

# 写在春天之后:脑卒中现状与急性期治疗

王君

【关键词】 卒中; 脑缺血; 综述

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Review

## Talk after spring: current status of stroke and therapeutics in acute phase

WANG Jun

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China (Email: wangjun301@126.com)

古希腊神话中,普罗米修斯盗走火种并赐予人类,从此人类有了光和热;而作为惩戒,宙斯将装满罪恶和灾难的盒子交给潘多拉。正如神话描述的一样,人类寿命延长以后,脑卒中的威胁也随之而来。“Stroke”在希腊语中译为“暴力打击”,从其对人类健康的威胁看,在潘多拉盒子中一定占有一席之地。历史上对脑卒中的记载可以追溯到 2000 余年前,古埃及高官 Vizier Weshptah 的墓葬中有关于脑卒中的描述,同一时期的《黄帝内经》中也有对中风论述,而“卒中”这一词汇最早出现于 600 余年前的《医学纲目》。随着现代医学的不断发展,影像技术可以直观脑结构变化,而治疗理念的进步也使我们的关注重点由治疗转为预防。根据世界卫生组织(WHO)的官方数据,2000 年全球死因统计显示,  $5.41 \times 10^6$  例死于脑卒中,位居死因第 2 位;而至 2015 年,升至  $6.24 \times 10^6$  例;2000–2012 年的全美死因统计中,脑卒中居第 5 位并呈下降趋势;而我国近 12 年来死因统计显示,脑卒中始终高居榜首,岿然不动。因此,我国的脑卒中防控形势尤为严峻。

脑卒中防控应以预防为主,但从目前的医疗水平看,无论是一级预防还是二级预防,仅能起到降低群体发病率的作用,而针对预防无效的个体,治疗同样是关键。脑卒中预防与治疗的里程碑不断更新:颈动脉内膜切除术(CEA)成为治疗颈动脉狭窄的“金标准”<sup>[1]</sup>;阿司匹林替代华法林占据缺血性卒中预防的基石地位<sup>[2]</sup>;重组组织型纤溶酶原激活

物(rt-PA)静脉溶栓成为缺血性卒中急性期的首选治疗方案<sup>[3]</sup>等。

缺血性卒中治疗效果不断提高的同时,一道无形的瓶颈开始显现。1995 年的一项 rt-PA 静脉溶栓治疗缺血性卒中的临床研究显示,尽管 rt-PA 组治疗效果优于对照组,但血管再通率仅为 45%;而未实现血管再通的患者,预后良好率不足 10%<sup>[4]</sup>。约 40% 的致死性缺血性卒中系大血管闭塞所致,如果不能实现血管再通,急性期治疗效果甚微,即便侧支代偿良好,也会成为长期隐患,因此,对于缺血性卒中急性期治疗,开通闭塞的血管即成为重中之重。rt-PA 静脉溶栓未能开通闭塞血管的主要原因是血栓负荷过大,当血栓长度超过 5 mm 时,血管再通率急剧下降;当血栓长度超过 8 mm 时,血管再通率为零。同样,闭塞血管的直径越小,溶栓治疗后血管再通率越高。总体来看,rt-PA 静脉溶栓疗效虽令人信服,但不能令人满意。有学者将 rt-PA 静脉溶栓治疗比喻为“提着漏桶去救火”,大部分水洒在了路上,真正用于救火的水少之又少,尽管上述比喻不够恰当,但道理无可厚非,因此,血管内治疗应运而生。

2012 年以前的动脉溶栓或血管内机械取栓试验结果差强人意,尽管血管再通率较 rt-PA 静脉溶栓明显升高,甚至有研究显示血管再通率高达 82%,但预后良好率仍不足 50%,较 rt-PA 静脉溶栓无明显改善<sup>[5]</sup>。2013 年, *N Engl J Med* 连续发表 3 项血管内治疗与包括静脉溶栓在内的内科治疗相比较的临床试验,结果显示两种方法的治疗效果无明显差异<sup>[6-8]</sup>,自此血管内治疗进入“冰封期”。研究者们很快对血管内治疗失败的原因进行总结:(1)纳入标

