

急性缺血性卒中时间窗外溶栓治疗的现状

徐雅婧 余丹

【摘要】 静脉注射阿替普酶(重组组织型纤溶酶原激活剂, tPA)是脑梗死早期公认的治疗方法。但由于严格的溶栓时间窗、获得溶栓同意及出血风险等限制,多数符合溶栓条件的患者并没有得到溶栓治疗(溶栓治疗率仅达3%),寻找更有效、安全、时间窗外的溶栓治疗显得尤为重要。本文就溶栓药物新出路、影像指导溶栓、超声辅助溶栓以及血管内机械取栓等方面进行了探讨。

【关键词】 脑梗死; 卒中; 组织型纤溶酶原激活剂; 溶栓治疗; 超时间窗

Progress in extending thrombolytic time window in the therapy of acute ischemic stroke Xu Yajing, Yu Dan. Department of Neurology, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College of Central South University, Haikou 570208, China

Corresponding author: Yu Dan, Email: yudanyuyue@163.com

【Abstract】 Currently, the only approved treatment for acute ischemic stroke (AIS) is intravenous (IV) alteplase [recombinant tissue plasminogen activator (tPA)], administered during the first 3 hours following the onset of symptoms. However, less than 3% of patients with an ischemic stroke receive IV alteplase. Therefore, new therapeutic strategies are aimed at improving effectiveness of thrombolysis and extending the 4.5 h therapeutic time window. Thrombolysis beyond the therapeutic time window, will be the focus of future treatment, and affect the outcome of patients with acute cerebral infarction.

【Key words】 Brain infarction; Stroke; Tissue plasminogen activator; Thrombolysis; Therapeutic time window

脑卒中是一种常见病、多发病,全球每年约有550万人死于卒中^[1],我国每年卒中新发病例约250万,每年约有150万人死于脑卒中^[2]。早在1996年,溶栓治疗就已经被发现是急性缺血性卒中发病3h内的首选治疗,但由于治疗时间窗的限制、未能及时就诊等原因,获得治疗的患者很少^[3]。致力于增强溶栓效果、延长溶栓时间窗以及减少出血风险等方面的研究一直在进行,而这也将是未来卒中治疗取得成效的关键所在^[4]。

一、常规溶栓药物的新出路

目前,急性缺血性卒中的溶栓药物,主要是重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)和尿激酶(urokinase, UK)。尽管已有研究证实药物溶栓时间可延长至急性脑梗死发病4.5h(rt-PA)甚至达6h(UK)^[5-6],但对于大部分就诊的急性卒中患者而言,仍是不够的。所以,延长时间窗的溶栓治疗很有必要。

1. tPA 时间窗外的溶栓治疗:在早期, Hacke 等^[7]研究人员选取了6个大型、多中心、随机对照试验,并对其急性卒中发病6h内采取溶栓治疗的患者疗效进行了评估。试验选取了2775例发病6h内的卒中患者(其中有1847例患者在发病3~6h内),将他们随机分配到rt-PA溶栓组和安慰剂组。该研究表明,发病6h内的患者在3个月后仍有良好的预后,但相对危险度(odds ratio, OR)接近1.0[将年龄、血糖、NIHSS值及血压等变量设定为一个固定值,在该固定值基础上绘制其OR值及95%的可信区间(confidence interval, CI)]。而且,该研究表明,尽早的治疗与发病3个月良好的预后呈正相关(发病90min内溶栓治疗组与对照组相比,OR 2.82, 95% CI 1.75~4.50;而发病91~180min溶栓治疗组OR 1.55, 95% CI 1.12~2.15)。试验最后,研究人员认为,发病4.5h内静脉tPA溶栓治疗仍可认为有效,但不能超过6h。

Wardlaw等^[8]也对12个发病6h内静脉tPA溶栓治疗的随机对照试验(7012例患者)进行了系统回顾和荟萃分析,结果表明,尽管有部分患者在发病6h后溶栓取得了不错的收益,但早期(发病3h内)

使用tPA静脉溶栓的患者在功能恢复及预后方面明显优于晚期(发病3~6h)使用tPA静脉溶栓组 [$\chi^2=9.49$, 自由度(degrees of freedom, *df*)为2, $P=0.002$]。

