

# 脑卒中治疗十年进展

侯秋慧 张苏明

【关键词】 卒中； 脑出血； 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.01.003

脑卒中是急性发生的血管或血流异常引起的脑血液循环障碍而致神经功能缺损综合征。随着人口的老齡化,脑卒中目前已是导致全球人口死亡的第二大病因,也是致残的主要原因,居我国死亡病因的首位,业已成为威胁人类健康和生命的主要疾病。随着循证医学的发展,越来越多的临床证据可以用于指导脑卒中的治疗,近 10 年来,开展了许多有关脑卒中治疗的临床试验和研究,既有让人鼓舞的结果,也有不尽如人意之处。急性脑卒中患者需要多方面的综合治疗,随机对照试验(RCT)为临床治疗提供了客观的科学证据,然而,目前真正能够直接用于指导脑卒中治疗的结论性临床试验证据还不多,仍然有许多问题尚未解决,许多治疗方法仍需进一步的临床试验证据和评价,为脑卒中的防治提供高级别的临床证据<sup>[1]</sup>。本文拟就近 10 年来脑卒中治疗主要进展,进行回顾性分析与总结。

## 一、缺血性卒中的治疗进展

1. 溶栓治疗 缺血性卒中患者脑梗死灶周围存在缺血半暗带区,但是挽救半暗带区脑组织的时间窗仅为 3~6 h。目前,治疗急性缺血性卒中最为有效的特异性药物疗法为溶栓治疗,我国使用的主要溶栓药物包括重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)和尿激酶(UK)。(1)rt-PA:有多项临床试验对 rt-PA 静脉溶栓治疗进行评价,其治疗时间窗分别为卒中后 <3 h、3~4.5 h 或 <6 h。美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)研究表明,rt-PA 静脉溶栓治疗 3 个月时患者神经功能恢复率显著高于对照组<sup>[2]</sup>。1996 年,基于 NINDS 的研究结果,美国食品与药品管理局(FDA)批准 rt-PA 用于急性缺血性卒中发病

3 h 患者的静脉溶栓治疗。但是,美国的阿替普酶溶栓治疗急性缺血性卒中(ATLANTIS)试验和欧洲协作组急性脑卒中研究(ECASS)的 I 期和 II 期临床试验均未显示:急性缺血性卒中发病 6 h 内或 3~5 h 静脉应用 rt-PA 能够改善脑卒中的结局<sup>[3]</sup>。而 ECASS III 试验发现,发病后 3~4.5 h 静脉应用 rt-PA 仍然有效<sup>[4-6]</sup>。Wardlaw 等<sup>[7]</sup>对 rt-PA 溶栓治疗急性缺血性卒中的随机对照临床试验进行系统评价,18 项试验的结果显示,发病 6 h 内接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的患者病死率和病残率明显降低;3 h 内治疗者降低程度更加明显。证实急性缺血性卒中后 3 h 内行静脉溶栓治疗有效,并且提示发病 6 h 内接受治疗仍有希望获得成功。第三次国际卒中试验(IST)将进一步明确急性缺血性卒中溶栓治疗的有效治疗时间窗,该试验目前仍处于研究阶段<sup>[8]</sup>。(2)尿激酶:关于尿激酶的“急性脑梗死 6 h 内的静脉溶栓治疗”临床试验分为两个阶段,第一阶段的试验证实了尿激酶溶栓治疗的安全性和有效性,明确了尿激酶的使用剂量为  $(1 \sim 1.5) \times 10^6$  U;第二阶段的随机双盲安慰剂对照试验将发病时间 <6 h 的急性缺血性卒中患者随机分为 3 组,其中两组分别静脉应用尿激酶  $1.5 \times 10^6$  U 和  $1 \times 10^6$  U,另一组为安慰剂对照组。结果显示,两溶栓治疗组患者 24 h 内欧洲卒中量表(ESS)评分明显改善,病残率明显低于安慰剂组;总病死率和症状性颅内出血发生率 3 组之间无显著差异。其结论为:急性缺血性卒中患者发病 6 h 内静脉应用尿激酶溶栓治疗相对安全有效<sup>[9]</sup>。但是,后来的一项评价不同溶栓药物、不同剂量治疗急性脑梗死的 Cochrane 系统评价发现,该项临床试验未能显著降低随访期末的死亡或残疾风险。(3)其他溶栓药物和治疗方法:其他溶栓药物目前均缺乏大样本随机对照临床试验的证据。替奈普酶似乎有效,且出血较少<sup>[10]</sup>。经动脉溶栓治疗急性缺血性卒中

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

通信作者:张苏明(Email:suming\_zhang@163.com)

