

急性缺血性卒中血管再通治疗研究历程

热孜亚·阿布都许库尔, 吕 珊, 贺耀德, 靳 航, 郭珍妮, 杨 弋

吉林大学第一医院神经内科, 长春 130021

通信作者: 杨 弋 电话: 0431-88782378, E-mail: doctoryangyi@163.com

【摘要】急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是最常见的卒中类型, 具有高发病率、高死亡率、高致残率的特点。在时间窗内快速进行血管再通、实现血运重建、挽救缺血半暗带是治疗 AIS 的关键, 主要包括静脉溶栓治疗和血管内治疗。AIS 血管再通治疗从静脉溶栓发展到血管内治疗, 经历了 30 多年的研究历程, 大致可分为 3 个阶段: 第一阶段, 探索静脉溶栓药物, 开创卒中中的静脉溶栓时代; 第二阶段, 探索溶栓药物更安全、有效的剂量和更合理的时间窗; 第三阶段, 取栓治疗兴起并飞速发展, 使 AIS 患者的治疗方法选择多样化、个体化, 根据患者的发病时间、严重程度及影像学改变等, 选择静脉溶栓治疗、桥接治疗 (静脉溶栓联合血管内治疗) 或单纯血管内治疗。

【关键词】急性缺血性卒中; 静脉溶栓; 血管内治疗; 血管内取栓

【中图分类号】 R45; R743.3; R-1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)02-0162-08

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20190273

Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke

ABUDUXUKUER Reziya, LYU Shan, HE Yao-de, JIN Hang, GUO Zhen-ni, YANG Yi

Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: YANG Yi Tel: 86-431-88782378, E-mail: doctoryangyi@163.com

【Abstract】 Acute ischemic stroke (AIS), characterized by its high morbidity, high mortality, and high disability, is the most common subtype of stroke. Rapidly recanalizing the occluded arteries to salvage ischemic parenchyma in the early stage is essential to treat AIS, which mainly includes intravenous thrombolysis and endovascular treatment. The reperfusion therapy of AIS has been studied for over thirty years developing from intravenous thrombolysis (IVT) to endovascular treatment. There are three main stages in the evolution of reperfusion therapy: (1) investigating thrombolytic agents, which commenced the era of IVT in treating AIS; (2) investigating the dose and time window of thrombolytic agents to maximize the benefit and minimize the risk of IVT; (3) investigating mechanical thrombectomy for AIS, which contributes to the diversification and individualization of reperfusion therapy. Currently, IVT, bridging therapy, and direct mechanical thrombectomy can be applied to treating AIS according to the duration from the onset, the severity of clinical manifestation, and findings in the imaging examination.

【Key words】 acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; endovascular treatment; endovascular thrombectomy

Med J PUMCH, 2020,11(2):162-169

基金项目: 吉林省脑血管病防治体系及急性期救治网络建设项目 (2017F003)
利益冲突: 无

卒中包括缺血性卒中和出血性卒中，其中缺血性卒中占我国全部卒中类型的 69.6%~70.8%^[1]。缺血性卒中的急性期时间划分尚不统一，一般指发病后 2 周内^[2]。目前研究认为，在时间窗内快速进行血管再通、实现血运重建、挽救缺血半暗带是治疗的关键。缺血性卒中的血管再通治疗包括静脉溶栓治疗和血管内治疗。静脉溶栓包括重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue-type plasminogen activator, rtPA）静脉溶栓、替奈普酶（tenecteplase, TNK-tPA/TNK）静脉溶栓、尿激酶（urokinase, UK）静脉溶栓。血管内治疗包括动脉溶栓、血管内机械取栓、血管内血栓抽吸技术、急性期血管成形术及支架置入术。现分别对静脉溶栓和血管内治疗的研究历程进行概述，并对目前国内外研究现状及热点进行讨论。

