIR mismatch guided intravenous alteplase: a case report[J]. Neurologist, 2021, 26(6): 271-273.

[17] ZHENG H, BU S. Trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke[J]. N Engl J Med, 2022, 386(5): 496.

[18] OHARA T, MENON BK, AL-AJLAN FS, *et al*. Thrombus migration and fragmentation after intravenous alteplase treatment: the INTERRSeCT study[J]. Stroke, 2021, 52(1): 203-212.

[19] YANG TW, LEE YH, LO WC, *et al*. Low-dose versus standard-dose alteplase in bridging therapy for large vessel stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2024, 53(6): 657-666.

[20] KOGA M, INOUE M, MIWA K, *et al*. Intravenous alteplase at 0.6 mg/kg for unknown onset stroke with prior antithrombotic medication: THAWS randomized clinical trial[J]. J Atheroscler Thromb, 2023, 30(1): 15-22.

[21] KAPPELHOF M, OSPEL J, KASHANI N, *et al*. Influence of intravenous alteplase on endovascular treatment decision-making in acute ischemic stroke due to primary medium-vessel occlusion: a case-based survey study[J]. J Neurointerv Surg, 2022, 14(5): 439-443.

[22] OSPEL JM, SINGH N, ALMEKHLAFI MA, *et al*. Early recanalization with alteplase in stroke because of large vessel occlusion in the ESCAPE trial[J]. Stroke, 2021, 52(1): 304-307.

[23] ZHOU Z, DELCOURT C, XIA C, *et al*. Low-dose vs standard-dose alteplase in acute lacunar ischemic stroke: the enchanted trial[J]. Neurology, 2021, 96(11): e1512-e1526.

（编辑：虞 瑛）