

急性缺血性卒中直接取栓与桥接治疗研究进展

卓娜, 樊宇, 韦建琦, 王璐, 张菊林

【摘要】 血管内机械取栓是急性缺血性卒中治疗最重要的进展,早期及时的血管内机械取栓可以带来显著的临床获益。采取静脉溶栓后进行血管内介入治疗的治疗方式为桥接治疗。传统的桥接治疗有可能存在时间延误、出血风险增加等局限性。近年来,随着多项大型随机对照试验陆续完成,可否绕过静脉溶栓直接进行机械取栓成为卒中治疗领域关注的热点。另外第三代溶栓药物替奈普酶具有更便捷的给药方式,也为桥接治疗提供了新思路。本文围绕已完成的相关研究,针对直接机械取栓治疗与桥接治疗的获益及风险进行比较和分析,旨在为急性缺血性卒中患者选择正确诊疗手段提供参考。

【关键词】 机械取栓; 桥接治疗; 替奈普酶; 急性缺血性卒中

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1004-1648(2024)05-0375-05

Research progress of direct thrombectomy and bridging therapy for acute ischemic stroke ZHUO Na, FAN Yu, WEI Jianqi, et al. Affiliated Baotou Clinical College of Inner Mongolia Medical University, Baotou 014040, China

Abstract: Endovascular mechanical thrombectomy is an important progress in the treatment of acute ischemic stroke, and early and timely endovascular mechanical thrombectomy can provide significant clinical benefits. The treatment mode of endovascular therapy after intravenous thrombolysis is bridging therapy, while the traditional bridging therapy may have limitations such as time delay and increased bleeding risk. In recent years, with the completion of several large scale randomized controlled trial, whether to bypass intravenous thrombolysis and directly perform mechanical thrombectomy has become a hot topic in the field of stroke treatment. In addition, the third generation of thrombolytic drug Tenecteplase has a more convenient way of administration, it also provides new ideas for bridging therapy. This article compares and analyzes the benefits and risks of direct mechanical thrombectomy therapy and bridging therapy based on relevant research that has been completed, aiming to provide reference for the correct selection of treatment methods for acute ischemic stroke patients.

Key words: mechanical thrombectomy; bridging therapy; tenecteplase; acute ischemic stroke

急性缺血性卒中(AIS)是最常见的卒中类型,占我国脑卒中的69.6%~70.8%^[1]。对于颅内血管闭塞引起的AIS,早期及时的血管再通、挽救缺血半暗带是治疗的关键,静脉溶栓是目前最重要的恢复AIS患者脑血流的措施^[2]。血管内机械取栓是AIS治疗最重要的进展,可明显改善急性大动脉闭塞导致的缺血性卒中患者的预后,早期及时的血管内机械取栓可以带来显著的临床获益,同时血管内机械取栓延长了治疗时间窗,是静脉溶栓的拓展。对于大面积梗死的患者,RESCUE试验^[3]中接受血管内治疗比单独接受内科治疗有更好的功能结局。采取静脉溶栓后进行血管内介入治疗的治疗方式为桥接治疗,但传统的桥接治疗有可能存在时间延误、出血风险增加等局限性。近年来,随着多项随机对照试验及相关荟萃分析陆续完成,可否绕过静脉溶栓直接进行机械取栓成为卒中治疗领域关注的热点。另外第三代溶栓药物替奈普酶(TNK)具有更便捷的给药方式,也为桥接治疗提供了新思路。本文围绕已完成的随机对照研究以及相关荟萃分析,针对直接取栓与桥接治疗的获益及风险进行比较和分析,根据

已找到的资料总结AIS直接取栓与桥接治疗研究进展综述如下,旨在为AIS患者选择更为合适的诊疗手段提供参考。

1 在机械取栓之前进行静脉溶栓的优势

静脉溶栓可激活纤溶系统,从而促进血管再通、改善缺血区域再灌注,静脉使用重组人组织型纤溶酶原激活物虽然对颅内大血管狭窄和闭塞导致的AIS的再通率很低,但对于导管无法到达的小血管闭塞十分有效,同时也可以起到软化血栓、促进血栓良性移位、溶解远端迁移的小栓子的作用。对大血管闭塞患者进行静脉溶栓预处理,可使11%~33%的大血管闭塞患者实现再灌注,从而消除了继续血管内治疗的需要,减少组织缺血时间,使卒中患者获得更良好的预后^[4-5]。有研究^[6]表明,静脉溶栓对于大动脉粥样硬化型卒中及串联病变可能带来更多益处。