尚未获得可靠的临床研究证据<sup>[11]</sup>。理论上溶栓药物直接进入栓子所在部位可增加治疗效果并降低出血风险,但由于溶栓启动时间的延迟,其临床益处可能会有所抵消<sup>[12]</sup>。椎-基底动脉脑卒中溶栓治疗的时间窗和适应证是否可以放宽,尚需大样本临床试验加以证实。2006 年公布的一项系统评价结果显示,经动脉或经静脉溶栓治疗基底动脉闭塞无明显差异<sup>[13]</sup>。对不同溶栓药物、不同剂量以及不同给药途径溶栓治疗急性缺血性卒中的疗效和安全性进行比较的一项系统评价结果表明,尚无足够的证据证明低剂量和高剂量溶栓药物治疗急性缺血性卒中哪个更为安全有效,或何种溶栓药物更有效或经何途径给药更佳<sup>[14]</sup>。美国心脏协会(AHA)和美国卒中协会(ASA)在 2007 年的指南中 I 级推荐:急性缺血性卒中患者发病 3 h 内可以选择性静脉应用 rt-PA 0.90 mg/kg,总剂量 < 90 mg<sup>[15]</sup>。欧洲卒中促进会(EVSI)2003 年指南建议:静脉溶栓时间可以延长至 4.5 h<sup>[16]</sup>。中国脑血管病防治指南(2007 年)建议:对经过严格选择、发病 3 h 内的急性缺血性卒中患者应积极采用静脉溶栓治疗,首选 rt-PA,无条件者可以尿激酶代替<sup>[17]</sup>。

2. 抗血小板治疗 阿司匹林是唯一经过临床试验评价的抗血小板药物。一项缺血性卒中急性期抗血小板治疗的 Cochrane 系统评价对脑卒中患者发病 48 h 内口服阿司匹林的疗效进行分析,9 项随机对照临床试验共纳入 41 399 例患者,研究结果显示,阿司匹林可明显降低随访期末的病死率或病残率,减少卒中中复发,且症状性颅内出血风险仅轻度增加<sup>[18,19]</sup>。对急性冠脉综合征和经皮冠状动脉血管成形术后患者的观察显示,静脉应用血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂阿昔单抗联合肝素和阿司匹林或氯吡格雷有效<sup>[20]</sup>。然而,急性缺血性卒中临床试验始终未获得类似疗效。阿昔单抗 III 期临床试验由于效益-风险比不理想而被迫终止<sup>[21,22]</sup>。其他抗血小板药物如噻氯匹定、氯吡格雷和双嘧达莫等治疗急性脑卒中的效果,迄今尚无可靠的随机对照临床研究结果的评价,联合应用抗血小板药物治疗脑卒中的研究结果也十分有限。

3. 抗凝治疗 一项关于抗凝药治疗急性缺血性卒中疗效的 Cochrane 系统评价共纳入 24 项随机对照临床试验,其结果未显示抗凝药能够降低随访期末的病死率,抗凝药治疗组患者随访期末病死率及

病残率也无显著下降。抗凝治疗可降低缺血性卒中复发率,以及肺栓塞和深静脉血栓形成发生率,但也会增加症状性颅内出血发生率,其临床效益被颅内出血率的增加所抵消,因此,不支持急性缺血性卒中患者常规应用抗凝药物<sup>[23]</sup>。一项观察缺血性卒中超早期(< 3 h)进行肝素抗凝治疗的临床试验结果显示,发病后 90 d 时治疗组患者的结局优于对照组,但是症状性出血增加<sup>[24]</sup>。目前认为,超早期肝素抗凝治疗不能作为溶栓疗法的替代治疗。欧洲与澳大利亚可逆性缺血性卒中预防试验(ESPRIT)研究华法林和阿司匹林预防动脉源性(非房颤)短暂性脑缺血发作(TIA)或小卒中患者心、脑血管事件的作用,其结果表明,华法林对非房颤所致脑卒中的二级预防作用并不优于阿司匹林<sup>[25]</sup>。凝血酶抑制剂阿加曲班可以选择性地抑制凝血酶,其优点为起效较快、作用时间短、出血倾向小、无免疫源性、安全性较高等<sup>[26-28]</sup>。美国的一项随机双盲安慰剂对照临床试验将 171 例急性缺血性卒中患者随机分为高、低剂量组和安慰剂组,结果显示,3 组受试者症状性颅内出血无显著差异,证实阿加曲班治疗急性缺血性卒中安全,但其有效性尚需更多的临床试验加以证实<sup>[29]</sup>。

4. 降纤治疗 2003 年公布的一项降纤药物治疗急性缺血性卒中疗效的 Cochrane 系统评价共纳入 5 项随机对照临床试验,结果显示,降纤药物可轻度降低患者随访期末的病死率或病残率,并降低治疗期间和随访期末死亡率,而症状性颅内出血发生率未显著增加<sup>[30]</sup>。中国的一项多中心随机双盲对照临床试验对降纤酶治疗急性缺血性卒中的有效性和安全性进行评价,46 所医疗中心共 1053 例发病 12 h 内的脑卒中患者入选,随机分为降纤酶治疗组和安慰剂组,结果表明,降纤酶可有效改善患者神经功能和日常生活活动能力,若发病 6 h 内使用效果更佳<sup>[31]</sup>。业已证实,急性缺血性卒中患者发病 3 h 内应用安克洛酶有效。2006 年发表的欧洲卒中安克洛酶治疗试验(ESTAT)对发病 6 h 内接受安克洛酶治疗的疗效进行评价,1222 例急性缺血性卒中患者随机分为安克洛酶治疗组和安慰剂对照组,治疗 3 个月时两组患者神经功能恢复率无显著性差异;但安克洛酶组患者病死率和 1 个月内脑内出血发生率高于安慰剂组,症状性脑内出血发生率亦显著升高;发病 3 h 以上的患者未能改善远期神经功能

