DOI:10.16016/j.1000-5404.202104153



急性颅内大血管闭塞血运重建:直接还是桥接取栓?

——研究回顾及展望

杨清武,资文杰 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

[摘要] 急性缺血性卒中早期管理指南推荐静脉溶栓桥接血管内治疗作为发病4.5 h内急性大血管闭塞致缺血性卒中的首选治疗方法。然而,血管内治疗前的阿替普酶静脉溶栓治疗是一把双刃剑,既可带来获益也可增加风险。是否可以跨过静脉溶栓,直接进行血管内治疗是目前卒中领域研究的焦点。已结束的4项针对发病4.5 h内急性大血管闭塞比较直接血管内治疗与静脉溶栓桥接血管内治疗有效性及安全性的多中心随机对照试验结果表明,直接血管内治疗组功能独立比例与静脉溶栓桥接血管内治疗组接近,两种治疗策略的症状性脑出血发生率及病死率差异无统计学意义。直接血管内治疗可能作为发病4.5 h内急性颅内大血管闭塞患者的新选择。

[关键词] 急性缺血性卒中;大血管闭塞;阿替普酶;静脉溶栓;血管内治疗

[中图法分类号] R743.33 [文献标志码] A

Revascularization in acute intracranial large vessels occlusion: direct or bridging thrombectomy?

YANG Qingwu, ZI Wenjie Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[Abstract] Guidelines for the early management of acute ischemic stroke recommend intravenous thrombolysis followed by endovascular treatment as the first choice for the treatment of stroke with large vessel occlusion within 4.5 h of symptom onset. However, intravenous thrombolysis before endovascular treatment is a double-edged sword, which can not only bring benefits, but also increase risks. Currently, whether it is reasonable to omit intravenous thrombolysis and directly perform endovascular treatment is one of the most controversial issue. Four randomized, controlled, multicenter trial of direct endovascular treatment versus standard bridging therapy for acute stroke patients with large vessel occlusion in the anterior circulation demonstrated that the functional independence rate of the direct endovascular treatment group is similar to that of the intravenous thrombolysis followed by endovascular treatment group, and no significant difference was observed in the incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage and mortality between the 2 treatment groups. Direct endovascular treatment may be used as a new option for patients with acute large vessel

[基金项目] 国家自然科学基金重大项目(82090040);国家自然科学基金面上项目(81071323)

[通信作者] 杨清武,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,陆军军医大学第二附属医院神经医学中心主任。教育部"长江学者"特聘教授,国家万人计划科技创新领军人才,全军高层次创新人才工程拔尖人才,国务院特殊津贴获得者。担任中华医学会神经病学分会委员,重庆市卒中学会会长。主持国家自然科学基金重大项目、国家自然科学基金重点项目、国家杰出青年科学基金、国家973课题、军队重大研究课题等20余项。培养博士后、博士、硕士研究生50余名。担任*Translation Stroke Research*、*Frontier in Neuroscience*、*Stroke Vascular Neurology*等杂志副主编和编委。以通信作者在*JAMA*、*JAMA Neurol*、*Ann Neurol*、*Prog Neurobiol*、*Circulation*、*Stroke*、*J Immunol*、*JCBFM*等SCI收录期刊发表论文60余篇。主要从事急性脑血管病防治的基础与临床转化方面的研究。E-mail:yangqwmlys@163.com

资文杰,博士后,副主任医师,主要从事缺血性脑卒中的基础与临床方面的研究。E-mail:ziwenjie1981@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 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/)

occlusion within 4.5 h of stroke onset.

[**Key words**] acute ischemic stroke; large vessel occlusion; alteplase; intravenous thrombolysis; endovascular treatment

Supported by the Major Program of National Natural Science Foundation of China (82090040) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (81071323). Corresponding author: YANG Qingwu, E-mail: yangqwmlys@163.com

尽快恢复血流再灌注,挽救缺血半暗带,是治疗急性缺血性卒中的理论基石和关键所在。1995 年以来,指南推荐阿替普酶静脉溶栓作为急性缺血性卒中的首选治疗方法,自此,急性缺血性卒中进入溶栓时代[1]。时隔 20 年,多项高质量随机对照试验一致表明,与阿替普酶静脉溶栓相比,阿替普酶静脉溶栓桥接血管内治疗(桥接取栓)更有助于减轻发病 4.5 h 内急性前循环大血管闭塞患者的残疾严重程度[2-5]。急性缺血性卒中进入桥接取栓时代!静脉溶栓治疗是指采用阿替普酶、尿激酶等药物经静脉进行血管再通治疗。血管内治疗包括机械取栓、动脉溶栓、机械碎栓以及球囊扩张或支架植入血管成形术,可有效开通闭塞的大动脉。然而,血管内治疗前的阿替普酶静脉溶栓治疗是否可带来额外获益尚不明确。本述评结合我们科研团队近期发表的工作和新近文献,对比直接取栓(不给予静脉溶栓,仅血管内治疗)与桥接取栓的获益与风险,并对今后急性缺血性脑卒中血管再通治疗相关问题提出解决途径及临床转化研究策略。

