

## 脑血管疾病的治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003488

## 急性缺血性卒中急性期药物治疗进展

唐春花, 张莉莉

(陆军军医大学陆军特色医学中心神经内科, 重庆 400042)

**【摘要】**卒中是我国成人致死、致残的第一位病因。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是卒中常见的类型,严重影响患者生活质量,造成沉重的疾病负担,其防治是医学领域亟待解决的重大问题。AIS的发病机制复杂,治疗上应基于对患者的整体评估进行综合决策,并遵循规范的诊治流程。目前针对AIS急性期的治疗策略主要有两方面,一是尽早开通阻塞血管恢复脑组织灌注,挽救缺血半暗带;二是多靶点抑制缺血性病理生理级联反应,保护脑细胞。近年来,AIS在溶栓、抗血小板以及细胞保护各领域的药物治疗发展迅速,本文结合目前国内外的相关研究成果,对AIS急性期药物治疗进展做一综述,为更有效治疗药物的研发提供科学依据和思路。

**【关键词】**急性缺血性卒中;药物治疗;溶栓;抗血小板;脑保护剂

**【中图分类号】**R74

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2024-01-29

## Advances in pharmacotherapy for the acute stage of acute ischemic stroke

Tang Chunhua, Zhang Lili

(Department of Neurology, Army Specialized Medical Center of Army Medical University)

**【Abstract】**Stroke ranks first among the causes of death and disability in Chinese adults. Acute ischemic stroke(AIS) is the most common type of stroke that seriously affects the quality of life of patients and imposes a heavy disease burden, and therefore, the prevention and treatment of AIS is a major problem that needs to be addressed urgently. AIS has a complex pathogenesis, and overall assessment of patients should be performed to make a comprehensive decision, while following the standardized diagnosis and treatment process. There are currently two main therapeutic strategies for the acute stage of AIS, i.e., timely recanalization of the obstructed vessels to restore the perfusion of brain tissue and rescue the ischemic penumbra and inhibition of the ischemic cascades through multiple targets to protect brain cells. In recent years, rapid progress has been made in pharmacotherapy for AIS in the fields of thrombolysis, antiplatelet therapy, and cytoprotection. With reference to related research findings in China and globally, this article reviews the advances in pharmacotherapy for the acute stage of AIS, in order to provide a scientific basis and ideas for the research and development of other effective therapeutic drugs.

**【Key words】**acute ischemic stroke; pharmacotherapy; thrombolysis; antiplatelet therapy; cerebral protective agent

卒中具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担五大特点,在全球范围内造成了沉重的疾病负担<sup>[1]</sup>。我国面临着十分严重的卒中挑战。根据《中国死因监测数据集2019》数据显示,卒中已成为我国成人致死、致残的第一位病因。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)占脑卒中的60%~80%,在我国每年新发病例数超过

200万,其防治成为医学领域亟待解决的重大问题<sup>[2]</sup>。目前针对AIS急性期的治疗策略主要有两方面:一是尽早开通阻塞的血管,恢复脑的血液灌注,这是治疗成功的前提和基础;二是多靶点抑制缺血性病理生理级联反应,保护脑细胞,这是治疗成功的基本保障,二者相辅相成,缺一不可。本文对AIS急性期血管再通及脑细胞保护方面的药物治疗进展做一综述。

**作者简介:**唐春花, Email: tch1234567@163.com,

研究方向:卒中及偏头痛的基础与临床研究。

**通信作者:**张莉莉, Email: 1019396457@qq.com。

**基金项目:**国家自然科学基金面上资助项目(编号:81771287);重庆市技术创新与应用发展专项面上资助项目(编号:cstc2019jscx-msxmX0285);重庆市自然科学基金面上资助项目(编号:CSTB2022NSCQ-MSX1585)。

**优先出版:** <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1045.012>

(2024-05-18)

## 1 AIS的病理机制

AIS发生后,脑血管闭塞导致局部脑组织血液供应中断,在数分钟至数小时内,细胞发生缺血缺氧性级联反应,包括兴奋性氨基酸毒性、细胞内钙离子超载、能量代谢障碍、梗死周围细胞缺氧去极化、氧化应激损伤、炎症反应、程序性细胞死亡等,造成神经细胞能量代谢衰竭,无法维持正常的跨膜离子梯度和平衡,短时间内即可导致脑组织不可逆地坏死

并形成梗死核心<sup>[3]</sup>。梗死核心和周围的缺血半暗带是动态演变的病理生理过程,随着缺血程度加重或时间延长,缺血半暗带内可挽救的脑组织不断进展为不可逆的梗死核心。

## 2 AIS 的药物治疗进展

### 2.1 AIS 的治疗现状

AIS 的诊疗是 1 项系统工程,需要多部门、多环节的协调配合。得益于多学科协作、区域联动等一系列举措,我国卒中中心建设、卒中防治关键适宜技术推广、卒中急救地图建设等工作持续进步,AIS 的救治能力得到了极大的提升<sup>[4]</sup>。