1 静脉溶栓

1.1 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓

1.1.1 发现

过去人们认为脑梗死是无法治疗的疾病。1958 年 JAMA 发表的一篇文献^[3]最早提到了静脉溶栓治疗，作者用纤溶酶治疗了 3 例用血管造影证实颅内动脉闭塞的患者，其中 1 例患者大脑中动脉（middle cerebral artery, MCA）得到再通且临床症状改善。从此，越来越多的研究致力于寻找一种能够有效逆转血栓形成的药物，用恢复脑血流的方法治疗脑梗死，但一直未达成突破性进展。直到 1985 年，美国神经内科 Zivin 医生引进了 rtPA，对卒中中进行早期治疗^[4]，同年在 *Science* 上发表了第一篇明确证明 rtPA 溶栓治疗可明显改善脑梗死后神经功能缺损的文章^[5]，从此才开启了静脉溶栓治疗卒中的时代。之后人们“卒中无法治疗”的观念逐渐转变，并进行了长达 10 年的临床试验研究和探索，终于在 1995 年的 NINDS 研究^[6]中得到了鼓舞人心的结果，证明缺血性卒中发生后 3 h 内静脉注射 rtPA 可改善患者 3 个月的临床预后。1996 年 rtPA 通过美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准^[7]，正式用于卒中治疗，其也是迄今为止唯一一个被 FDA 批准的卒中治疗药物。

1.1.2 探索

因为 rtPA 狭窄的时间窗，排除了绝大多数因为时间延误不能溶栓的患者，故 NINDS 研究之后，全世界各大洲开始致力于探索 rtPA 治疗急性缺血性卒中（acute ischemic stroke, AIS）的其他治疗时间，旨

在延长治疗时间窗，让更多的患者从静脉溶栓中获益。具有代表性的研究是 1995 年欧洲开展的 ECASS I 研究^[8]（纳入发病 6 h 内 AIS 患者 620 例，rtPA 剂量 1.1 mg/kg）和 1998 年开展的 ECASS II 研究^[9]（纳入发病 6 h 内 AIS 患者 800 例，rtPA 剂量 0.9 mg/kg），遗憾的是结果均为阴性，不推荐将静脉溶栓治疗用于发病 3~6 h 的 AIS 患者。1999 年北美洲开展的 ATLANTIS Part B 研究^[10]（纳入发病 3~5 h 内 AIS 患者 613 例，rtPA 剂量 0.9 mg/kg）也得到了相同结论。2000 年，ATLANTIS Part A 研究^[11]（纳入发病 0~6 h 的 AIS 患者 142 例，rtPA 剂量 0.9 mg/kg）结果发布，提出 rtPA 用于发病 0~6 h 的 AIS 患者 90 d 未见显著疗效，反而增加了症状性颅内出血的风险，尤其是发病 5~6 h 的 AIS 患者。以上几项研究^[8-11]的目的在于探索是否能将 rtPA 治疗的时间窗延长至 6 h，同时不增加症状性颅内出血的发生率，但其研究结果均未给出肯定的答案。2004 年，以上几项研究^[8-11]的成员成立联合研究小组，进行了汇总分析^[12]，结果显示 AIS 患者发病后越早使用 rtPA 静脉溶栓，患者获益越大，静脉注射 rtPA 获益的概率在卒中发病前 3 h 内随着时间推移而降低；3 h 后使用 rtPA 可能获益，但同时也存在着出血风险。这项研究发布后，2004 年我国将 rtPA 编入《缺血性脑卒中患者的早期处理指南（四）》^[13]，推荐 rtPA 应用于发病 3 h 内 AIS 的溶栓治疗（I 类推荐），从此 rtPA 开始在国内应用于临床。

