DOI:10.16016/j.2097-0927.202201022

急性前循环颅内大血管闭塞血运重建临床试验设计比较研究

易大莉[1,2],武书兴[3],资文杰[4],陈济安[2],伍亚舟[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学):军事预防医学系军队卫生统计学教研室[1];军事预防医学系军队健康教育学教研室[2];军事预防医学系系办公室[3];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院神经内科[4]

[摘要] **目的** 通过6个比较是否用药溶栓的急性前循环颅内大血管闭塞血运重建临床试验,对临床试验设计方案和试验结果进行比较分析,以期提高临床研究者对临床试验设计重要性的全面认识。**方法** 围绕临床试验设计的要点,针对研究人群、对照选择、主要指标、比较类型、样本含量估计等方面,分析其合理性和科学性。**结果** 6个临床试验设计均存在一定的问题,从而导致4个试验的主要指标未达到显著性检验标准。主要问题是:研究人群与研究目标不符,采用了不合理的优效性比较类型,样本含量估计参数选取不合理,非劣效界值设定不符合最小临床重要差异等。**结论** 临床试验设计还存在许多误区,需要进一步提高认识和重视程度。

[关键词] 血运重建;临床试验;设计方案;比较研究
[中图法分类号] R195.1;R741.05;R743.33 [文献标志码] A

Clinical trial design for revascularization in acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion: a comparative study on 6 trials

YI Dali[1,2], WU Shuxing[3], ZI Wenjie[4], CHEN Ji'an[2], WU Yazhou[1] [1]Department of Health Statistics, [2]Department of Health Education, [3]Dean's Office, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [4]Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To compare and analyze clinical trial design protocols and results of 6 clinical trials concerning revascularization in acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion in order to improve clinical researchers' comprehensive understanding on the importance of clinical trial design. **Methods** As for the key points of clinical trial design, rationality and scientificity of the designs in term of study population, control selection, main indexes, comparison type and sample size estimation were analyzed. **Results** There were some problems in the design of 6 clinical trials. As a result, the main indexes of the 4 trials did not meet the significance test standards. The main problems were as following: study population inconsistent with the study objectives, adoption of unreasonable superiority comparison, unreasonable selection for parameters of sample size estimation, and non-inferiority margin setting not meeting the minimum clinically important difference. **Conclusion** There are still many misunderstandings in clinical trial design, which need further awareness and attentions.

[**Key words**] revascularization; clinical trials; design protocol; comparative study

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81872716, 82173621), the Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2020jcyj-zdxmX0017), and the Basic Research Project of Army Medical University (2021-2018-037). Corresponding author: WU Yazhou, E-mail: asiawu@tmmu.edu.cn

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81872716, 82173621);重庆市自然科学基金重点项目(cstc2020jcyj-zdxmX0017);陆军军医大学基础研究课题(2021-2018-037)

[通信作者] 伍亚舟,E-mail:asiawu@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

针对发病4.5 h内急性前循环大血管闭塞,阿替普酶静脉溶栓是一把双刃剑,是否有必要在血管内治疗前给予阿替普酶静脉溶栓治疗(桥接取栓)是当前卒中介入治疗领域的焦点[1-4]。为此,目前有6个高水平团队正在积极进行随机对照临床试验,旨在比较直接取栓与桥接取栓的有效性与安全性。由于这些临床试验在研究人群、入组标准、比较类型、非劣效界值设置、样本量计算等研究设计方面存在较大差异,因此导致研究结果也存在差异。

本文将从统计设计的角度出发,比较这6个临床试验设计的科学性和合理性,以期提高临床研究者对临床试验设计方法的认识。

1 材料与方法

1.1 资料来源

资料来源于6个临床试验。DIRECT-MT由上海长海医院组织完成,Proposal发表在International Journal of Stroke 2019.08[5],论文发表在The New England Journal of Medicine 2020.06[6]。SKIP由日本东京的日本医学院组织完成,Proposal发表在International Journal of Stroke 2019.01[7],论文发表在JAMA 2021.01[8]。DEVT由重庆陆军军医大学附属第二医院组织完成,Proposal发表在International Journal of Stroke 2020.04[9],论文发表在JAMA 2021.01[10]。MR CLEAN-NO IV由荷兰阿姆斯特丹医学中心组织完成,Proposal发表在BMC Trials 2021.02[11],论文发表在Abstract at the International Stroke Congress 2021.02。SWIFT DIRECT由瑞士伯尔尼大学附属医院神经内科组织完成,Proposal发表在International Journal of Stroke 2021.06[12],论文发表在Abstract at the European Stroke Organization Congress 2021.09。DIRECT SAFE由澳大利亚神经科学研究所组织完成,Proposal注册发表在ClinicalTrials.gov Identifier:NCT03494920[13],论文发表在Abstract at the World Stroke Congress 2021。后面3个团队的数据正在处理中,还没有正式发表论文。