AIS 急性期治疗的目标是在尽量缩短血管再通时间、尽快恢复缺血脑组织血液灌注的基础上,充分保护脑细胞功能,实现及时、有效的救治。AIS 患者的药物应该基于对患者的整体评估进行综合决策,并遵循规范的诊治流程<sup>[5]</sup>(图 1)。近年来我国 AIS 患者的溶栓/取栓治疗率有了很大的提高,但由于 AIS 血管再通治疗时间窗狭窄、具有禁忌证限制及潜在的并发症风险等,2019 至 2020 年我国卒中中心单位的总体 AIS 的静脉溶栓率为 5.64%,血管内治疗率仅 1.45%<sup>[6]</sup>,仍然亟待提高。而近几十年大规模针对神经保护剂的临床试验屡屡失败,因此 AIS 急性期的有效治疗药物的研发目前仍为世界性难题。

### 2.2 溶栓治疗

急性期溶栓治疗是目前 AIS 恢复血流灌注最重要的手段。正常情况下,血栓的溶解依赖于纤维蛋白溶解(简称纤溶)系统。纤溶酶原在激活物的作用下生成纤溶酶,将纤维蛋白分解为可溶性产物。纤溶酶原激活物包括两种类型:组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)<sup>[7]</sup>。同时体内多种物质可抑制纤溶系统的活性,主要包括纤溶酶原激活剂抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)和 $\alpha$ 2-抗纤溶酶( $\alpha$ 2-antiplasmin,  $\alpha$ 2-PA)等<sup>[8]</sup>。纤溶酶原激活物和纤溶酶抑制物保持动态平衡。目前常用的溶栓药物主要为纤维蛋白溶解剂,为内源性或外源性纤溶酶原激活剂,通常作为辅酶或其他酶直接或间接激活纤溶酶原,使其转化为纤溶酶,降解血栓中的纤维蛋

白,从而溶解血栓。

溶栓药物的给药途径包括静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)和动脉溶栓(endovascular thrombectomy, EVT)。IVT 操作方便,技术简单,可快速实施,是 AIS 急性期治疗的首选方法。在过去十年间,随着影像和介入技术的发展, EVT 得到迅猛发展,扩大了患者的治疗时间窗,使更多超过时间窗就诊的 AIS 患者获得再灌注治疗的机会。随着溶栓药物不断更新换代, IVT 也从时间窗理念扩展至组织窗理念,在单独或桥接治疗中发挥重要作用。目前指南广泛推荐 AIS 的 IVT 治疗时间窗为 4.5 h<sup>[4,9]</sup>,对于持续时间为 4.5~9 h 且 CT 或 MRI 梗死核心/低灌注区域不匹配,以及不适合或未计划机械取栓的 AIS 患者也建议进行 IVT 治疗<sup>[4,10]</sup>。临床使用的溶栓剂历经了三代药物的研发(图 2)。

**2.2.1 第一代溶栓药物** 第一代溶栓药物的代表是链激酶(streptokinase, SK)和尿激酶(urokinase, UK)。SK 是 C 链 $\beta$ -溶血性链球菌产生的一种蛋白质,通过与纤维蛋白溶解酶原结合形成链激酶-纤溶酶原复合物,间接激活纤维蛋白溶解系统,使纤溶酶原转化为纤溶酶<sup>[11]</sup>。UK 是从人尿或肾细胞组织培养液中提取的一种双链丝氨酸蛋白酶,可直接将纤溶酶原转变为纤溶酶,降解体循环和血栓中的纤维蛋白/原,溶解血栓<sup>[12]</sup>。此类药物缺乏纤维蛋白特异性,在溶栓的同时会降低血液中纤维蛋白原及凝血因子的数量,易导致出血事件发生。《2023 中国脑血管病临床管理指南》推荐对于发病 6 h 内的 AIS 患者给予尿激酶治疗,严密监测安全性<sup>[4]</sup>。

**2.2.2 第二代溶栓药物** 第二代溶栓药代表有 t-PA、基因重组型 t-PA(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)及 u-PA 等。t-PA 及 u-PA 均属于丝氨酸蛋白酶家族。t-PA 是血管内皮细胞分泌的体内纤溶系统的生理性激动剂,可选择性与血栓表面纤维蛋白结合,促使纤溶酶原转化为纤溶酶,启动溶栓过程,开启了卒中血管再通治疗的新纪元<sup>[13]</sup>。rt-PA 是在 DNA 重组技术下获得的重组 t-PA,能经纤维蛋白溶解酶原精氨酸-缬氨酸结合部激活纤溶酶原转化为纤溶酶,进行溶栓。u-PA 又称单链尿激酶型纤溶酶原激活剂,是尿激酶的前体,由肾小管、集合管上皮细胞合成,可直接激活纤溶酶原而不需要纤维蛋白作为辅因子, u-PA 与 t-PA 有协同激活纤溶酶原的作用<sup>[14]</sup>, u-PA 目前暂未批准用于 AIS。二

