doi:10.11659/jjssx.06E018111

·综 述·

急性院内缺血性卒中及再灌注治疗研究进展

文 珊[1],韩 磊[2],胡 俊[3] (1.重庆医科大学附属第三医院神经疾病中心,重庆 401120;2.陆军军医大学学第一附属医院医务处,重庆 400038;3.陆军军医大学第一附属医院神经内科,重庆 400038)

[摘 要] 院内卒中患者往往合并严重的基础疾病,导致其发生的原因包括心脏疾病、停用抗栓药物、外科手术、恶性肿瘤、低血压等,其发病机制最常见为栓塞。院内卒中患者由于起病突然,病情进展迅速,发病机制复杂,患者预后往往较差,且病死率较高,因此院内卒中的识别及早期治疗尤为重要。

[关键词] 院内卒中;发病机制;静脉溶栓;再灌注治疗;缺血性卒中

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-06-28

Characteristics of in-hospital acute ischemic stroke and research progress of reperfusion therapy

WEN Shan[1],HAN Lei[2],HU Jun[3] (1. Dpartment of Neurology,Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 401120,China;2. Medical Affairs Deparment,First Hospital Affiliated to Army Medical University,Chongqing 400038,China;3. Department of Neurology,First Hospital Affiliated to Army Medical University,Chongqing 400038,China)

Abstract: In-hospital stroke patients are often accompanied with many comorbidities, causes of stroke in these patients include heart disease, discontinuation of antithrombotic drugs, surgery, malignancy, hypotension, etc. The most common pathogenesis is embolism. Patients with in-hospital stroke usually experienced a fast onset, rapid progression, complicated pathogenesis, poor prognosis and high mortality. Therefore, the identification and early treatment of in-hospital stroke is particularly important.

Keywords: in-hospital stroke;pathogenesis;intravenous thrombolysis;reperfusion therapy;ischemic stroke

院内卒中是指非卒中原因住院患者在住院期间发生的急性脑血管事件,研究表明每年院内卒中的发病率占全部卒中的4.5% ~15%[1-2],其中缺血性卒中占了绝大部分。由于大部分院内卒中患者因近期的外科手术、抗凝治疗以及其他严重合并症,往往不能进行静脉溶栓治疗,缺乏及时、有效的治疗手段,导致了院内卒中患者的预后差,病死率高。自2015年以来,支架取栓被广泛推荐用于急性缺血性卒中患者的早期治疗,可显著改善患者的临床预后,减少卒中患者残疾和死亡的发生。本文主要对院内急性缺血性卒中的相关特点及再灌注治疗综述如下。

1 院内缺血性卒中的特点

因各种疾病住院的患者往往存在发生卒中的危险因素,非卒中原因住院的患者在住院期间发生的卒中即院内卒中。不同国家院内卒中的发生率不同,根据国外学者的报道,国外院内卒中患者占每年全部卒中的4.5% ~15%[1-2],而何炳接等[3]的研究表明国内院内卒中发生率仅为1.8%,远远低于国外报道,其可能原因有以下几点:①部分院内卒中患者症状被其他系统疾病症状掩盖,未引起临床医师重视,没有进行头颅影像学检查确诊;②出院时漏报,未将院内卒中列入出院诊断中。

1.1 院内缺血性卒中的相关发病机制

栓塞是院内缺血性卒中患者最常见的发病机制,与发生在医院外的卒中患者不同,院内卒中患者多表现为心源性栓塞型,合并心脏疾病的概率更高,如心肌梗死、充血性心力衰竭等,而高血压、吸烟、血脂异常等动脉粥样硬化的高危因素并不常见于院内卒中患者[4]。院内卒中往往与一些特殊操作和手术相关,心内科或心血管外科的住院患者较其他科室的患者更易发生卒中,心内科及心血管外科的住院患者发生缺血性卒中的风险是其他科室的10倍,其原因是这些患者更容易合并心脏疾病或进行了心血管介入手术(占比超过50%)。在心脏外科手术中,院内卒中最常发生于接受了升主动脉修复、冠状动脉旁路移植术或起搏器置入/移除的介入治疗的患者。众所周知,主动脉修复手术是住院患者发生卒中的高危因素,其中55%的患者发生在术后1 d,其余患者多发生在术后7 d内,可能与术后发生房颤有关[5]。目前的研究发现19%的患者在冠状动脉旁路移植术后会发生房颤[6]。