在具有潜在大动脉粥样硬化卒中机制的患者中,桥接治疗相对于直接取栓治疗可能会带来更大获益。研究^[7]表明,在该类患者中,与血管内机械取栓相比,桥接治疗的患者在90d时具有良好的功能结局($P=0.013$)。这可能与大动脉狭窄导致侧支循环形成,溶栓药物流经侧支血管,从而使其更有效地到达血栓远端有关。Lee等^[8]亦发现,对于由动脉粥样硬化引起的基底动脉闭塞的AIS,接受桥接治疗的患者有更好的功能性结局。此外,在伴有颅内段狭窄的大动脉粥样

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2021GG0223); 内蒙古自治区科技创新引导项目(CXYD2022BT02)

作者单位: 014040 内蒙古医科大学包头临床学院

通信作者: 樊宇

硬化型卒中通过机械取栓清除血栓在技术上可能具有挑战性,可能导致再次闭塞,而进行静脉溶栓预处理可软化或溶解血栓,使取栓术更顺利,并带来更好的预后。因此,大动脉粥样硬化型卒中的基底动脉闭塞患者可优先考虑静脉溶栓桥接血管内治疗。另有研究^[9]表明,对于串联病变的患者,血管内治疗之前进行静脉溶栓患者相较于单独血管内治疗获得良好结局和成功再灌注的概率更高,且不会增加串联病变患者发生症状性颅内出血、PH2型出血转化或与颈部血管重建术无关的出血转化风险^[10]。再者,在血管内治疗之前进行静脉溶栓可减少取栓次数。阿替普酶(rt-PA)介导的纤维蛋白酶降解,在取栓时可以使血栓更容易从血管壁上脱落,从而减少取栓次数、缩短取栓时间。一项纳入57例大脑中动脉M1段机械取栓患者的研究^[11]表明,相对于直接取栓,桥接组一般只需取栓≤2次即可实现再通。在血管内治疗手术结束时,残留或新栓塞的血栓通常仍存在于设备无法触及的远端血管中,静脉注射溶栓剂可能会溶解下游血管中的这种血栓碎片,从而提高患者的血管再灌注率^[12-13]。SWIFT DIRECT研究^[14]还发现桥接组患者的术后血流再灌注率显著高于直接取栓组($P=0.022$)。郑玮等^[15]的荟萃分析也显示,桥接治疗组的血管成功再通率高于直接取栓组。

最新一项关于TNK与rt-PA疗效与安全性比较的荟萃分析^[16]显示,TNK在90d时获得良好功能结局方面不逊于rt-PA,且不增加安全性风险,进一步表明TNK可作为rt-PA的替代药物,且应用TNK桥接血管内取栓治疗具有一定的优势。2018—2019年的两项EXTEND-IA TNK试验,1期纳入发病4.5h内有取栓指征的AIS患者,评价取栓之前TNK是否较rt-PA溶栓有更好的再灌注效果(TNK 0.25 mg/kg vs. rt-PA 0.9 mg/kg),结论显示对于发病4.5h内的大动脉闭塞患者而言,机械取栓前给予TNK 0.25 mg/kg与较高的再灌注率与更好的功能预后有关^[17]。EXTEND-IA试验数据汇总分析^[18]显示,取栓前接受0.25 mg/kg或0.4 mg/kg TNK静脉溶栓的基底动脉闭塞患者,动脉穿刺时间更短,且再通率更高。TNK与较高的早期再灌注率和部分再灌注率相关,且TNK可诱导更多的血栓迁移。因此,对于改善低血栓负荷的缺血性卒中早期再灌注,TNK可能优于rt-PA^[19]。最新欧洲卒中组织给出的TNK治疗AIS的快速建议^[20]亦指出,对于大血管闭塞的发病时间<4.5h适合静脉溶栓和血管内治疗的患者,TNK 0.25 mg/kg优于rt-PA 0.9 mg/kg。