第三次国际卒中试验(the third international stroke trial, IST-3)协作组^[9]招募了3 035例发病6h内的卒中患者(其中将1 515例接受静脉tPA治疗或tPA联合常规治疗的患者纳入治疗组, 1 520例仅接受常规治疗的患者纳入对照组), 并对其进行为期18个月的随访观察(最终2 348例满足随访18个月的纳入标准)。结果表明, 在生存率方面, 试验组与对照组无统计学差异(对数秩和检验, $P=0.85$)。但在患者生存情况及生活自理方面, 试验组与对照组存在统计学差异(校正后OR 1.28, 95% CI 1.03~1.57; $P=0.024$; 未校正OR 1.18, 95% CI 0.99~1.40; $P=0.068$), 同时, 在牛津残疾量表(Oxford handicap scale, OHS)评分方面实验组较对照组也有明显的改善(校正后OR 1.30, 95% CI 1.10~1.55; $P=0.002$)。虽然, 随访前的治疗未能做到盲法, 在随访过程中出现的代理人(当患者没有回报信息或不确定患者是否存活时, 工作人员会联系患者的医师以确定患者是否存活或医师通过电话以及面谈评估患者状态)也可能是该试验潜在的缺陷。总的来说, ITS-3证明超时间窗内静脉tPA治疗虽然不能改善卒中患者的生存率, 但在生活质量及功能方面有明显的改善(随访18个月)。

2. 动静脉联合溶栓: 动静脉联合溶栓方法, 拥有快速(静脉溶栓)、血管内目标明确(动脉溶栓)双重优点^[10]。脑卒中介入研究(intervention management of stroke, IMS)的I、II期研究结果得出了动静脉联合溶栓安全、有效的结论^[11], IMS II是多中心参加的一个开放性试验, 在IMS I的基础上将时间窗延长到5h, 在动脉溶栓微导管的头端加了一个超声头, 在动脉溶栓的同时开启超声, 动脉溶栓在发病后<5h开始, 7h内结束, 结果获得了不错的疗效, 死亡率更低, 且症状性颅内出血率与对照组相比并无显著差异。IMS的I、II期研究结果表明, 在时间窗内联合溶栓治疗有更好的疗效。但与常规静脉tPA溶栓治疗疗效相比较, 动静脉联合溶栓治疗对改善患者临床预后方面效果甚微(OR 1.35, 95% CI 0.78~2.37)^[10]。

二、新型溶栓药物的应用

1. 去氨普酶: 凭借减少神经毒性、有限制的开

放血脑屏障通道等优点, 去氨普酶被认为是一种比阿替普酶疗效更好的溶栓药^[12]。

去氨普酶在急性卒中(desmoteplase in acute stroke, DIAS)试验是研究发病3~9h的卒中患者使用去氨普酶的安全性。通过MRI成像技术中灌注/弥散成像(PWI/DWI)的不匹配区选择患者, 证实使用去氨普酶的患者和使用安慰剂的对照组相比有更高的血管再通率, 且出血率也很低。加大剂量的去氨普酶在急性卒中中应用(dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke, DEDAS)的试验也证实了这一效果^[11]。但上述两个试验均为2期试验, 3期临床试验还未能证实去氨普酶在卒中发生后3~9h使用的临床效果。

2. 替奈普酶: 与阿替普酶相比, 替奈普酶具有更长的半衰期、对纤维蛋白更好的亲和性以及通过灭活内源性酶抑制剂(PAI-1)来延长作用时间等优点^[13]。

有一项前瞻性、非随机研究, 选取了50例发病3~6h内的卒中患者, 其中15例患者静脉替奈普酶治疗, 35例患者则给予静脉rt-PA治疗(发病时间均为3~6h内), 研究结果显示, 给予替奈普酶的治疗组有更高的血管再通率以及短期内神经功能改善的表现, 同时没有出现症状性出血^[11]。但替奈普酶治疗组是通过灌注成像标准来选择卒中患者的, 而rt-PA治疗组则没有。要证实替奈普酶的有效性还需进一步的大样本随机对照研究。

三、影像指导溶栓

当发生缺血性脑卒中时, 大脑受损区域的脑血流显著减少, 最终会导致受损部位脑组织缺血性死亡。而由于侧支循环的存在, 在缺血中心的周围会形成一个缺血半暗带, 与缺血中心(已发生不可逆性死亡)相比, 这部分组织被认为是一个有死亡风险的低灌注组织。若及时对血管闭塞的区域进行血流重建(再灌注), 缺血半暗带处组织则可能因为恢复灌注而免于死亡^[13]。故急性脑梗死治疗的关键就是挽救缺血半暗带, 而早期溶栓则是缺血性卒中最有效的治疗。