1.2 数据提取

由2位统计专家对收集的文献进行仔细阅读,当意见不一致性时,由第3位专家共同商讨后确定。收集的信息包括临床设计情况和试验结果,设计情况包括:研究人群(年龄、部位和疾病的严重程度),对照选择(试验组和对照组的治疗方式、随机化和盲法),主要指标(计算方法,评价标准),比较类型(非劣效、优效),样本含量估计(需要输入的初始参数、临床界值、显著性检验标准)。试验结果包括:针对主要疗效指标的假设检验结果,即基于率差的比较结果和基于*OR*值的比较结果。

1.3 评价方法

主要评价6个临床试验设计的科学性和合理性,主要包括以下几个方面:

研究人群:是否体现了研究目的,在疗效方面是否偏向于试验组或对照组?

对照、随机化与盲法:在对照明确的基础上,是否采用中心随机化?网络数据管理(EDC)?盲法设计是否科学?

主要疗效指标和比较类型的选择:是否体现了研究目的?定义和计算方法是否科学?

样本含量估计:初始参数是否恰当?临床界值选取是否科学?显著性检验标准是否合理?

同时,结合临床试验的结果,进一步阐述设计缺陷带来的不良影响。

2 结果

2.1 各试验人群和纳入标准

这里,研究对象是针对发病4.5 h内急性前循环大血管闭塞患者,同时必须对年龄、部位和疾病的严重程度进行限定,这样便于确定今后的应用范围以及指南的制定。见表1。

虽然6个临床试验基于同一目的“针对发病4.5 h内急性前循环大血管闭塞,是否有必要在血管内治疗前给予阿替普酶静脉溶栓治疗?”,因此,在入组标准上应该基本一致,但实际情况却存在一定的差异。在地区来源方面,6个研究来自于不同国家地区,基本涵盖了全球各个种族,研究结果具有广泛的适用性。在年龄方面,SKIP限定小于86岁,但实际入组的平均年龄最大;在mRS评分方面,SKIP和DIRECT SAFE限定在0-3;在部位方面,6个试验均包括M1段闭塞,其中3个试验还增加了M2段闭塞,由于对较小的大脑中动脉M2段闭塞患者,该部位闭塞时血栓负荷较小,对阿替普酶静脉溶栓的反应较好,因此纳入该部位会提高对照组的疗效;在NIHSS评分方面,SKIP,MR CLEAN-NO Ⅳ和SWIFT DIRECT有一定限定。

因此,在主要疗效指标分析时,应该考虑以上因素的影响,或采用分层分析方法,或采用协变量调整的方法。

2.2 临床试验设计要点比较

2.2.1 对照、随机化与盲法 在对照设计方面,6个试验基本相同,只是SKIP采用Alteplase,0.6 mg/kg溶栓,与入组病例年龄偏大有关。SWIFT DIRECT强调使用支架回收器,DIRECT SAFE强调近端先用Trevo支架回收器;在随机化方面,由于是多中心且跨

国研究,所以均采用网络随机化和竞争入组方式;在盲法方面,均采用图像盲评的方式,成立了独立的评价中心。在期中分析方面,DEVT 采用了序贯设计,进行 5 次期中分析;SWIFT DIRECT 先进行样本含量的初步估计,然后在期中进行样本含量的再估计,其他 4 个试验未进行期中分析。见表 2。

总之,在对照、随机化与盲法的设计方面,6 个研究具有高度一致性和高质量的设计。

2.2.2 评价标准与比较类型 在主要指标的评价标准方面,共有 3 种方式,c*OR* 值、*OR* 值和率差。采用何种方式,主要基于研究者前期掌握的资料和对疗效的直观理解。但是,不同定义方式,在样本含量估计时有一定的差异。在比较类型方面,5 个研究认为试验组与对照组在疗效方面基本一致,只是安全性方面可能更具有优势,因此,采用非劣效比较类型。需要注意的是,MR CLEAN-NO Ⅳ认为试验组疗效优于对照组,因此先采用优效设计,然后在优效不成立时,进行非劣效分析。但是,MR CLEAN-NO Ⅳ设计思路是有缺陷的,因为优效设计不能转化为非劣效。见表 3。