结局,而且 3 个月内的脑内出血发生率和病死率有所增加,鉴于此,其结论为:对于发病 3 h 以上的急性缺血性卒中患者不推荐使用安克洛酶治疗<sup>[32]</sup>。

5. 外科手术和血管内治疗 关于缺血性卒中急性期患者进行颈动脉内膜切除术(CEA)以改善脑血流的研究证据较少。颈动脉内膜切除术可降低中至重度症状性颈动脉狭窄患者缺血性卒中风险,对于非症状性重度狭窄患者也有一定裨益。据文献报道,部分颈内动脉严重狭窄或完全闭塞患者,于发病 24 h 内施行颈动脉内膜切除术可取得较好的效果。但是,手术后脑血流骤然恢复可能会加重脑水肿,对于大面积梗死患者甚至会引起出血性转化。脑血管成形术和支架植入术已被证实能够预防脑卒中的发生,可以用于治疗颈动脉夹层分离引起的急性缺血性卒中,但是其治疗颅内、外动脉病变引起的急性缺血性卒中仅有少数病例报道。

6. 神经保护治疗 大量实验研究表明,神经保护药在动物实验中显示有效,但是临床试验却未取得与动物实验相同的疗效,单用神经保护药或与恢复血流措施联合应用的疗效尚需进一步研究<sup>[33]</sup>。

(1) 钙拮抗剂:一项评价钙拮抗剂治疗急性缺血性卒中疗效的 Cochrane 系统评价显示,钙拮抗剂对随访期末的不良结局和病死率无明显影响,高剂量钙拮抗剂或静脉应用钙拮抗剂均会增加不良结局事件的发生率<sup>[34]</sup>。

(2) 兴奋性氨基酸抑制剂:2003 年发表的 Cochrane 系统评价结果显示,兴奋性氨基酸抑制剂对急性缺血性卒中死亡或病残率、病死率均无显著影响<sup>[35]</sup>。

(3) 镁制剂:一项静脉应用硫酸镁治疗缺血性卒中(IMAGES)的研究结果显示,硫酸镁对改善脑卒中患者病死率或病残率无明显作用<sup>[36]</sup>。

(4) 细胞膜稳定剂:2002 年发表的一项系统评价结果表明,脑卒中后接受口服胞二磷胆碱治疗的患者,全面恢复神经功能的可能性显著高于安慰剂组,但药物安全性比较无明显差异<sup>[37]</sup>。2001 年发表的关于神经节苷脂类药物治疗急性脑卒中疗效的 Cochrane 系统评价提示,与对照组比较,随访期末神经节苷脂治疗组患者病死率无显著降低<sup>[38]</sup>。

(5) 抗氧化剂:依达拉奉可改善急性缺血性卒中患者的预后且安全<sup>[39]</sup>,NXY-059 不能显著改善急性缺血性卒中后的神经功能结局<sup>[40]</sup>。

7. 其他药物治疗 (1) 丁基苯肽:可增加缺血区脑血流量,保护线粒体功能,改善脑损伤并促进神

经功能的恢复。一项多中心随机双盲安慰剂对照临床研究对 201 例发病 72 h 内的急性缺血性卒中患者丁基苯肽疗效进行观察,与安慰剂组比较,丁基苯肽治疗组患者神经功能缺损程度及日常生活活动能力评分显著改善<sup>[41]</sup>;另一项多中心随机对照开放研究结果也支持这一结论<sup>[42]</sup>。另外两项小样本的随机对照临床试验也得出与上述研究类似的结果<sup>[43,44]</sup>。

(2) 人尿激肽原酶:人尿激肽原酶具有扩张缺血脑组织微动脉之功效。针对 466 例发病 48 h 内的急性缺血性卒中患者的临床研究结果显示,人尿激肽原酶可显著改善脑卒中患者的神经功能缺损程度及日常生活活动能力<sup>[45]</sup>。

8. 中医中药 (1) 中成药:中成药种类繁多,在我国应用广泛,但其治疗缺血性卒中的安全性和有效性尚未取得高级别的临床证据<sup>[46]</sup>。在 2007 年发表的一项系统评价研究中,191 项临床试验共纳入 19 338 例患者,对 22 种中成药的安全性和有效性进行了分析比较,但是试验质量普遍较低,均不足以指导临床治疗<sup>[47]</sup>。另一项纳入 189 项临床试验共 19 180 例患者的系统评价研究,对 21 种中成药的疗效进行分析显示,中成药能够改善神经功能缺损程度,排除非随机对照试验后进行 Meta 分析,结果仍然显示具有明显的改善作用<sup>[47]</sup>。

