

急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓治疗新进展

姚嘉嘉 卢祖能

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)03-0355-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.03.022

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是我国常见的脑血管疾病之一,具有发病率高、致残率高和病死率高的所谓“三高”特征,疾病负担严重。重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓是 AIS 患者目前最有效的治疗方法之一。本研究旨在简要综述近 2 年 rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 的研究进展,主要涉及特殊患者人群/状况或特殊时间的溶栓治疗以及影响溶栓治疗的各种因素。

1 概述

脑卒中(Cerebral stroke)是脑血管急性损害引起的神经功能障碍,包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中,典型表现是突发的局灶性神经功能缺损^[1]。急性缺血性脑卒中或脑梗死(Cerebral infarction, CI)是常见的脑卒中类型,占有脑卒中的 60%~80%^[2-5]。

在 AIS,基于证据的静脉溶栓治疗已取得了实质性进展^[6-9]。综合美国神经疾病与卒中研究所(National institute of neurological disorders and stroke, NINDS)、欧洲急性卒中合作研究-III(European cooperative acute stroke study, ECASS-III)以及 2012 年国际卒中试验-3(The third international stroke trial, IST-3)的相关研究,使用重组组织型纤溶酶原激活物进行静脉溶栓治疗获益明确^[6-8]。NINDS 和 ECASS-III 试验为里程碑式的研究,奠定了一定时间窗内静脉溶栓治疗 AIS 的地位,随后各国指南均推荐 rt-PA 静脉溶栓作为 AIS 患者的首选治疗方案之一^[2-4]。

静脉溶栓治疗 AIS 也面临诸多方面的问题,除了药物本身所致,还存在时间窗窄、各种因素所致治疗延迟和使用率偏低以及鉴于指南推荐的适应证和禁忌证,使得很可能获益于 rt-PA 治疗的、许多特殊 AIS 患者群体的应用受到限制。

2 特定人群的溶栓治疗

2.1 既往缺血性脑卒中史和血糖水平

出于安全考虑,有缺血性脑卒中史、糖尿病史的 AIS 患者被排除在 ECASS III 试验之外。Ehrlich 等的研究表明,既往有缺血性脑卒中史合并糖尿病史的 AIS 患者 3~4.5 h 内静脉注射 rt-PA 治疗并不增加症状性颅内出血(Symp-

tomatic intracranial hemorrhage, sICH)或死亡风险^[10]。一项国际多中心研究则提示,无论有否糖尿病史,入院时血糖高的 AIS 患者接受静脉溶栓治疗 3 个月后的临床转归不良^[11]。

一项基于连续缺血性脑卒中登记观察性研究结果表明,缺血性脑卒中前 Rankin 量表(Prestroke Rankin scale, pRS)评分 0~4 分的患者静脉溶栓后恢复到基线 pRS 评分[或改良 Rankin scale(Modified Rankin scale, mRS)评分 0/1 分]的比例更高,而 pRS 评分为 5 分的患者静脉溶栓与良好结局无明显相关。可见,即使有严重残疾的患者,只要在缺血性脑卒中前没有卧床不起,静脉溶栓也是有效的^[12]。

目前指南建议,在缺血性脑卒中发生后 90 d 内发生复发缺血性脑卒中的患者不宜使用 rt-PA 溶栓治疗。Sarmiento 等对此进行了系统回顾,10 篇文章共 33 例患者被纳入,结果发现 13 例有随访资料的患者中 6 例临床疗效良好。由此可见,重复使用静脉溶栓治疗缺血性脑卒中早期复发是安全且有效的;有必要进行更大规模的研究、临床试验或基于登记的数据^[13]。

2.2 血压水平

ENCHANTED 研究协作组的一项多中心试验对阿替普酶治疗的 AIS 患者进行强化降压与指南推荐降压的比较,结果显示与指南降压组比较,强化降压组出现脑内出血(Intracerebral hemorrhage, ICH)的患者例数更少^[14]。强化组与指南组任何严重不良事件的患者例数无明显差异。因此,强化降压虽然安全,但由此带来的 ICH 发生率减少并未促使临床转归的改善,尚需进一步研究弄清早期强化降压利弊的潜在机制^[14]。

