

• 标准与指南 •

2018 美国急性缺血性卒中早期管理指南解读

王岗 方邦江 于学忠 李志军

710004 陕西西安, 西安交通大学第二附属医院急诊科(王岗); 200032 上海中医药大学附属龙华医院急诊科(方邦江); 100730 北京协和医院急诊科(于学忠); 300192 天津市第一中心医院(李志军)

通讯作者: 方邦江, Email: fangbj@163.com; 于学忠, Email: yxz@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.001

【摘要】 2018 年, 美国心脏学会(AHA)和美国卒中学会(ASA)根据急性缺血性脑卒中(AIS)的最新研究成果, 继 2013 指南之后又联合制定了“2018 急性缺血性脑卒中早期管理指南”。2018 指南包括院前管理、院内处理等推荐, 在 2013 指南的基础上进行了修订并新增了数条推荐, 主要变化内容为急性期影像学检查、静脉溶栓治疗和机械取栓治疗等方面。本文通过对 2018 指南全面解读, 希望为相关医疗工作人员提供参考以改善 AIS 患者的诊疗及预后。

【关键词】 脑卒中; 缺血性; 急性; 早期管理; 静脉溶栓; 机械取栓; 指南

基金项目: 上海市重要薄弱学科急诊与危重病学科建设(沪卫计科教[2016]41 号)

Interpretation of 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke Wang Gang, Fang Bangjiang, Yu Xuezhong, Li Zhijun

Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi China (Wang G); Department of Emergency Medicine, the Affiliated Longhua Hospital of Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200032, China (Fang BJ); Department of Emergency Medicine, the Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China (Yu XZ); Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China (Li ZJ)

Corresponding author: Fang Bangjiang, Email: fangbj@163.com; Yu Xuezhong, Email: yxz@medmail.com.cn

【Abstract】 In 2018, the American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) has developed the latest 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke (AIS), based on the latest evidences. The 2018 guidelines including recommendations on pre-hospital and in-hospital management treatment, has revised and add new recommendations from 2013 guideline. The major changes in 2018 guideline involve applications of brain imaging in early stage, intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy, et al. This review interprets the 2018 guidelines for clinicians to improve the clinical diagnosis, treatment and outcome of patients with AIS.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Early management; Intravenous thrombolysis; Mechanical thrombectomy; Guideline

Fund program: Supporting Project for Major Developing Disciplines in Shanghai for the Emergency and Critical Care Medicine (2016-41)

2018 年 1 月 21 日, 国际卒中会议在美国洛杉矶召开, 此次会议发布了“2018 急性缺血性脑卒中(AIS)早期管理指南”(以下简称 2018 指南), 并于 2018 年 3 月在 *Stroke* 杂志上正式发表^[1]。在 2013 指南的基础上, 2018 指南根据 5 年来该领域最新的研究成果及证据进行了重大修订。2018 指南共包括六大版块, 即: 卒中院前管理和诊治体系、急诊评估、一般支持治疗和急诊处理、院内管理、急性并发症的处理、院内二级预防和评估。与 2013 指南比较, 2018 指南根据最新临床研究结果修订了众多内容, 且每一版块几乎都有变化。此次修订涉及许多新的修改及新增, 对院前急救、急诊科、神经内科、重症医学科医疗及管理人员具有重要的指导及参考价值。

2018 指南采取了 2015 美国心脏病学会/美国

心脏学会(ACC/AHA)推荐级别和证据水平。其中, 推荐级别 I、II a、II b、III No Benefit、III Harm 依次为强烈推荐、中等推荐、弱推荐、中等不推荐、强烈不推荐; 证据等级 A、B-R、B-NR、C-LD、C-EO 依次为高质量、中等质量(随机对照试验, RCT)、中等质量(非 RCT)、数据有限、专家共识。现将 2018 指南的主要修订解读如下。

1 卒中院前管理和诊治体系

为使缺血性卒中患者能快速获得急诊处理, 2018 指南推荐管理部门及医学专家等根据不同种群、年龄、性别等制定并实施相应的教育项目, 发展区域卒中急救体系, 建立医院卒中团队, 以正确分流患者并缩短脑卒中患者接受治疗的时间, 改善治疗效果。新的证据肯定了远程医疗系统在脑卒中诊治过程中的重要性, 指出远程影像学评估能为卒