(2) 针灸:目前关于针灸治疗缺血性卒中疗效的高质量临床试验较少,尚未获得可靠的研究结论。2005 年发表的 Cochrane 系统评价研究共纳入 14 项随机对照临床试验,观察 1208 例患者,显示针刺治疗对缺血性卒中急性期患者有潜在的疗效,无明显不良反应<sup>[48]</sup>。

9. 脑卒中后高血压的控制 脑卒中后急性期高血压十分常见,尤其发病最初的数小时内更易发生。血压升高的原因包括:既往高血压病史、颅内高压、低氧血症、疼痛或膀胱充盈、恶心及脑卒中本身导致的应激反应<sup>[49]</sup>。就理论而言,降血压治疗可以缓解脑水肿,减少缺血性卒中的出血性转化风险,以及预防早期复发性脑卒中。缺血性卒中急性期患者,进行 rt-PA 溶栓治疗前后血压应控制在 < 185/110 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),以降低脑出血转化风险<sup>[50]</sup>。但是,降血压治疗可因为引起脑缺血区灌注压的降低而导致神经功能恶化<sup>[50]</sup>,患者病死率与入院时的血压呈“U”形关系,即血压升高和降低均与病死率有关<sup>[51,52]</sup>。一项关于缺血性卒中急性期血压相关性研究对 150 例急性缺血性卒中发病

24 h 内入院的患者进行分析,其结果显示,发病 24 h 内血压每降低 10 mm Hg,不良结局风险即增加 1.89 倍,因此,对于缺血性卒中急性期伴严重高血压的患者应适度降低血压<sup>[53]</sup>。缺血性卒中生存患者急性坎地沙坦评价(ACCESS)研究对脑卒中后第 1 天开始应用坎地沙坦的效果进行分析,但是由于安慰剂组受试者病死率和血管事件复发率较高而被提前终止试验<sup>[54]</sup>。一项评价脑卒中后即刻控制高血压和低血压(CHHIPS)的临床试验表明,拉贝洛尔(labetalol)和赖诺普利(lisinopril)是治疗急性缺血性卒中时的有效降血压药物,有望降低病死率和潜在病残率,而且不增加严重不良事件<sup>[55,56]</sup>。由于该试验样本量较小,其结果有待于进一步的大样本临床试验加以验证。目前,对于急性缺血性卒中早期控制血压治疗对患者预后的影响,尚未获得大样本临床试验证据的支持<sup>[57]</sup>。

10. 脑卒中后高血糖 大多数缺血性卒中急性期患者血糖水平呈中度升高。有多项溶栓治疗试验结果发现,高血糖可增加患者溶栓后的出血并发症,此与溶栓药物的种类无关,rt-PA 也同样<sup>[58]</sup>。脑卒中后高血糖是缺血性卒中转归不良的独立预测因子<sup>[59]</sup>。目前认为,对脑卒中后的高血糖并发症应该施以积极的治疗,但是使用何种降血糖治疗方法及血糖治疗的目标值应为多少?可供参考的随机对照临床试验证据为数不多。Bruno 等<sup>[60]</sup>对发病 12 h 内血糖水平明显升高的急性缺血性卒中患者进行胰岛素治疗(根据血糖水平频繁调整胰岛素用量),结果显示,患者血糖水平于给药 5 h 内即可达到目标值,目前尚不清楚这种干预是否会影响转归。在英国的一项缺血性卒中葡萄糖胰岛素试验(GIST-UK)中,将脑卒中发病 24 h 内血糖水平略升高(6~17 mmol/L)的患者随机分配至葡萄糖-钾-胰岛素(GKI)治疗组(毛细血管血糖水平控制在 4~7 mmol/L)或盐水治疗对照组,持续 24 h 静脉给药。但该项试验在纳入 933 例患者后因病例选择困难而被迫终止。其结果表明,输注葡萄糖-钾-胰岛素能够明显降低血糖水平和血压,但两组患者发病 90 d 时的病死率和病残率无显著差异<sup>[61]</sup>;另一项关于缺血性卒中后高血糖症治疗(THIS)的多中心随机对照临床试验结果显示,随访 3 个月时治疗组和对照组受试者的临床转归无明显差异<sup>[62]</sup>。其他更多的临床研究仍在进行当中,目前尚未取得最后结论。

11. 颅内高压的处理 高渗脱水药甘露醇是最常用的降低颅内压的药物。但是,2007 年发表的一项 Cochrane 系统评价并未显示甘露醇对降低缺血性卒中病死率或病残率有显著疗效。目前,尚无足够的证据支持缺血性卒中急性期常规应用甘露醇治疗。缺血性卒中后颅内压升高时,可经静脉予以甘露醇,严重者或脑疝形成者可增加甘露醇的剂量,延长治疗时间<sup>[63]</sup>。呋塞米(速尿)和甘油果糖也是防治颅内压升高的常用药物,目前尚无可靠的随机对照临床试验证据的支持。皮质类固醇激素可以减轻脑水肿,但其不良反应较多,目前尚无足够的资料评价其不良反应,而且不能明显提高患者生存率,故不主张常规使用。恶性大脑中动脉梗死为严重大面积脑梗死,是由于大脑中动脉近端主干或颈内动脉远端闭塞所致,其病死率高达 50%~80%,发病早期即应施行去骨瓣减压手术,以降低大脑中动脉梗死引起的恶性颅内压升高,促进脑血流灌注,从而改善预后。2007 年发表的一项系统评价包括 3 项随机对照临床试验:去骨瓣减压术治疗恶性大脑中动脉梗死(DECIMAL)、外科减压术治疗恶性大脑中动脉梗死(DESTINY),以及半球切除术治疗大脑中动脉梗死伴致死性脑水肿试验(HAMLET),所纳入的 93 例患者均为发病 48 h 内的恶性大脑中动脉梗死,分析结果显示,手术后 1 年手术组改良 Rankin 评分(mRS) ≤ 4 分者比例及生存率显著增加,但手术组评分 ≤ 3 分者也有所增加<sup>[64-66]</sup>。该项研究结果表明,大脑中动脉梗死发病 48 h 内的患者施行开颅减压术,可以显著降低病死率和病残率。