在 ENCHANTED 研究协作组的研究基础上 Xia Wang 等研究显示,在轻度或中度 AIS 患者中强化降压组不能通过低剂量或标准剂量 rt-PA 来有助于神经功能恢复,也不能与低剂量 rt-PA 协同降低 ICH 的风险^[15]。

Tsivgoulis 等进一步研究了 rt-PA 治疗的 AIS 患者血压偏移(收缩压>180 mmHg 或舒张压>105 mmHg)与不良神经功能预后以及 ICH 的相关性,结果发现血压偏移在 rt-PA 治疗 AIS 患者中是常见的,并且是不良预后及 ICH 的独立危险因素^[16]。

2.3 口服抗凝

对于直接口服抗凝剂(Oral anticoagulants, DOAC)即新型口服抗凝剂(例如达比加群、利伐沙班)治疗的 AIS 患者,关于静脉溶栓安全性的资料很少。Shahjouei 等进行了一项系统回顾和荟萃分析,结果表明无论是与 48 h 内 DOAC 时

间不限 DOAC-华法林比较,还是与 DOAC-未抗凝比较,静脉溶栓后 sICH 发生率均未额外增加;接受或未接受单抗类逆转剂者出血转换、sICH 或早期病死率的风险未显著增加。该研究结果提示,静脉溶栓之前使用过 DOAC 的 AIS 患者,似乎并不增加 sICH 的风险^[17]。

另一项研究则指出,对于使用 DOAC 的患者,肾功能正常且停用口服抗凝剂 48 h 以上者,应与无口服抗凝剂的患者处理方法相同,对于仍在服用 DOAC 的患者,推荐机械取栓^[18]。

既往研究发现,一种特异性人单克隆抗体可立即逆转凝血酶直接抑制剂达比加群的抗凝作用^[19]。Kunáš 等研究了特异性人单克隆抗体在逆转达比加群抗凝作用的真实世界数据,结果发现 13 例患者中有 2 例为 ICH,有 1 例为 sICH,静脉溶栓后未观察到其他出血并发症。10 例患者 3 个月临床预后良好,3 例患者死亡,2 例复发^[20]。这提示有条件的医院可以逆转达比加群抗凝作用后再对患者进行溶栓治疗。

2.4 青壮年缺血性脑卒中

关于青壮年 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓的研究不多。英国的 Papavasileiou 与美国的 Goldstein 从“跟着指南走”(Get with the guidelines-stroke, GWTG)卒中登记数据库研究发现,与年龄大者比较,青壮年患者接受 rt-PA 静脉溶栓的比例更高,sICH 发生率更低、良好转归(mRS \leq 1 分)的比例更高、住院期间的病死率更低,但 25 min 内接受影像学检查的比例较低,就诊-溶栓时间(Door-to needle time, DNT)时间相较延迟 7.34 min;减少青壮年 AIS 治疗上的延迟是提高质量控制的重要目标^[21-22]。

3 特定状况/时间脑梗死的溶栓治疗

3.1 醒后脑梗死或时间不明脑梗死

根据目前的指南仅在能够确定症状出现的时间 <4.5 h 静脉溶栓才能用于治疗 AIS。醒后脑梗死(Wake-up CI)患者由于发病时间未知,通常被排除在 rt-PA 溶栓治疗之外。

WAKE-UP 研究团队的一项多中心试验对发病时间不明的 AIS 患者以磁共振弥散加权成像(Magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging, MRI-DWI)显示近期脑梗死为指导,比较阿替普酶或安慰剂患者的疗效和安全性,结果表明在发病时间未知、缺血区域 DWI 与液体衰减反转恢复(Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)不匹配的 AIS 患者,接受静脉注射阿替普酶组的患者 90 d 功能预后优于安慰剂组,死亡和 sICH 稍多,但无统计学差异^[23]。

