脑卒中以其高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率的“四高”特点，已成为我国居民健康的“第一杀手”，给患者及其家庭和全社会带来沉重负担。其中，急性缺血性卒中占主要部分。目前在急性缺血性卒中再灌注治疗方面有哪些进展？如何应对卒中高复发率、高致残率，以及卒中后神经功能损伤？本报特邀广东省人民医院神经内科代成波教授和南方医科大学珠江医院神经内科王青教授，分享最新研究进展，交流临床经验。

缺血性卒中早期管理 保障患者长期优质生活

▲《医师报》融媒体记者 裘佳

急性缺血性卒中再灌注治疗进展

广东省人民医院神经内科代成波教授表示，2018 年急性缺血性卒中再灌注治疗有很多新的进展，尤其是在 2018 年国际卒中大会上，AHA/ASA 发布了 2018 急性缺血性卒中早期管理指南，体现了临床对于扩大再灌注治疗时间窗，增加患者救治机会的不断探索。

代成波 教授

王青 教授

缺血性卒中抗栓治疗进展与思考

南方医科大学珠江医院神经内科王青教授介绍，我国缺血性卒中的复发率仍居高不下。中国国家卒中登记研究（CNSR）显示，3 个月的复发率为 12.9%，6 个月为 16%，12 个月达 17.7%。此外，我国卒中患者认知功能障碍总发生率高达 80% 以上，显著增加卒中患者死亡风险。

影像学为扩大静脉溶栓时间窗提供指导

代教授介绍，静脉溶栓治疗是急性缺血性卒中治疗的基石，目前静脉溶栓治疗时间窗为 4.5 h，但是否可延长治疗时间窗仍在不断探索。

CT 灌注成像（CTP）、MR 灌注成像在帮助判断是否可扩大时间窗中已有很多研究。正在进行的 ECASS4：ExTEND 研究显示，低灌注区至少 20 ml 的患者，通过多模式影像指导静脉溶栓的时间窗可能延长至发病 4.5~6 h，但需更多研究验证。

WAKE-UP 研究显示，对于 DWI 磁共振弥散阳性，但 FLAIR 阴性的睡眠期间卒中患者，可猜测其发病在近期，适合溶栓，将时间窗从 4.5 h 扩大到不明时间的时间窗。

PRISMS 研究显示，对轻症非致残性卒中患者的溶栓需谨慎，且需更多研究证实。

替奈普酶的研究在不断进行。EXTEND-IA TNK 研究显示，静脉注射替奈普酶可有效增加取栓适应证患者血管再通的比例，优于阿替普酶溶栓治疗。

机械取栓仍是关注热点

代教授表示，相比静脉溶栓，机械取栓有更多研究进展。2018 年的一项研究发现，静脉溶栓加取栓获益比为 44%，完全恢复率是 22%，且不适合做静脉溶栓组获益更高。

DAWN 研究指出，发病 6~24 h 且临床症状和梗死大小不匹配的急性缺血性卒中可从机械取栓中获益。DEFUSE 3 研究显示，发病 6~16 h 大血管闭塞患者，取栓治疗联合药物治疗组比单纯药物组 90 d 功能预后更好（OR=2.77），功能独立患者比例更高。

2018 年指南新推荐，发病 6~16 h 的前循环大血管闭塞患者，如符合 DAWN 或 DEFUSE-3 研究的标准，推荐机械取栓（Ⅰ，A）。发病 6~24 h 的前循环大血管闭塞患者，如符合 DAWN 研究的标准，进行机械取栓可能是合理的（Ⅱa，B-R）。

24 h 后再通治疗的研究也不断进行，但高级别研究证据较有限。此外，美国 6 家卒中中心研究显示，桥接治疗组 90 d 良好预后率优于直接取栓组。

急性期尽早治疗 后期管理提升功能恢复

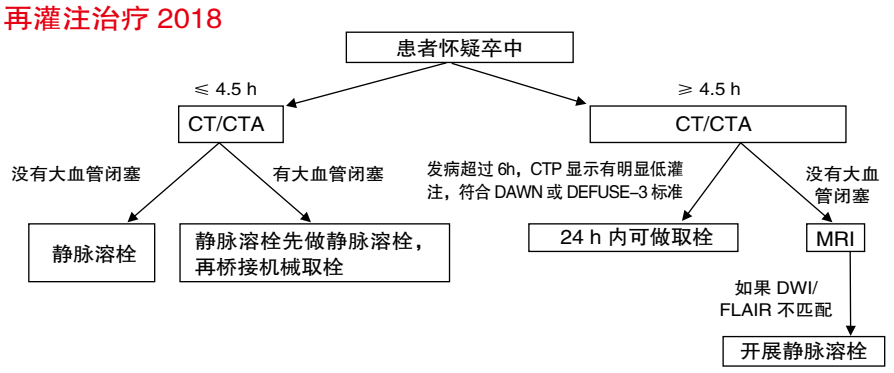
代教授表示，根据近年来数据，我国卒中死亡率出现拐点，已开始下降，但发病率还在上升。说明治疗水平在不断提高，但预防工作还存在不足。

