

# 中风的病理生理学和治理: 现状和未来展望

凯吉栗子, 登戈耶丝娜  
病理研究中心, 苏格兰

**摘要:** 中风是全球第二大死亡原因, 也是导致残疾的主要原因。中风的患病率在发展中国家最高, 其中缺血性中风是最常见的类型。我们对中风的病理生理学和导致缺血性损伤的潜在机制的理解取得了相当大的进展。中风治理主要侧重于恢复大脑的血流和治理中风引起的神经损伤。最近的临床试验缺乏成功导致动物模型的显著改进、重点驱动的研究设计和新技术在中风研究中的使用。同时, 尽管在中风治理方面取得了进展, 但中风后护理对家庭、医疗保健系统和经济产生了重大影响。临床前和临床护理的改进可能是中风治理、康复、康复和预防成功的基础。在这篇综述中, 我们重点关注中风的病理生理学、治理靶点识别的主要进展以及中风研究的最新趋势。

**关键词:** 中风; 病理生理学; 治理; 神经功能缺损; 康复; 康复

## Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives

Cage Kuriakose, Dengoesna  
Pathological Centre, Scotland

**Abstract:** Stroke is the second leading cause of death and a major contributor to disability worldwide. The prevalence of stroke is highest in developing countries, with ischemic stroke being the most common type. Considerable progress has been made in our understanding of the pathophysiology of stroke and the underlying mechanisms leading to ischemic insult. Stroke therapy primarily focuses on restoring blood flow to the brain and treating stroke-induced neurological damage. Lack of success in recent clinical trials has led to significant refinement of animal models, focus-driven study design and use of new technologies in stroke research. Simultaneously, despite progress in stroke management, post-stroke care exerts a substantial impact on families, the healthcare system and the economy. Improvements in pre-clinical and clinical care are likely to underpin successful stroke treatment, recovery, rehabilitation and prevention. In this review, we focus on the pathophysiology of stroke, major advances in the identification of therapeutic targets and recent trends in stroke research.

**Keywords:** stroke, pathophysiology, treatment, neurological deficit, recovery, rehabilitation

### 引言:

中风被世界卫生组织定义为一种临床综合征, 包括快速发展的局部 (或在昏迷的情况下为全身性) 脑功能障碍的临床症状, 持续超过 24 小时或导致死亡, 除了血管来源外没有明显的原因。中风大致分为三类; 缺血性中风、出血性中风和蛛网膜下腔出血。缺血性中风是由于血管阻塞而发生, 这限制了对大脑的血液供应, 而出血性中风是由于血管破裂导致颅内血液溢出而发生的。根据血液溢出的部位, 出血性中风可分为脑出血或蛛网膜下腔出血。大约 60-80% 的中风是缺血性的。本文致力于急性缺血性中风及其管理。

### 一、流行病学

中风是全球第二大最常见的死亡原因和第三大最常见的残疾原因。在全球范围内, 68% 的中风是缺血性的, 32% 是出血性的。美国的数字略有不同, 87% 的中风是缺血性的, 10% 为出血性, 约 3% 为蛛网膜下腔出血。关于印度中风患病率的数据尚缺乏, 但可以从西方可用的数据中推断。在 Banerjee 等人进行的一项研究中。2001 年印度中风粗略患病率为 147/100, 000, 年发病率为 36/100, 000。女性的年龄调整患病率 (女性 564/100, 000 与男性 196/100, 000) 和发病率 (女性 204/100, 000 与男性 36/100, 000) 显着较高。中风的总体患病率范围

为 147 - 922/100, 000 在各种研究中。根据全球疾病负担研究 (GBD), 尽管中风的患病率有所下降, 但受影响者的年龄、性别和地理位置意味着中风的社会经济负担随着时间的推移而增加。

#### 特定年龄的中风:

中风的发病率随着年龄的增长而增加, 在 55 岁后翻倍。然而, 令人担忧的趋势是, 1990 年至 2016 年间, 全球 20 至 54 岁人群的中风从所有病例的 12.9% 增加到 18.6%。然而, 同期年龄标准化归因死亡率下降了 36.2%。报道的中风发病率最高的是中国, 估计每 100, 000 生命年影响 331-378 人。第二高的是东欧 (每 100, 000 生命年 181-218 人), 拉丁美洲最低 (每 100, 000 生命年 85-100 人)。