[基金项目] 国家自然科学基金(81873755);西南医院信息化(智慧医疗)重大新技术计划立项(SWH2016ZDCX4301)

[通信作者] 胡 俊,E-mail:hujuncq@163.com

脑低灌注是院内缺血性卒中发生的另一个重要因素。引起脑低灌注的可能原因包括治疗高血压时降压过快,心脏疾病(包括心律失常、心力衰竭等),严重的头颈部血管狭窄,外科手术,长期糖尿病,消化道出血,感染,严重腹泻,大量呕吐、出汗等。根据目前相关研究结果,急性低灌注性脑梗死的发病机制可能有以下几点[7-8]:①血流动力学障碍,血压快速下降超出脑血流自身调节能力,导致脑血流量突然减少,相应部位脑组织缺血、缺氧,从而诱发脑梗死;②脑组织血流灌注压力降低时,血流速度显著变慢,血流对栓子的冲刷能力下降,从而导致脑梗死发生;③侧支循环不良导致低灌注时脑梗死发生。

感染和贫血也是住院患者发生卒中的重要危险因素。目前的研究表明,白细胞数升高是卒中发生的独立危险因素,炎症导致血管粥样硬化进展并且诱发粥样斑块破裂后血栓形成,从而导致卒中的发生[9]。住院患者较普通人群更易发生感染,部分住院患者本身就是因为各种感染原因住院,并且院内感染也相当常见。这些感染患者可能存在潜在的脑动脉粥样硬化的风险,当患者全身感染或局部炎症反应加重时可能导致斑块破裂、血栓形成,从而发生脑卒中。贫血也是缺血性卒中的易感因素,贫血导致心输出量增加和脑动脉高切应力,这可能促进血小板黏附分子介导的血栓形成,从而导致卒中的发生[10]。

1.2 院内卒中患者的预后情况

院内卒中患者预后差,病死率更高,可能原因有:①院内卒中患者常常存在其他系统的严重合并症;②院内卒中患者多为心源性栓塞,而根据 TOAST 卒中分型,所有的卒中亚型中心源性栓塞引起的卒中患者神经功能缺失最严重、病死率最高;③院内卒中患者常常因近期手术史、抗凝治疗等原因,存在静脉溶栓治疗禁忌,缺乏及时有效的治疗方法。脑水肿和脑疝形成是目前脑梗死患者(包括院内卒中患者和院外卒中患者)最常见的死亡原因[11]。与院外卒中患者不同的是,败血症同样也是导致院内卒中患者死亡的常见病因。

2 院内缺血性卒中的再灌注治疗

2.1 溶栓治疗

目前国内外指南均推荐静脉重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓作为发病在 4.5 h 内的急性缺血性卒中患者的首选治疗方法[12]。国外静脉溶栓治疗院内卒中与院外卒中患者的疗效对比分析研究结果表明,两者 90 d 良好预后率一致,且病死率、颅内出血发生率和脑水肿等不良事件发生率没有显著性差异,证实了静脉溶栓治疗院内卒中患者的有效性及安全性[13-14]。

但临床实践告诉我们,静脉溶栓治疗存在一定的局限性。从整体情况来看,由于溶栓时间窗的限制,能在有效时间内到达医院且满足溶栓条件、进行静脉溶栓治疗的患者数量非常有限。根据我国国家卒中登记数据库显示,只有 21.5% 的急性缺血性卒中患者能在发病最初 3 h 到达医院就诊,而仅有 12.6% 的患者满足静脉溶栓治疗条件,最终只有约 1.6% 的患者进行了静脉溶栓治疗[15];其次,静脉溶栓治疗血管再通率较低(小于 50%),尤其颈内动脉和大脑中动脉远端血管闭塞的患者对静脉溶栓治疗反应差,大脑中动脉段溶栓后血管再通率为 30%,颈内动脉末端仅为 6%[16-17]。