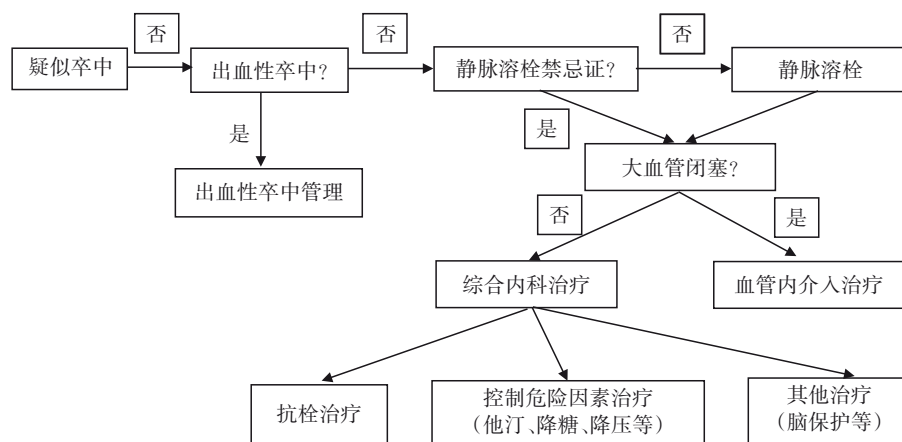


图 1 AIS 的治疗流程

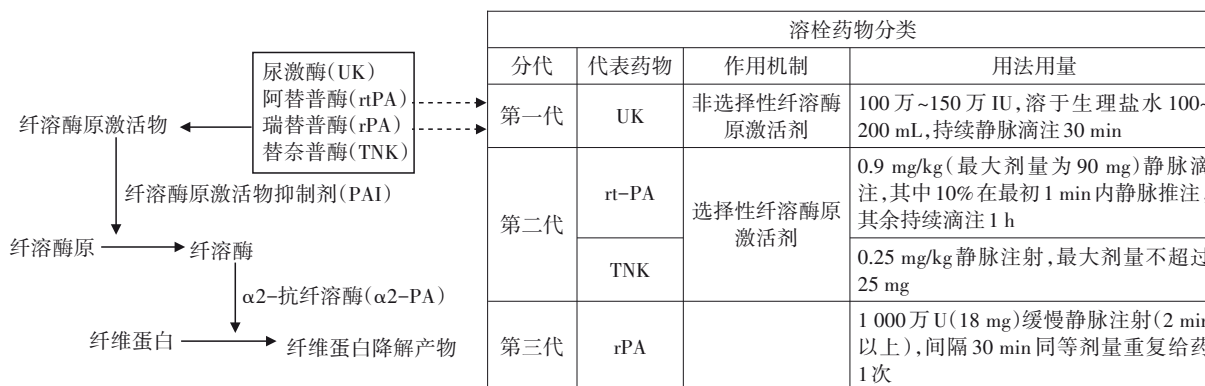


图2 溶栓药物的分类及作用机制

代溶栓药起效快,代谢迅速,且具有高度的纤维蛋白特异性,能高效特异地溶解血栓而不诱发全身系统性纤溶状态,出血风险较第一代溶栓药低。rt-PA 是国际上各大指南首推的 AIS 静脉溶栓药物,但由于半衰期(<5 min)短,静脉注射后需静脉滴注维持用药,且价格较为昂贵,具有一定的临床局限性。

**2.2.3 第三代溶栓药物** 第三代溶栓药代表主要包括替奈普酶(Tenecteplase, TNK)、瑞替普酶(Retepase, rPA)、去氨普酶(desmoteplase, batPA)等新型溶栓剂。这类药物是利用现代分子生物学及生物工程技术对 t-PA 的结构进行改进,使其药理及药代动力学特性加以优化后生成的,对纤维蛋白有更高的选择性,药物半衰期长,弥补了第二代溶栓药半衰期过短、需短时间内大量给药、用药步骤复杂、颅内出血的危险性较高,且价格昂贵的缺点。rPA 是通过重组 DNA 技术从无活性的大肠杆菌胞涵体内获得,保留了较强的纤维蛋白选择性溶栓作用,缺失了 F 区、E 区和 K1 区等与代谢有关的区域,使其在体内的半衰期大大延长,溶栓效果较 rt-PA 提高了约 5 倍<sup>[15]</sup>,目前已被推荐用于急性 ST 段抬高型心肌梗死的溶栓治疗,在 AIS 中进行的 III 期临床试验(RAISE 研究)结果值得期待。batPA 是来源于吸血蝙蝠唾液的一种纤溶酶原激活剂,神经毒性小、纤维蛋白选择性及特异性较高,在 DIAS4 研究中入选了发病 3~9 h 的 AIS 患者,结果显示该治疗能适度增加动脉再通率,并且不增加症状性颅内出血的发生率,或有助于更有效地在 3 h 后进行动脉再通<sup>[16]</sup>。

TNK 是 t-PA 的变构物,通过赖氨酸残基与血栓上的纤维蛋白结合,对纤维蛋白的特异性比 rt-PA 提高 14 倍,对 PAI-1 抵抗能力高,不容易被降解,半衰期约 20~24 min,可单次静脉推注给药,无促凝血作用,脑出血发生率低<sup>[17]</sup>。TNK 是目前国际上 AIS 静脉溶栓研究的热点药物,其有效性及安全性在多个研究如 TAAIS<sup>[18]</sup>、ATTEST<sup>[19]</sup>、NOR-TEST<sup>[20]</sup>、EXTEND-IA TNK<sup>[21]</sup>和 AcT<sup>[22]</sup>等中得到证实。TNK 单次静脉弹丸注射给药可以使大血管闭塞患者更快更完全地实现再灌注,且适合转运患者,并缩短 IVT 至股动脉穿刺时间,有良好的应用前景<sup>[23]</sup>。在网状 meta 分析中, TNK 的疗效和基于影像学的结局较 rtPA 更好,且不增加安全性风险<sup>[24]</sup>。近期 1 项 1 430 名受试者参与的多中心、前瞻性、开放标签、盲终点、随机对照、非劣效性试验结果显示, TNK 的安全性及有效性均不劣于 rtPA, 90 d 内 mRS 量表评分 0~1 的比例为 62% vs.