如前所述,DWI 显示有病变的患者,被证明可获益于静脉溶栓,而 DWI 阴性的 AIS 患者静脉溶栓是否获益尚不清楚。德国学者对此进行病例对照研究,结果显示在神经功能评分、出血并发症、死亡以及获得良好转归所占比例等方面 DWI 有病灶组与无病灶组无统计学差异^[24]。由此可见,对那些有急性神经功能缺损症状、症状出现时间不明、很可能是 AIS、DWI 未显示病灶的患者可考虑采用静脉溶栓治疗^[24]。

EXTEND 研究团队进行的一项对照试验将发病时间 4.5~9 h 或醒后脑梗死的患者随机分为阿替普酶组和安慰

剂组;结果显示在有可能挽救的脑组织、脑梗死发病后 4.5~9 h 或醒后脑梗死、接受阿替普酶治疗的患者良好结局所占比例高于使用安慰剂的患者^[25]。

Furlanis 等的研究通过测量缺血性病变体积和评估患者功能结局[美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)和 mRS]来探讨 rt-PA 在醒后脑梗死患者的作用,结果显示与非 rt-PA 治疗组比较,rt-PA 组缺血性病变体积减小;入院 7 d 后 rt-PA 组 NIHSS 评分显著降低、NIHSS 改善百分比则明显升高;多因素分析显示基线 NIHSS 和 rt-PA 治疗是良好功能结局的预测因子^[26]。

3.2 痫性发作起病的脑梗死

以痫性发作起病(Seizure at onset, SAO)的 AIS 患者被认为是静脉溶栓的相对禁忌证。有鉴于此,“AIS 患者静脉溶栓”协作组探讨了 SAO、疑为缺血性脑卒中、接受静脉溶栓患者的预后意义,未经调整的分析显示这些患者功能转归均不佳;通过调整、匹配和加权分析控制混杂因素后无论患者最终的诊断是缺血性脑卒中、还是类脑梗死,SAO 与各种转归指标的所有关联均消失^[27]。因此,以痫性发作起病并非预后不良的独立预测因子;对以 SAO 为首发症状的 AIS 患者,不予以静脉溶栓是不合理的^[27]。

3.3 内囊预警综合征

内囊预警综合征(Capsular warning syndrome, CWS)是一种少见的临床综合征,定义为反复发的短暂性腔隙综合征。国内学者的研究结果显示,rt-PA 组、单用抗血小板聚集剂和双联抗血小板聚集剂的疗效无明显差异,rt-PA 组与非 rt-PA 组预后良好所占比例无明显差异^[28]。可见,静脉溶栓对 CWS 患者是安全的。

4 替奈普酶的应用

rt-PA 对纤维蛋白的溶解作用有一定限制。近来的一些研究表明,替奈普酶(Tenecteplase)是 AIS 患者溶栓治疗一种有前途的替代品。如果对 AIS 的治疗效果不劣于阿替普酶,将成为一种有用的药物^[29]。替奈普酶是一种改良的新型 rt-PA,与阿替普酶比较,替奈普酶优势在于对纤维蛋白的亲合力更高、抗纤溶酶原激活物抑制剂的失活能力更强;由于其半衰期更长,可以单次推注给药,而不需要持续静滴,可能增加血管再灌注的发生率。

挪威替奈普酶卒中试验(Norwegian tenecteplase stroke trial, NOR-TEST)结果发现,替奈普酶不优于阿替普酶,轻型脑梗死患者二者的疗效和安全性相似^[30],替奈普酶与阿替普酶治疗后中度和重度 AIS 患者的 90 d 良好转归、sICH 和 7 d 病死率无明显差异,但重度患者替奈普酶组 90 d 全因病死率增加^[31]。国内的研究结果与此相似,但认为替奈普酶简要的给药方式更适合于临床^[32]。EXTEND-IA TNK 研究团队的研究结果则认为替奈普酶治疗的再灌注率和功能预后优于阿替普酶^[33]。