2.2.3 样本含量估计方法 在样本含量估计方面 6 个研究存在较大差异。DIRECT-MT 和 MR CLEAN-NO Ⅳ是基于主要指标等级分布的 c*OR*,但预估值分别为 c*OR*=1.16 和 c*OR*=1.54,差别很大,其原因是前者认为两组非劣效,后者认为两组优效。最后结果显示,MR CLEAN-NO Ⅳ的假设存在问题;SKIP 虽然采用非劣效,但是初始参数试验组=48.6%,对照组=35.2%,试验组远远高于对照组,显然与实际情况相差甚远。同时,非劣效界值为 *OR*=0.74,显然太低,不符合临床最低要求;其余 3 个试验采用率差方法,但是 SWIFT DIRECT 初始参数试验组=62.0%,对照组=62.0%,疗效偏高,且非劣效界值 $\Delta=-12\%$,显然太低,也不符合临床最低要求。见表 4。

表 1 各个试验人群和纳入标准列表

项目	地区来源	纳入标准				
		年龄	mRS 评分	部位	NIHSS 评分	发病时间
DIRECT-MT 2020	中国(单国多中心)	≥18 岁	mRS 0 or 1 ICA	大脑中动脉 M1、M2 段闭塞	无限制	发病 4.5 h 内急性颅内大血管闭塞
SKIP 2021	日本(单国多中心)	≥18 且<86	mRS 0-2 ICA	大脑中动脉 M1 段闭塞	≥6	发病 4.5 h 内急性颅内大血管闭塞
DEVT 2021	中国(单国多中心)	≥18 岁	mRS 0 or 1 ICA	大脑中动脉 M1 段闭塞	无限制	发病 4.5 h 内急性颅内大血管闭塞
MR CLEAN-NO IV 2021	欧洲(多国多中心)	≥18 岁	mRS 0 or 1 ICA	大脑中动脉 M1、M2 段闭塞	≥2	发病 4.5 h 内急性颅内大血管闭塞
SWIFT DIRECT 2021	北美和欧洲(多国多中心)	≥18 岁	mRS 0 or 1 ICA	大脑中动脉 M1 段闭塞	≥5 且<30	发病 4.25 h 内急性颅内大血管闭塞
DIRECT SAFE 2021	澳大利亚,新英格兰,中国,越南(多国多中心)	≥18 岁	mRS 0-3 ICA	大脑中动脉 M1、M2 段闭塞	无限制	发病 4.25 h 内急性颅内大血管闭塞,到达医院进行穿刺≤90 min

表 2 对照、随机化与盲法

项目	对照方式		随机化	盲法	期中分析
	试验组	对照组			
DIRECT-MT 2020	直接取栓	阿尔替普酶, 0.9 mg/kg	基于网络系统 1:1分配	由独立图像评价中心进行盲态评价	无
SKIP 2021	直接取栓	阿尔替普酶, 0.6 mg/kg	基于网络系统 1:1分配	由独立图像评价中心进行盲态评价(2 位专家)	无
DEVT 2021	直接取栓	阿尔替普酶, 0.9 mg/kg	基于网络系统 1:1分配	由独立图像评价中心进行盲态评价(2 位专家)	5 阶段序贯设计
MR CLEAN-NO IV 2021	直接取栓	阿尔替普酶, 0.9 mg/kg	基于网络系统 1:1分配	由独立图像评价中心进行盲态评价	无
SWIFT DIRECT 2021	直接取栓,使用支架回收器	阿尔替普酶, 0.9 mg/kg	基于网络系统 1:1分配	由独立图像评价中心进行盲态评价	期中样本含量重估计
DIRECT SAFE 2021	直接取栓,先用 Trevo 支架回收器	阿尔替普酶, 0.9 mg/kg *OR* 特奈特普酶 0.25 mg/kg	基于网络系统 1:1分配	由独立图像评价中心进行盲态评价	无