58%, 36 h 内症状性颅内出血的比例为 2% vs. 2%<sup>[25]</sup>。TNK 开启了溶栓领域新时代,正在逐步改写指南,2019 年美国 AHA/ASA 的 AIS 早期管理指南<sup>[9]</sup>、2021 欧洲卒中组织 AIS 静脉溶栓指南<sup>[10]</sup>、2023 英国国家临床卒中指南<sup>[26]</sup>、中国《急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识》<sup>[27]</sup>,均推荐 TNK 应用于 AIS 患者的急性期治疗。

**2.2.4 其他溶栓药物** 除上述三代溶栓药物外,还有非 t-PA 来源的基因工程药物。非免疫原性重组葡激酶(non-immunogenic staphylokinase, NS)是一种新型溶栓药物,作用机制类似于 SK,并具有低免疫原性、高溶栓活性和选择性纤维蛋白的特点。FRIDA 试验显示在 AIS 治疗功能结果和出血发生率方面不劣于 rt-PA,是一种有潜力的新型溶栓剂<sup>[28]</sup>。重组尿激酶原(recombinant human prourokinase, rhPro-UK)在体内蛋白酶的作用下可分解成有活性的 UK,对纤维蛋白的特异性大于 UK,具有闭塞性血栓纤维蛋白 E 片段专一性,从而可靶向溶解闭塞性血栓,目前已用于治疗急性心肌梗死患者,有望成为 AIS 的溶栓治疗选择<sup>[29]</sup>。PAI-1 抑制剂可抑制血小板合成,降低 PAI-1 浓度,解除其对 t-PA 的抑制,达到溶栓目标,给药半衰期长、不良反应较少,是一种有前景的溶栓药物<sup>[30]</sup>。此外, AIS 的机械取栓治疗技术可通过导管导航至血栓部位后局部释放给药,精确靶向定位缺血脑组织,实现区域局部治疗,以提高溶栓效果,并避免全身给药的副作用。如纤溶酶在全身血液循环中易被  $\alpha 2$ -PA 抑制,而导管输送给药可直接溶解缺血区的纤维蛋白栓<sup>[31]</sup>。这为未来研制其他新型溶栓药物提供了方向和思路。

### 2.3 抗血小板药物

抗血小板治疗是 AIS 防治的基石,可有效减少 AIS 急性期缺血性事件的复发及进展,改善预后。目前常用的抗血小板药物主要有 4 大类:血栓素 A2 抑制剂:通过抑制环氧化酶来减少血栓素 A2 的生成,达到抗血小板聚集的作用,代表药物为阿司匹林和吲哚布芬;二磷酸腺苷 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂:代表药物为氯吡格雷、替格瑞洛;磷酸二酯酶抑制剂:代表药物为双嘧达莫、西洛他唑;血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂:代表药物为依替巴肽(一种环状拟肽)和替罗非班(一种酪氨酸的非肽衍生物)(图 3)。

《中国脑血管病临床管理指南》推荐 AIS 患者在发病后 24~48 h 内启用抗血小板药物,对于溶栓治疗的患者,抗血小板治疗通常推迟到 24 h 以后<sup>[4]</sup>。在抗血小板药物的基础上,



