

轻型缺血性卒中治疗的研究进展

孟焕 钟镛

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 钟镛, Email: dityan@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.014

【摘要】 轻型缺血性卒中具有高发病率、高复发率的特点。目前, 对于其定义和治疗策略尚存在争议, 不合理的治疗方案可能会导致病情进展, 从而造成患者致残率和死亡率的增加。现对轻型缺血性卒中的定义、治疗策略的研究现状进行综述, 旨在为临床实践提供更规范、合理、个体化的轻型缺血性卒中治疗方案。

【关键词】 轻型缺血性卒中; 定义; 治疗; 综述

Research progress in the therapy of minor ischemic stroke Meng Huan, Zhong Di

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Zhong Di, Email: dityan@163.com

【Abstract】 Minor ischemic stroke is characterized by high incidence and high recurrence rate. At present, its definition and therapy strategy are still controversial. Unreasonable therapy may lead to the progression of the disease, resulting in an increase in disability and mortality. In this paper, the research status of the definition and therapy strategies of minor ischemic stroke are reviewed in order to provide a more standardized, reasonable and individualized therapy for minor ischemic stroke in clinical practice.

【Key words】 Minor ischemic stroke; Definition; Therapy; Review

轻型缺血性卒中(minor ischemic stroke, MIS)是指临床症状轻微, 可能会遗留轻微残疾的一类缺血性卒中^[1]。瑞士的一项登记研究显示, MIS约占所有缺血性卒中的40.8%^[2]。近年来, MIS因其高发病率、高复发率以及可能发生的早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)而受到广泛关注。尽管目前对于其评估与治疗有所提高, 但仍有大约15%的患者预后不良^[2]。本文就MIS的定义及治疗的研究现状予以综述, 旨在减少MIS的不良预后。

一、MIS的定义

MIS目前尚无统一的定义, 普遍采用美国国立卫生研究院卒中评定量表(the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≤ 5 分或 ≤ 3 分作为评定标准^[3]。传统观念认为, MIS具有“非致残性”和“早期不稳定性”等特征, 可作为一类“急性非致残性脑血管事件(non-disabling ischemic cerebrovascular events, NICE)”进行诊疗或开展研究^[4]。但当单项NIHSS评分 ≥ 2 分时, MIS可能会导致致残性的结局。PRIMS随机临床试验^[5]定义MIS为就诊时NIHSS评分 ≤ 5 分, 且伴有不明显的残疾症状(可独立完成日

常工作及活动)。Fischer等^[6]通过对6种不同的MIS定义进行比较, 最终认为MIS的定义标准应该是意识水平正常, NIHSS评分 ≤ 3 分, 且单项NIHSS评分 ≤ 1 分。但用NIHSS评分定义MIS具有一定的局限性, 因为其对后循环缺血评估不足, 同时对一些高级神经功能缺损也无法做出评估。因此, Torres-Mozqueda等^[7]提出用影像学表现定义MIS, 即在CTA和MRA方面存在颈内动脉、大脑中动脉M1/M2段、基底动脉一处或多处闭塞; 或者未发现闭塞血管, 但在平扫CT和弥散加权成像(DWI)方面存在明显的梗死灶, 即定义为重型卒中, 其余全部定义为MIS。同NIHSS评分定义相比, 通过影像学定义卒中的严重程度, 可以更加直观地反映患者的病情严重程度。近年来, 也有学者认为MIS的定义不能仅取决于目前的神经功能缺损, 还要考虑到即时的预后^[8]。因此, 一个有效的定义可能是对临床症状、潜在功能影响和早期神经恶化风险的综合分析。