中患者是否进行静脉溶栓治疗提供有效决策支持(Ⅱa/B-R),这与在卒中中心进行静脉溶栓可能同样安全有效(Ⅱb/B-NR),且可合理分流符合急诊机械取栓的患者(Ⅱb/B-NR)。对于没有卒中中心或卒中团队的地区,社区医生通过电话咨询后进行静脉溶栓相关治疗也是安全可行的(Ⅱb/C-LD)。由于我国与美国医疗体制不同,国内还没有规范的院前分流转运及远程会诊体系,2018 指南有助于为我国建立高效转运及远程网络系统提供参考信息。

2013 指南推荐建立入院至溶栓开始时间(DTN)目标,根据超过 50% 的患者能在 60 min 内进行静脉溶栓治疗制定首要 DTN 时间。Xian 等^[2]对 888 家医院的 16901 例卒中发病后 4.5 h 内接受阿替普酶治疗的患者进行了回顾性观察研究,结果显示:DTN 时间中位数为 56 min;59.3% 的患者能在 60 min 内接受静脉注射组织型纤溶酶原激活剂(tRA),30.4% 能在 45 min 内接受 tRA 治疗;另外,多元回归模型分析显示,16 种可能缩短 DTN 时间的措施平均每实施 1 种,DTN 时间就能缩短 1.3 min。因此,2018 指南提出将 45 min 制定为次要 DTN 时间目标(Ⅱb/C-EO),从而进一步提高诊疗效率。

Fonarow 等^[3]对 71 169 例发病后入院接受 tRA 治疗的 AIS 患者进行了回顾性观察研究,结果表明,卒中数据库作为质量改进的一部分,可以改善 AIS 发病后接受 tRA 治疗的时效性,降低出院后的病死率和颅内出血率,增加出院患者的比例。2018 指南首次提出建立卒中数据库,从而改进当前一贯遵守的治疗指南,不断提高诊疗质量,改善卒中患者预后(I/B-NR)。

2 急诊评估

2.1 所有疑似脑卒中的患者在到达医院后应进行脑部影像学检查,大多数情况下,CT 平扫足够为急诊医生提供必要的信息支持。

2.2 机械取栓和静脉溶栓治疗的疗效具有时间依赖性,头颅影像学检查可以初步评估患者是否可进行上述两种治疗。因此,2018 指南推荐建立急诊转运体系,使至少 50% 可能需阿替普酶静脉溶栓治疗或机械取栓的患者在急诊室接诊 20 min 内接受头颅影像学检查(I/B-NR)。

2.3 目前还没有足够的证据表明 CT 低密度程度和范围影响静脉阿替普酶治疗的效果;对于符合其他标准的患者,CT 低密度程度和范围或早期缺血改变不能作为静脉溶栓治疗的排除标准。多项临床

试验结果表明,AIS 伴 CT 大脑中动脉供血区高密度影与静脉阿替普酶治疗效果没有相关性。所以,2018 指南提出不能因 CT 大脑中动脉供血区高密度影而延误符合其他指征的患者进行静脉溶栓治疗(Ⅲ No Benefit/B-R)。

2.4 2018 指南不推荐静脉阿替普酶治疗前进行常规核磁共振成像(MRI)检查以排除颅内微出血(Ⅲ No Benefit/B-NR)。多项关于多模态预处理成像(包括断层半影血管成像、扩散灌注不匹配、血管造影等)的临床试验,未能证明具有各种预处理成像病变标志患者较对照组在接受静脉溶栓后有更好的临床效果^[4-7]。因此,2018 指南提出不能因多模态 CT 和 MRI 检查而延误静脉阿替普酶治疗(Ⅲ No Benefit/B-NR)。

2.5 一些观察性研究结果表明,断层血管成像(CTA)造成的造影剂诱导继发性肾病的风险相当低,尤其是在无肾脏损伤史的情况下,所以,等待肌酐检查结果会耽误机械取栓的实施。因此,2018 指南提出对于疑似颅内大血管闭塞的患者,若无肾功能不全病史,且达到血管内治疗标准,在检测肌酐前可以进行 CTA 检查(Ⅱa/B-NR)。

2.6 2018 指南提出,对于可能需要机械取栓的患者,根据颈动脉、椎动脉、颅内血管影像学检查判断血管情况,如夹层、狭窄、阻塞等,可协助患者筛查和规划血管内治疗方案(Ⅱa/B-R)。

2.7 2018 指南指出,除 CT、CTA、MRI 或磁共振血管成像(MRA)外,对于发病 6 h 内拟进行机械取栓的患者,不推荐灌注成像等影像学检查(Ⅱa/B-R)。