#### 性别特异性中风:

男性和女性中风的发生也取决于年龄。女性年轻时发病率较高, 而男性发病率随着年龄的增长略有增加。女性中风的较高风险是由于与妊娠相关的因素, 例如先兆子痫、避孕药具和激素治疗, 以及先兆偏头痛。房颤会使 75 岁以上女性的中风风险增加 20%。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (0 = 无卒中, 1-4 = 轻微卒中, 5-15 = 中度卒中, 15-20 = 中度/严重卒中, 21-42 = 严重卒中), 平均卒中严重程度为估计女性为 10 人, 男性为 8.2 人。脑梗塞和脑出血 (ICH) 在男性中很常见, 但心源性中风是一种更严重的中风形式, 在女性中更为普遍。女性中风的死亡率也更高。女性的寿命比男性长, 这是她们中风发病率较高的原因之一; 另一个重要问题是女性延迟接受针对持续症状的帮助。对于男性来说, 中风的最常见原因是吸烟、过量饮酒、心肌梗塞和动脉疾病。

#### 地理和种族差异:

如前所述, 中风发病率在全球范围内差异很大。一项针对中风患病率和相关风险的全球人群研究检查了人口统计学、行为、身体特征、病史和实验室报告, 并揭示了暴露于空气污染和颗粒物对中风死亡率的影响。在中国东北部进行的另一项基于人群的研究被认为广泛代表了发展中国家的疾病状况。它发现高血压是中风, 特别是缺血性中风的统计学显著风险。在美国 (US) 进行的一项研究也将高血压确定为中风的主要原因, 并描述了中风患者症状强度的地域差异。身体活动不足、饮食习惯不良以及尼古丁和酒精消费被认为是增加的风险。暴露于环境污染物 (如铅和镉) 的差异也影响了不同地区的中风发病率。该研究还揭示了 40-50 岁的非西班牙裔白人和黑人人群中中风发病率的差异。

社会经济差异:

中风与社会经济地位之间存在很强的反比关系, 这归因于低收入人群的医院设施不足和中风后护理。在美国进行的一项案例研究表明, 经济状况良好的人比贫困的人有更好的中风治疗选择。中国的一项研究将低收入和缺乏医疗保险与预防继发性中风发作联系起来。在奥地利进行的研究与接受超声心动图和言语治疗等治疗相关的教育水平; 然而, 对于继发性发作的社会经济地位, 溶栓、职业治疗、物理治疗或中风护理的管理没有差异。同样, 在苏格兰的医疗保健系统中, 无论患者的经济状况如何, 都提供溶栓等基本治疗。

## 二、中风的病理生理学

中风被定义为通过血管到大脑的灌注受损引起的突然的神经系统爆发。了解神经血管解剖结构对研究中风的临床表现很重要。流向大脑的血流由前面的两条颈内动脉和后面的两条椎动脉 (威利斯环) 管理。缺血性中风是由大脑供血和供氧不足引起的; 出血性中风是由出血或血管渗漏引起的。

缺血性闭塞导致约 85% 的中风患者伤亡, 其余是由于脑内出血。缺血性闭塞会在大脑中产生血栓和栓塞状况。在血栓形成中, 血流受到动脉粥样硬化引起的血管狭窄的影响。斑块的积聚最终会收缩血管腔并形成凝块, 导致血栓性中风。在栓塞性中风中, 流向大脑区域的血流量减少会导致栓塞; 流向大脑的血流量减少, 导致严重的压力和细胞过早死亡 (坏死)。坏死之后是质膜的破坏, 细胞器肿胀和细胞内容物泄漏到细胞外空间, 以及神经元功能的丧失。导致中风病理的其他关键事件是炎症、能量衰竭、体内平衡丧失、酸中毒、细胞内钙水平升高、兴奋性毒性、自由基介导的毒性、细胞因子介导的细胞毒性、补体激活、血脑屏障受损、激活胶质细胞、氧化应激和白细胞浸润。

出血性中风约占所有中风的 10-15%, 死亡率很高。在这种情况下, 脑组织中的压力和内部损伤会导致血管破裂。它在血管系统中产生毒性作用, 导致梗塞。分为脑出血和蛛网膜下腔出血。在 ICH 中, 血管破裂并导致脑内血液异常积聚。ICH 的主要原因是高血压、血管系统受损、过度使用抗凝剂和溶栓剂。在蛛网膜下腔出血中, 由于头部受伤或脑动脉瘤, 血液会在大脑的蛛网膜下腔积聚 (图 1)。