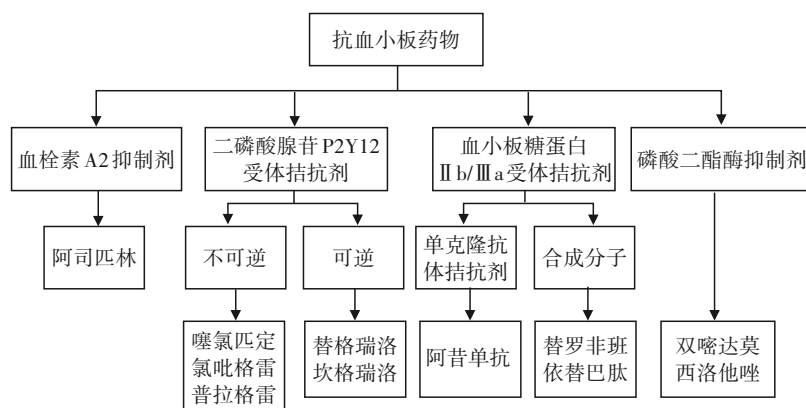


图3 抗血小板治疗药物的分类

针对血小板反应性的即时检验(point-of-care testing, POCT), 以及 CYP2C19 基因检测指导的给药策略进一步提高了抗血小板药物的临床使用效果, 对 AIS 的防治起到了积极的作用。但是已有的抗血小板药物仍然不能完全满足临床需求, 主要表现在药效不足、出血不良反应严重和存在药物抵抗等<sup>[32]</sup>。鉴于这种情况, 研究者们致力于寻找更加安全有效的抗血小板药物。目前多种抗血小板药物新靶点被发现, 包括 G 蛋白偶联的蛋白酶活化受体 (protease-activated receptors, PARs)<sup>[33]</sup>、血小板糖蛋白 VI (glycoprotein VI, GPVI)<sup>[34]</sup>、磷脂酰肌醇 3-激酶- $\beta$  (phosphoinositide 3-kinase- $\beta$ , PI3K $\beta$ )<sup>[35]</sup> 和蛋白二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI)<sup>[36]</sup> 等, 针对这些靶点开发出了一系列新的药物, 包括小分子、抗体、蛋白以及适配子等, 表现出良好的成药可能性, 有望为 AIS 患者提供更佳的治疗方案。

#### 2.4 脑细胞保护药物

血管再灌注是 AIS 首要的、也是最为有效的治疗方案, 近年来随着组织窗影像评估方法的不断发展, 再灌注治疗时间窗也不断被延长。但在临床实践中也发现, 即使血管成功开通, 仍有约半数的患者未能获得良好功能预后<sup>[37]</sup>。如前所述, AIS 的病理机制复杂, 缺血级联反应涉及多种不同的通路, 各个通路发生时间点不同, 且彼此重叠并相互联系, 最终引起神经血管单元 (neuro-vascular unit, NVU) 多个组分的损伤或死亡, 导致其结构和功能的异常。因此, 在血管再通基础上进行多方位、多途径的神经保护治疗被认为有机会进一步改善患者临床预后<sup>[38]</sup>。

近几十年神经保护剂在临床试验中纷纷转化失败, 到目前为止仍缺乏获得国际高度认可的脑细胞保护剂。其中原因可能涉及: 给药时间窗的把控、药物是否靶向到缺血脑组织区、药物是否达到有效治疗浓度、患者较大的个体差异等。随着对 AIS 发病机制的深入了解, AIS 治疗重点逐渐从“神经保护 (neuroprotection)”转向“脑细胞保护 (brain cytoprotection)”<sup>[37]</sup>, 即对 NVU 整体结构进行保护, 包含神经元、胶质细胞 (少突胶质细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞) 和血管细胞 (包括血管内皮细胞、周细胞、平滑肌细胞以及脑血管内的基底膜), 进行“多靶点”干预, 以减轻或阻止损伤或疾病进展。研究者提出未来脑细胞保护药物研究三原则: ①多时间点干预, 在再灌注治疗的前、中、后期开展脑细胞保护以增强疗

效; ②多靶点作用, 根据级联反应特异性时间窗口及对应靶点机制研发多靶点药物; ③基于 NVU 的脑细胞保护更容易获得临床转化成功<sup>[39]</sup>。

目前脑细胞保护剂主要着眼于以下几个靶点。①作用于钙离子通道及兴奋性氨基酸受体: 脑缺血后, 氧和葡萄糖供应中断, ATP 能量耗竭, 钠-钾 ATP 酶活性降低, 细胞膜发生去极化, 细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 引发细胞内毒性  $\text{Ca}^{2+}$  超载, 兴奋性氨基酸大量合成并释放, 激活突触后谷氨酸受体, 如 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体, 引起下游级联反应, 导致神经元功能障碍和变性。研究发现多种 NMDA 受体阻断剂可以抑制钙离子内流, 在体外和体内对缺血损伤显示出神经保护作用, 如作用于突触后密度蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD-95) 阻滞兴奋性毒性的 Nerinetide (NA-1)<sup>[40]</sup>, 以及选择性的 NMDA 受体 NR2B 亚单位拮抗剂 Neu2000<sup>[41]</sup>, 是较有前景的脑细胞保护药物 (表 1)。②作用于氧化和硝化应激反应: 当活性氧/氮 (ROS/RNS) 等自由基的产生超过抗氧化防御系统的内源清除能力时, 就会发生氧化和硝化应激。AIS 可增加自由基的生成, 再灌注时尤为明显, 大量的 ROS 和 RNS 分子对细胞造成损伤, 引起细胞凋亡。干预氧化损伤和硝化应激可作为潜在的脑卒中治疗策略, 如依达拉奉作为自由基清除剂, 可通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路以及核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 (Nrf2/HO-1) 通路等清除超氧阴离子、过氧化氢和羟自由基, 发挥神经保护作用<sup>[42]</sup> (表 1)。③作用于免疫介导的炎症反应: 脑缺血和缺氧会促进炎症细胞的活化和小分子炎症介质的上调, 导致急性神经炎症和神经元损伤。受伤或死亡细胞释放大量损伤相关模式分子及 ROS 等, 直接引起血脑屏障破坏, 导致外周免疫细胞浸润及多种炎症介质的释放, 引发炎症级联反应, 造成持续的神经损伤和促炎恶性循环。对 AIS 患者使用一定的抗炎免疫调节剂在脑细胞保护中具有十分重要的意义。一些靶向炎症机制的药物在临床前试验中取得了可观的进展, 如依达拉奉右莰醇<sup>[43]</sup>、米诺环素<sup>[44]</sup> 等, 成为 AIS 极具潜力的治疗策略 (表 1)。④作用于细胞凋亡: 脑缺血造成的细胞凋亡是导致神经元死亡的主要原因之一。AIS 主要通过 3 种通路诱导神经细胞凋亡: 线粒体通路、死亡受体通路和内质网应激通路, 许多与凋亡相关的基因和信号通路都参与了这一过程。参

