

急性缺血性卒中的静脉溶栓与血管内治疗进展

许多 高岩 冯娟

【关键词】 缺血性脑卒中； 静脉溶栓； 血管内治疗； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.11.018

Development of intravenous thrombolytic therapy and intravascular therapy in acute ischemic stroke

XU Duo, GAO Yan, FENG Juan. Neurology Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

【Key words】 Ischemic stroke; Intravenous thrombolytic therapy; Intravascular therapy; Review

急性缺血性脑卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)患者因大脑内动脉突然闭塞,阻断了供应大脑的血液,临床上多出现一侧面部麻木或嘴角歪斜、一侧肢体无力或麻木、言语笨拙或语言理解障碍等症状。如果治疗上出现延迟,脑组织缺血时间将会延长并出现不可逆的坏死,神经系统功能可能会永久缺损^[1]。

再灌注是指在脑缺血组织出现不可逆损伤前尽快使闭塞动脉恢复血流供应,尽可能地缩小梗死面积,挽救濒临死亡的脑组织,减轻患者神经功能缺损程度,改善患者的临床转归和长期预后,提高患者生活质量,是目前对AIS患者最有效的治疗方法。近年来世界各国在静脉溶栓及血管内治疗研究方面取得了很大的进展,现对此进行简要介绍。

1 静脉溶栓

静脉溶栓是最早用于治疗AIS的方法,现已成为国内外指南推荐的首选治疗措施。具有操作简便易行、启动延迟时间短、起效迅速等优势,但同时也有选择性低,易出现出血转化及闭塞血管再灌注率低等局限。

1.1 静脉溶栓治疗的年龄 以往的卒中治疗研究结果表明,对80岁以下的患者进行溶栓治疗可显著改善患者的临床结局及预后,使患者从治疗中获益。而且两项国际研究均显示对80岁以上的患者进行溶栓治疗并不能使患者的获益降低,尤其是早期治疗时^[2-3]。但2012年的一项荟萃分析表明,对发病3 h内的80岁以上与80岁以下患者进行溶栓,效果相似^[4]。近期有研究表明对年龄≥90岁的患者用组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)静脉溶栓治疗的对称性出血率与

66~89岁患者相当,但死亡率更高,预后更差^[5]。

2013年美国心脏协会/卒中协会(AHA/ASA)急性缺血性卒中治疗指南推荐不限制在3 h内进行溶栓的患者年龄,但对于在3~4.5 h内进行溶栓的患者年龄要限制在80岁以下^[6]。在最新颁布的2017年急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明^[7]中提出,高龄AIS患者出血风险和死亡率均高于年轻患者,总体预后差,但这并不改变溶栓治疗所带来的获益。年龄只是溶栓治疗的相对禁忌证,在临床工作中可综合考虑患者具体情况和患者及家属的治疗期望开展溶栓治疗^[8]。

1.2 静脉溶栓药物 随着对溶栓治疗研究的逐渐深入,溶栓药物已经发展到了第3代。

1.2.1 第1代溶栓药物 以链激酶(SK)和尿激酶(UK)为代表的非选择性纤溶酶原激活剂,通过激活血栓内无活性的纤溶酶原从而使纤维蛋白原溶解,但由于选择性差极易产生全身高纤溶状态,目前在临床已很少使用。

1.2.2 第2代溶栓药物 以阿替普酶(rt-PA)为代表的选择性纤溶酶原激活剂;rt-PA是一种丝氨酸蛋白酶,主要由血管内皮细胞产生,其本质是重组人组织型纤溶酶原激活物。它可选择性的与血栓表面的纤维蛋白原结合,活化纤溶酶原,并在局部溶解血栓,避免了全身高纤溶血症,是唯一获得FDA批准用于急性缺血性脑卒中溶栓治疗的药物。

1.2.3 第3代溶栓药物 以替奈普酶、去氨普酶为代表的新型溶栓药物。替奈普酶是第一批rt-PA的半合成和替代药物之一,具有更长的半衰期和对纤维蛋白更高的亲和力^[9]。目前至少有一项研究证明了与IV-tPA相比,血管再通的成功率提高,最终临床结果良好,且并发出血风险差异无统计学意义^[10]。

作者单位: 110004 中国医科大学附属盛京医院神经内科

通讯作者: 冯娟 Email: cmufengjuan99@163.com

然而,一项正在进行的关于替奈普酶的随机对照试验,即NOR-TEST(挪威替奈普酶中风试验)研究^[11]发现,给予0.4 mg/kg替奈普酶和0.9 mg/kg阿替普酶的干预,两组患者的主要终点和次要终点均无明显差异;在安全性方面,两组患者的症状性颅内出血的发生率也无差异。虽然第3代溶栓药物目前尚未被批准上市,但前期研究已经证实新型溶栓药物的活性更优于rt-PA^[12],为急性缺血性脑卒中的溶栓治疗提供了一个新的发展方向。