2 桥接治疗的局限性

桥接治疗也存在一定的局限性。首先,在血管内治疗前静脉溶栓可能会延迟血管内治疗的开始。其次,溶栓药物可能会部分溶解目标血栓,使其向远端移动并滞留在血管内干预难以接近的远端血管中,将可治疗的病变转化为无法治疗的病变^[21]。rt-PA也可能溶解其他近端来源的血栓,从而引发新的血栓栓塞^[22]。同时静脉溶栓会增加症状性颅内出血的风险,影响术后抗血小板药物的使用。因此,目前关于直接机械取栓还是桥接治疗仍存在较多争议。

2.1 静脉溶栓可能会延迟血管内治疗的开始 “时间就是大脑”,及时开通阻塞的血管、挽救缺血半暗带是治疗AIS的关键。早期血管再通与临床功能恢复存在显著的相关性。一项

纳入390例接受血管内治疗的AIS患者的研究^[23]表明,再灌注每延迟1h是严重残疾和功能降低的独立危险因素。因此,更加及时的血管内治疗有助于卒中患者获得更高的转归良好率及更低的致残率。在机械取栓之前进行静脉溶栓是否会导致时间延误目前尚无定论,日本的SKIP研究^[24]和来自中国的DEVT研究^[25]均显示患者从随机分组到股动脉穿刺时间差异无统计学意义。然而,可能是由于随机试验中的接诊流程更为规范系统,现实世界无法复制。目前仍有学者及临床工作者认为静脉溶栓会导致时间延误。造成时间延误可能来自于与患者及家属沟通交代风险及获益、签署知情同意书、门诊缴费取药、转运至手术室以及等待溶栓效果等流程。静脉溶栓至血管内机械取栓时间每延误30 min,90d功能结局良好率下降10%,改良脑梗死溶栓分级2b~3级再灌注的机会降低,且症状性颅内出血的风险增加^[26]。Lin等^[27]的一项荟萃分析显示,在纳入研究的各试验中,单独取栓组从卒中发作到动脉穿刺的平均持续时间比桥接治疗组缩短5~15 min。一项DIRECT-MT试验的匹配对照研究^[21]也显示,直接取栓组的卒中发作到动脉穿刺的平均时间较短。我国卒中登记数据的回顾性研究^[28]也显示在取栓前进行静脉溶栓会造成约35 min的延误,而这种延误可能会弱化甚至抵消静脉溶栓使取栓时间缩短带来的优势。因此,优化卒中绿色通道救治流程、缩短入院至股动脉穿刺时间是早期血管再通及获得良好预后的重要途径。

2.2 静脉溶栓可能与更高的出血风险相关 研究^[29]表明,与安慰剂相比,静脉溶栓可能增加颅内和全身出血并发症的风险。静脉溶栓相对于血管内治疗,更容易造成血管壁损害和血液屏障的破坏^[3]。一项真实世界研究ANGEL-ACT的数据、包括匹配对照分析^[22]显示,血管内机械取栓和静脉溶栓+血管内机械取栓之间的症状性脑出血发生率差异有统计学意义,进一步证实了桥接治疗中的出血风险来自于静脉溶栓,而非与血管内治疗直接相关。一项回顾性研究^[28]显示,桥接治疗与较高的ICH风险相关。SWIFT DIRECT研究^[14]中桥接治疗组的症状性颅内出血的概率也显著高于直接取栓组(4.9% vs. 1.5%, $P=0.033$)。其他几项RCT研究^[24-25,30]也显示虽然桥接治疗组的出血风险较高,但症状性颅内出血的组间差异均无统计学意义。以上研究的结果差异可能与其选择的偏倚有关,基于目前的数据,静脉溶栓可能与更高的出血风险相关,但并不能证明在安全性及出血风险方面直接取栓的绝对优势,另外,症状性颅内出血的发生与患者的基线信息有关,例如高龄、较高的NIHSS评分、高血糖、高血压、低ASPECTS评分等。

3 直接机械取栓与桥接治疗的获益差异

近年来关于直接取栓与桥接治疗的临床转归有大量随机临床试验及荟萃分析,但尚未得出统一的结论。来自亚洲的DIRECT-MT、DEVT、SKIP三项研究^[24-25,30]均为非劣效性检验,预先设定的非劣效性界值分别为0.74、0.80、-10%。仅有DIRECT-MT^[30]和DEVT^[25]证实了直接取栓90d mRS评分功能预后结局不劣于桥接治疗。而日本的SKIP研究^[24]显示,90d功能独立比率直接取栓组为59.4%,桥接治疗组为57.3%,在良好预后方面的非劣效性不成立。荷兰类似临床