## 三、中风的危险因素

如前所述, 中风的风险随着年龄的增长而增加, 并且在 55 岁时男性和女性的风险增加一倍。当个体患有

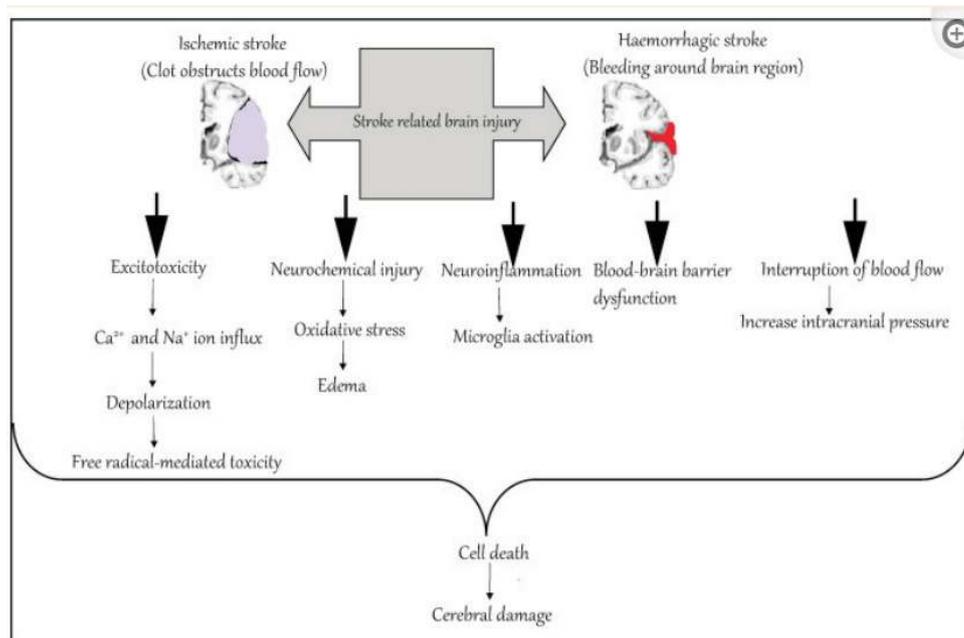


图1 中风的分子机制

高血压、冠状动脉疾病或高脂血症等现有疾病时, 风险会进一步增加。近 60% 的中风患者有短暂性脑缺血发作 (TIA) 病史。

#### 不可更改的风险因素

这些包括年龄、性别、种族、TIA 和遗传特征。在美国, 2005 年卒中发病的平均年龄为 69.2 岁。最近的研究表明, 20-54 岁的人群中风的风险增加, 这可能是由于先前存在的次要因素。无论年龄大小, 女性患中风的风险与男性相同或更高。美国研究表明, 西班牙裔和黑人中风的风险高于白人; 值得注意的是, 黑人出血性中风的发病率明显高于同龄白人。

短暂性脑缺血发作被归类为小中风; 基本机制与全面冲程相同。在 TIA 中, 部分大脑的血液供应暂时受阻。它在实际事件发生之前充当警告信号, 提供改变生活方式和开始药物治疗以减少中风机会的机会。

遗传学有助于中风的可改变和不可改变的危险因素。遗传风险与个体的年龄、性别和种族成正比, 但多种遗传机制会增加中风的风险。首先, 中风的父母或家族史会增加个体患上这种神经系统疾病的机会。其次, 罕见的单基因突变可能导致以中风为主要临床表现的病理生理学, 例如脑常染色体显性遗传动脉病。第三, 中风可能是由基因突变引起的多种综合征的后遗症之一, 例如镰状细胞性贫血。第四, 一些常见的遗传变异与中风风险增加有关, 例如 9p21 的遗传多态性。一项关于中风的全基因组关联研究显示, 大血管疾病的遗传率高 (约

40%), 而小血管疾病的遗传率低 (16.7%)。最近的证据表明, 研究遗传力将提高对中风亚型的理解, 改善患者管理并实现更早、更有效的预后。

#### 可修改的风险因素

这些至关重要, 因为及时和适当的医疗干预可以降低易感人群中中风的风险。中风的主要可改变风险因素是高血压、糖尿病、缺乏体育锻炼、酒精和药物滥用、胆固醇、饮食管理和遗传。

高血压: 它是中风的主要危险因素之一。在一项研究中, 至少 160/90 mmHg 的血压 (BP) 和高血压病史被认为是同样重要的中风易感性, 54% 的中风患者具有这些特征。高血压和正常个体的血压和卒中患病率均相关。一项研究报告说, 血压降低 5-6 毫米汞柱可使中风的相对风险降低 42%。降低 60 岁以上人群高血压的干预措施的随机试验显示了类似的结果, 分别将中风症状的发生率降低了 36% 和 42%。

