

·综述·

近三年来缺血性卒中研究的若干进展

张冉,章军建

作者单位
武汉大学中南医院
神经内科
武汉 430071
收稿日期
2017-12-01
通讯作者
章军建
xsssm@sina.cn

摘要 本文总结最近三年来缺血性卒中的病理生理学、诊断、治疗和预防的若干进展。从遗传学、生物化学、细胞生物学方面综述缺血性卒中的发病机制;诊断卒中的手段既有影像学方面的进展,也有血液生物标志物的发现;卒中的治疗包括对因治疗、一般治疗和预防复发三个方面;对于卒中的预防,列出其高危因素,并介绍不同的评估量表。特别介绍来源不明的栓塞性卒中(ESUS),给出明确的诊断标准和辅助检查方法,并推荐使用抗凝治疗。

关键词 缺血性卒中;病理生理学;诊断;治疗;预防

中图分类号 R741;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.07.007

尽管目前卒中死亡率有所下降,但全球卒中的负担却在增加,人们需要寻求更全面的卒中治疗方法,不断从各个层次进行深入的研究。因此,本文从病理生理学、诊断、治疗和预防四个方面总结近三年来国内外关于缺血性卒中的若干研究进展,同时注重引文的时效性和权威性,这将有利于领域内其他学者对于该疾病最新进展的认识,为临床决策和科研提供新的依据。

最新的卒中定义是,大脑、视网膜或脊髓持续超过24 h的急性发作性局部功能障碍,或持续任何时间的脑成像(CT或MRI)或尸检显示出与症状相关的病灶部位梗死或出血,这个定义包括蛛网膜下腔出血。短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)被重新定义为少于24 h的局部功能障碍并且没有脑成像证据显示梗死^[1]。

从病因学上说,缺血性卒中是由心脏栓塞、动脉栓塞和原位小血管疾病引起的。缺血性卒中的病因学亚型是根据TOAST分型(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)、ASCOD表型系统(A:动脉粥样硬化;S:小血管疾病;C:心脏病理学;O:其他原因;D:解剖)以及诱因分类系统来分类的。1/3的缺血性卒中仍然病因未明(即隐源性卒中)^[2]。

1 病理生理机制

1.1 遗传学研究方面

全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)正在鉴定与卒中风险相关的新型遗传变异体。最近,一个GWAS研究确认了一个位于1p13.2的新基因位点TSPAN2,与大动脉粥样硬化性卒中有关。该研究还验证了4个以前报道过的其他基因位点,包括与心源性血栓性卒中有关的PITX2、ZFHX3以及与大动脉粥样硬化性卒中有关的HDAC9;位于染色体12q24的ALDH2位点曾经被认为与多有类型缺血性卒中有关^[3]。在另一研究中,同样通过GWAS进行基因分析,确认了一个位于染色体6p25的新基因位点FOX2,与所有类型

卒中的风险相关^[4]。此外,有研究报道了CYP2C19遗传变异会降低氯吡格雷治疗的轻度卒中或TIA的临床疗效^[5]。

接下来的研究需要在适当的人体组织中进行下一步的表达研究实验,未来建议将GWAS应用到更大的卒中群体中,并使用新的技术,特别是下一代测序技术,对GWAS的发现进行补充^[6]。

1.2 生物化学研究方面

活化蛋白C(activated protein C, APC)的重组变体——其中三个赖氨酸残基被丙氨酸替代的3K3A-APC突变体,被设计为在保留正常的细胞信号转导活性的同时,减少APC相关的出血风险,作为缺血性卒中的神经保护剂,现已经在缺血性卒中、脑外伤、多发性硬化等临床前模型中,显示出益处^[7]。

1.3 细胞生物学研究方面

有文献报道,CTX0E03是一种永生的人类神经干细胞系,从中开发出的药物产品CTX-DP可改善卒中的感觉运动神经功能,这也提示人类神经干细胞在未来治疗中的应用潜力^[8]。