不同的卒中患者, 因血管闭塞的程度、闭塞血管的管径以及侧支循环(存在/缺失等)的情况不同, 其半影组织也会有不同的表现^[14]。由于对个体化缺血半暗带的认识, 识别不同个体缺血中心及缺血半暗带的程度对指导治疗可能有所帮助^[15]。从PET扫描的数据表明, 即使在发病后18h, 仍有30%的

患者显示存在大幅缺血半影组织。可见,随着影像技术的发展与进步,神经影像学可能在急性脑梗死患者超出溶栓时间窗后能否选择溶栓治疗方面提供指导作用^[16]。急性脑梗死患者在PWI/DWI或CT灌注成像下的某些区域近似于缺血半暗带,而这正是急性脑梗死治疗的目标。

在PWI上判定为异常但在DWI上判定为正常的缺血区域,被称为DWI/PWI错配区^[17-19]。最近的研究表明,通过DWI/PWI错配区对缺血半暗带的显影,可以辨别哪些患者有成功再灌注的可能,而另一部分患者则可能会增加出血的风险或临床效果不佳。这样,通过先进的影像学技术将患者进一步分为不同的亚组,不仅减少溶栓治疗的并发症,同时使溶栓治疗不再局限于时间窗,从而使大多数时间窗外的脑梗死患者从中获益^[15]。

CT灌注成像中所显示的核心梗死区域的大小是急性脑梗死患者接受溶栓治疗临床结局最强的预测因子。Gasparotti等^[20]对42例在发病3~6h内接受血管再通治疗的急性脑梗死患者进行了回顾性分析,指出CT灌注成像所显示的核心梗死区域的大小是一个比缺血半暗带、总灌注缺损量更相关的临床结果的决定因素。

MRI检查虽然没有辐射并且可以实现全脑灌注成像,但其禁止患者有金属植入物、图像采集时间长,在极少数情况下还可能出现肾源性、系统性纤维化。与MRI相比,CT灌注成像的图像采集时间短、普遍可用性强,但其后期处理时间较长、不能全脑成像以及可能出现过敏或含碘对比剂的肾毒性。无论是先进的MRI还是CT检查,都需要更多的研究来验证和标准化灌注参数。

四、超声辅助溶栓

利用超声波来放大溶栓治疗的想法,最早是在20世纪70年代被提出,因为发现超声的机械波可以促进血管再通。微流(血栓周围流体的运动)可能加强栓子与溶栓药物的接触,是另一个被提出的超声波放大溶栓治疗效果的机制^[21]。

尽管有关超声促进溶栓的机制尚不十分清楚,但有很多假说提出超声促进溶栓与超声机械作用及非热效应有关^[22]。首先,超声波产生的微流可以促进tPA的循环并增加血栓表面与酶的接触面积。其次,超声可以使血栓内交联纤维蛋白发生可逆性解聚。同时,超声还能增加血中纤溶酶结合位点的暴露以及纤溶酶对血栓的渗透作用。此外,研究发

现微气泡可以通过声空化效应增强超声溶栓效果^[23]。

早期,Eggers等^[24]选取了6例发病6h内急性大脑中动脉闭塞的卒中患者(所有的患者都进行了脑CT扫描,并且所有的患者都没有行静脉注射tPA治疗,而是接受了静脉滴注250mg阿司匹林作为初始治疗),采用频率为2MHz经颅彩色多普勒(transcranial color-code Doppler, TCCD)对其进行连续监测,并对其初始监测、监测至2~6h、监测至24h的血管再通情况进行分析。结果表明,有5例患者在监测初期[5~30min,平均再通时间为(17.2±9.6)min]发生了部分血管再通(血管收缩期峰值速度降低且波形变钝)。而在连续监测2~6h后,该5例患者所有的血管均出现再通表现。当连续监测至24h后,该5例患者未出现更多的改变。5例患者的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)在监测开始为21.2±4.1,监测2~6h后为19.2±5,监测24h后为15.6±3.4($P=0.1$,方差分析)。该试验记录到高达83%的再通率,与未暴露于连续超声、早期自发性血管再通的卒中患者相比,后者血管再通率要低得多。但由于该试验例数太少、没有设置对照组,而且关于大脑中动脉再通的评估是非盲的,所以对该试验结果的解释应该慎重,同时,需要更多前瞻性、对照性研究对其进行证实。