2.8 DAWN 研究根据 CT 灌注成像(CTP)或弥散加权核磁共振成像(DW-MRI)检查结果筛选伴前循环大血管阻塞(LVO)的脑卒中患者并进行机械取栓(试验组 107 例,对照组 99 例),结果表明,在发病 6~24 h 内接受机械取栓的患者获益优于对照组^[8]。DEFUSE 3 研究根据灌注-梗死核心失配和最大梗死核心面积影像学结果筛选伴前循环 LVO 的脑卒中患者并进行机械取栓(试验组 92 例,对照组 90 例),结果显示,在发病后 6~16 h 接受机械取栓的患者 90 d 结局获益优于对照组^[9]。因此,2018 指南新增推荐根据 CTP、DW-MRI、MRI 筛选有前循环 LVO 且在发病后 6~24 h 出现 AIS 的患者进行机械取栓治疗,但应严格符合经 RCT 证实有益的影像学和其他条件均符合筛选标准的患者才可采取机械取栓治疗(I/A)。除此之外,也可将侧支

循环状况纳入卒中机械取栓筛选条件。

3 一般支持治疗和急诊处理

3.1 一般支持治疗:2018 指南未对呼吸支持、氧疗、血糖控制等进行特殊修订。除非 AIS 患者源自气体栓塞,否则不推荐常规使用高压氧治疗。低血压及低血容量应被纠正,以维持全身血液灌注水平,保护器官功能(I/C-EO)。对于未接受静脉溶栓治疗且拟进行动脉内治疗的患者,手术前血压应 $\leq 185/110$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。低体温疗法的获益仍不明确,目前仅推荐在临床试验中进行,若患者温度超过 38℃则应进行药物退热治疗。

3.2 静脉阿替普酶治疗

3.2.1 阿替普酶的治疗剂量及适应证:2013 指南和 2018 指南都肯定了阿替普酶静脉溶栓治疗对 AIS 的重要性,而且治疗效果具有时间依赖性,应尽早开始。由于低血糖和高血糖的患者都有可能出现类似脑卒中的症状,所以在治疗前需测定血糖,并且阿替普酶对非血管性疾病没有使用指征。除此之外,从发病到接受阿替普酶治疗的时间对患者预后也较为关键,故不能因患者症状有所改善而延误静脉阿替普酶治疗。

2018 指南细化及修改了静脉阿替普酶溶栓治疗的原则,指出需根据标准来决定静脉阿替普酶治疗的实施。根据大量 RCT 证据,2018 指南推荐在发病 3.0 h 内进行静脉溶栓治疗,治疗剂量为 0.9 mg/kg,最大剂量为 90 mg,1 min 内静脉推注 10%,剩余 90% 维持静脉滴注 >60 min(I/A)。2013 指南也提出,对于发病 3.0~4.5 h 内的患者可按上述方法治疗,但应增加排除标准,即年龄 >80 岁、口服抗凝剂且不考虑国际标准化比值(INR)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分基线 >25 分、影像学显示大脑中动脉供血区损伤超过 1/3、或有卒中史和糖尿病史。但根据 AHA/美国卒中学会(ASA)总结的数据分析得出上述排除标准,在临床实践中可能不合理^[10],故 2018 指南在此条推荐中剔除了上述排除标准(I/B-R)。在权重风险与获益的情况下,2018 指南推荐对于符合其他标准的轻度脑卒中,在发病 3.0~4.5 h 内行静脉阿替普酶治疗可能合理(II b/B-NR)。2018 指南推荐,MRI 显示既往少数(1~10 个)轻微脑出血病灶(CMB),静脉阿替普酶治疗有效(II a/B-NR);若超过 10 个 CMB 则疗效还不能确定,可能会增加症状性脑出血(sICH)的风险,但若存在潜在获

益,静脉阿替普酶治疗可能有效(II b/B-NR)。研究表明,CMB 会增加静脉阿替普酶治疗后脑出血的风险,而且使预后变差,但 CMB 的存在是否会完全威胁到溶栓的疗效目前还不明确,而且 CMB 的定位及数量是否与预后有关也尚未可知^[4-5,11]。

2018 指南推荐伴镰状红细胞病(SCD)的 AIS 成人患者可使用静脉阿替普酶治疗(II b/B-NR)。Adams 等^[12]进行的病例对照研究涉及 832 例伴 SCD 和 3328 例非 SCD 的 AIS 患者,结果表明,静脉阿替普酶对伴 SCD 的 AIS 治疗安全有效。2013 指南只提出,在治疗已苏醒 AIS 患者的 III 期临床试验中,阿昔单抗克隆抗体(单抗)会增加脑出血风险,危害大于获益,而在 AIS 后 6 h 内使用阿昔单抗的作用也不明确,且未在推荐中明确指出阿昔单抗能否与阿替普酶联合使用。在 2013 指南基础上,2018 指南修改后指出阿替普酶治疗期间不能联合应用阿昔单抗(III Harm/B-R),也不可用于在 24 h 内接受过治疗剂量低分子肝素治疗的患者。