2 诊断

面-臂-语言测试(FAST量表)有助于卒中的筛查,与急诊室卒中中识别量表(ROSIER量表)一样灵敏和特异^[2]。磁共振弥散加权成像(DWI-MRI)可在约90%的缺血性卒中和三分之一TIA症状持续时间小于24 h的患者中发现急性脑缺血,还可提示假性卒中,如癫痫发作、偏头痛、低糖血症、肿瘤、脑炎、脓肿和多发性硬化症^[9]。增强和延长动态心电图监测会提高心房纤颤的检测率,从而及时控制这一复发性卒中的主要危险因素^[10]。此外,磁性粒子成像(magnetic particle imaging, MPI)是一种新的时间分辨率较高的无辐射断层成像方法, MPI检测到灌注缺损与MRI相当,但图像采集时间更短,时间分辨率更高,因此预计MPI有望改善卒中成像和治疗^[11]。值得一提的是,有文献报道一组循环微小

RNA (miR-125a-5p, miR-125b-5p 和 miR-143-3p) 与急性缺血性卒中相关,并且可能具有作为早期诊断标记的临床实用性^[12]。

对卒中的诊断在最初的几个小时里是最困难的,特别是在发病不确定的时候,特征是非典型的或变化的、患者不舒服或激动、对成像的读取延迟或脑成像显示正常的。因此,新型诊断技术的发展对于卒中治疗的黄金时间窗非常有意义。

在这里,要特别提到来源不明的栓塞性卒中(embolic strokes of undetermined source, ESUS),建议采用递进式的诊断方法。第一步是通过神经成像将脑梗死可视化,使其能被诊断为脑卒中,并排除腔梗;第二步是排除主要风险的心源性血栓的来源,并通过心电图和动态监测来检测心房纤颤,并通过超声心动图来检测室内血栓,为了排除近端动脉粥样硬化阻塞,进行CT、MRI血管造影术或超声检查血管成像;最后排除其他不常见的脑血管病,如偏头痛、动脉炎、主动脉夹层、可逆性脑动脉血管收缩综合症。

诊断标准:①经CT或MRI检查发现的卒中(非腔梗);②没有供应缺血区域的颅内、外动脉有粥样硬化导致动脉血管狭窄程度 $\geq 50\%$;③没有主要风险的心源性来源的栓塞;④没有其他确认的具体卒中原因(例如动脉炎、主动脉夹层、偏头痛/血管痉挛、药物滥用)。

辅助检查评估:①脑CT或MRI;②十二导联心电图;③心前区超声心动图;④应用自动节律探测进行24h的心脏监测;⑤供应缺血区域的颅内和颅内动脉的影像学检查(导管、MR或CT血管造影术、颈部多普勒+经颅多普勒超声)^[13]。

3 治疗措施

3.1 病因治疗

3.1.1 传统的静脉溶栓治疗中,对于缺血性卒中和大脑动脉闭塞症状发作超过3h的患者,如不适用阿替普酶(rt-PA),可给予去氨普酶(纤溶酶依赖性纤溶酶原激活剂)^[14]。而使用低剂量的阿替普酶溶栓(0.6 mg/kg)可减少有症状的颅内出血的发生率,但与标准剂量溶栓相比,在90d内并未达到更好的功能效果^[15]。

3.1.2 相比于溶栓治疗,血管内机械性取栓术较使用tPA的标准治疗能更好地改善患者的功能独立性以及血管的重建率,但是对于症状性颅内出血及90d内全因致死率的改善二者并无显著差异,对于老年人(80岁以上)和不适合静脉溶栓的患者,效果一致^[16]。

该治疗方法是在症状出现后的最初6h内进行的,无论其年龄和初始的严重程度如何^[17]。在最近的临床试验中证实,血管内机械性取栓术的疗效提高可归功于通过CT或核磁血管造影术来证实大动脉阻塞,从而提高患者的方案选择率、缩短血流重建时间^[16]。因此,在最初的放射评估过程中,通过执行血管造影来系统地记录和定位动脉闭塞是必要的,CT血管造影术已成为一种很好的选择^[17]。