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.12.001

作者单位: 100853 北京,解放军总医院神经内科,

Email: wangjun301@126.com

准不够细化。(2)血管内取栓装置效率较低。(3)院内治疗流程延误。通过细化纳入标准并强调影像学在入组筛选中的作用,以及应用新一代改良血管内取栓装置,从而使新的临床试验结果发生显著变化。2015年,*N Engl J Med*再次连续发表5项血管内治疗联合或不联合静脉溶栓治疗与包括静脉溶栓在内的内科治疗相比较的临床试验,分别为血管内治疗急性缺血性卒中的多中心随机临床试验(MR CLEAN)<sup>[9]</sup>、延长急性神经功能缺损至动脉内溶栓时间的临床试验(EXTEND-IA)<sup>[10]</sup>、前循环近端闭塞小病灶性卒中的血管内治疗并强调最短化CT扫描至再通时间临床试验(ESCAPE)<sup>[11]</sup>、血管内机械取栓作为急性缺血性卒中血管内主要治疗试验(SWIFT PRIME)<sup>[12]</sup>、西班牙8小时内支架取栓与内科治疗随机对照试验(REVASCAT)<sup>[13]</sup>。血管内治疗取得显著效果,前期的阴霾一扫殆尽,血管内治疗迎来了春天。与早期的临床试验相比,上述5项临床试验通过影像学证实大血管闭塞致急性缺血性卒中,术中应用可回收支架,血管再通率和预后良好率明显改善。由于上述5项临床试验的第一阶段均已得出研究结论,除MR CLEAN试验外,其余4项试验提前终止,这5项临床试验也成为急性缺血性卒中治疗的里程碑。上述5项临床试验既有共性,也有不同之处,并由此产生HERMES研究<sup>[14]</sup>。HERMES研究共纳入1287例患者,对性别、年龄、既往史、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Alberta脑卒中计划早期CT评分(ASPECTS)、血管闭塞部位、血管内治疗操作流程、术后即刻脑梗死溶栓血流分级(TICI)、术后90天改良Rankin量表(mRS)评分等进行详细记录,结果显示,血管内治疗组血管再通率和预后良好率均高于内科治疗组;亚组分析显示,无论血管内机械取栓前是否联合静脉溶栓,血管内治疗均具有优势,且联合静脉溶栓与不联合静脉溶栓无明显差异,这一结论直接质疑桥接治疗的必要性;对于临床症状轻微或发病24小时内症状自行缓解的患者,血管内治疗仍有优势,但术后90天手术相关并发症发生率和病死率与内科治疗无明显差异<sup>[14]</sup>。HERMES研究还显示,无论性别、年龄、入院时NIHSS评分和ASPECTS评分、血管闭塞部位、院内治疗流程是否延误等,血管内治疗效果均更佳。