3.2.2 阿替普酶治疗注意事项:溶栓治疗过程中,临床医生需对并发症等做好相关急救准备措施,包括出血、因部分气道阻塞所致的血管源性水肿。2018 指南指出,静脉阿替普酶治疗后 24 h 内血压应维持在 $<180/105$ mmHg,而且在此期间进行抗栓治疗的风险还不明确(无论血管内或血管外治疗),应用前则应权衡风险及获益(II b/B-NR)。

3.2.3 其他静脉溶栓治疗:除阿替普酶和替奈普酶外,不推荐使用其他降纤药物和溶栓药物,因其疗效均未得到证实,因此,除临床试验外不可使用。已有研究表明,对于伴 CT 缺血半影带、或颅内大动脉阻塞、或严重狭窄的 AIS,在发病 6 h 内使用链激酶或者在 3~9 h 内使用去氨普酶,并不能使患者病情得到改善^[13-16]。替奈普酶 0.4 mg/kg 单次静脉团注疗效是否优于或差于阿替普酶还未明确,但对于有轻度神经系统功能障碍且不伴有颅内 LVO 的患者,2018 指南推荐替奈普酶可代替阿替普酶(II b/B-R)。3 个临床 II 期试验和 1 个 III 期试验结果表明,替奈普酶在治疗 AIS 时是安全的,但与阿替普酶的疗效差异还不确定^[7,17-19]。Nacu 等^[20]的 RCT 研究涉及 93 例接受超声溶栓并在 AIS 发病 4.5 h 内接受静脉阿替普酶治疗的患者,以及 90 例对照者,结果表明,超声溶栓作为静脉阿替普酶的辅助治疗无临床获益。故 2018 指南不推荐超声溶栓作为静脉溶栓的辅助治疗(III/B-R)。

3.3 血管内介入治疗:2018 指南指出对拟行机械取栓的患者,不能因观察静脉阿替普酶治疗的反应而延误机械取栓(Ⅲ No Benefit/B-R)。与静脉阿替普酶治疗相比,缩短发病至接受血管内治疗的时间与获得良好临床结局也高度相关。MR CLEAN、EXTEND-IA、ESCAPE、REVASCAT、SWIFT PRIME 等大型 RCT 研究均表明,血管内介入治疗效果优于常规内科治疗,且对于上述 5 项研究分析得出,AIS 后 90 d 的致残结局与从症状开始到动脉穿刺的时间直接相关,任何延迟机械取栓的原因,包括静脉注射阿替普酶后观察临床反应,都应该避免^[21-25]。机械取栓治疗目标为血管造影示脑梗死区改良脑梗死溶栓分级(mTICI)2b/3 级再灌注,以最大可能获得良好临床结局。

2018 指南细化了可回收支架机械取栓需满足的条件,即:卒中前改良 Rankin 量表(mRS)评分 0~1 分;因颈内动脉或大脑中动脉 M1 段闭塞所致 AIS;年龄 ≥ 18 岁;NIHSS 评分 ≥ 6 分;Alberta 卒中项目早期 CT 评分(ASPECTS) ≥ 6 分;发病 6 h 内可接受治疗(股动脉穿刺)。

2018 指南新推荐因前循环 LVO 所致的 AIS 患者,若符合 DAWN 或 DEFUSE 3 标准,在发病后 6~16 h 内行机械取栓(I/A);若只符合 DAWN 标准,也可在发病后 6~24 h 内行机械取栓(Ⅱ a/B-R)。

可回收支架装置为机械取栓的首选,但在某些情况下,可使用其他一线治疗装置。采取的补救措施,包括动脉内溶栓治疗,若达到血管造影 mTICI 2b/3 级则可能有较好的临床疗效。在机械取栓的同时可采用血管内治疗颅内和颅外串联性病变。在血管内治疗过程中,可基于患者自身风险因素、手术过程和其他临床特征的综合个体评估选择适当的麻醉方法,但疗效仍需大量临床试验数据支持。2018 指南新增推荐:机械取栓中及术后 24 h 应维持患者血压 $\leq 180/105$ mmHg(Ⅱ b/B-NR);若术后成功再灌注,则血压应维持在 $< 180/105$ mmHg(Ⅱ b/B-NR)。