12. 卒中单元 卒中单元(stroke unit)系由神经内科医师及护士,以及神经外科、急诊医疗中心、神经介入治疗组、康复科等经过专业训练的多学科专业人员组成的综合医疗模式,对急性脑卒中患者进行组织化管理,将处理急性脑卒中的每一项独立方法如药物治疗、血管内治疗、手术治疗、康复训练等组合为紧密的治疗体系。有关卒中单元对脑卒中后期患者神经功能的康复效果,已有许多文献报道。2007 年的一项 Cochrane 系统评价对卒中单元相关临床试验进行了荟萃分析<sup>[67]</sup>,其中 31 项临床试验(6936 例患者)比较了卒中单元与其他治疗形式之间的差异,发现卒中单元患者的良好转归与其系统化管理和组织化护理有关。另外 26 项临床对照试验(共纳入 5592 例患者)对卒中单元和普通病房

的管理模式进行比较,经 Cochrane 系统评价结果显示,卒中单元患者的远期(平均 1 年)病死率显著降低,随访 1 年,在卒中单元接受有组织护理的脑卒中患者,其生存、自理以及住家生活的可能性更大;而且比住在独立病区卒中单元的患者获益更加明显,不延长患者住院时间。

13. 早期二级预防 对于何时开始启动抗凝、降血脂、降血压等二级预防治疗,迄今尚无统一标准。但是,他汀类药物预防脑卒中的临床效果业已引起广泛关注。炎症生物学标志物超敏 C 反应蛋白(超敏 CRP)水平升高可以预测临床心血管事件。他汀类药物既可以降低血清胆固醇水平,也可降低超敏 C 反应蛋白,因此,对血清超敏 C 反应蛋白水平升高但无高脂血症的患者施以他汀类药物治疗有可能获益。一项大样本随机双盲安慰剂对照临床试验共纳入 17 802 例血清胆固醇水平正常[低密度脂蛋白胆固醇 < 130 mg/dl(3.38 mmol/L)]但超敏 C 反应蛋白水平略升高( $\geq 2$  mg/L)的健康人群,随机给予瑞素伐他汀(rosuvastatin)20 mg/d 或安慰剂治疗,观察终点事件为心脑血管事件,包括非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、动脉血管重建、需住院治疗的不稳定性心绞痛,以及心血管性死亡事件。其结果显示,4 年累计脑卒中发生风险降低 44%,所有脑卒中事件均为血栓栓塞性事件,且未增加出血风险<sup>[68]</sup>。该项试验结果表明,瑞素伐他汀可显著减少严重的心脑血管事件。

## 二、脑出血治疗的进展

近 10 年来,脑出血的治疗进展十分有限。在药物治疗方面,超早期止血治疗为改善患者预后带来了新的希望,外科手术治疗中的微侵袭手术取得了一定成果。

1. 血肿扩大与超早期止血治疗 以往认为,脑出血为单相性事件,出血可于数分钟之内停止,无需止血治疗。但是随着神经影像学技术的发展,有研究表明,血肿扩大是十分普遍的临床现象,而且继发性血肿扩大是脑出血早期的主要并发症之一,至少约 1/3 的脑出血患者可于发病 24 h 内血肿体积继续扩大 33% 以上<sup>[69,70]</sup>。血肿扩大与患者神经功能恶化密切相关,因此,早期止血即成为新的治疗研究方向,目前确定的止血治疗时间窗为:于发病 4 h 内予以止血药治疗<sup>[69]</sup>。一项旨在观察重组活化凝血因子 VII(rFVII)抑制颅内出血后血肿扩大的临床研

究,共纳入 399 例发病 3 h 内且经 CT 明确诊断为颅内出血的患者,随机分为重组活化凝血因子 VII 治疗组(40、80 和 160  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )或安慰剂对照组,结果表明,于颅内出血 4 h 内给予重组活化凝血因子 VII,尽管有可能增加血栓形成不良事件的发生率,但是能够阻止血肿增大,降低病死率,并改善 90 d 时的神经功能结局<sup>[71]</sup>。然而,2008 年公布的重组活化凝血因子 VII 治疗急性脑出血(FAST) III 期临床试验结果令人失望<sup>[72]</sup>,重组活化凝血因子 VIIa 止血后虽可阻止血肿的扩大,但未能改善颅内出血患者的生存率和神经功能结局。