上述研究的成功既要归功于取栓装置和材料及手术技术的进步,又要肯定影像学技术在筛选入

组病例中的作用,同时公众对脑卒中认识的提高,也使得脑卒中救治流程更加通畅。血管内治疗仅迎来春天是不够的,总体预后良好率为47%既是对血管内治疗的肯定,也意味着此种治疗方法还存在较大的提升空间。首先是探寻最佳影像学筛选方法。MR CLEAN试验通过CTA筛选大血管闭塞致急性缺血性卒中患者,尽管未采用ASPECTS评分作为纳入标准,但事实上纳入患者的ASPECTS评分平均为9分,ASPECTS评分<5分的比例仅占5.6%。ESCAPE试验除经CTA证实大血管闭塞致急性缺血性卒中外,还强调ASPECTS评分>5分,并通过CTA评价侧支代偿情况,排除侧支代偿较差的患者。REVASCAT试验将ASPECTS评分提高至>7分,并通过CTA或MRA排除静脉溶栓后大血管再通患者。EXTEND-IA试验将纳入标准深入至脑组织灌注层面,通过测定相对脑血流量(rCBF)确认脑梗死区体积,要求入选病例脑梗死区体积<70 ml,且缺血半暗带区体积/脑梗死区体积>1.2或差异绝对值>10 ml。SWIFT PRIME试验的纳入标准是脑梗死区体积<50 ml,且缺血半暗带区体积/脑梗死区体积>1.8或差异绝对值>15 ml。尽管上述试验并无统一的影像学标准,但目的是一致的,筛选出可以从血管再通中获益的患者,即小的脑梗死区、大的缺血半暗带区。上述研究还发现一个有趣的结果,随着影像学技术的改进,在血管内治疗组预后良好率提高的同时,对照组的疗效也随之提高,意味着决定患者预后的不仅是治疗方法,侧支代偿情况也同样发挥重要作用。2017年,第三届欧洲脑卒中大会公布的影像学与临床不匹配的清醒脑卒中与稍长时间脑卒中研究(DAWN)结果显示,即使超出治疗时间窗,经过严格的临床和影像学筛选的患者,仍可以从血管内治疗中显著获益,进一步证实侧支代偿的巨大潜能。因此,治疗时间窗可能仅是一个相对概念,“时间就是大脑”也许并不全面,“结果=侧支循环/时间(Outcome=Circulation/Time)”可能更为合理,其意义在于,在影像学技术的辅助下,可以尝试扩大治疗时间窗行血管内治疗。其次是麻醉方式的选择尚无定论。全身麻醉与局部麻醉的优劣显而易见,但是由于各医疗中心的具体情况不一致,目前尚无法统一意见。早期研究倾向于清醒镇静组的效果更佳<sup>[15]</sup>。MR CLEAN试验显示,清醒镇静组预后优于内科治疗组,而全身麻醉组与内科治疗组无明显差异<sup>[16]</sup>。脑卒中血

管内治疗中清醒镇静和插管全身麻醉比较试验 (SIESTA) 并未发现清醒镇静的优势<sup>[17]</sup>。根据我们的临床经验, 麻醉方式的选择应根据临床实践中患者具体情况、术者经验和麻醉科配合程度等综合考虑。再次, 取栓与吸栓方式的选择尚无定论。目前较为理想的是联合应用多种方法, 如 Solubra 取栓技术联合直接抽吸一次性通过技术 (ADAPT)<sup>[18]</sup> 等。原则是迅速开通血管, 减少术中微栓子逃逸。体外研究显示, 90% 的逃逸栓子直径 < 20  $\mu\text{m}$ , 可能阻塞直径 < 10  $\mu\text{m}$  的微血管; Solubra 取栓技术是减少硬质栓子逃逸的有效方法, 而对于软质栓子可以采用球囊 Guiding 技术, ADAPT 技术则有可能增加软质栓子的逃逸<sup>[18]</sup>。然而, 真实环境中的情况可能与之有所不同。最后, 是否选择桥接治疗尚无定论。HERMES 研究显示, 血管内治疗联合与不联合静脉溶栓相比, 预后良好率无明显差异<sup>[14]</sup>。然而上述 5 项临床试验中的绝大多数 (84.81%, 1050/1238) 患者行 rt-PA 静脉溶栓治疗, 且未行 rt-PA 静脉溶栓的患者均存在静脉溶栓禁忌证, 不符合随机原则, 故结果存在偏倚。2016 年发表的 2 项回顾性研究显示, 在相同纳入标准下, 桥接治疗较非桥接治疗的颅内出血发生率更高<sup>[19-20]</sup>。然而, 从缺血性卒中治疗指南和道德伦理学方面考虑, 如果患者无静脉溶栓禁忌证, 应在最短时间内予静脉溶栓治疗, 这就使得血管内治疗时间较静脉溶栓存在一定程度的延误, 即二者不可能进行随机对照试验, 孰优孰劣, 尚待更多临床研究的验证。距离 5 项临床试验的发表已经过去 2 年, 缺血性卒中急性期血管内治疗已在国内众多地区普及, 春天的蓬勃之息早已过去, 但仍然有很多临床问题尚未解决, 众多地区的血管内机械取栓治疗并未获得可喜效果。院内治疗流程的改进以及技术的熟练都是下一步我们需要完善的方向, 缺血性卒中的治疗研究仍在进行中, 我们期待材料医学的不断进步和最佳治疗药物的出现。潘多拉盒子既然已经打开, 我们能够做的就是面对, 毕竟盒子里还有一样来自雅典娜的珍贵礼物——希望。