二、MIS的治疗

1. MIS的静脉溶栓治疗: 静脉溶栓是急性缺血性卒中最行之有效的治疗方案^[9], 但MIS是否要在

急性期进行静脉溶栓尚存在争议。在临床实践中,大约有2/3的MIS预后良好,如果对所有的MIS都进行静脉溶栓治疗,那么预后良好的MIS就需要承担溶栓的额外费用及可能的出血风险^[10]。2018年急性缺血性卒中患者早期管理指南^[11]指出,对于致残性MIS,应在症状出现后3 h内进行静脉溶栓治疗(I类推荐, B-R级证据)。因此,要识别出可能预后不良的MIS患者,采取积极的治疗方案以求获取最佳的临床疗效。存在致残性的MIS可能有以下特征,包括大血管闭塞(large vessel occlusion, LVO)、DWI存在相对较大的梗死灶、灌注加权成像(PWI)有较大的低灌注区域^[10]。Khatri等^[12]对IST-3入组患者进行了限制,包括溶栓时间 ≤ 3 h、预处理血压 $< 185/100$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)等,共纳入106例受试者,研究发现静脉溶栓组较对照组在6个月时具有更高的生存率和生存质量($P=0.02$)。Felix等^[13]回顾性分析了73例在计算机断层扫描灌注(computed tomographic perfusion, CTP)中存在明显半影区的MIS患者,发现在出院及90 d时,与标准卒中单元治疗组相比,静脉溶栓组能获得更良好的功能结局(mRS ≤ 1 分);序贯分析中mRS的分布也向有利于静脉溶栓的方向转变。同时,该研究也证明CTP在临床实践和MIS临床试验中可能有助于筛选MIS患者进行静脉溶栓治疗。近年来,一项观察性研究^[14]纳入了1 386例NIHSS评分 ≤ 5 分的MIS患者,其中194例(14.0%)接受了静脉溶栓治疗,结果显示静脉溶栓组较对照组在3个月后能获得更有优势的总体结果,而症状性出血的风险无显著差异。因此,多项临床试验证明对急性期致残性MIS进行静脉溶栓治疗是有效且安全的。同时,指南^[11]也提出,可以考虑对急性期非致残性MIS进行溶栓治疗,并建议进行更多的临床试验确定非致残性MIS静脉溶栓的风险获益比。

2. MIS的血管内治疗:伴有LVO的急性缺血性卒中与不良临床预后相关。大约80%未经治疗的LVO患者会在90 d内死亡或出现功能残疾^[15]。机械取栓联合静脉溶栓现已成为合并LVO的急性缺血性卒中和中重度卒中患者的标准治疗方案^[16]。美国心脏协会/美国卒中协会指南提出,颈内动脉或大脑中动脉近端的致因性闭塞、NIHSS评分 ≥ 6 分、卒中前mRS ≤ 1 分是进行血管内治疗的必要标准(I类推荐; A级证据),而对于NIHSS评分 < 6 分的患者,则取决于个案分析。在后续的诊疗过程中,也要考虑到即便是急性MIS,有症状的动脉闭塞也可能是神

经功能恶化和不良3个月预后的独立预测因素^[17]。一项前瞻性研究^[18]纳入了32例CT血管造影证实存在LVO的MIS患者(NIHSS评分 ≤ 5 分),其中22例(69%)接受静脉溶栓,10例(31%)接受血管内机械取栓,结果显示溶栓组有41%的患者出现症状恶化,需要紧急血栓切除术;而取栓组在术后均达到改良脑梗死溶栓评分(the modified thrombolysis in cerebral infarction, TICI)2b~3的再通率。在90 d时,取栓组的mRS均在0~2分,而溶栓组只有77%。该研究证明,对伴有LVO的MIS患者行血管内血栓切除术能获得更好的临床疗效。另外,荷兰的一项多中心随机试验^[19]对71例伴有LVO的MIS患者(NIHSS评分 ≤ 5 分)进行血管内治疗,研究发现这些患者较中重度卒中患者(NIHSS评分 ≥ 6 分)在90 d时的神经功能预后更好,发生症状性出血概率也更低。该发现与前面提到的研究结果一致,成功的再灌注可以使MIS患者在90 d获得更好的功能结局。因此,向伴有LVO的MIS行血管内机械取栓治疗有更高的再通成功率和良好的临床疗效。但仍需要更多大型随机对照试验,进一步评估血管内机械取栓术在MIS中的有效性及安全性。

3. MIS的抗血小板治疗:2018年临床实践指南^[20]推荐,对于MIS或高危TIA患者,应该在发病后的24 h内尽快给予氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗,治疗时间持续10~21 d。2013年的CHANCE试验^[21]纳入了5 170例有高危短暂性脑缺血发作(TIA)或MIS的中国籍患者,研究表明阿司匹林和氯吡格雷(氯吡格雷:d1, 300 mg; d2~d90, 75 mg/d、阿司匹林:d1, 75~300 mg; d2~d21, 75 mg/d)联合使用可以使90 d后再发卒中的相对风险降低32%,而中到重度出血或出血性卒中的风险无显著差异。与CHANCE研究相比,随后的一项类似双抗治疗(PIONT)研究^[22]包含了更多样化人群(10个国家4 881例患者),结果显示,氯吡格雷加阿司匹林组(氯吡格雷:d1, 600 mg; d2~d90, 75 mg/d、阿司匹林:d1~d90, 50~325 mg/d)的缺血性卒中事件显著减少。两个试验的研究结果大体一致,但可能因为PIONT研究中抗血小板药物服用剂量更大、双抗时间更长,所以出血风险相对较高。替格瑞洛作为一种不依赖代谢激活的直接作用抗血小板药物,也正在加入卒中的二级预防研究中。THALES试验^[23]对11 016例24 h内发生非心源性MIS(NIHSS ≤ 5 分)或高危TIA的患者进行随机分组,发现阿司匹林加替格瑞洛组在30 d内预防卒中或死亡方面均优于阿司匹林组。另外,由于氯吡