2. 降低颅内压 颅内压升高与脑出血的高病死率和高病残率相关,颅内压升高时易发生脑疝,是患者死亡的主要原因。治疗颅内压升高的首选药物仍然是渗透性脱水药物,最常用的是甘露醇。2005 年发表的随机对照临床试验仅观察 128 例脑出血患者,均为发病 6 h 内的幕上脑出血患者,其中治疗组 65 例,对照组 63 例,治疗组每 4 h 给予 20% 甘露醇 100 ml,对照组则予以安慰剂静脉滴注,治疗 1 个月末和 3 个月末病死率,以及神经功能恢复情况两组无显著差异,低剂量甘露醇治疗对脑出血患者似乎并无疗效<sup>[73]</sup>。目前缺乏大样本甘露醇治疗脑出血的随机对照临床试验,缺乏循证医学证据的支持。甘露醇一直是治疗创伤性脑损伤、蛛网膜下隙出血,以及脑卒中所致脑水肿和难治性颅内高压的“金标准”,但是,晚近研究显示高渗盐水可为降低颅内高压提供新的治疗方法。2008 年发表的一项随机对照临床试验结果对高渗盐水治疗颅内高压的有效性和安全性进行评价,并有 4 项临床研究对脑损伤患者应用高渗盐水和甘露醇的疗效进行比较,所有结果均提示:高渗盐水在降低颅内高压的过程中不仅安全,而且十分有效<sup>[74]</sup>。

3. 脑出血后的降血压治疗 脑出血后早期血压升高与血肿体积扩大和神经功能恶化有关,会增加患者病死率和病残率<sup>[75]</sup>。但是降血压治疗存在风险,因为降血压往往会导致患者脑灌注不足,甚至发生继发性缺血性卒中;而且,急性期快速、大幅度降血压可增加患者病死率。对于急性脑出血患者的降低血压治疗一直缺乏可靠的数据支持,亟需来自大样本随机对照临床试验的证据。尽管高血压是急性脑出血的常见并发症,但是出血后对高血压的处理长期以来一直存在争议<sup>[76]</sup>:脑出血后是否应

积极降低血压? 在 2008 年发表的急性脑出血强化降压试验 (INTERACT) 中<sup>[77]</sup>, 对发病 6 h 内、经 CT 检查证实的急性自发性脑出血, 并伴有收缩压升高 (150 ~ 220 mm Hg) 的患者, 随机分为早期强化降压治疗组 (目标收缩压: 140 mm Hg) 或基于指南的标准血压控制组 (目标收缩压: 180 mm Hg); 主要终点指标为出血 24 h 后的血肿变化, 以及血肿体积的其他测量值; 发病 90 d 时评价治疗的安全性和临床结果。最终结果分析表明, 从发病 1 ~ 24 h, 强化降压治疗组患者收缩压为 146 mm Hg, 标准血压控制组患者收缩压为 157 mm Hg; 发病 24 h 后, 标准血压控制组患者血肿体积平均扩大 36.30%, 而强化降压治疗组为 13.70%, 强化降压治疗组血肿扩大的相对危险性较标准血压控制组降低 36%, 绝对风险减少 8%。因此, 脑出血早期施行强化降压治疗是可行的, 可抑制血肿扩大且不增加患者神经功能恶化及其他不良反应, 但尚需大样本随机对照临床试验进一步验证。另一项降低脑出血后血压的临床试验是急性脑出血降压治疗 (ATACH) 试验, 为一项多中心开放临床试验, 于脑出血后 18 ~ 24 h 静脉应用尼卡地平, 分别观察收缩压控制于 170 ~ 200 mm Hg、140 ~ 169 mm Hg、110 ~ 139 mm Hg 时患者的耐受性、疗效及不良反应; 其结果表明, 脑出血后收缩压降至 110 ~ 140 mm Hg 患者耐受性良好, 且可抑制血肿扩大, 防止神经功能恶化, 降低住院病死率的风险<sup>[78]</sup>。进一步证实了脑出血早期实施降血压治疗的可行性和安全性。

4. 微侵袭血肿清除术 近 10 年研究表明, 脑出血引起的脑损伤程度与血肿体积和脑组织暴露在血液中的时间直接相关, 因此, 及时清除血肿有利于改善患者预后。微侵袭 (微创) 血肿清除术是国内近年来治疗脑出血较为常规的一种方法, 但因技术条件等限制, 治疗效果差异较大。多中心随机对照临床试验对微创血肿清除术与保守治疗的疗效进行比较, 来自中国 24 所医院的 465 例基底节区出血患者, 出血量为 25 ~ 40 ml, 其中 377 例被随机分至微创血肿清除术治疗组 (微创治疗组, 195 例) 或保守治疗组 (182 例), 主要观察指标为治疗第 14 天时的神经功能缺损程度、脑出血 3 个月时的日常生活活动能力, 以及 3 个月内累计病死率。其结果显示, 治疗第 14 天时微创治疗组患者的神经功能缺损改善程度明显优于保守治疗组; 至 3 个月末, 两组患者日常生活活动能力评分存在显著性差异, 而且微