#### 参 考 文 献

- [1] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators; Barnett HJ, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1991, 325:445-453.
- [2] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; Warfarin - Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2005, 352:1305-1316.
- [3] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA, Stroke Study Group. Tissue plasminogen for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333:1581-1587.
- [4] Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombolysis length. *Stroke*, 2011, 42:1775-1777.
- [5] Rahme R, Abruzzo TA, Martin RH, Tomsick TA, Ringer AJ, Furlan AJ, Carrozzella JA, Khatri P. Is intra-arterial thrombolysis beneficial for M2 occlusions: subgroup analysis of the PROACT-II trial? *Stroke*, 2013, 44:240-242.
- [6] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368:893-903.
- [7] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular therapy for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368:904-913.
- [8] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368:914-923.
- [9] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372:11-20.
- [10] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfors BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 2015, 372:1009-1018.

- [11] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372:1019-1030.
- [12] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372:2285-2295.
- [13] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372:2296-2306.
- [14] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 2016, 387:1723-1731.
- [15] van den Berg LA, Koelman DL, Berkhemer OA, Rozeman AD, Fransen PS, Beumer D, Dippel DW, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Brouwer PA, Jenniskens S, Boiten J, Lycklama À, Nijeholt GA, Vos JA, Schonewille WJ, Majoie CB, Roos YB; MR CLEAN Pretrial Study Group. Participating Centers. Type of anesthesia and differences in clinical outcome after intra-arterial treatment for ischemic stroke. *Stroke*, 2015, 46:1257-1262.
- [16] Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS, Beumer D, Yoo AJ, Lingsma HF, Schonewille WJ, van den Berg R, Wermer MJ, Boiten J, Lycklama À, Nijeholt GJ, Nederkoorn PJ, Hollmann MW, van Zwam WH, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Roos YB; MR CLEAN Investigators. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. *Neurology*, 87:656-664.
- [17] Schöonenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, Nagel S, Klose C, Pfaff J, Bendszus M, Ringleb PA, Kieser M, Möhlenbruch MA, Bösel J. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, 316:1986-1996.
- [18] Chueh JY, Puri AS, Wakhloo AK, Gounis MJ. Risk of distal embolization with stent retriever thrombectomy and ADAPT. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8:197-202.
- [19] Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bernasconi C, Bühlmann M, Pult F, Arnold M, Schroth G, Jung S, Mattle HP, Gralla J, Fischer U. Direct mechanical intervention versus combined intravenous and mechanical intervention in large artery anterior circulation stroke: a matched-pairs analysis. *Stroke*, 2016, 47:1037-1044.
- [20] Weber R, Nordmeyer H, Hadisurya J, Heddier M, Stauder M, Stracke P, Berger K, Chapot R. Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9:229-233.

(收稿日期:2017-10-30)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- 半高全宽 full width half maximum(FWHM)
- 表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 层黏连蛋白 laminin(LN)
- 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病 cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 重组组织型纤溶酶原激活物 recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)
- 出血性转化 hemorrhagic transformation(HT)
- 初级运动皮质 primary motor cortex(M1)
- 磁敏感加权成像 susceptibility-weighted imaging(SWI)
- 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
- 催乳素 prolactin(PRL)
- 错误发现率 false discovery rate(FDR)
- 大动脉粥样硬化 large artery atherosclerosis(LAA)
- 大脑后动脉 posterior cerebral artery(PCA)
- 大脑前动脉 anterior cerebral artery(ACA)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 大脑中动脉闭塞 middle cerebral artery occlusion(MCAO)
- 单侧周期性放电 lateralized periodic discharges(LPDs)
- 单次激发平面回波成像 spin-echo echo-planar imaging(SE-EPI)
- 胆碱乙酰转移酶 choline acetyltransferase(ChAT)
- 胆碱酯酶 cholinesterase(ChE)