格雷代谢相关基因的多态性使卒中患者对于氯吡格雷的反应存在个体间差异,这极大地限制了氯吡格雷的疗效。Zhang等^[24]设计了一项随机对照研究,计划招募2 382例MIS或TIA患者,分为药物遗传学组和标准组,在第2~21天,P2Y₁₂受体拮抗剂由临床医生在药物遗传学组根据遗传信息和临床特征进行选择,在标准组根据临床特征进行选择,主要疗效终点是发生在1年内的新发卒中事件,次要疗效终点为单独或综合的新发临床血管事件。结合患者的遗传信息和临床特点,评价MIS或TIA患者个体化抗血小板治疗的有效性和安全性,目前该试验尚未结束,但结果令人期待。在后续的临床试验及实践工作中,基因型引导抗血小板药物治疗可能会成为一种趋势。

4. MIS的抗凝治疗:对于可疑的心源性MIS,除了神经内科常规检查外,还需要进行24 h动态心电图、经食道超声心动图等相关检查。通过典型的临床表现、神经影像特征、高危心脏来源的阳性证据以及排除大动脉斑块足以确定心源性卒中的诊断。心房颤动(atrial fibrillation, AF)是导致心源性卒中最常见的心律失常,口服直接作用口服抗凝剂(direct-acting oral anticoagulants, DOACs)是预防非瓣膜性AF患者卒中的标准治疗^[25],包括华法林在内的维生素K拮抗剂(VKA)是非瓣膜性AF预防卒中最广泛使用的方法之一,可将缺血性卒中的风险降低64%^[26]。但使用华法林时需要选择最佳的抗凝时机,一般定义为治疗窗内时间(time in therapeutic range, TTR)>70%。非VKA口服抗凝剂(non-VKA oral anticoagulants, NOACs)包括直接凝血酶抑制剂(达比加群)和凝血因子X_a抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依多沙班),可能会克服VKA和阿司匹林使用的许多限制,成为一种预防心源性卒中的替代疗法。一项大型荟萃分析证明^[27],与华法林相比,NOACs降低了全身栓塞和卒中的风险($P < 0.000 1$)、颅内出血的风险($P < 0.000 1$)以及全因死亡率($P = 0.000 3$),增加了胃肠道出血的风险($P = 0.04$)。但NOACs最显著的益处是在TTR < 66%的中心观察到,这表明NOAC在抗凝控制不佳的情况下有好处。2016年欧洲AF管理指南指出,对于MIS(NIHSS评分<8分)合并AF的患者,在排除颅内出血后,应在急性卒中后的第3天开始抗凝治疗^[28]。目前,缺乏针对MIS的抗凝治疗研究,后续需要更多的临床试验确定这一类患者的临床获益风险比。

5. MIS的其他治疗:他汀类药物可能通过降脂及多效性(稳定血管内皮功能、调节动脉弹性特性、抑制全身亚临床炎症机制、调节血栓前状态和氧化损伤、稳定动脉系统中的动脉粥样硬化斑块)两种作用预防缺血性卒中^[29]。最近,一项针对CHANCE试验的子研究^[30]发现,氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)水平高的MIS患者在90 d和1年内发生卒中、缺血性卒中合并血管事件的概率更高,升高的oxLDL可以独立预测MIS的复发。同时,该研究也表明oxLDL和他汀类药物之间存在潜在的相互作用,oxLDL水平是未服用他汀类药物患者90 d内复发卒中的更强预测因子。因此,早期、规律、合理的使用他汀类药物可能会有效地降低MIS的发生率。

综上所述,MIS的临床症状轻微,病情易被患者本人或临床医生忽视,从而造成不良临床预后,因此,MIS的治疗需要引起重视,应该通过对MIS患者的临床症状、实验室及影像学检查、潜在的功能影响和END风险的综合分析,选择更合理化的治疗方案。通过是否进行溶栓和(或)取栓治疗、不同种类抗血小板及抗凝药物的筛选、他汀类药物等的使用最大限度地降低MIS的复发率及致残率。同时,还需要更多的大型临床试验对MIS的治疗进行更全面、细致的研究,力求最大限度地减少个人及社会的医疗负担。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无利益冲突