3.2 一般治疗

3.2.1 与一般病房相比,“卒中单元”可提高出院率,并减少死亡和残疾率。卒中单元内的护理包括在24h内由卒中顾问复查、

营养筛查、72h内正式的吞咽评估、抗血小板治疗、以及初始72h内适当的液体和营养^[2],但目前还不确定卒中单元是否有意义、是否适用于中低收入国家、以及在低技术单元中哪些部分最重要^[18]。

3.2.2 许多神经保护药物在急性卒中的治疗中并未表现出功能性的疗效,包括最近的胞磷胆碱、高剂量白蛋白和硫酸镁的试验。阻断兴奋性毒性也正在临床试验中用新的方法重新评估,如突触后密度-95抑制剂NA-1或腹膜透析去除过量的谷氨酸。预计这些随机试验的结果将改善急性卒中患者的治疗选择和临床结果^[19]。

3.2.3 在4~7d内预防性使用抗生素并不能减少卒中后肺炎的几率或改善功能性结局,因此不推荐使用^[20]。

3.2.4 在大卒中后的几天内降低血压并不能改善功能性结局,除非有合并高血压,否则在最初的几天,不急着重新启动已存在的抗高血压治疗。然而,在TIA或小卒中后的几天到几周内,降低血压是安全的,最理想的血压尚不确定,但对于腔隙性梗死可能是收缩压120~128 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和舒张压65~70 mmHg^[21]。

3.3 ESUS的治疗

对于ESUS,推荐使用抗凝治疗。对于有高危风险的心源性栓塞患者(如心房纤颤、严重的左心室功能障碍),随机试验的结果表明,与抗血小板相比,抗凝治疗显著减少栓塞的发生。口服的凝血因子Xa抑制剂阿哌沙班和利伐沙班,以及口服的直接凝血酶抑制剂达比加群酯,在预防房颤患者的卒中方面,至少和华法林一样有效,并明显降低颅内出血的发生率^[22]。在患有卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)的隐源性卒中患者的观察性研究中,抗血小板治疗和抗凝治疗有着相似的卒中复发率,相比于药物治疗,经导管卵圆孔闭塞术与少量降低的卒中复发率有关,但是新发房颤的风险增加。目前进行的临床试验正在评估,在PFO相关的隐源性卒中患者中,抗血小板治疗、卵圆孔闭塞术、口服抗凝剂治疗的效果^[22]。

4 预防

4.1 危险因素

高血压、高胆固醇血症、颈动脉狭窄和心房纤颤被认为是诱发卒中的危险因素,临床试验表明,这些因素的治疗降低了卒中的发生率。吸烟、过度饮酒、胰岛素抵抗和糖尿病也可能是其诱发的危险因素^[2]。因此,及时有效地控制以上危险因素将有效预防卒中的发生。

4.2 卒中的二级预防

4.2.1 在TIA和微小缺血性卒中之后,紧急启动有效的继发性预防措施可以减少80%的早期卒中复发风险。在卒中后最初6~12周内,立即使用阿司匹林,每天160~300 mg,可使早期卒中复发的几率和严重程度显著降低^[23]。

4.2.2 对于急性TIA和轻度缺血性卒中,替格瑞洛可能是比阿司匹林更有效的抗血小板治疗。替格瑞洛在降低卒中发病率、心肌梗死发病率或90d死亡率方面优于阿司匹林^[24]。

4.2.3 使用他汀类药物使低密度脂蛋白胆固醇(low density

lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度每降低1 mg/L,就可以降低约12%的卒中复发风险,但最理想的LDL-C浓度尚未确定^[25]。在一项研究中,对所有缺血性卒中患者均于发病后72 h内启动他汀类药物治疗,同时进一步分为24 h内启动和24~72 h启动,结果表明相较于在24~72 h而言,在24 h内启动他汀类药物能显著改善急性缺血性卒中的神经功能评分、不良预后,降低主要终点事件的发生率,同时并未增加其不良反应发生率。因此,卒中发生后的24 h内早期启动他汀类药物对于缺血性卒中患者有益^[26]。