Daffertshofer等^[25]为探讨TCCD联合t-PA使用的安全性,对其进行了一项多中心临床试验。选取发生急性脑梗死6h内的患者($n=26$,NIHSS评分4分,行MRI检查明确梗死情况并排除脑出血),将其分为单纯t-PA治疗组($n=12$)和t-PA联合超声治疗组($n=14$),在入院及发病24h内行MRI检查明确缺血组织及再通情况,并对治疗当时及治疗3个月后神经功能恢复情况进行分析。但该试验最终因为患者出现高出血率(单纯t-PA治疗组5例,t-PA联合超声治疗组13例)而终止。该试验仅以MRI检查作为唯一影像学标准,在试验1~3d后,研究人员对患者进行了头颅CT及MRI检查,发现与CT相比,MRI显示出更高的出血率。与此同时,所有患者在试验开始时已全部给予tPA治疗,而该试验并未设立无tPA治疗组或单独超声治疗组,所以并不能确定其高出血率是超声干预所致还是超声联合tPA所致。该试验所用超声为低频超声[(300±1.5)kHz],其试验结果与动物实验以及使用2MHz高频超声辅

助溶栓等试验的结果相差甚远, 研究人员分析, 动物实验所使用的动物都是没有卒中病理学改变的动物, 其脑血管解剖及血凝状态都不同。而且, 实验动物与人的颅骨有不同几何状态, 而长波超声在脑内发生反射, 引起超声能量达到“热点”也可能是其相关原因。此外, 低频超声还可引起脑内微血管发生机械性扭曲, 从而提高了出血风险。

另一方面, 许多临床试验研究表明, 高频超声(2 MHz)溶栓并不会增加再出血的风险^[26-28]。

为研究超声辅助溶栓治疗的安全、有效性, Ricci等^[29]搜索了Cochrane、MEDLINE、EMBASE等数据库, 选取卒中发作后12 h内超声溶栓治疗组(无论持续时间、频率以及是否使用微气泡)和单纯tPA治疗组或常规治疗组相比较的随机试验, 5个研究符合条件(233例), 对其数据进行分析后发现: 超声组与对照组在主要终点事件(死亡或发病3个月内致残, 206例)方面有统计学差异, *OR* 0.50, 95% *CI* 0.27~0.91。超声组在血管再通率方面也较对照组高, *OR* 0.28, 95% *CI* 为0.16~0.50。该系统分析表明, 超声溶栓在改善卒中患者生存率及发病3个月内致残方面有统计学意义, 尽管其95% *CI* 范围比较大。同时, 提示超声溶栓有可能增加血管再通率(无论与单纯tPA治疗组相比还是与常规治疗组相比, 均出现相同的结果)。而且, 当研究人员将微气泡联合超声溶栓的试验排除后, 结果并没有发生变化, 只是减少了病灶出血转化率。报道高出转化率的微气泡联合超声组使用了不同类型的微气泡且注射方式也不尽相同, 因为缺乏足够的证据, 研究人员并没有对微气泡联合超声治疗组进行亚组分析。而且, 其高的出血转化率(症状性及非症状性出血, 普遍认为, 非症状性出血转化提示早期再灌注和好的预后, 而症状性出血则预示血管再通延迟以及预后不良)仅仅是通过小规模人群(53例)的评估, 其结果不具有可信性。

总而言之, 超声溶栓是一项很有前途的卒中治疗手段, 但仍需要多中心、大规模的随机对照试验来证实。而微气泡联合使用的潜在危害, 仍需要根据有无症状出血转化来进一步评估。

五、血管内机械取栓

静脉溶栓是目前治疗急性脑梗死(3~4.5 h内)最重要的方法之一, 而血管内机械治疗则被认为是当患者溶栓失败或有溶栓禁忌证的时候使用, 或者是当患者已经发病4.5~8 h甚至是12~24 h(基底

动脉闭塞)后的治疗方案^[30]。

最近的研究表明, 新研发的用于血管内急性血栓的机械取栓装置(Merci猎犬、笨氧凝块猎犬等)在治疗中风中显示出巨大的潜力。一项前瞻性研究显示Merci猎犬单独使用可以达到43%的再通率, 与动脉溶栓相结合则可达64%的血管再通率^[31]。

机械取栓可以延长治疗的时间窗以及不需要辅助溶栓治疗, 从而可以减少颅内出血的风险。但由于脑内血管迂曲、动脉狭窄等限制, 其有效性和安全性仍需进一步的试验证实。

综上所述, 随着超声技术的广泛运用、影像学的进步以及机械取栓装置的进一步发展, 急性脑梗死的治疗将不再局限于固定的时间窗和单一的治疗模式, 个体化、多靶点联合治疗将是今后急性脑梗死治疗的发展方向^[32]。未来大规模的临床随机、对照试验将会对其做出进一步的论证。