创治疗组幸存患者生活不能自理比例为 40.9%, 低于保守治疗组的 63% ( $\chi^2 = 16.950, P < 0.01$ ); 3 个月内累计病死率两组之间无显著性差异。提示: 微创血肿清除术可以改善基底节区小灶性出血患者的独立生存能力, 为一项治疗脑出血安全、实用的技术<sup>[79]</sup>。评价微创血肿清除术辅助 rt-PA 治疗脑出血的临床试验——微创术与 rt-PA 联合清除颅内出血 (MISTIE) 试验探索了积极治疗脑出血的新途径。该项试验对微创手术辅助 rt-PA 与常规内科治疗之间的异同进行分析, 所有被随机分配至微创血肿清除术辅助 rt-PA 治疗组患者的平均血肿抽吸量是最初平均血肿体积的 20%, 不良事件均于安全范围内, 30 d 病死率为 8%, 症状性再出血为 8%, 细菌性脑室炎为零; 而在相近时间窗内, 常规内科治疗组患者血肿吸收率仅 4%。初步结论: 微创血肿清除术血肿吸收率取决于引流导管放置的位置; 脑出血的位置也影响脑出血的治疗效果。提示, 与常规内科治疗相比, 微创血肿清除术辅助 rt-PA 治疗脑出血具有更佳的血肿吸收率<sup>[80]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Liu M. Stroke: encouragement and disappointment in clinical trials. *Lancet Neurol*, 2008, 7:5-7.
- [2] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333:1581-1587.
- [3] Hacke W, Wonnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 2004, 363:768-774.
- [4] Rothwell PM. Is intravenous recombinant plasminogen activator effective up to 4.5 h after onset of ischemic stroke? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6:164-165.
- [5] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359:1317-1329.
- [6] Davis S, Donnan G. The ECASS III results and the tPA paradox. *Int J Stroke*, 2009, 4:17-18.
- [7] Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3): CD000213.
- [8] Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, et al. The third international stroke trial (IST - 3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Trials*, 2008, 9:37.
- [9] 国家“九五”攻关课题协作组. 急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗. *中华神经科杂志*, 2002, 35:210-213.
- [10] Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, et al. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2005, 36:607-612.
- [11] Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, et al. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20:12-17.

- [12] Qureshi AI. Endovascular treatment of cerebrovascular diseases and intracranial neoplasms. *Lancet*, 2004, 363:804-813.
- [13] Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke*, 2006, 37:922-928.
- [14] Mielke O, Wardlaw JM, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (2):CD000514.
- [15] Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007, 38:1655-1711.
- [16] European Stroke Initiative Executive Committee, EUSI Writing Committee, Olsen TS, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - update 2003. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16:311-337.
- [17] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 32-37.
- [18] Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3):CD000029.
- [19] Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*, 2000, 31:1240-1249.
- [20] Pannu R, Andraws R. Effects of glycoprotein II b/III a inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Pathw Cardiol*, 2008, 7:5-10.
- [21] Mandava P, Thiagarajan P, Kent TA. Glycoprotein II b/III a antagonists in acute ischaemic stroke: current status and future directions. *Drugs*, 2008, 68:1019-1028.
- [22] Kumar S, Rajshanker G, Prabhakar S. Platelet glycoprotein II b/III a inhibitors in acute ischemic stroke. *Neurol India*, 2008, 56: 399-404.
- [23] Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (3): CD000024.
- [24] Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, et al. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke*, 2005, 36:2415-2420.
- [25] ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2007, 6:115-124.
- [26] 李华, 于国平. 阿加曲班联合疏血通治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性观察. *中国现代药物应用*, 2007, 1:30-32.
- [27] 朱晓冬, 王景华, 程焱. 阿加曲班治疗急性脑梗死的有效性和安全性研究. *天津医药*, 2006, 34:376-378.
- [28] 兰跃文, 刘勇前. 达贝(阿加曲班)治疗脑血栓形成 40 例临床观察. *中外健康文摘:医药月刊*, 2007, 5:171.
- [29] LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke*, 2004, 35:1677-1682.
- [30] Liu M, Counsell C, Zhao X, et al. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3):CD000091.
- [31] Cooperative Group for Reassessment of Defibrase. Reassessment of defibrase in treatment of acute cerebral infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chin Med Sci J*, 2005, 20:151-158.
- [32] Hennerici MG, Kay R, Bogousslavsky J, et al. Intravenous anecrod for acute ischaemic stroke in the European Stroke Treatment with Ancrod Trial: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368:1871-1878.
- [33] Donnan GA. The 2007 Feinberg lecture: a new road map for neuroprotection. *Stroke*, 2008, 39:242.
- [34] Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (2):CD001928.
- [35] Muir KW, Lees KR. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3):CD001244.
- [36] Muir KW, Lees KR, Ford I, et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363:439-445.
- [37] Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002, 33:2850-2857.
- [38] Candelise L, Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (4):CD000094.
- [39] 张明, 徐丽君, 邓丽影, 等. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死疗效及安全性随机双盲多中心研究. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26:105-108.
- [40] Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al. SAINT II Trial Investigators. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2007, 357:562-571.
- [41] 崔丽英, 刘秀琴, 朱以诚, 等. dl-3-正丁基苯酚治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究. *中华神经科杂志*, 2005, 38:251-254.
- [42] 崔丽英, 李舜伟, 吕传真, 等. 恩必普胶囊治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心开放临床研究. *中国脑血管病杂志*, 2005, 2:112-115.
- [43] 徐朝辉, 曹姗, 魏书艳, 等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的疗效观察. *脑与神经疾病杂志*, 2008, 16:479.
- [44] 吴志忠, 詹细平, 刘海春, 等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床观察. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7:70.
- [45] 丁德云, 吕传真, 丁美萍, 等. 人尿激肽原酶治疗急性脑梗死多中心随机双盲安慰剂对照试验. *中华神经科杂志*, 2007, 40: 307-310.
- [46] 李幼平, 吴泰相, 刘关键, 等. 中国循证医学中心促进中医药现代化的策略. *中国循证医学杂志*, 2007, 7:159-161.
- [47] Wu B, Liu M, Liu H, et al. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke. *Stroke*, 2007, 38:1973-1979.
- [48] Zhang SH, Liu M, Asplund K, et al. Acupuncture for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (2):CD003317.
- [49] Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? *Neurology*, 2003, 61:1030-1031.
- [50] Goldstein LB. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension*, 2004, 43:137-141.
- [51] Castillo J, Leira R, García MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*, 2004, 35:520-526.
- [52] Vemmos KN, Spengos K, Tsvigoulis G, et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *J Hum Hypertens*, 2004, 18:253-259.
- [53] Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuco CC, et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke

- onset. *Neurology*, 2003, 61:1047-1051.
- [54] Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*, 2003, 34:1699-1703.
- [55] Potter J, Robinson T, Ford G, et al. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens*, 2005, 23:649-655.
- [56] Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*, 2009, 8:48-56.
- [57] Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4):CD000039.
- [58] Ribo M, Molina C, Montaner J, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*, 2005, 36:1705-1709.
- [59] Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke*, 2008, 39:2749-2755.
- [60] Bruno A, Saha C, Williams LS, et al. IV insulin during acute cerebral infarction in diabetic patients. *Neurology*, 2004, 62:1441-1442.
- [61] Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*, 2007, 6:397-406.
- [62] Bruno A, Kent TA, Coull BM, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke*, 2008, 39:384-389.
- [63] Bereczki D, Liu M, do Prado GF, et al. Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (3):CD001153.
- [64] Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, et al. Sequential - design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*, 2007, 38:2506-2517.
- [65] Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*, 2007, 38:2518-2525.
- [66] Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, 2007, 6:215-222.
- [67] Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4):CD000197.
- [68] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359:2195-2207.
- [69] Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006, 66:1175-1181.
- [70] Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*, 2007, 38:1072-1075.
- [71] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2005, 352:777-785.
- [72] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2008, 358:2127-2137.
- [73] Misra UK, Kalita J, Ranjan P, et al. Mannitol in intracerebral hemorrhage: a randomized controlled study. *J Neurol Sci*, 2005, 234(1/2):41-45.
- [74] Infanti JL. Challenging the gold standard: should mannitol remain our first-line defense against intracranial hypertension? *J Neurosci Nurs*, 2008, 40:362-368.
- [75] Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*, 2004, 43:18-24.
- [76] Spengos K, Tsvigoulis G, Zakopoulos N. Blood pressure management in acute stroke: a long-standing debate. *Eur Neurol*, 2006, 55:123-135.
- [77] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7:391-399.
- [78] Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocrit Care*, 2007, 6:56-66.
- [79] Wang WZ, Jiang B, Liu HM, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*, 2009, 4:11-16.
- [80] Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, et al. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 105:147-151.

(收稿日期:2009-12-25)

## · 专题小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(二)

磁化传递成像 magnetization transfer imaging(MTI)  
 磁敏感加权成像 susceptibility weighted imaging(SWI)  
 醋酸格拉默 glatiramer acetate(GA)  
 脆性 X 染色体综合征 fragile X syndrome(FRAX)  
 DNA 错配修复 DNA mismatch repair(MMR)  
 代谢综合征 metabolic syndrome(MS)  
 单胺氧化酶 B monoamine oxidase B(MAO-B)  
 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphisms(SNPs)

单核细胞趋化蛋白-1  
 monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)  
 单体素-单线圈 one voxel-one coil(OVOC)  
 胆碱乙酰转移酶 choline acetyltransferase(ChAT)  
 胆碱酯酶抑制剂 acetylcholinesterase inhibitor(AChEI)  
 胆碱酯酶 acetylcholinesterase(AChE)  
 蛋白基因产物 9.5 protein gene product 9.5(PGP 9.5)  
 蛋白激酶 B protein kinase B(PKB)  
 蛋白激酶 C $\beta$  protein kinase C $\beta$ (PKC $\beta$ )