试验 MR CLEAN-NO IV 研究^[31]的结果在 2021 年的国际卒中大会上发布,结果显示直接取栓组与桥接取栓组的 90 d mRS 评分差异无统计学意义,且直接取栓的非劣效性不成立。在澳大利亚、新西兰、中国和越南的 25 家医院开展的 DIRECT-SAFE 研究^[32]显示与桥接治疗相比机械取栓的非劣效性亦不成立。欧洲和加拿大的 SWIFT DIRECT 研究^[14]旨在评估前循环近端血管闭塞患者的直接取栓是否非劣于桥接治疗,结论显示非劣效性亦不成立。就目前已经完成的六项 RCT 研究而言,仅有两项研究显示直接取栓不劣于桥接治疗,跳过静脉溶栓直接进行机械取栓的支持证据略显不足。在 DIRECT-MT 试验^[30]、DEVT 试验^[25]和 MR CLEAN-NO IV 试验^[31]中,83%~96% 的闭塞位于颈内动脉或大脑中动脉 M1 段上,使用标准剂量的 rt-PA (0.9 mg/kg) 静脉注射开始到动脉穿刺之间约 30~40 min,凭借较高的药物剂量和较长的药物作用间歇期,这三项试验更有力地探讨了静脉溶栓通过在进行取栓之前快速溶目标血栓来改善结局的能力。相反,在 SKIP 试验^[24]中,只有 60% 的闭塞位于颈内动脉或大脑中动脉 M1 中,使用较低剂量的 rt-PA (0.6 mg/kg),从溶栓开始到动脉穿刺之间仅有 8 min (21% 的患者甚至在静脉溶栓前接受动脉穿刺)。因此可以认为 SKIP 试验^[24]更密切地探讨了低剂量、较短间歇的静脉注射 rt-PA 在不完全血管内再灌注后通过在远端血管系统中溶解残留的小血栓来改善结局的可能性。另外,仅有两项研究对于取栓器械有要求,在 SWIFT DIRECT 研究^[14]中首选 Solitaire 支架和近端保护装置,而 DIRECT-SAFE^[32]中使用 Trevo 支架作为首选装置。随后,基于这几项 RCT 研究的荟萃分析也陆续出炉,2022 年郑玮等^[15]发布的基于以上六项 RCT 研究以及另外五项患者匹配的前瞻性观察性研究的一项荟萃分析,选择 -6.5% 为非劣效性界值,结果表明直接取栓对急性大血管闭塞性缺血性卒中的疗效差于桥接治疗。然而,2023 年最新发布的一项荟萃分析^[33]纳入了以上六项 RCT 试验的 2334 例患者,该研究显示在发病 4.5 h 内的 AIS 患者,直接取栓组和桥接治疗组在急性卒中的功能和安全性方面没有统计学差异,直接取栓并不劣于桥接治疗,但该研究预设的非劣效性界值并不严格。2023 年 8 月,中国、荷兰、瑞士等国专家联合牵头的 IRIS 研究^[34]发表,为能否跳过静脉溶栓直接进行取栓提供了最高级别的循证学证据,该研究纳入 6 项试验的 2314 例患者,结论显示,基于 5% 的非劣效界值,直接取栓的非劣效性不成立,同时该研究也未证明桥接治疗优于直接取栓。虽然目前已有的研究结论不一致,但已显现出取栓术前无需静脉溶栓的可能性,能否跳过静脉溶栓直接进行取栓,仍需要更多的研究证实。

与随机试验同时进行的还有 3 项真实世界的观察性队列研究,中国的 ANGEL-ACT 研究^[22]在很大程度上与 DIRECT-MT 试验一致,表明在急性卒中的 90 d 功能结果方面,单独使用机械取栓与桥接治疗具有同等的有效性,直接取栓与更短的住院延迟、更低的症状性脑出血风险和降低的术中栓塞率有关。但是来自欧洲的 SITS-ISTR^[35]和来自美国的 GWTG-Stroke^[36]均显示与单独取栓相比,桥接治疗组虽然会增加出血风险,但是会获得更高的血管再通率和更高的良好神经功能预后率和更低的死亡率。另有研究^[6,24]表明,静脉溶栓的疗效还与血管闭塞位置以及血栓密度、血栓组织学、血栓长