1 阿替普酶静脉溶栓的获益与风险

阿替普酶静脉溶栓是一把双刃剑。阿替普酶静脉溶栓可能带来获益,首先,约 20%患者仅通过阿替普酶静脉溶栓即可恢复血流再灌注,缩短脑组织缺血持续时间,缓解神经功能缺损症状,避免进一步接受血管内治疗[6]。其次,大部分情况下,虽然阿替普酶静脉溶栓并不能完全溶解血栓,但是它使血栓变得松软,有助于提高血流再灌注比例[7]。再之,针对取栓装置无法输送到位的闭塞部位,阿替普酶静脉溶栓可能是唯一有效的治疗方法。最后,静脉溶栓对机械取栓后持续存在的远端栓子起到再通作用。另一方面,阿替普酶静脉溶栓也可能增加风险。第一,阿替普酶相关的血脑屏障破坏及凝血障碍可增加脑出血风险,尤其是颅内外串联闭塞需要支架植入和即刻抗栓治疗时,出血风险将进一步增加。第二,阿替普酶静脉溶栓易导致血栓逃逸至取栓装置无法输送到位的部位,将可治疗的闭塞部位转变成难以治疗的闭塞部位[8]。第三,阿替普酶静脉溶栓可能延误血管内治疗启动时间。此外,阿替普酶静脉溶栓还可增加医疗费用[9]。

2 直接取栓与桥接取栓的随机对照试验

目前,至少有 7 项高质量随机对照试验证实静脉溶栓桥接血管内治疗的疗效优于单独静脉溶栓治疗[2-5],国内外指南一致推荐静脉溶栓桥接血管内治疗作为急性大血管闭塞致缺血性卒中的首选治疗方法[10-11]。然而,针对发病 4.5 h 内急性前循环大血管闭塞且适合静脉溶栓治疗的患者,是否有必要在血管内治疗前给予阿替普酶静脉溶栓治疗是当前卒中介入治疗领域的焦点。迄今为止,已知有 6 个团队针对该问题进行随机对照试验,旨在比较直接取栓与桥接取栓的有效性与安全性。目前,已有 4 项试验结束并公布结果。

我们团队作为组长单位,联合全国 32 家医院协同开展的发病 4.5 h 内急性颅内大血管闭塞比较直接血管内治疗与阿替普酶静脉溶栓桥接血管内治疗有效性及安全性的随机对照试验(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, DEVT),是一项采用了多阶段、成组序贯设计的非劣效试验,于 2018 年 5 月至 2020 年 5 月随机入组了 234 例患者,116 例和 118 例患者被分配至直接取栓组和桥接取栓组,主要终点事件为 90 d 功能独立(定义为改良 Rankin 量表评分 0~2 分)比例。结果表明,与桥接取栓相比,直接取栓的非劣效性成立,而且由于统计结果达到预设的有效性终止边界值而提前终止试验。两组间症状性脑出血发生率和 90 d 内病死率差异无统计学意义[12]。本试验为证实直接取栓的非劣性提供了重要数据支撑。上海长海医院组织的中国三级医院急性缺血性卒中合并大血管闭塞直接动脉内血栓切除术有效重建血运的多中心试验(direct intraarterial thrombectomy in order to revascularize acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion efficiently in Chinese tertiary hospitals trial, DIRECT-MT),采用了不同于 DEVT 试验的研究设计,其研究结果亦支持直接取栓非劣于桥接取栓[13]。而日本医科大学 SUZUKI 等[14]学者组织开展的急性缺血性卒中合并颈内动脉或大脑中动脉 M1 段闭塞对比血管内治疗联合组织纤

溶酶原激活剂静脉溶栓与单独血管内治疗的多中心非劣效随机试验(randomized study of endovascular therapy with versus without intravenous tissue plasminogen activator in acute stroke with ICA and M1 occlusion: a prospective multicenter randomized trial,SKIP),直接取栓组 90 d 功能独立比例仅高出桥接取栓组 2.1%,在有限的样本量内未能证实直接取栓的非劣性。