1.1.3 曙光

历经 13 年的探索研究，2008 年欧洲 ECASS III 研究^[14]为发病 3~4.5 h 的 AIS 患者带来了福音。该研究纳入了发病 3~4.5 h 的 AIS 患者 821 例，按 0.9 mg/kg 的剂量静脉注射 rtPA，结果得出 AIS 患者在症状出现后 3~4.5 h 使用 rtPA 可显著改善临床预后。这一研究结果的发布，使 rtPA 静脉溶栓治疗的时间窗从 3 h 延长至 4.5 h，极大推动了静脉溶栓治疗的发展。同年发布在 *Lancet Neurol* 杂志上的 EPITHET 研究^[15]提出：发病 3~6 h 使用 rtPA 进行静脉溶栓治疗，不仅能改善患者 3 个月的临床预后，还可增加脑组织再灌注。同时该研究提出，磁共振灌注成像（perfusion weighted imaging, PWI）和弥散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI）在患者发病早期存在不匹配现象，这可能成为溶栓治疗的另一参考依据。DWI-PWI 不匹配的发现为部分发病时间不明及觉醒性卒中的患者争取了溶栓机会。2010 年对以上所有研究进行的一项汇总分析^[16]，证实了 AIS

患者可从 rtPA 静脉溶栓中获益,治疗时间窗为 4.5 h,应采取各种措施缩短治疗开始时间使获益最大化,超过 4.5 h,风险可能超过获益。同年《中国缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[17]更新,建议对缺血性卒中发病 3 h 内 (I 级推荐, A 级证据) 和 3~4.5 h (I 级推荐, B 级证据) 的患者,应根据适应证严格筛选患者,尽快静脉给予 rtPA 溶栓治疗。

1.1.4 展望

为了让更多患者受益于溶栓治疗,研究者依然致力于探索延长溶栓治疗时间窗至 6 h,甚至 9 h,影像技术的发展为临床诊疗路径提供了新的思考方向^[18]。Thomalla 等^[19]2009 年研究发现, DWI 与液体衰减反转恢复成像 (fluid-attenuated inversion recovery imaging, FLAIR) 不匹配可识别发病 3 h 以内的患者;并于 2013 年开展了 WAKE-UP^[20-21]研究,该研究纳入影像学满足 DWI-FLAIR 不匹配且发病时间不明的患者,即在 DWI-FLAIR 不匹配指导下,对发病时间不明的 AIS 患者进行 rtPA 静脉溶栓治疗,其 3 个月的功能预后明显优于安慰剂组。其他各地也开展了基于多模式影像 (PWI-DWI 不匹配、CT 灌注成像-梗死核心不匹配) 指导发病时间不明及觉醒性卒中溶栓的多项研究,如 ECASS-4 研究^[22]、EXTEND 研究^[23]等,均证实了在多模式影像指导下进行溶栓治疗的患者 3 个月后功能预后得到显著改善,但症状性颅内出血的发生率增加,且不降低死亡率。一项对于 EPITHET、ECASS-4 和 EXTEND 研究的荟萃分析^[24],也得出了同样结果。根据以上研究结果,2019 年美国心脏协会/美国卒中协会发布了急性缺血性卒中的早期管理指南^[25],对于觉醒性卒中和发病时间不明 (从最后正常的时间开始大于 4.5 h)、磁共振提示 DWI-FLAIR 不匹配的患者,rtPA 静脉溶栓可以获益 (II a 类推荐, B-R 级证据)。还有学者对 rtPA 的剂量进行了探索,目的是找到疗效最佳、症状性颅内出血发生率最低的治疗剂量。2015 年发表的 ENCHANTED 研究^[26]对比了低剂量 (0.6 mg/kg) 与标准剂量 (0.9 mg/kg) rtPA 溶栓的疗效,发现两种剂量治疗的患者临床疗效无统计学差异,但低剂量组出血风险更低。随着溶栓治疗的发展,疗效更佳、风险更低、更经济的新型溶栓药物逐渐被研发出来,如 TNK、曲氨普酶、瑞替普酶等,其中 TNK 是目前研究的热点。