临床试验汇总数据证明替奈普酶在 AIS 的治疗中不劣于阿替普酶,这为新指南推荐提供了正式的支持证据^[29]。2019 年美国心脏协会/美国卒中协会(American heart asso-

ciation/American stroke association, AHA /ASA)指南对替奈普酶的推荐意见为“尚未证实替奈普酶 0.4 mg/kg 单次静脉注射的疗效优于或不劣于阿替普酶,但对轻微神经功能受损且无颅内大血管阻塞患者来说可考虑作为阿替普酶替代”^[3-4]。

5 缺血性脑卒中溶栓预后不良的危险因素

对于 AIS 早期干预则预后良好,然而出血并发症的风险限制了 rt-PA 的使用,因此需要明确治疗效果不佳的危险因素。

一项台湾学者的回顾性分析研究结果显示,多变量分析中与不良预后相关的危险因素包括女性、脑卒中严重程度指数高、血糖水平高、平均红细胞血红蛋白水平低、血小板计数低、贫血^[34]。

远隔部位的脑微出血(Cerebral microbleed, CMB)是指位于缺血性病变之外的 CMB。Braemswig 等一项研究表明,静脉溶栓前存在的、仅限于脑叶分布的 CMB,加上存在两处以上的 CMB,可导致静脉溶栓后容易发生新发远隔部位 CMB,且导致静脉溶栓相关的出血并发症^[35]。

一项纳入 11 项前瞻性和回顾性研究、接受静脉溶栓治疗的荟萃分析结果表明,治疗前电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)显示大脑中动脉高密度征(Hyperdense middle cerebral artery sign, HMCAS)可预测静脉溶栓 3 个月后的预后不良,而与 sICH 发生率无相关性^[36]。

与症状较轻的 AIS 比较,症状较严重者溶栓后更易出现夜间低氧血症;梗死体积(平均 15.9 mL)与氧饱和度低于 90% 的持续时间相关^[37]。

对我国的 AIS 患者的系统评价显示,静脉溶栓后发生出血转换相关危险因素包括男性、高龄、糖尿病、NIHSS 评分、发病到治疗的时间、房颤、脑卒中后梗死面积、CT 缺血征象^[38]。华山医院组织的一项研究比较了低剂量和标准剂量阿替普酶的疗效和安全性,结果表明就功能恢复而言二者总体疗效相当;就降低病死率而言,小剂量阿替普酶安全性更高^[39]。

6 小结和展望

NINDS 试验和 ECASS III 试验奠定了一定时间窗内静脉溶栓治疗 AIS 的地位。毫无疑问,溶栓治疗是现阶段 AIS 患者最有效、且相对安全的临床治疗方法之一。但指南中推荐的溶栓相对禁忌证、甚至有些所谓“绝对禁忌证”患者以及特殊的 AIS 患者群体在特殊情况下的应用值得进一步研究;采取多模影像学指导,有望延长治疗时间窗;替奈普酶是将来应用于 AIS 值得期待的新一代 rt-PA,也期待开发更多新的溶栓药物。

参 考 文 献

- [1] Seminar HJ. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389(10069): 641-654.
- [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(9): 666-681.
- [3] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson TA, 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.
- [4] 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(12): e344-e418.
- [5] Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke[J]. BMJ (online), 2020, 368: 16983.
- [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(24): 1581-1587.
- [7] Hacke W KM, Ecass L. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [8] Group Collaborative IST-3, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9834): 2352-2363.
- [9] Lyden PD. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2019, 50(9): 2597-2603.
- [10] Ehrlich ME, Liang L, Xu H, et al. Intravenous Tissue-Type plasminogen activator in acute ischemic stroke patients with history of stroke plus diabetes mellitus[J]. Stroke, 2019, 50(6): 1497-1503.
- [11] Tsigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a propensity Score-Matched analysis from the SITS-ISTR registry[J]. Diabetes, 2019, 68(9): 1861-1869.
- [12] Gumbinger C, Ringleb P, Ippen F, et al. Stroke working group of Baden-Württemberg[J]. Outcomes of patients with stroke treated with thrombolysis according to prestroke Rankin Scale scores. Neurology, 2019, 93(20): e1834-e1843.
- [13] Sarmiento R, Diestro J, Espiritu A, et al. Safety and efficacy of repeated thrombolysis with alteplase in early recurrent ischemic stroke: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(10): 104290.
- [14] Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. ENCHANTED investigators and coordinators[J]. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke(ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet, 2019, 393(10174): 877-888.
- [15] Wang X, Song L, Yang J, et al. Interaction of blood pressure lowering and alteplase dose in acute ischemic stroke: results of the enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study[J]. Cerebrovasc Dis, 2019, 48(3/6): 207-216.