根据之前的临床试验数据关于动脉内溶栓治疗包括降纤药物使用的推荐不再适用于当前治疗,而且目前临床已不再使用降纤药物;动脉阿替普酶治疗的剂量尚未明确,而且也未获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,所以可回收支架机械取栓较动脉内溶栓治疗仍为一线治疗措施。对于严格卒中筛选阳性的患者,若存在静脉阿替普酶治疗禁忌

证,可在发病 6 h 内进行动脉内溶栓治疗,但疗效仍不明确(Ⅱ b/C-EO)。

3.4 抗血小板治疗:在 AIS 发病后 24~48 h 内,推荐口服阿司匹林;对于已进行静脉阿替普酶治疗的患者在 24 h 后口服阿司匹林;若存在并发症,权衡风险及获益后可在 24 h 内使用。2013 指南推荐阿司匹林首次剂量 325 mg,但在先前所开展关于阿司匹林治疗 AIS 的试验剂量均为 160~300 mg,所以 2018 指南剔除了阿司匹林剂量的使用推荐^[26-28]。而且,2018 指南指出对于符合静脉阿替普酶或机械取栓标准的急性卒中患者,不推荐阿司匹林作为替代治疗。

除阿司匹林外,其他 Ⅱ b/Ⅲ a 类糖蛋白受体拮抗剂(包括阿昔单抗)在治疗 AIS 时会增加脑出血的风险,不推荐使用,而且需进一步临床研究来检测该类药物的有效性和安全性^[29-30]。SOCRATES 试验是一项关于替格瑞洛与阿司匹林比较的大型随机双盲安慰剂对照临床试验,结果显示,替格瑞洛的疗效并不优于阿司匹林,且替格瑞洛组与阿司匹林组安全性比较无差异^[31],所以 2018 指南新增推荐替格瑞洛不可代替阿司匹林治疗早期轻度脑卒中(Ⅲ No Benefit/B-R),若患者存在阿司匹林禁忌证,可用替格瑞洛代替阿司匹林治疗。根据中国实施的一项大型 RCT 试验,氯吡格雷与阿司匹林联合应用 90 d 轻微脑卒中复发风险比单用氯吡格雷患者下降了 32%,随访 1 年后仍发现 90 d 结局为联合用药的主要获益^[32-33]。因而,2018 指南最新推荐对于轻度脑卒中患者,24 h 内开始进行 21 d 双重抗血小板治疗(阿司匹林和氯吡格雷),此疗法可预防 90 d 卒中复发(Ⅱ a/B-R)。

3.5 抗凝治疗:对非闭塞性颅外血管内血栓 AIS 行短期抗凝治疗,其最佳剂量、疗效及安全性尚未明确(Ⅱ b/C-LD),仅有少量的观察性研究表明,肝素或低分子肝素短期静脉给药具有安全性,但还需进一步大量研究去探索该措施的有效性和安全性。阿加曲班、达比加群或其他凝血酶抑制剂对 AIS 治疗的有效性还不确定。Xa 因子抑制剂治疗 AIS 的安全性和有效性也需进一步临床试验(Ⅱ b/C-LD)。

4 院内管理

4.1 血压:伴有合并症的 AIS 患者有时需紧急降低血压,但是对于脑卒中患者过度降压有时会进一步加重病情,所以对 AIS 血压的管理应个体化,视临床情况而定^[34]。2018 指南新增推荐:对于伴有

合并症〔如伴发急性冠状动脉事件、急性心力衰竭(心衰)、主动脉夹层、溶栓后症状性颅内出血、或先兆子痫/子痫〕的 AIS 住院患者,应早期降压治疗;较初始血压降低 15% 可能是安全的(I/C-EO)。对于未进行静脉阿替普酶溶栓治疗以及血管内治疗、无需紧急降压治疗的伴合并症患者,若血压 < 220/120 mmHg,在 AIS 发病后 42~72 h 内实施或重新实施降压治疗,对预防死亡或功能障碍是无效的(III No Benefit/A);若血压 $\geq$ 220/120 mmHg,在 AIS 发病后 42~72 h 内实施或重新实施降压治疗的效果不明确,但可在 AIS 发病后第 1 个 24 h 较初始血压降低 15%(II b/C-EO)。

研究表明,开始或重新开始降压有益于脑卒中患者血压的长期控制,但对预后并没有作用^[35-36]。所以 2018 指南最新指出,对于血压 > 140/90 mmHg 且神经系统功能稳定的患者,除非有禁忌证,在住院期间开始或重新开始降压治疗安全合理,且可改善长期的血压控制(II a/B-R)。