1.2 替奈普酶静脉溶栓

TNK 的研究基于 rtPA (替换了 3 个位点),其较 rtPA 疗效增加、半衰期延长、出血风险减少。截止

2018 年^[27],已经完成的 TNK 治疗急性缺血性卒中的临床试验包括 6 项小型临床研究、2017 年开展的 NORTEST 研究和 2018 年开展的 EXTEND-IA TNK 研究。2017 年, Bivard 等^[28]将 2012 年发布的 Parsons 研究与 2015 年发布的 ATTEST 研究进行了荟萃分析,结果表明与 rtPA 相比, TNK 静脉溶栓的早期再通率更高,症状性颅内出血的发生率更低,早期和 90 d 预后更好,急性大血管闭塞的患者从 TNK 中获益更明显。2018 年, EXTEND-IA TNK 研究^[29] (II 期、多中心、前瞻性、随机、开放、盲法终点、非劣效性研究) 发布,纳入 202 例桥接治疗 (静脉溶栓联合血管内治疗) 的 AIS 患者, TNK 的剂量为 0.25 mg/kg,与 rtPA 组进行临床对照,结果为 TNK 组再灌注发生率更高,功能结局更好。鉴于前循环大血管闭塞的 AIS 患者血栓负荷较大,正在进行的 EXTEND-IA TNK Part 2 研究^[30]将 TNK 剂量增加至 0.4 mg/kg。2019 年美国心脏协会/美国卒中协会发布的急性缺血性卒中早期管理指南^[25]推荐:对于无静脉溶栓禁忌且符合机械取栓的患者, TNK 溶栓治疗 (单次静脉推注 0.25 mg/kg,最大剂量 25 mg) 优于 rtPA (II b 类推荐, B-R 级证据), TNK 以 0.4 mg/kg 的单次推注方式尚未被证明优于或劣于 rtPA,但在神经功能缺损较轻且无严重颅内动脉闭塞的患者中,认为可以替代 rtPA (II b 类推荐, B-R 级证据)。在未来, TNK 的应用需要更多的循证医学证据支持。

1.3 尿激酶静脉溶栓

UK 是第一代溶栓药物。据文献记载,1976 年,美国最早使用 UK 对 16 例发病 24 h 内的 AIS 患者进行溶栓治疗,未观察到临床疗效,其中 4 例发生了出血转化^[31]。1978 年国内开始用国产 UK 对少数脑梗死患者进行溶栓治疗^[32]。由于 UK 的适应证及剂量把握不够严格,导致出血发生率过高而基本停止使用。1996 年,在美国 FDA 批准 rtPA 用于 AIS 治疗后,我国“九五”攻关课题协作组参考国外多中心研究适应证,制定了 UK 静脉溶栓的研究方案,并启动了“九五”攻关课题——“急性缺血性脑卒中 6 h 内的 UK 静脉溶栓治疗”试验。该试验分为两个阶段,第一阶段^[33]对发病 6 h 内的急性脑梗死患者进行了 UK 静脉溶栓治疗的开放性研究,其结果初步证实了国产 UK 的安全性。1998 年开展了第二阶段多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验^[34],结果显示发病 6 h 内的 AIS 患者接受 UK (剂量 100 万 IU 和 150 万 IU) 溶栓治疗是安全、有效的。2010 年, UK 静脉溶栓治疗被写入《中国急性缺血性脑卒中诊治指南

2010》^[17]：发病 6 h 内的缺血性卒中患者，如不能使用 rtPA 可考虑静脉给予 UK，应根据适应证严格选择患者（Ⅱ类推荐，B 级证据）。

全世界只有中国指南推荐 UK 用于发病 6 h 内 AIS 患者的溶栓治疗。2011 年 CNSR 研究^[35]对国内 132 家医院 11 675 例患者进行了统计，结果显示静脉溶栓率为 2.4%，其中使用 rtPA 静脉溶栓的患者约占一半，发病时间超过 3 h 到达医院的患者占 82.9%，患者平均到院至静脉溶栓给药时间（door-to-needle time, DNT）为 116 min。这项研究表明，人们对卒中的症状和体征识别率较低，许多医院卒中绿色通道建设不够完善，还有一些医院只有 UK 而无 rtPA。因此，我国的 AIS 患者在发病 4.5 h 内 rtPA 静脉溶栓的使用率较低，rtPA 的使用率及 DNT 的控制远不及欧美国家^[36-37]。鉴于 rtPA 价格昂贵、时间窗窄、覆盖率低的特点，UK 可能更适合我国国情，故 UK 静脉溶栓治疗需要更大样本的循证医学证据。