对于院内卒中患者来说,静脉溶栓的局限性更为明显,可能原因如下:①院内卒中患者常常合并严重的心脏疾病,包括房颤、严重的心脏瓣膜病、安置心脏起搏器等,这些患者多为心源性栓塞导致卒中,往往比院外发生的卒中患者病情更为严重,静脉溶栓效果差,或因正在进行抗凝治疗而不能静脉溶栓;②部分院内卒中患者因近期外科手术史不能行静脉溶栓治疗;③院内卒中最常见为心源性栓塞型,对于心源性栓塞导致颅内大血管急性狭窄或闭塞的卒中患者,静脉溶栓血管再通率低,患者预后差;④静脉溶栓治疗受到血栓长度的限制,当血栓长度超过 8 mm 时静脉溶栓血管再通率低,疗效差。目前尚缺乏动脉溶栓治疗院内卒中患者的相关研究。

2.2 支架取栓治疗

2015 年在《新英格兰医学杂志》上发表的 5 项关于急性缺血性卒中血管内再通治疗的多中心临床随机对照研究结果表明,支架取栓治疗大血管病变引起的急性缺血性卒中患者,较静脉溶栓治疗具有更高的血管再通率和 90 d 良好预后率,而不增加患者症状性颅内出血和死亡等不良事件的发生率[18-22]。随着这几个研究结果的公布,国内外卒中指南相继把 Solitaire 支架取栓治疗颅内大血管闭塞导致的卒中患者的临床证据提高到 1 级推荐,A 级证据。

与静脉溶栓相比,支架取栓明显延长治疗时间窗。根据 2015 年中国卒中治疗指南,支架取栓治疗时间窗为前循环闭塞患者在发病后 8 h 内,后循环可延长至 24 h[23]。根据最新的 DAWN 研究和 DIFFUSE 3 研究结果,2018 年 AHA/ASA 指南更新已经将取栓时间窗延长至 24 h。该指南推荐,对于发病时间在 6 ~ 24 h 内的前循环闭塞的卒中患者,经 CT 灌注成像、MRI 灌注成像或加权弥散成像检查,满足上述研究中证实的、可以带来获益条件的患者可以进行机械取栓治疗[24-25];其次,支

架取栓治疗不受患者卒中亚型、发病原因和血栓长度等的影响,支架取栓对于大血管闭塞、静脉溶栓治疗失败、超过静脉溶栓时间窗以及不适宜静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者同样有效;特别是 Solitaire 支架取栓治疗颅内大血管急性闭塞时术中不需要全身肝素化抗凝,对于那些近期有手术史或术前行抗凝治疗的院内卒中患者不再是早期治疗的禁忌证,可以说 Solitaire 支架取栓成为目前这部分患者唯一有效的治疗方法。目前国外关于院内卒中患者的治疗现状见表 1[26-29]。

表 1 部分国外卒中治疗相关研究

发表研究	病例数(例)		治疗方法	基础 NIHSS 评分(分)		90 d mRS(0~2 分)[例(%)]		出血(%)		死亡(%)	
	IHS	OHS		IHS	OHS	IHS	OHS	IHS	OHS	IHS	OHS
Jaime,et al. 2007	30	337	IVT	14(8~17.5)	14(9~18)	15(55.6)	159(55.0)	0	4.2	7.1	15.1
Joonsang Yoo,et al. 2014	104	582	IVT/IAT/IVT+IAT	14(8.5~19)	15(10~20)	42(46.2)	257(50.0)	5.8	7.4	16.3	8.4
François,et al. 2017	64	1 145	IVT/MT±IVT	12(6~18.75)	11(6~17)	26(40.6)	654(57.4)	7.9	7.2	23.4	15.1
G. Tsivgoulis,et al. 2017	196	5 124	IVT	9(6~15)	10(7~16)	119(60.7)	3074(60.0)	1.6	1.9	14.3	15.1

IHS:院内卒中(in-hospital stroke); OHS:院外卒中(out-hospital stroke);IVT:静脉溶栓(intravenous thrombolysis);IVT:动脉溶栓(intra-arterial thrombolysis);MT:机械取栓(mechanical thrombectomy);NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表(The National Institutes of Health Stroke Scale)