糖尿病: 它使缺血性中风的风险增加一倍, 并使死亡率增加约 20%。此外, 中风后糖尿病患者的预后比非糖尿病患者更差, 包括更高的严重残疾率和更慢的恢复速度。单独严格控制血糖水平是无效的; 医疗干预加上行为改变可以帮助降低糖尿病患者中风的严重程度。

心房颤动 (AF): 房颤是中风的重要危险因素, 根据相关个体的年龄, 风险会增加 2 到 5 倍。与非 AF 相关的中风相比, 它占有中风的 15%, 并产生更严重的残疾和更高的死亡率。研究表明, 在 AF 中, 左心房血

流减少会导致脑部溶栓和栓塞。然而，最近的研究与这一发现相矛盾，理由是缺乏证据表明 AF 和中风发生的顺序时间，并指出在某些患者中，仅在中风后才记录了 AF 的发生。在其他情况下，携带 AF 特有基因突变的个体可能在 AF 发作之前很久就受到中风的影响。因此，我们需要更好的方法来监测与 AF 和血栓栓塞的血管危险因素相关的心律。

**高脂血症：**它是导致冠心病的主要原因，但它与中风的的关系很复杂。总胆固醇与卒中风险相关，而高密度脂蛋白 (HDL) 可降低卒中发病率。因此，评估血脂可以估计中风的危险。在一项研究中，低水平的 HDL (<0.90 mmol/L)、高水平的总甘油三酯 (>2.30 mmol/L) 和高血压与人群中卒中相关死亡风险增加两倍相关。

**酒精和药物滥用：**中风风险与酒精摄入量之间的关系呈曲线模式，风险与每日饮酒量有关。低至中度饮酒 (男性每天 ≤ 2 标准酒，女性每天 ≤ 1) 可降低中风风险，而高摄入量会增加中风风险。相反，即使少量饮酒也会增加出血性中风的风险。经常使用非法物质，例如可卡因、海洛因、苯环利定 (PCP)、麦角酸二乙胺 (LSD)、大麻/大麻或安非他明，会增加所有中风亚型的风险。非法药物使用是 35 岁以下个体中风的常见诱发因素。美国的研究表明，在 15-44 岁的中风患者中，非法药物使用

者的比例是其他严重疾病的年龄匹配患者的 6 倍。然而，没有强有力的证据证实这些发现，这些药物与中风之间的关系是轶事。

**吸烟：**吸烟与中风风险增加直接相关。普通吸烟者患中风的几率是非吸烟者的两倍。吸烟导致 15% 的中风相关死亡率。研究表明，戒烟的人会降低中风的相对风险，而长期吸二手烟会使中风的危险增加 30%。

缺乏身体活动和不良饮食与中风风险增加有关。缺乏运动会增加个体中风发作的机会。体力活动不足还与其他健康问题有关，如高血压、肥胖和糖尿病，所有这些情况都与高卒中发病率有关。不良饮食会影响中风的危险，导致高血压、高血脂、肥胖和糖尿病。众所周知，某些饮食成分会增加风险；例如，盐摄入过多与高血压和中风有关。相反，富含水果和蔬菜的饮食 (尤其是地中海饮食) 已被证明可以降低中风的危险。

#### 四、中风的预防和治疗策略

中风预防涉及改变人群或个人中的风险因素，而中风管理取决于治疗其病理生理学。尽管在过去的二十年中对中风进行了大量研究，但尚未建立治疗或预防所有中风临床原因的简单方法。当前中风研究的总体方向是开发能够调节导致原发性和继发性中风的因素的新疗法。下文讨论了近期和当前的卒中预防和治理策略 (图 2)。