4.2 吞咽困难筛查: 吞咽困难是急性脑卒中的常见并发症,是吸入性肺炎的危险因素,而且与高病死率和较差的预后结局有关。2018 指南指出:患者饮食、饮水或口腔护理前进行吞咽困难筛查有助于识别高危误吸患者(II a/C-LD);而且,可由语言病理学家或其他经过培训的医疗服务提供者完成吞咽困难筛查。对疑似误吸的患者借助仪器评估误吸情况可协助寻找导致吞咽困难的生理学病因,从而指导治疗计划的制定。但如何选择评估吞咽功能的感官检查仪器还没有明确规定,需基于仪器的易用性及其他等因素进行选择(如光纤内镜、吞咽造影)。

4.3 营养: FOOD RCT 数据结果显示:对于吞咽困难的脑卒中患者,补充饮食可使死亡风险绝对值降低 0.7%;而且早期(7 d 内)导管喂食可使死亡风险绝对值降低 5.8%,不良结局比例下降 1.2%;经皮内镜胃造瘘导管营养较鼻饲导管营养可使病死率绝对值增加 1%,不良结局比例增加 7.8%^[37]。因此,2018 指南新增推荐:急性脑卒中患者应在收住院 7 d 内开始肠内营养(I/B-R);对于吞咽困难的患者,在脑卒中早期(7 d 内)应进行鼻饲导管营养;但对于预期较长时间(>2~3 周)持续不能安全饮食的患者,可经皮内镜胃造瘘导管营养(II /C-EO)。研究表明,加强口腔护理可降低脑卒中患者吸入性肺炎的发生风险^[38-40]。因此,2018 指南指出可实施口腔卫生学护理方案以减少脑卒中后肺炎的发生

(II b/B-NR)。

4.4 深静脉血栓预防: 对于卧床的脑卒中患者,若无禁忌证的情况下,为减少深静脉血栓形成,除常规治疗外(阿司匹林和补液),推荐实施间歇气动加压。2018 指南指出:皮下预防剂量肝素治疗(普通肝素或低分子肝素)卧床 AIS 患者的获益还不确定(II b/A);若已实施预防抗凝治疗,预防剂量的普通肝素疗效是否优于预防剂量的低分子肝素也尚不明确(II b/B-R);而且缺血性脑卒中患者应用弹力袜存在危害,不推荐使用(III No Benefit/B-R)。

4.5 其他: 常规使用预防性抗菌药物未显示获益(III No Benefit/B-R);医疗人员在制定决策时应以患者为中心,尤其是在预后期间考虑干预措施形式及医疗资源有限时(II a/C-EO);不应在脑卒中发病后 24 h 内开始极早期、高强度功能锻炼,因其可降低预后 3 个月内良好结局的概率(III No Benefit/B-R)。

5 急性并发症的处理

2018 指南推荐采取脑室引流治疗小脑梗死后阻塞性脑积水。根据梗死面积、神经系统功能状况、脑干压缩程度及治疗效果等基础因素决定是否实施骨瓣减压术。对于因小脑梗死所致脑干受压而致神经系统功能减退者,尽管已最大化治疗,但仍需采取枕骨下开颅减压和硬脑膜扩张术;在联合脑室引流术治疗梗阻性脑积水前,需评估其安全性及适应证。

大面积幕上脑梗死是并发脑水肿及颅内高压的危险因素,应及时与患者(如果可能的情况下)及其监护人沟通治疗方案的选择及可能的预后情况;临床医生和监护人在商讨决策制定时应以患者为中心,尤其是在预后期间考虑干预措施形式及医疗资源有限时(I/C-EO)。

单侧大脑中动脉阻塞的患者,尽管已在 48 h 内采取治疗措施,但仍存在神经系统功能恶化时,可采取去骨瓣减压并硬脑膜扩张术,因为此疗法能降低近 50% 的病死率;若年龄 $\leq$ 60 岁,55% 手术幸存者能达到中度残疾水平(能走路)或更好(mRS 评分 2~3 分),18% 的患者能在 12 个月内达到生活独立(mRS 评分 2 分);若年龄 > 60 岁,11% 手术幸存者能达到中度残疾水平(能走路、mRS 评分 3 分),但无人能在 12 个月内达到生活独立(mRS 评分 $\leq$ 2 分)。

脑梗死导致脑肿胀并伴神经系统功能减退者,可采取渗透疗法。过度通气是一种非常有效的治疗方法,可迅速改善脑肿胀,但由于可诱导大脑血管收缩,如果低碳酸血症持续或加重,则会加重缺血^[41]。