曹洁等[30]的研究表明,Solitaire 支架取栓是颅内大血管闭塞导致的院内卒中的患者有效的治疗方法,90 d 良好预后率为 50%。我们前期的研究也证实了支架取栓治疗院内卒中患者较单纯内科标准治疗疗效更好。目前支架取栓也存在一定程度上的缺陷:①费用高,很多家庭无法支付治疗费用;②取栓操作难度大,能实施取栓手术的医院都集中在中心城市,很多边远地区患者无法在短时间内到达医院;③取栓本身可能导致血栓破碎、移位,导致二次栓塞。尽管目前取栓治疗可能存在上述局限性,但这无疑为临床上院内卒中患者的治疗提供了一种新的、行之有效的方法。支架取栓治疗可以使更多的院内卒中患者获得及时、有效的治疗,从而使更多的患者获得良好的临床预后。

3 结语

院内卒中患者的预后与患者的发病机制、识别过程、治疗时机和方法密切相关,临床上应加强卒中知识的宣讲,促进群众对卒中的重视,同时提高临床医师对卒中的识别能力,神经专科医师对卒中患者做出及时有效的治疗,从而提高院内卒中的疗效,改善患者的预后。鉴于目前尚缺乏关于支架取栓治疗院内卒中患者的大样本流行病学资料,临床上需进行多中心、前瞻性、随机对照研究进一步证实,以更好地指导临床。

[参考文献]

[1] Kimura K,Minematsu K,Yamaguchi T. Characteristics of in-hospital onset ischemic stroke[J]. Eur Neurol,2006,55(3):155-159. doi:10.1159/000093574.

[2] Cumbler E,Murphy P,Jones WJ,et al. Quality of care for in-hospital stroke:analysis of a statewide registry[J]. Stroke,2011,42(1):207-210. doi:10.1161/STROKEAHA.110.590265.

[3] 何炳接,陈丹霞,陈云玉,等. 缺血性院内卒中患者的溶栓疗效分析[J]. 中国神经精神疾病杂志,2017,43(1):4-7.

[4] Farooq MU,Reeves MJ,Gargano J,et al. In-hospital stroke in a statewide stroke registry[J]. Cerebrovasc Dis,2008,25(1-2):12-20. doi:10.1159/000111494.

[5] Park HJ,Cho HJ,Kim YD,et al. Comparison of the characteristics for in-hospital and out-of-hospital ischaemic strokes[J]. Eur J Neurol,2009,16(5):582-588.

[6] Tsygan NV,Andreev RV,Peleshok AS,et al. Perioperative stroke in heart valve surgery:pathogenesis,clinical findings,diagnosis,prevention,treatment[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova,2018,118(4):52-60. doi:10.17116/jnevro20181184152-60.

[7] 王 雁. 急性低灌注脑梗死 20 例临床分析[J]. 中外医疗,2012,31(2):53-54. doi: 10.3969/j.issn.1674-0742.2012.02.034..

[8] 方瑞乐,王拥军. 脑分水岭梗死的临床特点及其发病机制研究[J]. 中国卒中杂志,2006,1(4):246-251. doi: 10.3969/j.issn.1673-5765.2006.04.003.

[9] Grau A J,Buggle F,Heindl S,et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia[J]. Stroke,1995,26(3):373-379. doi:10.1182/blood-2005-02-0618.

[10] Reininger AJ,Heijnen HF,Schumann H,et al. Mechanism of platelet adhesion to von willebrand factor and microparticle formation under high shear stress[J]. Blood,2006,107(9):3537-3545. doi:10.1182/blood-2005-02-0618.

[11] Hankey GJ,Jamrozik K,Broadhurst RJ,et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study[J]. Stroke,2000,31(9):2080-2086.

[12] 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. doi:10.1016/S0140-6736(14)60584-5.