作者贡献声明 文章的构思与设计、文献收集、文献整理、撰写论文、文章的修订为孟焕,文章的质量控制及校对为孟焕、钟镭

参 考 文 献

- [1] Yaghi S, Willey JZ, Khatri P. Minor ischemic stroke: triaging, disposition, and outcome[J]. *Neurol Clin Pract*, 2016, 6(2): 157-163. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000234.
- [2] Lei Z, Li S, Feng H, et al. Prognostic nomogram for patients with minor stroke and transient ischaemic attack[J]. *Postgrad Med J*, 2020. [Online ahead of print]. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137680.
- [3] 王伊龙, 赵性泉, 刘新峰, 等. 高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(6): 481-491. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.06.011.
- [4] 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014年)[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(27): 2092-2096. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.27.004.
- [5] Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of Alteplase vs. Aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(2): 156-166. DOI: 10.1001/jama.2018.8496.
- [6] Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke?[J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 661-666. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.572883.

- [7] Torres-Mozqueda F, He J, Yeh IB, et al. An acute ischemic stroke classification instrument that includes CT or MR angiography: the Boston Acute Stroke Imaging Scale[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(6): 1111-1117. DOI: 10.3174/ajnr.A1000.
- [8] Yu AY, Hill MD, Coutts SB. Should minor stroke patients be thrombolized? A focused review and future directions[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(3): 292-297. DOI: 10.1111/ij.s.12426.
- [9] Darehed D, Blom M, Glader EL, et al. In-Hospital Delays in Stroke Thrombolysis: every minute counts[J]. *Stroke*, 2020, 51(8): 2536-2539. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029468.
- [10] 夏禹. 轻型缺血性卒中的研究进展[J/CD]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2020, 14(3): 175-179. DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2020.03.012.
Xia Y. Research progress of minor ischemic stroke[J/CD]. *Chin J Cerebrovasc Dis (Electronic Edition)*, 2020, 14(3): 175-179.
- [11] Powers WJ, Rabinstein AA, 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-e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158.
- [12] Khatri P, Tayama D, Cohen G, et al. Effect of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with mild stroke in the Third International stroke trial-3: post hoc analysis[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2325-2327. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009951.
- [13] Ng FC, Coote S, Frost T, et al. Utility of computed tomographic perfusion in thrombolysis for minor stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(7): 1914-1916. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013021.
- [14] Choi JC, Jang MU, Kang K, et al. Comparative effectiveness of standard care with IV thrombolysis versus without IV thrombolysis for mild ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(1): e001306. DOI: 10.1161/JAHA.114.000596.
- [15] Lima FO, Furie KL, Silva GS, et al. Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(2): 151-157. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5007.
- [16] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387(10029): 1723-1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [17] Bandettini di Poggio M, Finocchi C, Brizzo F, et al. Management of acute ischemic stroke, thrombolysis rate, and predictors of clinical outcome[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(2): 319-326. DOI: 10.1007/s10072-018-3644-3.
- [18] Haussen DC, Bouslama M, Grossberg JA, et al. Too good to intervene? Thrombectomy for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an intention-to-treat analysis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(10): 917-921. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012633.
- [19] Goldhoorn RB, Mulder MJHL, Jansen IGH, et al. Safety and outcome of endovascular treatment for minor ischemic stroke: results from the multicenter clinical registry of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(3): 542-549. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.029.
- [20] Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline[J]. *BMJ*, 2018, 363: k5130. DOI: 10.1136/bmj.k5130.
- [21] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
- [22] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3): 215-225. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.
- [23] Kaushik A, Deora S, Choudhary R. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(17): 1692-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa2027491.
- [24] Zhang XG, Zhu XQ, Xue J, et al. Personalised antiplatelet therapy based on pharmacogenomics in acute ischaemic minor stroke and transient ischaemic attack: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e028595. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028595.
- [25] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 104-132. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- [26] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- [27] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [28] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [29] Aznaouridis K, Masoura C, Vlachopoulos C, et al. Statins in stroke[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(33): 6174-6185. DOI: 10.2174/0929867326666190620104539.
- [30] Wang A, Xu J, Chen G, et al. Oxidized low-density lipoprotein predicts recurrent stroke in patients with minor stroke or TIA[J]. *Neurology*, 2018, 91(10): e947-e955. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006118.

(收稿日期: 2020-11-19)

(本文编辑: 赵金鑫)