参 考 文 献

- [1] Whiteley W, Lindley R, Wardlaw J, et al. Third international stroke trial[J]. *Int J Stroke*, 2006, 1(3): 172-176.
- [2] 吕俊彬. 急性脑梗死溶栓治疗的时间窗选择与疗效分析[J]. *陕西医学杂志*, 2013(8): 969-970.
- [3] Herrera M, Gallego J, Munoz R, et al. Reperfusion in acute ischaemic stroke: present and future[J]. *An Sist Sanit Navar*, 2008, 31 Suppl 1: 31-46.
- [4] Donnan GA, Davis SM, Parsons MW, et al. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(7): 400-409.
- [5] Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE, et al. Pharmacotherapy of cerebral ischemia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(12): 1895-1906.
- [6] Schellinger PD, Warach S. Therapeutic time window of thrombolytic therapy following stroke[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6(4): 288-294.
- [7] 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(9411): 768-774.
- [8] 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(9834): 2364-2372.
- [9] Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 768-776.
- [10] Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies[J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2311-2320.
- [11] Uyttenboogaart M, De Keyser J, Luijckx GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *Curr Top Med Chem*, 2009, 9(14): 1285-1290.
- [12] Meretoja A, Tatlisumak T. Novel thrombolytic drugs: will they make a difference in the treatment of ischaemic stroke?[J]. *CNS Drugs*,

- 2008, 22(8): 619-629.
- [13] Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of Stroke Thrombolytics[J]. J Stroke, 2013, 15(2): 90-98.
- [14] Amenta PS, Ali MS, Dumont AS, et al. Computed tomography perfusion-based selection of patients for endovascular recanalization[J]. Neurosurg Focus, 2011, 30(6): E6.
- [15] Fisher M, Albers GW. Advanced imaging to extend the therapeutic time window of acute ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2013, 73(1): 4-9.
- [16] Duffis EJ, Al-Qudah Z, Prestigiacomo CJ, et al. Advanced neuroimaging in acute ischemic stroke: extending the time window for treatment[J]. Neurosurg Focus, 2011, 30(6): E5.
- [17] Henninger N, Kumar R, Fisher M. Acute ischemic stroke therapy[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(10): 1389-1398.
- [18] Ribo M, Molina CA, Rovira A, et al. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial Doppler/MRI selection protocol[J]. Stroke, 2005, 36(3): 602-606.
- [19] Toyoda K. Current and future aspects of intravenous thrombolysis for acute stroke[J]. Brain Nerve, 2013, 65(7): 753-760.
- [20] Gasparotti R, Grassi M, Mardighian D, et al. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(4): 722-727.
- [21] Hennerici MG, Kern R, Szabo K. Non-pharmacological strategies for the treatment of acute ischaemic stroke[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(6): 572-584.
- [22] Rubiera M, Alexandrov AV. Sonothrombolysis in the management of acute ischemic stroke[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2010, 10(1): 5-10.
- [23] Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. Stroke, 2006, 37(2): 425-429.
- [24] Eggers J, Seidel G, Koch B, et al. Sonothrombolysis in acute ischemic stroke for patients ineligible for rt-PA[J]. Neurology, 2005, 64(6): 1052-1054.
- [25] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial[J]. Stroke, 2005, 36(7): 1441-1446.
- [26] Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2010, 351(21): 2170-2178.
- [27] Barreto AD, Alexandrov AV, Shen L, et al. CLOTBUST-Hands Free: pilot safety study of a novel operator-independent ultrasound device in patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2013, 44(12): 3376-3381.
- [28] Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies[J]. Stroke, 2010, 41(2): 280-287.
- [29] Ricci S, Dinia L, Del SM, et al. Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 10: D8348.
- [30] Nogueira RG, Smith WS. Emergency treatment of acute ischemic stroke: expanding the time window[J]. Curr Treat Options Neurol, 2009, 11(6): 433-443.
- [31] Grunwald IQ, Wakhloo AK, Walter S, et al. Endovascular stroke treatment today[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32(2): 238-243.
- [32] Xu SY, Pan SY. The failure of animal models of neuroprotection in acute ischemic stroke to translate to clinical efficacy[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2013, 19: 37-45.
- (收稿日期: 2014-04-11)
(本文编辑: 戚红丹)

徐雅婧, 余丹. 急性缺血性卒中时间窗外溶栓治疗的现状 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(10): 1915-1919.

中 華 醫 學 會