2 血管内治疗

2.1 研究历程

在静脉溶栓的基础上，AIS 的血管内治疗应运而生。AIS 血管内治疗起初主要作为发病时间超过 3 h、不符合静脉溶栓适应证或有禁忌证患者的替代治疗。早在 1998 年的 PROACT I 研究^[38]，证实了 UK 联合肝素动脉溶栓治疗的可行性。1999 年的 PROACT II 研究^[39]（UK 动脉溶栓）、EMS 研究^[40]（rtPA 动脉溶栓）均得出动脉溶栓可提高患者血管再通率，但安全性和有效性不明确。由于以上 3 项研究^[38-40]中患者症状性颅内出血的发生率较高，且死亡率有所增加，故人们认为血管内治疗仍需更多探索。2004 年 Merci Retriever 上市，作为第一代取栓装置。MERC I 研究^[41]用 Merci Retriever 对 29 例发病 8 h 内不符合静脉溶栓适应证的 AIS 患者实施血管内机械取栓，其中 12 例（43%）成功再通并获得显著疗效，为不符合静脉或动脉溶栓适应证的患者提供了新的治疗手段。根据 MERCI I 研究结果，2004 年美国 FDA 批准了 Merci Retriever 用于发病 8 h 内不符合静脉溶栓适应证的 AIS 患者以恢复其脑血流^[42]。

此后，越来越多的研究致力于探索动脉溶栓、血管内机械取栓及桥接治疗 3 种方法治疗 AIS 患者的有效性及安全性，如 IMS I^[43]、IMS II^[44]、Multi MERCI^[45]、MELT^[46]研究均表明血管内治疗可能是有效的，但因样本量不足而缺乏有影响力的证据结

果。尽管如此，这几项研究在技术上为今后的科研奠定了良好基础。然而，2013 年发布的 IMS III^[47]、SYNTHESIS^[48]、MR RESCUE^[49] 3 项研究结果均为阴性，均未能证明血管内治疗对于 AIS 患者的优越性，血管内治疗遭遇“寒冬”。值得注意的是，这 3 项研究使用的取栓装置均为传统取栓装置，即第一代 Merci Retriever。而以 Solitaire 及 Trevo 为代表的可回收支架取栓技术最早在 SWIFT 研究^[50]（Solitaire 对比 Merci Retriever）和 TREVO-2 研究^[51]（Trevo 对比 Merci Retriever）中均证实其临床疗效优于传统取栓装置，为日后进一步临床研究的器械选择提供了有力依据。

经过总结前期经验和教训，MR CLEAN 研究^[52]结果于 2014 年 12 月公布，首次证实对发病 6 h 内的 AIS 进行桥接治疗，患者可明显获益。2015 年 4 月，ESCAPE 研究^[53]、EXTEND IA 研究^[54]、SWIFT PRIME 研究^[55]及 REVASCAT 研究^[56]结果相继发布，无一例外宣布血管内治疗安全且有效。这 5 项研究极大推动了 AIS 治疗技术的发展，血管内治疗终于迎来了“春天”。2015 年，一项对 2013 年发布的 3 项阴性结果和 2014 年至 2015 年发布的 5 项阳性结果进行的荟萃分析表明^[57]，接受桥接治疗的 AIS 患者血管再通率更高，90 d 神经功能恢复方面获益显著，优于单纯静脉溶栓治疗，且不增加症状性颅内出血及全因死亡风险，肯定了血管内治疗的疗效。2016 年，THRACE 研究^[58]对比了单纯静脉溶栓治疗与桥接治疗对于前循环大动脉闭塞 AIS 患者的疗效，结果也提出桥接治疗优于单纯静脉溶栓治疗。因此，2015 年美国更新了急性缺血性卒中的早期管理指南^[59]，建议符合静脉溶栓的患者应首先接受静脉 rtPA 溶栓治疗，即使患者可能需要血管内治疗；对于前循环大动脉闭塞的 AIS 患者，rtPA 联合血管内治疗会获得更优预后，血管内机械取栓治疗应尽可能快速，最好在症状起始 6 h 内执行（Ⅰ类推荐，A 级证据）。