表 3 评价标准与比较类型

项目	主要指标	评价标准	比较类型
DIRECT-MT 2020	c*OR* 值*	评价 2 组 mRS(0-6)等级分布的整体成比例 c*OR* 迁移变化情况(shift analysis)	非劣效
SKIP 2021	*OR* 值	评价 2 组良好率[即 mRS(0-2)占比]的比值比	非劣效
DEVT 2021	率差	评价 2 组良好率[即 mRS(0-2)占比]的差值	非劣效
MR CLEAN-NO IV 2021	c*OR* 值	评价 2 组 mRS(0-6)等级分布的整体成比例 c*OR* 迁移变化情况(shift analysis)	先优效/非劣效
SWIFT DIRECT 2021	率差	评价 2 组良好率[即 mRS(0-2)占比]的差值	非劣效
DIRECT SAFE 2021	率差	评价 2 组良好率[即 mRS(0-2)占比]的差值	非劣效

* common odds ratio(c*OR*)

表 4 样本含量估计方法

项目	需要输入的已知参数	临床界值	显著性检验判断标准	计算方法
DIRECT-MT 2020	①对照组 mRS 分布(%)(3,9,21,18,22,6,21) ②c*OR*=1.16	非劣效界值 c*OR*=0.80	c*OR* 的 95%*CI* 下限>0.80	两组等级资料检验(比例 Odds)
SKIP 2021	①对照组=35.2% ②试验组=48.6%	非劣效界值 *OR*=0.74	*OR* 的 95%*CI* 下限>0.74	两组率 *OR* 值非劣效检验
DEVT 2021	①对照组=43.0% ②试验组=43.0% ③序贯循环=5	非劣效界值 Δ=-10%	(*Z*-值,*P*-值)界值 (2.35826, 0.00918) (2.45230, 0.00710) (2.35290, 0.00931) (2.41629, 0.00784) (2.36354, 0.00905)	基于序贯设计两组率非劣效检验
MR CLEAN-NO IV 2021	①对照组 mRS 分布(%)(3,9,21,18,22,6,21) ②c*OR*=1.54	①优效界值 c*OR*=1 ②非劣效界值 c*OR*=0.80	①优效界值 c*OR* 的 95%*CI* 下限>1 ②非劣效界值 c*OR* 的 95%*CI* 下限>0.80	两组等级资料检验(比例 Odds)
SWIFT DIRECT 2021	①对照组=62.0% ②试验组=62.0%	非劣效界值 Δ=-12%	率差的 95%CI 下限>-12%	两组率差的非劣效检验
DIRECT SAFE 2021	不详	非劣效界值 Δ=-10%	率差的 95%CI 下限>-10%	两组率差的非劣效检验

2.3 基于率差的分析结果

由表 5 可知,基于 c*OR* 的样本含量最大,DIRECT-MT 为 636 例,MR CLEAN-NO Ⅳ为 540 例;基于率差,且采用序贯设计的 DEVT 样本含量最少 194 例。若按照 6 个试验的国际合作团队 IRIS_WSC_2021 假设的率差界值 Δ=-10%,仅有 DIRECT-MT 和 DEVT 非劣效检验成立。

2.4 基于 *OR* 的分析结果

由表 6 可知,若按照 6 个试验的国际合作团队 IRIS_WSC_2021 假设的 *OR* 界值=0.80,只有 DIRECT-MT 的非劣效成立。其余试验的 *OR* 值下界为 0.53~0.71 均小于 0.80,非劣效不成立。

3 讨论

临床试验设计的科学性和合理性,对试验是否成功起着至关重要的作用。通过对以上 6 个临床试验设计方案的比较分析,我们将特别需要注意的设计要点归纳如下:

3.1 关于纳入人群和标准

关于纳入人群和标准,应该充分根据研究目的进行确定,一个临床试验最好仅针对一个适应证或一个部位。因此,在制定纳入标准时,应谨慎确定适用范围,不能太宽泛,否则会引入太多的混杂因素。在上述 6 项试验中,DIRECT-MT、MR CLEAN-NO Ⅳ和 DIRECT SAFE 在纳入 M1 段闭塞患者的同时,增加了管径相对较小的大脑中动脉 M2 段闭塞患者。由于该 M2 部位闭塞时血栓负荷较小,对阿替普酶静脉溶栓的反应较好,因此,在对项目 DIRECT-MT、MR CLEAN-NO Ⅳ和 DIRECT SAFE 进行非劣效分析时,试验组相对于对照组,更难达到显著性标准,这是一个很重要的混杂因素。本研究认为由于部位 M1 和 M2 的疗效具有较大差异,因此,纳入标准应限定在一个部位,样本选取应该更严格一些,保证来自于一个总体。