近端颅内大血管闭塞致急性缺血性卒中对比静脉溶栓桥接血管内治疗与直接血管内治疗的随机临床试验(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,MR CLEAN-NO Ⅳ)已经结束,并于 2021 年 3 月 19 日在"国际卒中大会 2021"上公布结果。令人遗憾的是,该试验结果未能证实直接取栓非劣于桥接取栓。MR CLEAN-NO Ⅳ在研究设计方面采用了优效性设计,即备择假设为直接取栓的疗效优于桥接取栓,这点不同于 DEVT、DIRECT-MT 及 SKIP。令人困惑的是,MR CLEAN-NOⅣ还设定了非劣效界值,将优效性设计与非劣效设计混在一起的研究方案实属罕见[15]。此外,还有急性前循环卒中对比阿替普酶静脉溶栓联用 Solitaire 支架取栓与直接 Solitaire 支架取栓的随机对照试验(Solitaire™ with the intention for thrombectomy plus intravenous t-PA versus direct Solitaire™ stent-retriever thrombectomy in acute anterior circulation stroke, SWIFT-DIRECT; 注册网站: https://www.clinicaltrials.gov/;注册号:NCT03192332)及对比直接血管内血栓取出术与标准溶栓桥接血管内血栓取出术的随机对照试验(a randomized controlled trial of DIRECT endovascular clot retrieval versus standard bridging thrombolysis with endovascular clot retrieval, DIRECT-SAFE;注册网站:https://www.clinicaltrials.gov/;注册号:NCT03494920),两项试验仍在进行中。

上述 6 项试验中,DEVT、SKIP 以及 SWIFT-DIRECT 3 项病例选择标准非常相似,均未纳入管径相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。然而,DIRECT-MT 与 MR CLEAN-NO Ⅳ两项试验的桥接取栓组 90 d 功能独立比例均稍高于直接取栓组,我们认为可能与该两项试验纳入大脑中动脉 M2 段闭塞患者有关。除 SKIP 之外,其余 5 项试验采用了中国和美国急性缺血性卒中早期管理指南推荐的阿替普酶标准剂量 0.9 mg/kg[10-11]。

3 直接取栓与桥接取栓的适用条件

初步汇总已结束的 4 项试验数据,结果显示,直接取栓组与桥接取栓组 90 d 功能独立比例分别为 46.0%(376/817)与 45.5%(371/816),组间差异仅 0.6%(95%可信区间:5.4%~4.3%)。从统计学角度而言,4 项试验的非劣效界值设定均不符合最小临床重要差异(minimum clinically important difference, MCID)要求[16],故直接取栓的非劣性未必成立。但是从临床实践角度来看,直接取栓或许可以作为治疗发病 4.5 h 急性大血管闭塞患者的新策略。表明急性缺血性卒中救治直接取栓取得重大进展!

值得注意的是,上述 6 项随机对照试验的参研单位均具备急诊行血管内治疗能力。然而,真实世界中部分患者在初级卒中中心接受静脉溶栓治疗后,转运至高级卒中中心继续接受血管内治疗,自静脉溶栓至血管内治疗启动时间约 90 min[17]。也就是说,在暂时无法获得血管内治疗的情况下,患者可提前 90 min 获得至少一种血管再通治疗方法。各级医疗机构临床医师应充分理解试验结论不在于否认静脉溶栓治疗,而是增加了一种治疗策略,应结合患者病情与就诊医院实际情况,选择有利于改善患者临床结局的治疗策略。首先,针对管径相对较小的血管闭塞患者,还应考虑先接受静脉溶栓治疗。其次,在不具备血管内治疗能力的医院,血管内治疗启动时间将不可避免地被延误,此时也应先给予静脉溶栓治疗,不观察或等待患者治疗反应,边溶栓边转运至具备血管内治疗的医院。再之,尽管患者初诊医院具备血管内治疗能力,但血管路径迂曲,预期取栓装置输送到位困难,导致无法快速实现血流再灌注时,也应先给予静脉溶栓治疗。而以下情形,可以考虑不给予静脉溶栓治疗,直接进行血管内取栓治疗。第一,患者首诊医院卒中绿色通道完善,卒中救治技术力量雄厚,具备快速实施血管内治疗能力。第二,闭塞血管管径较大,血栓负荷重,预期对静脉溶栓治疗不敏感。第三,闭塞病变性质考虑为大动脉粥样硬化型,且血管内治疗方式考虑选择球囊扩张和/或支架植入血管成形术,后续应接受抗栓治疗者。第四,大面积脑梗死、血脑屏障通透性较高、多发脑微出血以及严重脑白质病变等易导致患者出血转化的情形。