4.2.4 与2型糖尿病患者的标准治疗相比,长期高强度的降低血糖并不能降低非致命性卒中风险。胰岛素敏感性可通过锻炼、饮食、减重和过氧化物酶体增殖因子活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)激动剂得到改善。PPAR- γ 受体激动剂——吡格列酮可减少卒中复发和心肌梗死的风险,但可能增加膀胱癌的风险^[27]。

4.3 评估量表

为了有效评估卒中的发生可能性,很多文献相继报道了不同的量表。

4.3.1 复发风险估计量表(recurrence risk estimator, RRE)评分是一种基于网络的预后工具,它已被开发为根据入院时通常可获得的信息,来预测90 d复发性卒中的风险,RRE合并4个脑成像特征和2个卒中的临床特征,并提供大约1%~40%的风险估计^[28]。

4.3.2 ABC卒中风险评分(age年龄、biomarkers生物标记物、clinical history病史)是一种新的基于生物标记物的风险评分,以改善对心房颤动患者卒中的预测,根据实验结果,ABC评分比目前使用的基于临床表现的风险评分更好,并且可能在房颤患者中提供更好的决策支持^[29]。

4.3.3 ABCD2评分(age年龄、blood pressure血压、clinical findings临床表现、duration of symptoms症状持续时间、presence or absence of diabetes糖尿病的存在与否)、脑成像结果以及大动脉粥样硬化状况的综合判断,有助于分层TIA或小卒中后1年内复发的风险^[30]。

4.4 其他疾病并发症的预防

许多其他疾病也有可能并发缺血性卒中,对于此类疾病的早期预防也有必要。经历急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的患者复发性缺血性事件(包括卒中)的风险有所增加。在ACS后稳定的患者中,将依替米贝加入他汀类药物治疗中,可以降低缺血性卒中的发生率,尤其在已患有卒中的患者中表现出非常大的影响^[31]。

卒中也是外科手术主动脉瓣置换(surgical aortic valve replacement, SAVR)的主要并发症,那么脑栓塞保护装置是否可以降低SAVR期间中枢神经系统(central nervous system, CNS)缺血性损伤? 2015至2016年间,在北美洲18个中心进行的一项关于钙化性主动脉瓣狭窄患者接受SAVR治疗的随机临床试验中,探讨脑栓塞保护装置在降低SAVR期间CNS缺血性损伤中的疗效和不良反应,不尽人意的是,该实验结果表明,在接受SAVR的患者中,与标准主动脉插管相比,脑栓塞保护装置在7 d

时并不显著降低中枢神经系统梗死的风险,至于减少谵妄、认知和症状性卒中的潜在好处,则需要更长时间的随访^[32]。

5 总结

过去的几年已经见证在卒中研究方面取得的非凡进步。在遗传学方面,通过GWAS发现的新基因位点为治疗措施提供了新的可能性;在生物化学方面,3K3A-APC有望作为神经保护剂投入使用;在细胞生物学方面,也提示了人类神经干细胞在未来治疗策略中的应用潜力。

在影像学方面,DWI-MRI、增强和延长Holter心电图监测、MPI都显示出更高的诊断优势;在实验室检查方面,一组循环微小RNA有潜力成为急性缺血性卒中的血液生物标志物;关于ESUS,也提出了递进式的诊断方法,并给出了明确的诊断标准和辅助检查手段。