表 5 基于率差结果的比较

项目	分析方法	样本含量	入组例数		功能良好率(n,%)		率差的 95%*CI*	和临床界值 Δ 比较
			试验组	对照组	试验组	对照组		
DIRECT-MT 2020	有序 logistic 回归	636	327	329	119(36.39%)	121(36.78%)	0.4[-7.8; 7.0]	-7.8>-10% 非劣效成立
SKIP 2021	logistic 回归	200	101	103	60(59.41%)	59(57.28%)	2.1[-11.4; 15.7]	-11.4<-10% 非劣效不成立
DEVT 2021	序贯设计分析	194	116	118	63(54.31%)	55(46.61%)	7.7[-5.1; 20.5]	-5.1>-10% 非劣效成立
MR CLEAN-NO IV 2021	有序 logistic 回归	540	273	266	134(49.08%)	136(51.13%)	-2.0[-10.5; 6.4]	-10.5<-10% 非劣效不成立
SWIFT DIRECT 2021	Mantel-Haenszel 风险差	400	201	207	114(56.72%)	135(65.22%)	-8.5[-17.9; 0.9]	-17.9<-12% 非劣效不成立
DIRECT SAFE 2021	logistic 回归	296	148	147	80(54.05%)	89(60.54%)	-5.7[-17.0; 5.5]	-17.0<-10% 非劣效不成立

表 6 基于 *OR* 结果的比较

项目	分析方法	median(IQR)		c*OR* 的 95%CI	和临床界值 *OR* 比较
		试验组	对照组		
DIRECT-MT 2020	有序 logistic 回归	3(2-5)	3(2-5)	1.07 [0.81; 1.41]	0.81>0.80 非劣效成立
SKIP 2021	logistic 回归	2(1-4)	2(1-4)	0.97 [0.60; 1.57]	0.60<0.74 非劣效不成立
DEVT 2021	序贯设计分析	2(1-4)	3(1-4)	1.13 [0.71; 1.79]	0.71<0.80 非劣效不成立
MR CLEAN-NO IV 2021	有序 logistic 回归	3(2-5)	2(2-5)	0.84 [0.62; 1.14]	0.62<0.80 非劣效不成立
SWIFT DIRECT 2021	Mantel-Haenszel 风险差	2(1-4)	2(1-3)	0.75 [0.53; 1.06]	0.53<0.80 非劣效不成立
DIRECT SAFE 2021	logistic 回归	2(1-4)	2(1-4)	0.85 [0.56; 1.28]	0.56<0.80 非劣效不成立

3.2 关于对照、随机化与盲法

目前,前瞻性随机对照临床试验仍是临床研究的“金标准”,6 项试验均采用多中心随机对照试验设计。在大型临床研究中,如何保证随机化是一个重要问题,6 项试验均采用了“动态随机”方法,并基于 Web-based 系统进行随机号动态分配和数据全程管理。双盲是临床试验最科学的设盲方式,在双盲临床试验中,受试者、研究者(对受试者进行筛选的人员、终点评价人员以及对方案依从性评价人员)、与临床有关的申办方人员对处理分组均应处于盲态,但是上述 6 项试验中,由于试验组和对照组治疗方式差异太大,无法对研究者和受试者进行设盲。因此,只能成立独立的评价中心,由 2 位处于盲态的神经生物学家,对 mRS 进行独立盲态评价。

3.3 关于主要疗效指标和比较类型的选择

主要指标又称主要终点,是与试验主要研究目的有本质联系的,能确切反映药物有效性或安全性的观察指标。主要指标应根据试验目的选择易于量化、客观性强、重复性高,并在相关研究领域已有公认标准的指标。同一个研究的主要疗效指标可以有不同的评价标准和计算方法,上述 6 项试验中,共有 3 种方式,采用何种方式没有统一的标准,主要基于研究者对前期掌握资料的深入理解。但是,不同定义方式,在样本含量估计时有一定的差异。

临床试验中比较的类型,按统计学中的假设检验可分为优效性检验、等效性检验和非劣效性检验。在临床试验方案中,需要明确试验的目的和比较的类型。比较类型的选择基于对主要疗效指标的基本判定,上述 5 项试验的主要目的是:在验证疗效基本一致的基础上,探讨试验组比对照组具有更好的安全性,所以对主要疗效指标应该采用非劣效假设。但 MR CLEAN-NO Ⅳ首先假设试验组相对于对照组具有“优效性”,

然后推测非劣效性,这种研究思路存在一定的问题。

3.4 关于样本含量估计的合理性

样本含量估计时,需要注意2个方面的问题:

在初始参数的设计方面,首先应该根据原有研究(或采用meta分析)和预试验结果,给出主要疗效指标的初始参数。如果是优效试验,那么试验组初始值应该高于对照组初始值,如果是非劣效则试验组初始值就不能高于对照组初始值。上述6项试验中,DIRECT-MT(试验组:对照组的优势比 c*OR*=1.16),SKIP 2021(①对照组=35.2%,②试验组=48.6%),MR CLEAN-NO Ⅳ(试验组:对照组的优势比 c*OR*=1.54),试验组疗效均好于对照组,所以若采用非劣效假设就不太合理。

在界值的确定方面,所有6项试验统计设计中对非劣效界值的确定存在不足之处。从临床的角度看,对非劣效界值取值太宽泛(如 $\Delta=-10\%$ 或 $OR<0.80$)。IRIS_WSC_2021研究团队根据6个试验最终的临床结果,进行了meta分析,从模拟结果来看,当 $\Delta=-6.5\%$ 或 $OR=0.85$ 时比较合理。所以,满足临床疗效的界值最低要求是必须遵循的规则。

综上所述,在科研设计时,必须慎重考虑以上几个方面的科学性和合理性。从而,保证临床试验达到预期的结果。

参考文献:

[1] BERKHEMER O A, FRANSEN P S S, BEUMER D, *et al*. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1): 11-20. DOI:10.1056/NEJMoa1411587.

[2] JOVIN T G, CHAM*OR*RO A, COBO E, *et al*. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(24): 2296-2306. DOI:10.1056/NEJMoa1503780.

[3] SAVER J L, GOYAL M, BONAFE A, *et al*. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke [J]. N Engl J Med, 2015, 372(24): 2285-2295. DOI:10.1056/NEJMoa1415061.

[4] GOYAL M, MENON B K, VAN ZWAM W H, *et al*. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. Lancet, 2016, 387(10029): 1723-1731. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

[5] PENGFEI YANG, KILIAN M TREURNIET, LEI ZHANG, *et al*. Direct Intra-arterial thrombectomy in order to Revascularize AIS patients with large vessel occlusion efficiently in Chinese tertiary hospitals: A multicenter randomized clinical Trial(DIRECT-MT)-Protocol[J]. Int J Stroke, 2019, 0(0): 1-10. DOI: 10.1177/1747493019882837.

[6] YANG P F, ZHANG Y W, ZHANG L, *et al*. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke[J]. N Engl J Med, 2020, 382(21): 1981-1993. DOI:10.1056/NEJMoa2001123.

[7] SUZUKI K, KIMURA K, TAKEUCHI M, *et al*. The randomized study of endovascular therapy with versus without intravenous tissue plasminogen activator in acute stroke with ICA and M1 occlusion(SKIP study)[J]. Int J Stroke, 2019, 14(7): 752-755. DOI:10.1177/1747493019840932.

[8] 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: the SKIP randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 325(3): 244-253. DOI: 10.1001/jama.2020.23522.

[9] QIU Z M, LIU H S, LI F L, *et al*. DEVT: a randomized, controlled, multicenter trial of direct endovascular treatment versus standard bridging therapy for acute stroke patients with large vessel occlusion in the anterior circulation—Protocol [J]. Int J Stroke, 2021, 16(2): 229-235. DOI:10.1177/1747493020925349.

[10] ZI W J, QIU Z M, LI F L, *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. DOI: 10.1001/jama.2020.23523.

[11] TREURNIET K M, LECOUFFE N E, KAPPELHOF M, *et al*. Mr clean no iv: Intravenous treatment followed by endovascular treatment versus direct endovascular treatment for acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial occlusion study protocol for a randomized clinical trial[J]. Trials, 2021, 22(1): 141. DOI: 10.1186/s13063-02105063-5.

[12] FISCHER U, KAESMACHER J, S PLATTNER P, *et al*. SWIFT DIRECT: solitaire™ with the intention for thrombectomy plus intravenous t-PA versus DIRECT solitaire™ stent-retriever thrombectomy in acute anterior circulation stroke: methodology of a randomized, controlled, multicentre study[J]. Int J Stroke, 2021: 2021Oct14; 17474930211048768. DOI:10.1177/17474930211048768.

[13] Neuroscience Trials Australia. DIRECT-SAFE: A Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval Versus Standard Bridging Thrombolysis With Endovascular Clot Retrieval. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03494920[EB/OL]. (2021-07-29)[2022-06-07]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03494920.

(**收稿**:2022-01-04;**修回**:2022-01-24)

(编辑 邓强庭)