所以 2018 指南推荐对于脑肿胀致急性重度神经系统功能恶化的患者,可采取短期中度过度通气疗法〔动脉血二氧化碳分压(PaCO_2) 目标值为 30 ~ 34 mmHg〕作为过渡治疗(Ⅱa/C-EO)。不推荐在缺血性脑或小脑肿胀时采取低温或巴比妥类药物治疗。因缺少有效证据及可能潜在增加感染的风险,皮质醇类激素(常规或大剂量)不推荐应用于因缺血性脑卒中伴发的脑水肿及颅内高压。

6 院内二级预防和评估

6.1 颅脑影像学检查:由于常规脑 MRI 检查成本效益低,2018 指南不推荐在初步诊断 AIS 或制定后续治疗方案时应用(Ⅲ No Benefit/B-NR)。尽管行头颅 MRI 检查的效益还未明确,但其可为初步诊断 AIS 及制定后续治疗方案提供额外的参考信息(Ⅱb/C-EO)。

6.2 血管成像:拟行颈动脉内膜切除手术(CEA)或支架置入的非致残性脑卒中患者(mRS 评分 0 ~ 2 分),在入院 24 h 内常规进行非侵入性颈部血管成像(I/B-NR)。在制定二级预防治疗措施时,不推荐常规非侵入性颅内 CTA 或 MRA 检查来判断颅内动脉阻塞或狭窄(Ⅲ No Benefit/A),虽然其对预后的影响还未明确,但可为制定二级预防方案提供补充信息(Ⅱb/C-EO)。

6.3 心脏评估:对脑卒中患者进行长期心脏监测以发现心房颤动的临床获益情况还未明确(Ⅱb/B-R);虽然对预后的作用还未明确,但可为制定二级预防方案提供补充信息(Ⅱb/C-EO)。制定二级预防方案时不推荐常规应用超声心动图,其成本效益低(Ⅲ No Benefit/B-NR);但它可为制定二级预防方案提供补充信息(Ⅱb/B-R)。

6.4 胆固醇:对于疑似动脉粥样硬化的缺血性脑卒中患者,在未接受高强度他汀类药物治疗前不推荐进行常规血液胆固醇水平检测(Ⅲ No Benefit/B-R);在已接受最佳他汀类药物治疗后进行血液胆固醇水平检测以选择适合人类枯草溶菌素转化酶 9 抑制剂治疗可能是有效的,该疗法可降低并发心血管死亡、心肌梗死或卒中的风险(Ⅱb/B-R)。

6.5 非心源性血栓 AIS 患者:对于非心源性血栓 AIS 患者,推荐抗血小板药物而不是口服抗凝药物治疗,其可降低卒中复发及其他心血管事件的风险。当正在进行阿司匹林治疗时,增加阿司匹林剂量或转换为另外一种抗血小板药物在二级预防中增加额外的获益还未明确,但转换为华法林治疗已证实

无益(Ⅲ No Benefit/B-R)。

6.6 戒烟干预:医疗保健人员应强烈建议 AIS 患者戒烟。对于 AIS 住院患者,高强度的行为戒烟治疗是合理的(Ⅱa/B-R);可考虑开始伐尼克治疗(Ⅱb/B-R);也可考虑联合药物和行为戒烟治疗(Ⅱb/B-R)。

7 讨论

2018 指南重要的改变就是扩大了筛选静脉溶栓治疗和机械取栓患者的标准,将静脉溶栓治疗的时间窗延迟到 4.5 h,机械取栓的治疗时间延迟到 16 ~ 24 h。血管再通时间对 AIS 预后十分关键,所以,2018 指南依然强调尽早实现血管再通。而且强调 AIS 院前管理的重要性,对于 AIS 患者应做到早诊断、早评估以及迅速分流。推荐建立医院卒中团队,在 AIS 急诊处理时,不可忽视远程指导治疗的作用。指南对于急诊 AIS 如何选择颅脑影像学检查及其意义给出了更具体的说明。急诊或紧急 CEA 对 AIS 的疗效目前仍缺乏证据。对于伴有颅外颈动脉或椎动脉夹层的 AIS 患者,若已采取药物治疗后仍复发脑缺血时,应用血管内治疗(支架置入术)的疗效也仍不确定;而且如何选择支架取栓所用的导管系统仍需进一步研究。增加脑血流的装置对于 AIS 患者的疗效目前也尚不明确。对于有缺血性脑卒中、心房颤动、冠状动脉疾病史的患者,在口服抗凝药物的基础上增加抗血小板治疗后降低缺血性心血管和缺血性脑血管事件风险的可能性还未明确。氟西汀或其他选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂对 AIS 患者运动功能恢复的作用目前尚不明确。在 AIS 二级预防评估中,进行长期心脏监测发现心房颤动及对易栓状态筛选的临床获益情况也还未明确。