[13] Caparros F,Ferrigno M,Decourcelle A,et al. In-hospital ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy[J]. J Neurol,2017,264(8):1804-1810. doi:10.1007/s00415-017-8570-4.

doi:10.11659/jjssx.04E018186

·综 述·

不可逆电穿孔在肿瘤消融中的应用进展

袁 晶,杨 丽,黄学全 (陆军军医大学第一附属医院放射科,重庆 400038)

[摘 要] 肿瘤是威胁人类健康的主要杀手之一,临床上除了手术、放疗、化疗三大常规治疗之外,肿瘤微创消融技术越来越受到临床青睐,它以缩短住院时间、对患者身体损伤小等优点成为肿瘤治疗的新手段之一,尤其以微波、射频、冷冻消融为主的温度消融已逐渐在临床上广泛应用,但由于其对组织无选择性,导致肿瘤靠近大血管、胆管、尿道、神经等重要组织时成为消融禁区,随着临床研究发展,开始应用新的非热消融肿瘤技术——不可逆电穿孔(IRE)。本文在简要阐述不可逆电穿孔的发展历程后,主要从不可逆电穿孔原理装置、动物实验、临床应用以及与其他温度消融疗效的比较,得出不可逆电穿孔在临床消融肿瘤中的不可或缺性,最后分析不可逆电穿孔在临床应用过程中存在的问题,提出解决方案以及未来的发展方向。

[关键词] 微创;不可逆电穿孔;纳米刀;肿瘤消融;微波消融;射频消融;冷冻消融

[中图分类号] 320.6750 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-04-13

[基金项目] 重庆市社会民生科技创新专项(cstc2015shmszx120033)

[通信作者] 黄学全,E-mail:hxuequan@163.com

[14] Masjuan J,Simal P,Fuentes B,et al. In-hospital stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. Stroke,2008,39(9):2614-2616. doi:10.1161/STROKEAHA.107.512848.

[15] Wang Y,Liao X,Zhao X,et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China:analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR)[J]. Stroke,2011,42(6):1658-1664. doi:10.1161/STROKEAHA.110.604249.

[16] Hacke W. Interventional thrombectomy for major stroke--a step in the right direction[J]. N Engl J Med,2015,372(1):76-77. doi: 10.1056/NEJMe1413346.

[17] Alexandrov AV. Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke[J]. J Intern Med,2010,267(2):209-219. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02206.x.

[18] Goyal M,Demchuk AM,Menon BK,et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. N Engl J Med,2015,372(11):1019-1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905.

[19] Campbell BC,Mitchell PJ,Kleinig TJ,et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. N Engl J Med,2015,372(11):1009-1018. doi:10.1056/NEJMoa1414792.

[20] Berkhemer OA,Fransen PS,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.

[21] Jovin TG,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.

[22] Saver JL,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.

[23] 高 峰,徐安定. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2015[J]. 中国卒中杂志,2015,10(7):590-606. doi: 10.3969/j.issn.1673-5765.2015.07.011.

[24] Nogueira RG,Jadhav AP,Haussen DC,et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. N Engl J Med,2018,378(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1706442.

[25] Furie KL,Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke,2018,49(3):509-510. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020176.

[26] Yoo J,Song D,Lee K,et al. Comparison of outcomes after reperfusion therapy between in-hospital and out-of-hospital stroke patients[J]. Cerebrovascular Diseases,2015,40(1-2):28-34. doi:10.1159/000381787.

[27] Tsivgoulis G,Katsanos AH,Kadlecova P,et al. Intravenous thrombolysis for patients with in-hospital stroke onset:propensity-matched analysis from the safe implementation of treatments in stroke-east registry[J]. Eur J Neurol,2017,24(12):1493-1498. doi:10.1111/ene.13450.

[28] Caparros F,Ferrigno M,Decourcelle A,et al. In-hospital ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy[J]. J Neurol,2017,264(8):1804-1810. doi:10.1007/s00415-017-8570-4.

[29] Masjuan J,Simal P,Fuentes B,et al. In-hospital stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. Stroke,2008,39(9):2614-2616. doi:10.1161/STROKEAHA.107.512848.

[30] 曹 洁,彭 亚,宣井岗,等. Solitaire支架血管内治疗院内急性缺血性卒中[J]. 临床神经外科杂志,2015,12(6):442-444. doi:10.3969/j.issn.1672-7770.2015.06.011.

(编辑:刘 艺)