1.3 静脉溶栓药物剂量 指南推荐rt-PA标准剂量为0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg),先在1 min内静脉推注总量的10%,余量溶于100 ml的生理盐水采用静脉滴注方式,时间限制在1 h内。最新一项卒中强化高血压控制与溶栓治疗研究(ENCHANTED)结果提示,低剂量rt-PA(0.6 mg/kg)较标准剂量更加安全。该研究纳入了3 310例在发生AIS 4.5 h内溶栓的患者(中位年龄为67岁,63%为亚洲人),比较了低剂量组和标准剂量组的疗效,研究终点是发病90 d时死亡或残疾。结果显示低剂量rt-PA的终点事件发生率比标准剂量组高(53.2%比51.1%, $OR=1.09$, $95\%CI=0.95\sim 1.25$, $P=0.51$);但在症状性脑出血方面,低剂量组安全性更高(1.0%比2.1%, $P=0.01$),7 d死亡率更低(0.5%比1.5%, $P=0.01$),90 d死亡率两组差异没有统计学意义(8.5%比10.3%, $P=0.07$)。有研究者提出与0.9 mg/kg的rt-PA相比,应用0.6 mg/kg的rt-PA进行溶栓治疗虽然可能会导致伤残率有所升高,但却可以有效地降低患者的症状性脑出血率,并提高患者的存活率^[13]。因此在临床工作中医务工作者应有效权衡患者的获益和风险,对于脑出血高风险的患者,可考虑使用低剂量rt-PA治疗,可降低早期危害。

1.4 静脉溶栓时间窗 自从1995年国家神经性疾病和卒中研究所(NINDS)试验^[14]结果公布,rt-PA静脉溶栓治疗已成为发病3 h内的AIS患者的黄金标准治疗。在症状出现后4.5 h内使用rt-PA得到了欧洲合作急性卒中研究(ECASS)III试验的支持,该试验是一项随机对照双盲试验,对800例发病后3~4.5 h内的AIS患者给予0.9 mg/kg rt-PA静脉注射或安慰剂,阿替普酶组患者的有利结局为52.4%,颅内出血发生率增加27%,但死亡率差异无统计学意义^[15]。基于ECASSIII的研究结果,欧洲卒中组织(ESO)及AHA/ASA先后推荐将rt-PA静脉溶栓的时间窗延长至发病后的4.5 h内。2012年欧洲卒中大会上发布的第三次国际卒中研究(IST-3)证实了发病3 h内溶栓的有效性,并提出可将溶栓时间窗延长至发病6 h;随后研究人员回顾了缺血性脑卒中发病后6 h内

静脉给予rt-PA或安慰剂的随机对照试验^[3]并对此进行荟萃分析^[4],结果表明在发病后3 h内进行静脉溶栓可使患者显著获益,6 h内进行静脉溶栓尽管存在早期风险,但可显著改善患者的临床结局及预后,故应尽早对AIS患者进行静脉溶栓治疗,避免延误。近期IST-3研究人员已完成对溶栓患者的3年随访并分析得出结论:在缺血性脑卒中发病后6 h内使用rt-PA进行溶栓,不仅可以轻度降低患者3年内的死亡风险,对于那些能够平稳度过急性期并存活的患者,rt-PA治疗还可以显著提高患者的长期存活率^[16]。

尽管IST-3等研究提出延长溶栓治疗时间窗可能使更多的AIS患者受益,但尚缺乏足够的循证医学证据将溶栓时间窗扩展至6 h。在2015年AHA/ASA急性缺血性卒中治疗指南^[17]中,rt-PA溶栓时间窗依旧限制在发病后4.5 h以内,并应尽一切努力缩短开始治疗时的任何延误。2017年急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明^[7]中指出发病4.5 h内符合适应证的AIS患者推荐基于临床和颅脑CT平扫选择给予rt-PA静脉溶栓治疗,越早溶栓,获益越大、风险越小;对于高出血风险患者,可以选择静脉给予低剂量rt-PA;对于没有条件使用rt-PA但发病在6 h内符合适应证的AIS患者可考虑静脉给予UK。

2 血管内治疗

随着外科手术介入技术的迅速发展,AIS的血管内治疗成为近年来研究的热点问题。

2.1 动脉溶栓 动脉溶栓是在微导丝的引导下将微导管送至血栓附近,然后通过微导管注入溶栓药物,使其直接到达血栓部位发挥作用,具有选择性高、能监测血栓溶解情况及时调整溶栓药物剂量、闭塞血管再灌注率高,出血转化风险低等优点。