参考文献

- [1] Powers WJ, Rabinstein AA, 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): e46-46e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [2] Xian Y, Xu H, Lytle B, et al. Use of strategies to improve Door-to-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from target: stroke [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2017, 10 (1). pii: e003227. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003227.
- [3] Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative [J]. JAMA, 2014, 311 (16): 1632-1640. DOI: 10.1001/jama.2014.3203.
- [4] Charidimou A, Shoamanesh A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis [J]. Neurology, 2016, 87 (15): 1534-1541. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003207.
- [5] Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden:

- a meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73 (6): 675–683. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0292.
- [6] Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study [J]. *Ann Neurol*, 2006, 60 (5): 508–517. DOI: 10.1002/ana.20976.
- [7] Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14 (4): 368–376. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70017-7.
- [8] DAWN Trial Investigators. 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.
- [9] DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (8): 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973.
- [10] American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2016, 47 (2): 581–641. DOI: 10.1161/STR.0000000000000086.
- [11] 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.
- [12] Adams RJ, Cox M, Ozark SD, et al. Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke: findings from get with the guidelines: stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48 (3): 686–691. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015412.
- [13] DIAS-3 Investigators. 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 (6): 575–584. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00047-2.
- [14] DIAS Study Group. The desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase [J]. *Stroke*, 2005, 36 (1): 66–73. DOI: 10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c.
- [15] Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (2): 141–150. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70267-9.
- [16] DIAS-4 Investigators. Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery occlusion stroke: the DIAS-4 Trial (efficacy and safety study of desmoteplase to treat acute ischemic stroke) [J]. *Stroke*, 2016, 47 (12): 2880–2887. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013715.
- [17] Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase II B/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial [J]. *Stroke*, 2010, 41 (4): 707–711. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.572040.
- [18] Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16 (10): 781–788. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1109842.
- [20] Nacu A, Kvistad CE, Naess H, et al. NOR-SASS (Norwegian sonothrombolysis in acute stroke study): randomized controlled contrast-enhanced sonothrombolysis in an unselected acute ischemic stroke population [J]. *Stroke*, 2017, 48 (2): 335–341. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014644.
- [21] MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.
- [22] EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11): 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792.
- [23] ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11): 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
- [24] REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (24): 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780.
- [25] SWIFT PRIME Investigators. 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.
- [26] International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke [J]. *Lancet*, 1997, 349 (9065): 1569–1581. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)04011-7.
- [27] CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. [J]. *Lancet*, 1997, 349 (9066): 1641–1649. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)04010-5.
- [28] Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (3): CD000029. DOI: 10.1002/14651858.CD000029.pub3.
- [29] AbESTT- II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT- II) [J]. *Stroke*, 2008, 39 (1): 87–99. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.476648.
- [30] Ciccone A, Motto C, Abraha I, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (3): CD005208. DOI: 10.1002/14651858.CD005208.pub3.
- [31] Johnston SC, Amarenco P. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (14): 1395. DOI: 10.1056/NEJMc1610106.
- [32] CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes [J]. *Circulation*, 2015, 132 (1): 40–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791.
- [33] CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (1): 11–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
- [34] Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, et al. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome [J]. *Neurology*, 2006, 66 (12): 1878–1881. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219628.78513.b5.
- [35] He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311 (5): 479–489. DOI: 10.1001/jama.2013.282543.
- [36] COSSACS Investigators. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (8): 767–775. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70163-0.
- [37] FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke [J]. *Health Technol Assess*, 2006, 10 (2): iii–iv, ix–x, 1–120. DOI: 10.3310/hta10020.
- [38] Sorensen RT, Rasmussen RS, Overgaard K, et al. Dysphagia screening and intensified oral hygiene reduce pneumonia after stroke [J]. *J Neurosci Nurs*, 2013, 45 (3): 139–146. DOI: 10.1097/JNN.0b013e31828a412c.
- [39] Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, et al. Staff-led interventions for improving oral hygiene in patients following stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 (4): CD003864. DOI: 10.1002/14651858.CD003864.pub2.
- [40] Wagner C, Marchina S, Deveau JA, et al. Risk of stroke-associated pneumonia and oral hygiene [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41 (1–2): 35–39. DOI: 10.1159/000440733.
- [41] Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (5): 1348–1359. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b.