与缺血相关细胞凋亡因子包括 Caspase 蛋白酶家族、AMPK、p53、核转录因子-κB 等,针对这些靶点的药物如 3K3A-APC<sup>[45]</sup>、sovateltide<sup>[46]</sup>等通过抑制上述途径在 AIS 的临床试验中显示出改善作用(表 1)。此外,开放侧支循环是实现血流再灌注的重要辅助途径,丁苯酞和人尿激肽原酶(尤瑞克林)是我国自主研发的化学 I 类新药,能有效促进侧支开放。前者是从芹菜籽中提取的外消旋化合物,有抗血小

板、抗炎、抗氧化作用,可重构微循环,增加缺血区的灌注<sup>[47]</sup>;后者是从人尿中分离精制的高纯度激肽原酶,能选择性扩张缺氧和缺血区域的微血管,促进血管内皮功能<sup>[48]</sup>,在中国的 AIS 诊治指南中被推荐个体化使用(表 1)。另外,神经干细胞移植通过旁分泌效应、细胞替代作用、免疫调节及控制细胞凋亡等机制显示出良好的临床转化前景,未来可能在 AIS 的治疗中发挥重要的作用<sup>[49]</sup>。

表 1 对 AIS 有治疗前景的脑细胞保护药物

药物	机制	临床试验	给药时机和剂量	证据
Nerinetide (NA-1) <sup>[40]</sup>	阻止 PDS-95 附着到 NMDA 受体亚基,抑制钙离子过度内流和 NO 生成,减少兴奋性毒性	ESCAPE	起病 12 h 内,2.6 mg/kg,静脉输入	NA-1 联合 EVT 相较于单独 EVT 治疗,不能改善患者预后。亚组分析提示在未接受溶栓治疗的 NA-1 组患者中,mRS 评分明显改善
sovateltide <sup>[46]</sup>	高选择性 ETBR 的肽类激动剂;促进缺血性大脑中 NPC 的分化,改善线粒体的生物合成	Ⅲ期临床试验已结束	第 1、3、6 天分每日 3 次静脉注射[间隔(3±1) h],每次剂量为 0.3 μg/kg(每日总剂量 0.9 μg/kg)	治疗后 90 d 的神经功能结果有所改善
3K3A-APC <sup>[45]</sup>	具有较低抗凝特性的重组 APC,兼具抗细胞凋亡和抗炎作用	RHAPSODY	IVT 或 EVT 后 30~120 min 内;每 12 h 1 次,3 d 内注射 5 次(120 μg、240 μg、360 μg 或 540 μg/kg)	EVT、IVT 或桥接治疗的患者中静脉注射 3K3A-APC,显示再灌注治疗后出血率有改善趋势
尤瑞克林(HUK) <sup>[48,50]</sup>	激活激肽释放酶/激肽系统;促进治疗性血管生成及新生血管形成,扩张微血管;抑制炎症反应、促进神经发生	RESK study 等	IVT 或 EVT 同时,起病 72 h 内,静脉注射 0.15 PNAU/d,连续 7 d	对 18 项 RCT 进行的荟萃分析表明,HUK 联合 rt-PA 能明显提高卒中患者的神经功能恢复和生活质量
米诺环素(Minocycline) <sup>[44,51]</sup>	广谱四环素抗生素;免疫调节剂;抑制小胶质细胞活化,抑制抗炎细胞因子和炎性介质的产生	EMPHASIS 等	200~400 mg/d,口服,共 5 d	RCT 荟萃分析结果显示,该药具有神经保护作用,3 个月后的功能独立性、Barthel 指数和 NIHSS 评分均有所改善,疗效和安全性有待进一步探索
Neu2000 <sup>[41]</sup>	中等强度选择性的 NMDA 受体 NR2B 亚单位拮抗剂;抗自由基氧化损伤	SONIC RODIN	8 h 内(首剂 750 mg);后续输注 9 次(每次 500 mg),间隔 12 h	卒中发生 12 周后,改良 Rankin 量表评分有改善趋势。需要Ⅲ期临床试验进一步明确其对 AIS 和 EVT 患者的疗效
尿酸(Uric Acid) <sup>[52]</sup>	嘌呤代谢的终产物;内源性抗氧化剂	URICO-ICTUS	输注 rtPA 90 min 内静脉输入 1 000 mg	在溶栓治疗基础上加用尿酸并未改善 AIS 的转归,但未导致任何安全性问题。其抗氧化作用的机制,显示获益的趋势,部分亚组提示有效
ApoTOLL <sup>[53]</sup>	toll-样受体 4(TLR4)的拮抗剂;调节免疫介导的炎症反应	APRIL	发病 6 h 内,0.2 mg/kg	对于 AIS 患者,在发病 6 h 内给予 0.2 mg/kg ApoTOLL 联合 EVT 是安全的,有明显的临床效果,降低了 90 d 时的死亡率和残疾,有待更大规模的关键试验的证实
依达拉奉(Edaravone) <sup>[42]</sup> 依达拉奉右莰醇(Edaravone Dexborneol) <sup>[43]</sup>	抗氧化剂、自由基清除剂;调节细胞凋亡;抑制小胶质细胞活化;右莰醇抑制炎症细胞因子表达	TASTE INSIST-ED	依达拉奉 30 mg/依达拉奉右莰醇 37.5 mg, q 12 h,持续 14 d	对 19 项临床试验进行的荟萃分析表明,依达拉奉可改善神经系统的预后并降低死亡率。依达拉奉右莰醇比单独使用依达拉奉更为有效
丁苯酞(DL-3-n-butylphthalide, NBP) <sup>[47]</sup>	重构微循环,增加缺血区的灌注;保护线粒体,减少神经细胞的死亡	BAST	首剂在 6 h 内进行,最初 14 d 内丁苯酞注射液 100 mL,2 次/d,15~90 d 服用丁苯酞软胶囊 0.2 g,3 次/d	在接受 IVT 或 EVT 治疗的 AIS 患者中,丁苯酞可以提高患者在 90 d 获得良好功能预后的比例,且不增加不良事件的风险