度、核心梗死面积相关。这提示发生远端闭塞的 AIS 患者可优先考虑采取桥接治疗,定制个体化的治疗方案尤为重要。

4 总结

能否跳过静脉溶栓直接进行取栓,已完成的研究提供了一定有价值的证据,但多项研究的结论并不一致。目前针对在时间窗内的患者,静脉溶栓桥接机械取栓仍是首选。已完成的研究也存在一定的局限性。首先,多项研究中的非劣效性界值并没有使用最小的临床有意义的差异值或固定阈值法来选择,选择的非劣性效应较宽泛,这可能会影响到实验结果的稳健性。其次,上述研究均很少纳入涉及院间转诊的患者,在研究中首诊医院均为有取栓资质的卒中中心。但在现实世界中有一定数量的卒中患者的首诊医院为基层医院,在初步评估后转诊至高级卒中中心,不可避免的造成时间延误,使取栓开始时间延后,那么在首诊基层医院先行静脉溶栓是否有必要则需要进一步考虑。对于这一问题,可参考欧洲卒中组织推荐指南,对于到达不具备取栓能力中心的急性前循环大血管闭塞患者 (发病时间 ≤ 4.5 h),当患者既适合静脉溶栓和又适合取栓时,推荐静脉溶栓并快速转运患者到具备取栓能力的中心,而非忽略静脉溶栓直接转运到具备取栓能力的中心^[37]。最后,多项研究显示不同类型的缺血性卒中在使用桥接治疗和直接取栓的风险和获益不同,提示需要对缺血性卒中患者进行更为细致的分型,从而制定更合适的治疗方案,更应该从成本获益、患者基线特点、预期延误等方面进行评估,予以个体化精准决策。

5 未来工作展望

对于超时间窗的取栓治疗,2019 版美国心脏协会/美国卒中学会^[38]推荐,在距最后正常时间 6~24 h,前循环中有大血管闭塞且符合其他 DAWN 或 DEFU 3 标准的 AIS 患者,建议行机械取栓术。但目前超时间窗的患者在取栓前是否应该先行静脉溶栓目前还没有大型试验证明其有效性和安全性。仅有 1 例小样本观察性研究^[39]评价了超窗患者取栓前溶栓的有效性,结论显示发病 4.5~9 h 的 AIS 患者溶栓桥接取栓并不增加症状性颅内出血发生率。期待有更多相关大型研究。目前在研的 POST-ETERNAL 评价了 24 h 内基底动脉闭塞患者 TNK 溶栓桥接血管内治疗在超窗患者中的有效性和安全性,ROSE-TNK、TRACE3、TIMELESS 等试验则评价了超窗使用 TNK 的疗效及安全性,期待以上研究结果发布。对于 TNK 用于桥接治疗所体现出的优越性,可能解决溶栓造成时间延误的问题,目前尚缺乏评价 TNK 桥接治疗与直接取栓治疗的对照性试验,IRIS 研究的相关亚组分析也正在进行中。最后,在机械取栓后进行动脉溶栓反桥接治疗,可溶解位于微循环的栓子,有效改善微循环灌注和患者预后。CHOICE 研究^[40]初步评估了接受机械取栓后再通的卒中患者反桥接 rt-PA 动脉溶栓治疗的疗效及安全性,结果显示术后辅助使用 rt-PA 动脉溶栓治疗可能在 90 d 时获得更好的神经功能结局。期待更多反向桥接治疗相关的临床研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献说明 卓娜负责文献的检索、汇总及文章的撰写;樊宇指导文章的撰写、对文章的总体结构和语言进行修改、提供经费支持;韦建琦、王璐、张菊林协助文献检索和整理

[参考文献]