以静脉溶栓前期利用多模式影像灌注和梗死核心不匹配延长时间窗的几项研究为基础，2018 年 DAWN^[60]（美国国立卫生研究院卒中量表和梗死核心不匹配）和 DEFUSE-3^[61]（灌注和梗死核心不匹配）两项研究结果发布，将血管内治疗的时间窗从 6 h 延长至 16 h，甚至 24 h。尽管此两项研究纳入患者的标准不同，但结果得出这些患者在 3 个月获得良好预后的几率与发病 6 h 内接受血管内治疗的患者不相上下。《中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南 2018》^[62]亦随之更新：对于发病 6~16 h 内影像学明确为前循环大血管闭塞的 AIS 且符合 DAWN 或

DEFUSE-3 标准的患者,推荐血管内介入治疗 (I 类推荐, A 级证据);对于发病 16~24 h 内影像学明确为前循环大血管闭塞的 AIS 且符合 DAWN 标准的患者,可采用血管内治疗 (II 类推荐, B 级证据)。

血管内治疗在近几年发展迅速,2014 年血管内机械取栓治疗的巨大收益,使 AIS 患者的早期治疗从溶栓时代进入取栓时代。回顾近几年的研究^[52-56]可以发现,几大研究主要针对的是前循环大血管闭塞的 AIS 患者,对于后循环大血管闭塞的 AIS 患者血管内治疗证据不足。近期,南京大学医学院附属金陵医院刘新峰教授团队在 *Lancet Neurol* 上发表了一项关于后循环大血管闭塞取栓的多中心、开放标签、随机对照研究——BEST 研究^[63],旨在探究椎基底动脉闭塞的 AIS 患者血管内治疗的安全性和有效性 (纳入发病 8 h 内急性椎基底动脉闭塞的 AIS 患者 131 例,随机分配至机械取栓+标准药物治疗组或标准药物治疗组),结果显示,两组患者良好预后比例并无差异,但该研究结果可能受到分组依从性低和因提前终止样本量不足的影响,故后循环大血管闭塞的 AIS 患者血管内治疗的疗效有待进一步研究和探索。除此之外,血管内治疗对于 MCA 远端闭塞患者的疗效尚不明确^[57],有待进一步研究。以上研究中^[52-56,58]一部分患者由于血管路径扭曲、取栓装置无法到位等原因,无法进行取栓治疗,故未来还需更精准的技术和更优化的器械,才能使血管内治疗得到更进一步的发展。对于部分同时满足静脉溶栓及血管内机械取栓适应证的患者,是否可越过静脉溶栓直接进行血管内机械取栓治疗成为目前争议的热点。

2.2 桥接治疗与直接取栓治疗

目前的几大临床试验^[52-56,58]均是基于桥接治疗的临床随机对照试验,无论是单个研究,还是多研究荟萃分析,结果均显示桥接治疗优于单纯静脉溶栓治疗,确立了桥接治疗的地位,因此各国指南^[42,59,64-65]均推荐对处在时间窗内的 AIS 患者采取桥接治疗,机械取栓不应妨碍静脉溶栓治疗。目前尚无指南推荐在静脉溶栓时间窗内直接进行取栓治疗,也无高级别的循证医学证据。但也有学者认为静脉溶栓难以实现对闭塞大血管的再通,且静脉溶栓会延长患者到院-动脉穿刺的时间,并增加患者颅内及系统性出血风险。有研究指出^[66],桥接治疗和单纯取栓治疗相比,并不延长到院-动脉穿刺时间,血管再通时间的延误原因往往并非静脉溶栓本身,而是整个流程的不流畅,静脉溶栓反而能够使再通治疗更快得以启动。而且,静脉溶栓对于闭塞的大动脉有一定再通率^[54-55,67],

使得部分患者避免了手术治疗。静脉溶栓也为部分无法血管内治疗的患者提供了血管再通的机会。还有研究指出^[68-70],静脉溶栓能够软化或缩小血栓,减少支架取栓的次数,缩短血管再通的时间,提高血管再通率。