此外，尽管溶栓时间窗为 4.5 h，但受入院时间和公众认识的影响，差异很大，整体不足 30%，之后受医院流程限制，适合溶栓的患者不足 5%。同样，机械取栓也存在时间延迟问题，取栓技术、新材料等也需不断改进。

卒中后管理是重要环节，除急性期开通，还需采用各种方法改善预后混合神经功能重塑等。

中医药防治卒中是我国的一个特色，在临床中广泛使用。三七总皂苷符合我国目前指南推荐用药，在临床上得到广泛应用。三七总皂苷目前在抗血小板、抗炎、改善功能方面已开展了一些临床研究，未来期待更规范、更严格的临床试验，提供更多循证医学证据。

再灌注治疗 2018



卒中双抗治疗优势主要为早期短期治疗

王教授介绍，在 CHANCE 研究前，几项双抗研究均以增加出血抵消获益而失败，当时的国际卒中指南不推荐双抗治疗。CHANCE 研究显示，氯吡格雷 + 阿司匹林与阿司匹林相比显著降低轻型卒中 /TIA 患者卒中复发风险 32%，双抗每治疗 1000 例轻型卒中 /TIA 患者，90 d 内可减少 35 例卒中复发。

今年发表的 POINT 研究显示，氯吡格雷与阿司匹林用于急性缺血性卒中和高危 TIA，显著降低轻型卒中 /TIA 患者主要缺血事件风险 25%；但 90 d 大出血风险增加 1.32 倍。

同期评论认为，POINT（欧美）结果和 CHANCE（中国）结果不同的原因可能因为 POINT 试验符合治疗时间窗，更大可能是联合治疗的疗程，以及亚裔或非亚裔人群氯吡格雷药物基因代谢的差异。因此，根据中国方案，双抗治疗应该在卒中后前 3 周。

双抗治疗的优势主要为早期短期治疗，并不能带来长期获益。在 CHANCE 研究 1 年的随访中，双抗治疗 90 d 后到 1 年期间并无显著获益。

此外，多项研究显示，双抗用于长期二级预防未获益的同时反而增加出血风险。

我国缺血性卒中患者神经功能预后不理想

王教授表示，我国缺血性卒中患者神经功能预后不理想。CNSR 研究显示，11 064 例缺血性卒中患者出院时、3 个月、6 个月、12 个月分别有 33.9%、33.7%、33.1%、32.8% 的患者有神经功能不良预后。

即使经过治疗仍有大部分患者存在不同程度的神经功能障碍。2016 中国脑卒中防治报告指出，对筛查出卒中的患者应用 mRS 评估发现，60% 的患者在治疗后仍有不同程度的神经功能障碍，仅 1/3 患者经治疗后完全无症状。卒中患者发生认知功能障碍显著增加患者死亡风险。研究显示，卒中后痴呆患者 1.5 年死亡率高达 50%，而非痴呆患者仅为 8%。王教授表示，不仅是大血管，很多小血管病变发生认知功能障碍风险也非常高。

三七总皂苷多靶点改善卒中患者生活质量

面对卒中复发和神经功能预后差问题，是否还有其他治疗方法？王教授表示，中成药是中国的特色，很好地弥补了西方在卒中治疗方面的不足。

从成分上看，三七总皂苷具有抗炎、抗血小板、改善卒中后认知障碍等多靶点作用。目前三七总皂苷在临床中已有很长时间的应用，并有大量基础和临床研究证据。发表在 BMC 的研究显示，人参皂苷可通过多种激动剂抑制血小板聚集。另有研究显示，急性期氯吡格雷抵抗患者加用三七总皂苷显著降低血小板聚集水平。急性期，常规治疗基础上加用三七总皂苷有效降低患者脑梗死体积，减少水肿发生。阿司匹林基础上加用三七总皂苷降低卒中复发风险。

缺血后炎症反应是导致细胞死亡的重要原因。氧化应激是脑缺血 - 再灌注损伤中的重要环节。研究显示，三七总皂苷有效抑制缺血区域炎症因子的表达，对氧化应激也有很好的调节作用。另外，人参皂苷 Re/Rd 能调节胆碱能标记物基因表达，促进胆碱能神经元分化，改善卒中后认知。老年卒中患者使用三七总皂苷有效改善 NIHSS 评分及汉密尔顿抑郁程度评分。卒中康复治疗基础上加用三七总皂苷有效促进肢体运动功能恢复，减少残疾。

2018 年发表在 BMC 上的由张伯礼院士牵头的全国 33 家二级以上医院、30 884 例有效病例的前瞻性、多中心、大样本观察性研究显示，三七总皂苷（注射用血栓通）不良反应少，发生率为 4.14‰，属“偶见”级别，其中严重不良反应发生率为 0.19‰，属“罕见”级别。无后遗症及死亡等。