- [1] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759-771.
- [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):666-682.
- [3] Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(14):1303-1313.
- [4] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Successful reperfusion with intravenous thrombolysis preceding mechanical thrombectomy in large-vessel occlusions[J]. *Stroke*, 2018, 49(1):232-235.
- [5] Seners P, Turc G, Maier B, et al. Incidence and predictors of early recanalization after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2016, 47(9):2409-2412.
- [6] Mueller L, Puli F, Meisterernst J, et al. Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(8):1016-1021.
- [7] Siow I, Tan BYQ, Lee KS, et al. Bridging thrombolysis versus direct mechanical thrombectomy in stroke due to basilar artery occlusion[J]. *J Stroke*, 2022, 24(1):128-137.
- [8] Lee KS, Siow I, Zhang JJ, et al. Bridging thrombolysis improves survival rates at 90 days compared with direct mechanical thrombectomy alone in acute ischemic stroke due to basilar artery occlusion: a systematic review and meta-analysis of 1096 patients[J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(10):1039-1045.
- [9] Anadani M, Marnat G, Consoli A, et al. Endovascular therapy with or without intravenous thrombolysis in acute stroke with tandem occlusion[J]. *J Neurointerv Surg*, 2022, 14(4):314-320.
- [10] Rodriguez-Calienes A, Galecio-Castillo M, Farooqui M, et al. Safety outcomes of mechanical thrombectomy versus combined thrombectomy and intravenous thrombolysis in tandem lesions[J]. *Stroke*, 2023, 54(10):2522-2533.
- [11] Leker RR, Pikis S, Gomori JM, et al. Is bridging necessary? A pilot study of bridging versus primary stentriever-based endovascular reperfusion in large anterior circulation strokes[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6):1163-1167.
- [12] Grotta JC, Hacke W. Stroke neurologist's perspective on the new endovascular trials[J]. *Stroke*, 2015, 46(6):1447-1452.
- [13] Tsivgoulis G, Safouris A, Krogias C, et al. Endovascular reperfusion therapies for acute ischemic stroke: dissecting the evidence[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(5):527-534.
- [14] Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346):104-115.
- [15] 郑玮, 翟华箏, 陈萌萌, 等. 直接取栓与桥接治疗对急性大血管闭塞性缺血性卒中疗效比较的荟萃分析[J]. *中国卒中杂志*, 2022, 17(7):720-729.
- [16] Xiong YY, Wang LY, Li GS, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of phase III randomised trials[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023:svn-2023-002396.
- [17] Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(17):1573-1582.
- [18] Alemseged F, Ng FC, Williams C, et al. Tenecteplase vs alteplase before endovascular therapy in basilar artery occlusion[J]. *Neurology*, 2021, 96(9):e1272-e1277.
- [19] Yogendrakumar V, Churilov L, Guha P, et al. Tenecteplase treatment and Thrombus characteristics associated with early reperfusion: an EXTEND-IA TNK trials analysis[J]. *Stroke*, 2023, 54(3):706-714.
- [20] Alamowitch S, Turc G, Palaiodimos L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2023, 8(1):8-54.
- [21] Saver JL, Adeoye O. Intravenous thrombolysis before endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. *JAMA*, 2021, 325(3):229-231.
- [22] Tong X, Wang YL, Fiehler J, et al. Thrombectomy versus combined thrombolysis and thrombectomy in patients with acute stroke: a matched-control study[J]. *Stroke*, 2021, 52(5):1589-1600.
- [23] Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(12):1279-1288.
- [24] Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke[J]. *JAMA*, 2021, 325(3):244.
- [25] Zi WJ, Qiu ZM, Li FL, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(3):234-243.
- [26] Zhu F, Gauberti M, Marnat G, et al. Time from I. V. thrombolysis to thrombectomy and outcome in acute ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(3):511-519.
- [27] Lin CH, Saver JL, Ovbiagele B, et al. Endovascular thrombectomy without versus with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: a non-inferiority meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Neurointerv Surg*, 2022, 14(3):227-232.
- [28] Geng C, Li SD, Zhang DD, et al. Endovascular thrombectomy versus bridging thrombolysis: real-world efficacy and safety analysis based on a nationwide registry study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(3):e018003.
- [29] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384(9958):1929-1935.
- [30] Yang PF, Zhang YW, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21):1981-1993.
- [31] Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12):1099-1107.
- [32] Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4.5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346):116-125.
- [33] Bai X, Qiu JT, Wang YJ. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Neurol*, 2023, 270(1):223-232.
- [34] Majoie CB, Cavalcante F, Gralla J, et al. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation

- stroke; individual participant data meta-analysis of six randomised trials[J]. *Lancet*, 2023, 402(10406):965-974.
- [35] Ahmed N, Mazya M, Nunes AP, et al. Safety and outcomes of thrombectomy in ischemic stroke with vs without IV thrombolysis[J]. *Neurology*, 2021, 97(8):e765-e776.
- [36] Smith EE, Zerna C, Solomon N, et al. Outcomes after endovascular thrombectomy with or without alteplase in routine clinical practice[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(8):768-776.
- [37] Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, et al. European Stroke Organisation (ESO)-European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion[J]. *J Neurointerv Surg*, 2022, 14(3):209.
- [38] Dittrich TD, Sporns PB, Kriemler LF, et al. Mechanical thrombectomy for large vessel occlusion between 6 and 24 h: outcome comparison of DEFUSE-3/DAWN eligible versus non-eligible patients[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(6):697-703.
- [39] Reiff T, Barthel O, Ringleb PA, et al. Safety of mechanical thrombectomy with combined intravenous thrombolysis in stroke treatment 4.5 to 9 hours from symptom onset[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(11):105204.
- [40] Renú A, Millán M, San Román L, et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke; The CHOICE Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(9):826-835.
- (收稿日期 2023-09-14 修回日期 2024-02-25)

• 综述 •

高危非致残缺血性脑血管事件抗血小板治疗的研究进展

王名丽, 陈蕊, 刘晓莉, 季晓飞, 曹华, 申敬顺

【摘要】 高危非致残缺血性脑血管事件早期卒中复发风险高,抗血小板治疗是其治疗的基石。短期双联抗血小板治疗可减少 90 d 的卒中复发风险,但仍有部分患者抗血小板治疗效果不佳,其中抗血小板药物抵抗是导致抗血小板治疗疗效降低的重要原因之一。对于氯吡格雷抵抗的患者而言,替换为替格瑞洛进行双联抗血小板治疗是很好的选择。目前双联抗血小板治疗效果仍不够理想,联合强化降脂治疗、抗炎治疗等或许能有更多获益。

【关键词】 高危非致残缺血性脑血管事件; 抗血小板治疗; 氯吡格雷; 替格瑞洛

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1004-1648(2024)05-0379-05

Research progress of antiplatelet therapy for high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events WANG Mingli, CHEN Rui, LIU Xiaoli, et al. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Abstract: High-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events have a high risk of early stroke recurrence. Antiplatelet therapy is the cornerstone of the treatment. Short-term dual antiplatelet therapy can reduce the risk of stroke recurrence at 90 d, but there are still some patients with poor response to antiplatelet therapy, and antiplatelet drug resistance is one of the important reasons leading to reduced platelet efficacy. In patients with clopidogrel resistance, dual antiplatelet therapy with ticagrelor replacement is a good option. At present, the effect of dual antiplatelet therapy is still not ideal, and the combination of intensive lipid-lowering therapy and anti-inflammatory therapy may have more benefits.

Key words: high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events; antiplatelet therapy; clopidogrel; ticagrelor

脑血管病已成为危害人群健康和导致人群残疾、死亡的首要原因。发病时间小于 24 h 高危 TIA、轻型缺血性卒中被视为高危非致残性缺血性脑血管事件(HR-NICE)。HR-NICE 早期神经功能恶化及早期卒中风险高,早期防治是减少其不良预后的关键措施。学者们一直试图寻找合适的抗血小板治疗方案以减少 HR-NICE 患者的卒中复发和神经功能恶化风险并改善预后。然而,单纯的抗血小板治疗似乎并不能完全阻止 HR-NICE 患者病情的进展和复发,目前最优化的治疗决策仍在进一步探索中。现对 HR-NICE 抗血小板治疗的发展

历程、不同抗血小板药物、不同抗血小板治疗方案以及抗血小板治疗联合抗炎、降脂等治疗方案及最新进展等作以下综述,以期能在 HR-NICE 超早期的最优治疗方面引发更深的思考。

1 HR-NICE 的概念及病因机制

1.1 HR-NICE 概念 缺血性脑血管病可分为致残性缺血性脑血管病和非致残性缺血性脑血管病,非致残性缺血性脑血管事件是指未遗留显著残疾的缺血性脑血管事件。包括 TIA、轻型缺血性卒中以及症状迅速缓解,未遗留残疾的缺血性脑血管事件。非致残性缺血性脑血管事件通常是潜在性致残性缺血性脑血管病的预警信号,较高的卒中和复发风险是其显著特征。既往研究^[1]发现,非致残性脑血管事件患者早

作者单位: 116011 大连医科大学附属第一医院神经内科
通信作者: 申敬顺