PROACT II研究结果表明动脉溶栓患者的大脑中动脉再通率达到66%,且能明显改善患者预后^[18]。MELT试验提示若以90 d改良Rankin量表(mRS)0~2分为主要终点,动脉溶栓较对照组并未显示出优势(49.1%比38.6%, $P=0.345$),但若以mRS 0~2分为次要终点,动脉溶栓能明显改善患者预后(42.1%比22.8%, $P=0.045$),两组24 h内症状性颅内出血率及90 d病死率差异无统计学意义^[19]。BASICS研究回顾性分析了592例基底动脉急性闭塞患者的临床治疗效果,结果未显示出动脉溶栓具有治疗优势^[20]。动脉溶栓同样也存在启动时间延迟,技术难度高,需要多科室协调配合等局限。

2013年AHA/ASA急性缺血性卒中治疗指南^[6]中指出动脉溶栓适用于部分病程<6 h的严重卒中患者,2015年AHA/ASA指南依然沿用上述标准。2015年我国急性缺血性卒中血管内治疗指南^[21]推

荐:对于发病6 h内的大脑中动脉闭塞或发病24 h内的后循环大动脉闭塞导致的严重卒中患者,当不适合静脉溶栓或无法进行机械取栓时,经过严格筛选患者后可在有条件的医院实施动脉溶栓治疗。

2.2 动静脉联合溶栓 由于静脉溶栓与动脉溶栓在临床应用中各有利弊,研究者们尝试采用动静脉联合溶栓治疗急性缺血性卒中。有研究探索了患者先接受小剂量的rt-PA静脉溶栓的同时积极联合动脉溶栓的临床治疗效果。

卒中干预研究(IMS)进行了动静脉联合溶栓的有效性与安全性评估。IMS I结果提示,尽管联合治疗组的病死率未见明显下降,但临床预后却优于对照组^[22]。IMS II结果则进一步验证了IMS I的结论,联合治疗组的患者先静脉予0.6 mg/kg的rt-PA(持续30 min以上),然后完善血管造影寻找闭塞血管,再通过动脉导管注射22 mg的rt-PA,持续2 h以上或直至血栓溶解,并与美国国立神经疾病和卒中研究所(NIND)研究结果相比较,结果显示在临床预后方面,联合治疗组的结果明显优于对照组(mRS 0~2分,46%比39%),虽然症状性颅内出血率升高(9.9%比6.6%),但死亡率降低(16%比21%),显示出了联合治疗较静脉溶栓及传统治疗方法具有明显的优越性^[23]。上述研究结果均提示动静脉联合溶栓的临床预后要优于对照组,因此中国AIS早期血管内介入诊疗指南^[24]推荐对于静脉溶栓失败的患者可以进行补救性动脉溶栓。

2.3 机械取栓 2013年发表的IMS-III试验^[25]、SYNTHESIS Expansion试验^[26]和MR RESCUE试验^[27]的研究结果高度提示:与静脉溶栓相比,机械取栓治疗AIS患者并未显示出优越性。但2015年发表的包括MR CLEAN试验^[28]、ESCAPE试验^[29]、EXTEND IA试验^[30]、SWIFT PRIME试验^[31]和REVASCAT试验^[32]在内的5项研究证实:在治疗急性缺血性脑卒中时,机械取栓联合溶栓药物治疗的临床预后优于单用溶栓药物的治疗。

与静脉溶栓治疗一样,机械取栓治疗最重要的影响因素是取栓时间窗。最近一项发表在JAMA上的Pooled分析共纳入了上述5项研究的1 287例患者,其中机械取栓联合溶栓药物组634例,单独溶栓药物组653例,在90 d mRS评分分别为2.9分和3.6分。研究发现在机械取栓联合组,随着发病时间到动脉穿刺时间的延长,90 d预后良好的概率在下降,但7.3 h内都具有统计学意义,提示血管内治疗应该在7 h内进行^[33-34]。

2015年AHA/ASA急性缺血性卒中治疗指南^[17]提出,血管内治疗可以为选定的AIS患者提供临床益

处。2015年我国急性缺血性卒中血管内治疗指南^[21]中推荐应对发病6 h内的急性前循环大血管闭塞性卒中及发病4.5 h内已在足量的静脉溶栓基础上进行机械取栓;若不适合静脉溶栓,建议将机械取栓作为大血管闭塞患者可选择的治疗方案。急性基底动脉闭塞的患者在经CT或MRI评估后可进行机械取栓,可在静脉溶栓基础上实施。