然而,纳入 7 项随机对照研究的荟萃分析^[71]结果显示,直接取栓组 90 d 功能独立的比例与桥接治疗组相比无明显差别。也有研究^[66]提出,桥接治疗与直接取栓治疗的患者获益相似,静脉溶栓治疗并不能带来额外获益。纳入上述 5 项阳性结果的荟萃分析 (HERMES)^[72]指出,对于 3 h 内完成穿刺的患者,相比桥接治疗,直接取栓治疗的相对获益比为 2.79,对于 6 h 完成穿刺的患者,相对获益比下降至 1.98,而如果穿刺时间延长至 8 h,相对获益比下降至 1.57。因此,该研究认为对于符合血管内治疗适应证的患者尽早进行手术治疗,可取得最大获益。南京大学医学院附属金陵医院的一项研究纳入发病 4.5 h 内前循环大动脉闭塞的 AIS 患者,对比直接取栓与桥接治疗 (各 138 例)的再通率及 90 d 结局,结果显示,两组 90 d 良好预后的患者比例、症状性颅内出血发生率及死亡率差异无统计学意义,但直接取栓组非症状性颅内出血发生率更低 (28.3% 比 44.9%, $P = 0.01$),再通成功率更高 (92.0% 比 81.9%, $P = 0.02$)^[73]。重庆医科大学附属第一医院李光勤教授等对该问题进行了荟萃分析,共纳入了 13 项研究共 3302 例患者,亦得出了相同结论^[74]。这些研究认为,对于发病 4.5 h 内前循环大动脉闭塞的 AIS 患者,直接取栓可能成为桥接治疗的替代手段,不过,这一结论仍需进一步研究验证。

3 小结与展望

静脉溶栓和血管内治疗均是 AIS 治疗的“金标准”,取栓时代的静脉溶栓和血管内治疗同样重要,二者各自独立又相辅相成。我国目前对于 AIS 患者的溶栓率及取栓率远不及发达国家,但也意味着未来更广阔的发展空间。通过对静脉溶栓、血管内治疗研究历程的回顾,期待临床医师能够勇于探索和展望未来,为我国的卒中事业贡献一份力量。

参 考 文 献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide

- Population-Based Survey of 480687 Adults [J]. *Circulation*, 2017, 135: 759-771.
- [2] 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.
 - [3] Sussman BJ, Fitch TS. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion [J]. *J Am Med Assoc*, 1958, 167: 1705-1709.
 - [4] 张和. 卒中治疗——Zivin 与阿替普酶 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12: 727-728.
 - [5] Zivin JA, Fisher M, Degirolami U, et al. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism [J]. *Science*, 1985, 230: 1289-1292.
 - [6] 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.
 - [7] Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: a Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1996, 94: 1167-1174.
 - [8] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [J]. *JAMA*, 1995, 274: 1017-1025.
 - [9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, 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.
 - [10] Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke [J]. *JAMA*, 1999, 282: 2019-2026.
 - [11] Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators [J]. *Stroke*, 2000, 31: 811-816.
 - [12] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials [J]. *Lancet*, 2004, 363: 768-774.
 - [13] 卢海涛, 张小年, 周维金. 缺血性脑卒中患者的早期处理指南 (四) [J]. *中国康复理论与实践*, 2004, 10: 121-125.
 - [14] 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: 1317-1329.
 - [15] Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 299-309.
 - [16] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials [J]. *Lancet*, 2010, 375: 1695-1703.
 - [17] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14: 4013-4017.
 - [18] 金征宇, 孙昊. 新时代放射影像临床诊疗路径的思考 [J]. *协和医学杂志*, 2019, 10: 2-5.
 - [19] Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65: 724-732.
 - [20] Thomalla G, Fiebach JB, Østergaard L, et al. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP) [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9: 829-836.
 - [21] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 611-622.
 - [22] Amiri H, Bluhmki E, Bendzus M, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11: 260-267.
 - [23] Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7: 74-80.
 - [24] Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data [J]. *Lancet*, 2019, 394: 139-147.
 - [25] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50: e344-e418.
 - [26] Huang Y, Sharma VK, Robinson T, et al. Rationale,