关于对因治疗,低剂量阿替普酶溶栓、去氨普酶均有其优越性;血管内血栓切除术、支架植入更有利于血流重建;而对于一般治疗,提出了卒中单元、神经保护性药物、预防性抗生素、降压药物等使用的建议;关于卒中的二级预防,为了尽量避免复发,可使用阿司匹林、替格瑞洛以及他汀类药物,而降血糖药物吡格列酮的使用尚有争议;关于ESUS,推荐使用抗凝治疗,至于患有PFO的隐源性卒中患者是否使用卵圆孔封堵术,各有利弊。

针对卒中的高危因素进行对症预防十分有效,如高血压、高胆固醇血症、颈动脉狭窄和心房纤颤等;不同的量表对于预估卒中风险也十分重要,如RRE评分、ABC卒中风险评分等;在ACS后稳定的患者中,将依替米贝加入他汀类药物治疗中,也表明可以降低缺血性卒中的发生率。

然而,尽管取得这些进展,随着人口老龄化,全球卒中的负担仍然很大,而且还在增加。在年轻人中,卒中的负担也在增加。我们正需要一种不断进步的认识,去迎接这个时代新的挑战。

参考文献

- [1] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44: 2064-2089.
- [2] Hankey GJ. *Stroke*[J]. *Lancet*, 2017, 389: 641-654.
- [3] Pulit SL, McArdle PF, Wong Q, et al. Loci associated with ischaemic stroke and its subtypes (SiGN): a genome-wide association study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 174-184.
- [4] Chauhan G, Arnold CR, Chu AY, et al. Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 695-707.
- [5] Kalladka D, Sinden J, Pollock K, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study[J]. *Lancet*, 2016, 388: 787-796.
- [6] Markus HS, Bevan S. Mechanisms and treatment of ischaemic stroke--insights from genetic associations[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10: 723-730.
- [7] Wang Y, Zhao Z, Rege SV, et al. 3K3A-activated protein C stimulates postischemic neuronal repair by human neural stem cells in mice[J]. *Nat Med*, 2016, 22: 1050-1055.
- [8] Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk

- Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack [J]. *JAMA*, 2016, 316: 70-78.
- [9] Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75: 67-76.
- [10] Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF_{RANDOMISED}): an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 282-290.
- [11] Ludewig P, Gdaniec N, Sedlacik J, et al. Magnetic Particle Imaging for Real-Time Perfusion Imaging in Acute Stroke[J]. *ACS nano*, 2017, 11: 10480-10488.
- [12] Tiedt S, Prestel M, Malik R, et al. RNA-Seq Identifies Circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as Potential Biomarkers for Acute Ischemic Stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 121: 970-980.
- [13] Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 429-438.
- [14] Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 575-584.
- [15] Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2313-2323.
- [16] Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 314: 1832-1843.
- [17] Gory B, Riva R, Labeyrie PE, et al. Stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: Indications, results and management in 2015[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2016, 97: 141-149.
- [18] Langhorne P, de Villiers L, Pandian JD. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 341-348.
- [19] Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 869-881.
- [20] Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial[J]. *Lancet*, 2015, 386: 1835-1844.
- [21] Bath PMW, Woodhouse L, Scutt P, et al. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385: 617-628.
- [22] Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 907-917.
- [23] Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 388: 365-375.
- [24] Johnston SC, Amarenco P. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1395.
- [25] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy[J]. *Lancet*, 2016, 388: 2532-2561.
- [26] 韩雪娟, 靳丽丽, 马超, 等. 不同时间点启动他汀类药物对缺血性卒中患者预后的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 197-199.
- [27] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1321-1331.
- [28] Arsava EM, Kim GM, Oliveira-Filho J, et al. Prediction of Early Recurrence After Acute Ischemic Stroke[J]. *JAMA neurol*, 2016, 73: 396-401.
- [29] Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 1582-1590.
- [30] Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1533-1542.
- [31] Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT[J]. *Circulation*, 2017, 136: 2440-2450.
- [32] Mack MJ, Acker MA, Gelijns AC, et al. Effect of Cerebral Embolic Protection Devices on CNS Infarction in Surgical Aortic Valve Replacement: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2017, 318: 536-547.

(本文编辑:王晶)