注:APC,activated protein,活化蛋白 C;ETBR,endothelin receptor type B,内皮素 B 受体;HUK,human urinary kallidinogenase,尤瑞克林;NMDAR,N-methyl-D-aspartate receptor,NMDA 受体;NPC,neural progenitor cell,神经祖细胞;RCT,randomized controlled trial,随机临床试验;UA,uric acid,尿酸

### 3 结 语

综上所述,在过去的十年间,AIS 的治疗模式发生了转变。再灌注与脑细胞保护剂的结合是目前主要的治疗策略。AIS 的药物治疗仍然是一个充满挑战的领域,需要对 AIS 复杂的病理生理机制及作用靶点进行更深入的探索,为新型防治药物的开发和运用提供科学的理论依据。相信这些研究成果将进一步提高再灌注治疗的临床预后,最终为 AIS 患者带来更多治疗方案和获益。

### 参 考 文 献

- [1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World stroke organization (WSO): global stroke fact sheet 2022[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(1): 18–29.
- [2] 唐春花,郭露,李琼,等. 2022 年全球卒中数据报告解读[J]. *诊断学理论与实践*, 2023, 22(3): 238–246.
- [3] Tang CH, Guo L, Li Q, et al. Interpretation on the report of global stroke data 2022[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2023, 22(3): 238–246.
- [4] Jiang Y, Liu ZQ, Liao Y, et al. Ischemic stroke: from pathological mechanisms to neuroprotective strategies[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1013083.
- [5] 中国卒中学会中国脑血管病临床管理指南撰写工作委员会. 中国脑血管病临床管理指南[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(8): 910–933.
- [6] The Writing Committee of Chinese Stroke Association Guidelines for Clinical Management of Cerebrovascular Diseases. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases [J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18(8): 910–933.
- [7] Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug treatment of acute ischemic stroke[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13(1): 57–69.
- [8] Ye Q, Zhai FF, Chao BH, et al. Rates of intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischaemic stroke in China between 2019 and 2020[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 21: 100406.
- [9] Booyse FM, Scheinbuis J, Lin PH, et al. Isolation and interrelationships of the multiple molecular tissue-type and urokinase-type plasminogen activator forms produced by cultured human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(29): 15129–15138.
- [10] Robbie LA, Booth NA, Croll AM, et al. The roles of alpha 2-antiplasmin and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in the inhibition of clot lysis[J]. *Thromb Haemost*, 1993, 70(2): 301–306.
- [11] Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3331–3332.
- [12] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(1): I–LXII.
- [13] Multicenter Acute Stroke Trial—Europe Study Group, Hommel M, Cornu C, et al. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(3): 145–150.
- [14] Lee RS, Ok YC, Lim JS, et al. Outcome evaluation of intravenous infusion of urokinase for acute ischemic stroke[J]. *Chonnam Med J*, 2012, 48(1): 52–56.
- [15] 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.
- [16] Merino P, Diaz A, Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) promote neurorepair in the ischemic brain[J]. *Receptors Clin Investig*, 2017, 4(2): e1552.
- [17] Lin ZJ, Qiu HY, Tong XX, et al. Evaluation of efficacy and safety of Reteplase and Alteplase in the treatment of hyper-acute cerebral infarction[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1): BSR20170730.
- [18] von Kummer R, Mori E, Truelsen T, et al. 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.
- [19] Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(13): 1257–1265.
- [20] 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.
- [21] Huang XY, 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 161–169.
- [25] Alhadid K, Oliveira L, Etherton MR. Intravenous thrombolytics in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2023, 25(1): 15–28.
- [26] Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(4): 440–450.
- [27] Wang YJ, Li SY, Pan YS, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10377): 645–654.
- [28] Crow J, Smith A. National Clinical Guideline for Stroke for the

United Kingdom and Ireland: part I—An overview of the updated recommendations[J]. *Br J Occup Ther*, 2023, 86(10):661–664.