综上所述,不论是直接取栓还是桥接取栓,本身并无优劣之分,临床实践中应充分结合实际,强调个体化治疗,选择恰当的治疗策略。

4 问题及展望

不可否认,所有 6 项试验统计设计中对非劣效界

值的确定或样本量估算方法存在不足之处,导致试验结果的稳健性欠佳。因此,在病例水平合并数据再进行统计分析显得非常重要。在合作研究者美国 Emory 大学医学院 NOGUEIRA 教授的协调推动下,DEVT 与 SKIP 数据资料率先进行合并,为脑卒中血管内治疗联合静脉溶栓的随机试验(systemic thrombolysis randomization in endovascular stroke therapy,SHRINE)。数据结果应邀于 2021 年 3 月 18 日在"国际卒中大会 2021"上公布,正式研究成果也将于今年内发表。另外,DEVT、DIRECT-MT 及 SKIP 3 项试验的研究对象均为亚裔人群,故试验结果的可推广性欠佳。我们非常期待 SWIFT-DIRECT 与 DIRECT-SAFE 尽快完成并公布结果。6 项试验负责人也已经通过了 MR CLEAN-NO Ⅳ团队主要研究者 MAJOIE 教授关于合并数据的提议,同意研究命名为缺血性卒中优化再通治疗策略(improving reperfusion strategies in ischemic stroke,IRIS)研究。SHRINE 和 IRIS 研究都有助于克服非劣效界值设置不规范、样本量较少、入组标准不统一、研究人群不同以及入院至静脉溶栓开始时间较长带来的不利影响,将更加有力地证实直接取栓与桥接取栓的有效性和安全性。

替奈普酶是一种新型溶栓药物,血浆半衰期较阿替普酶显著延长,而且纤维蛋白特异性更高。多项随机对照试验表明替奈普酶静脉溶栓疗效优于阿替普酶。缺血性卒中血管内治疗前,对比替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓疗效试验(tenecteplase versus alteplase before endovascular thrombectomy,EXTEND IA-TNK)结果表明,替奈普酶静脉溶栓血流成功再灌注比例显著高于阿替普酶,而且 90 d 功能结局也较好[18]。然而,替奈普酶静脉溶栓联合血管内治疗是否优于单独血管内治疗尚不明确。本临床研究团队计划开展急性颅内大血管闭塞对比替奈普酶静脉溶栓联合血管内治疗与单独血管内治疗安全性及有效性的多中心双盲随机对照临床试验(endovascular treatment with versus without intravenous tenecteplase in stroke,BRIDGE-TNK;注册网站:https://www.clinicaltrials.gov/;注册号:NCT04733742),旨在探讨在血管内治疗的基础上替奈普酶静脉溶栓是否可以增加额外获益。BRIDGE-TNK 试验将与 NOGUEIRA 教授在巴西开展的 RESILIENT-DIRECT-TNK 试验同期实施,结束后进行数据资料合并分析。

对于发病 4.5 h 内急性大血管闭塞且符合静脉溶栓标准的卒中患者,现有试验结果表明直接取栓与桥接取栓的临床疗效和安全性差异无统计学意义,但未能证实直接取栓的非劣性。从统计学和临床实践角度而言,需要更多统计设计规范的随机对照试验及其在病例水平的数据合并分析结果以证实直接取栓的非劣性。

参考文献:

[1] 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. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401.

[2] BERKHEMER O A, FRANSEN P 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.

[3] JOVIN T G, CHAMORRO 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] BHATIA R, HILL M D, SHOBHA N, *et al*. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: Real-world experience and a call for action[J]. Stroke, 2010, 41(10): 2254-2258. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.

[7] CHANDRA R V, LESLIE-MAZWI T M, MEHTA B P, *et al*. Does the use of Ⅳ tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value?[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(5): 443-446. DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-012231.

[8] REN Y F, CHURILOV L, MITCHELL P, *et al*. Clot migration is associated with intravenous thrombolysis in the setting of acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2018, 49(12): 3060-3062. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022751.

[9] RAI A T, BOO S, BUSEMAN C, *et al*. Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel strokes can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes[J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10(1): 17-21. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012830.

[10] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 683-691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.005.

Branch of Neurology of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Branch of Neurology of Chinese Medical Association, Neuro-intervention Group of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the endovascular treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51 (9): 683-691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.005.

[11] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, *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. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.

[12] ZI W, QIU Z, LI F, *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.

[13] YANG P, ZHANG Y, 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.

[14] 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.

[15] 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/s13063-021-05063-5.

[16] LIN C J, SAVER J L. Noninferiority margins in trials of thrombectomy devices for acute ischemic stroke: is the bar being set too low?[J]. Stroke, 2019, 50(12): 3519-3526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026717.

[17] GERSCHENFELD G, MURESAN I P, BLANC R, *et al*. Two paradigms for endovascular thrombectomy after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(5): 549-556. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5823.

[18] CAMPBELL B C V, MITCHELL P J, CHURILOV L, *et al*. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2018, 378(17): 1573-1582. DOI: 10.1056/NEJMoa1716405.

(收稿:2021-04-22;修回:2021-05-16)

(编辑 吴培红)