- [16] Tsigoulis G, Katsanos AH, Mandava P, et al. Blood pressure excursions in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[Z], 2020.
- [17] Shahjouei S, Tsigoulis G, Goyal N, et al. Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 533-541.
- [18] Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants[J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(5): e52-747.
- [19] Schiele F, Van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization[J]. *Blood*, 2013, 121(18): 3554-3562.
- [20] Šaňák D, Jakubíček S, Cerník D, et al. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke after a reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab: a Real-World clinical experience[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(9): 2479-2483.
- [21] Dodds JA, Xian Y, Sheng S, et al. Thrombolysis in young adults with stroke: Findings from Get With The Guidelines-Stroke[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): e2784-e2792.
- [22] Papavasileiou V, Goldstein LB. Thrombolysis in young adults with acute ischemic stroke: Quicker May be better[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1129-1130.
- [23] Thomalla G SC, Investigators WU. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 611-622.
- [24] Seyhan M, Mackenrodt D, Gunreben I, et al. Should IV thrombolysis be given in patients with suspected ischemic stroke but unknown symptom onset and without Diffusion-Weighted imaging lesion? - results of a Case-Control study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(2): 104515.
- [25] Ma H CB, Extend I. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1795-1803.
- [26] Furlanis G, Ajcević M, Buoite SA, et al. Wake-up stroke: thrombolysis reduces ischemic lesion volume and neurological deficit[J]. *J Neurol*, 2020, 267(3): 666-673.
- [27] Polymeris Aa CS, Trisp C. Intravenous thrombolysis for suspected ischemic stroke with seizure at onset[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(5): 770-779.
- [28] He L, Xu R, Wang J, et al. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 285.
- [29] Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials[J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 2156-2162.
- [30] Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NORTEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(10): 781-788.
- [31] Kvistad CE, Novotny V, Kurz MW, et al. Safety and outcomes of tenecteplase in moderate and severe ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1279-1281.
- [32] 乔雨林, 向文强, 王磊, 等. 急性缺血性脑卒中患者使用替奈普酶和阿替普酶的溶栓研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26(7): 444-450.
- [33] Campbell B, Mitchell PJ, Churilov L, et al. EXTEND-IA TNK investigators[J]. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2018, 378(17): 1573-1582.
- [34] Tseng YJ, Hu RF, Lee ST, et al. Risk factors associated with outcomes of recombinant tissue plasminogen activator therapy in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(2): 618.
- [35] Braemswig TB, Villringer K, Turc G, et al. Predictors of new remote cerebral microbleeds after IV thrombolysis for ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2019, 92(7): e630-e638.
- [36] Sun H, Liu Y, Gong P, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign: A meta-analysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(3): 193-201.
- [37] Huhtakangas JK, Saaresranta T, Bode MK, et al. Stroke volume predicts nocturnal hypoxemia in the acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(9): 2481-2487.
- [38] Wen L, Zhang S, Wan K, et al. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(7): e18995.
- [39] Wang X, Li J, Moullaali TJ, et al. Low-dose versus standard-dose alteplase in acute ischemic stroke in Asian stroke registries: an individual patient data pooling study[J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(7): 670-677.

(2020-10-13 收稿)

欢迎投稿 欢迎征订 欢迎垂询广告业务