然而最近有研究提出在足量静脉溶栓基础上实施机械取栓(桥接治疗)能否使患者额外受益目前尚不清楚。发表在JAMA Neurol上的一项研究纳入291例患者,桥接治疗的患者160例,单纯机械取栓的患者131例;两组患者从出现症状到动脉穿刺时间差异均无统计学意义;转诊数量、再灌注成功率、90 d的功能独立性及死亡率、新发栓塞事件也是相似的;症状性颅内出血、1型和2型脑实质出血差异均无统计学意义($P=0.25$)。该研究提示在对AIS患者进行机械取栓前,静脉溶栓并不能使患者额外获益。不过,研究者指出该结论尚需随机临床试验进行验证^[35]。

相较于药物溶栓,机械取栓理论上增加出血风险小,并能尽快使血管再通,恢复血液供应,缩小梗死范围,因此有机械取栓治疗指征时应尽早进行。随着研究技术的进步,血管内介入治疗会有更广阔的发展空间。

3 小结

通过对选择的病例进行静脉溶栓或血管内治疗使血液再灌注,AIS后无残疾恢复的可能性显著提高。静脉溶栓由于受到治疗时间窗的限制,需要评估个体的获益和症状性颅内出血风险,对于卒中发作到再灌注时间间隔较短的患者,获益更大,因此需要优化住院前和住院途径。血管内治疗可以用于治疗影像证实的大动脉闭塞的患者及静脉溶栓的基础上“桥接”的患者,成功的治疗取决于构建完善、合理的医疗团队,可以在短时间内在具备足够专业知识的卒中中心进行治疗,以执行手术。对于前循环大动脉闭塞的患者,多模式桥接治疗优于单纯药物治疗,而对于后循环大动脉闭塞的患者,尚缺乏足够的循证医学证据支持血管内治疗的疗效。随着世界医疗水平的提高,科学试验的进一步探索,会进行更多具备参考价值的研究,为临床开展溶栓治疗提供更广阔空间,使更多的患者从治疗中获益。

参 考 文 献

- [1] Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. Update on the effects of treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in acute ischemic stroke[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(11): 1 323-1 340.
- [2] Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke

- Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive [J]. *BMJ*, 2010, 341: c6 046.
- [3] IST-3 collaborative group. 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 [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9 834): 2 352-2 363.
- [4] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9 834): 2 364-2 372.
- [5] Arora R, Salamon E, Katz JM, et al. Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥ 90 Years of Age [J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2 347-2 354.
- [6] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. 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*, 2013, 44(3): 870-947.
- [7] 中国卒中学会科学声明专家组. 急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(3): 267-284.
- [8] 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): 2 373-2 379.
- [9] Asadi H, Williams D, Thornton J. Changing Management of Acute Ischaemic Stroke: the New Treatments and Emerging Role of Endovascular Therapy [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18(5): 20.
- [10] Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12): 1 099-1 107.
- [11] Logallo N, Kvistad CE, Nacu A, et al. The Norwegian tenecteplase stroke trial (NOR-TEST): randomised controlled trial of tenecteplase vs. alteplase in acute ischaemic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 106.
- [12] Eesa M, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Advances in revascularization for acute ischemic stroke treatment: an update [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(8): 1 125-1 139.
- [13] Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24): 2 313-2 323.
- [14] 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(24): 1 581-1 587.
- [15] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1 317-1 329.
- [16] Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, et al. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(10): 1 028-1 034.
- [17] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46 (10): 3 020-3 035.
- [18] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism [J]. *JAMA*, 1999, 282(21): 2 003-2 011.
- [19] Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan [J]. *Stroke*, 2007, 38: 2 633-2 639.
- [20] 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 [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(8): 724-730.
- [21] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2015 [J]. *中国卒中杂志*, 2015, 7(10): 590-606.
- [22] IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study [J]. *Stroke*, 2004, 35(4): 904-911.
- [23] IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study [J]. *Stroke*, 2007, 38(7): 2 127-2 135.
- [24] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组, 急性缺血性脑卒中介入诊疗指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(5): 356-361.
- [25] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(10): 893-903.
- [26] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(10): 914-923.
- [27] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (10): 904-913.
- [28] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 11-20.
- [29] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1 019-1 030.
- [30] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1 009-1 018.
- [31] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2 285-2 295.
- [32] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2 296-2 306.
- [33] Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016, 316(12): 1 279-1 288.
- [34] 杨中华. JAMA: 急性缺血性卒中血管内治疗的时间窗为 7.3 h [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(1): 58.
- [35] Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, et al. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(3): 268-274.

(收稿日期: 2017-09-01)