[27] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病专家组. 急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(11):641–651.

Cerebrovascular Disease Group of Neurology Sub-Association of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on tenecteplase intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2022, 48(11):641–651.

[28] Gusev EI, Martynov MY, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results) [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2022, 122(7):56–65.

[29] Song HQ, Wang Y, Ma QF, et al. Efficacy and safety of recombinant human prourokinase in acute ischemic stroke: a phase IIa randomized clinical trial[J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(6):995–1004.

[30] Sillen M, Declercq PJ. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: to target or not to target?[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2721.

[31] Comerota AJ, Davidovic L, Hanna K, et al. Phase 2, randomized, open-label study on catheter-directed thrombolysis with plasmin versus rtPA and placebo in acute peripheral arterial occlusion[J]. *J Drug Assess*, 2019, 8(1):43–54.

[32] Kamarova M, Baig S, Patel H, et al. Antiplatelet use in ischemic stroke[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(10):1159–1173.

[33] Rwibasira Rudinga G, Khan GJ, Kong Y. Protease-activated receptor 4(PAR4): a promising target for antiplatelet therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):573.

[34] Borst O, Gawaz M. Glycoprotein VI – novel target in antiplatelet medication[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217:107630.

[35] Cheng Q, Wang M, Jin R, et al. Blocking of  $PI_3^-$  kinase beta protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing platelet activation and downstream microvascular thrombosis in rats[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):2030.

[36] Ren LJ, You T, Li Q, et al. Molecular docking-assisted screening reveals tannic acid as a natural protein disulphide isomerase inhibitor with antiplatelet and antithrombotic activities[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(24):14257–14269.

[37] Savitz SI, Baron JC, Fisher M, et al. Stroke treatment academic industry roundtable X: brain cytoprotection therapies in the reperfusion era[J]. *Stroke*, 2019, 50(4):1026–1031.

[38] Haupt M, Gerner ST, Bähr M, et al. Neuroprotective strategies for ischemic stroke—future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4334.

[39] Lyden PD. Cerebroprotection for acute ischemic stroke: looking ahead[J]. *Stroke*, 2021, 52(9):3033–3044.

[40] Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10227):878–887.

[41] Lee JS, Lee JS, Gwag BJ, et al. The rescue on reperfusion damage in cerebral infarction by nelonemdaz (RODIN) trial: protocol for a double-blinded clinical trial of nelonemdaz in patients with hyperacute ischemic stroke and endovascular thrombectomy[J]. *J Stroke*, 2023, 25(1):160–168.

[42] Mariana F, Joana RP, Inês V, et al. Edaravone for acute ischemic stroke—Systematic review with meta-analysis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 219:107299.

[43] Xu J, Wang AX, Meng X, et al. Edaravone dextroboenol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(3):772–780.

[44] Zhao KM, Wang PW, Tang XG, et al. The mechanisms of minocycline in alleviating ischemic stroke damage and cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 955:175903.

[45] Lyden P, Pryor KE, Coffey CS, et al. Randomized, controlled, dose escalation trial of a protease-activated receptor-1 agonist in acute ischemic stroke: Final Results of the RHAPSODY trial[J]. *Annals of neurology*, 2019, 85(1):125–136.

[46] Gulati A, Agrawal N, Vibha D, et al. Safety and efficacy of sovateltide (IRL-1620) in a multicenter randomized controlled clinical trial in patients with acute cerebral ischemic stroke[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(1):85–104.

[47] Wang AX, Jia BX, Zhang XL, et al. Efficacy and safety of butylphthalide in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(8):851–859.

[48] Wu J, Wu J, Wang L, et al. Urinary Kallidinogenase plus rt-PA intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:1500669.

[49] Yamaguchi S, Yoshida M, Horie N, et al. Stem cell therapy for acute/subacute ischemic stroke with a focus on intraarterial stem cell transplantation: from basic research to clinical trials[J]. *Bioengineering*, 2022, 10(1):33.

[50] Ni J, Yao M, Wang LH, et al. Human urinary kallidinogenase in acute ischemic stroke: a single-arm, multicenter, phase IV study (RESK study)[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12):1493–1503.

[51] Malhotra K, Chang JJ, Khunger A, et al. Minocycline for acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Neurol*, 2018, 265(8):1871–1879.

[52] Amaro S, Laredo C, Renú A, et al. Uric acid therapy prevents early ischemic stroke progression: a tertiary analysis of the URICO-ICTUS trial (efficacy study of combined treatment with uric acid and rt-PA in acute ischemic stroke)[J]. *Stroke*, 2016, 47(11):2874–2876.

[53] Hernández-Jiménez M, Abad-Santos F, Cotgreave I, et al. Safety and efficacy of ApTOLL in patients with ischemic stroke undergoing endovascular treatment: a phase 1/2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(8):779–788.

(责任编辑:曾 玲)