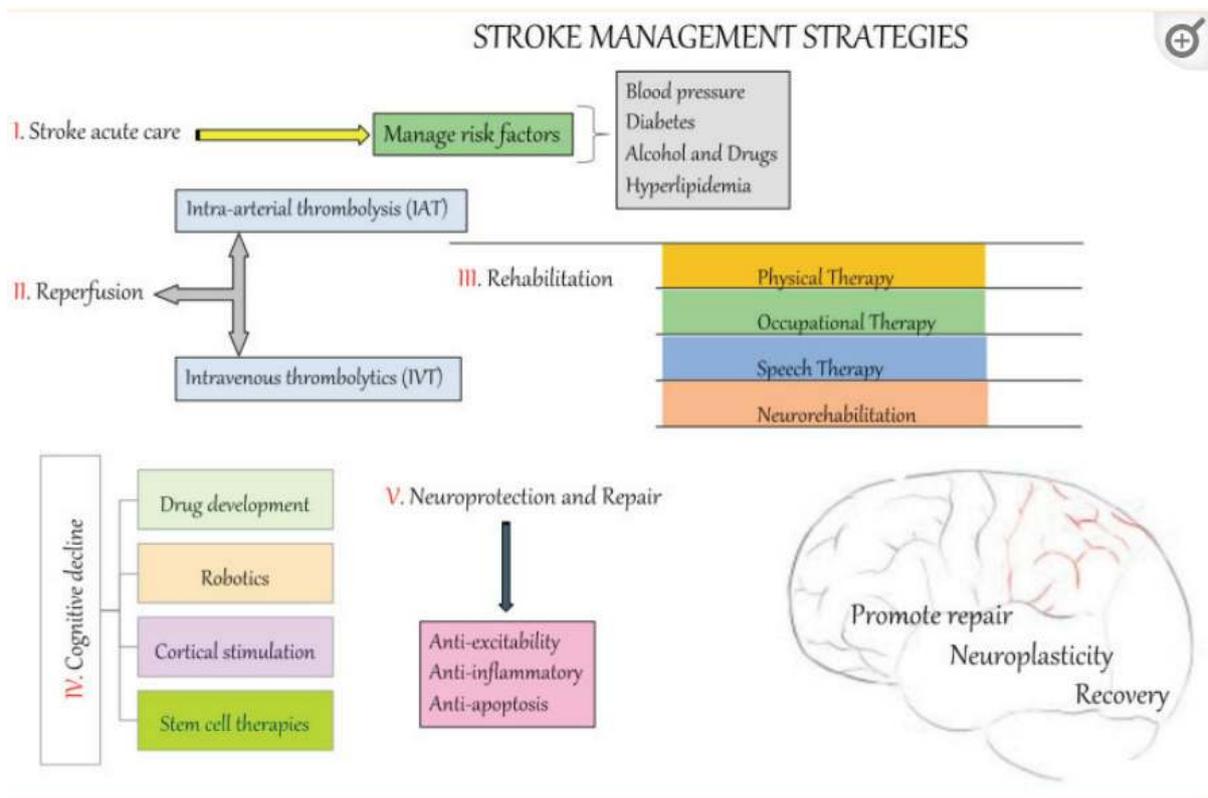


图2 中风治疗。这代表了管理中风发病率的整个过程。

兴奋性毒性: 神经元死亡是中风的主要表现。这种现象的一个关键原因是神经元去极化和无法维持细胞内的膜电位。该过程由谷氨酸受体 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 和  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 介导, 它们是在中风预防中测试的首批神经保护剂之一。然而, 谷氨酸的过早释放超过了从细胞中去除谷氨酸的系统, 导致 NMDA 和 AMPA 分子的异常释放, 导致不受抑制的钙流入和蛋白质损伤。因此, 这些药物并未显示可减少人类受试者的神经元死亡。针对兴奋性毒性信号传导下游的分子途径, 而不是直接针对谷氨酸能信号传导, 可能会减少该过程的副作用。

$\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 激动剂: 氯甲噻唑是一种 GABA 激动剂, 已经过测试其改善患者中风症状的能力, 但未能降低谷氨酸受体诱导的毒性。

钠 ( $\text{Na}^+$ ) 通道阻滞剂:  $\text{Na}^+$  通道阻滞剂已在各种中风动物模型中用作神经保护剂。它们可以防止神经元死亡并减少白质损伤。许多电压门控  $\text{Na}^+$  通道阻滞剂已在临床试验中进行了测试, 但大多数已被证明无效。美西律是一种神经保护剂和钠离子通道阻滞剂, 已证明对灰质和白质缺血性中风有效, 但需要进一步评估以确认其作用。在最初的临床试验中, 鲁贝鲁唑被证明可以降低卒中死亡率, 但随后的试验未能重现类似的结果。同样, 西帕三嗪是一种  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞剂, 在中风患者的 II 期临床试验中失败。由于中风后大脑中钠离子的运输和积累有缺陷, 胺碘酮被证明会加重脑损伤。

钙 ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 通道阻滞剂: 电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  离子通道阻滞剂已被证明可减少脑损伤动物模型中的缺血性损伤。 $\text{Ca}^{2+}$  离子螯合剂 DP-b99 在 I 期和 II 期临床试验中用于中风患者时被证明是有效和安全的。同样, II 期试验显著改善了在发病后 12 小时内接受治疗的中风患者的临床症状。在另一项研究中, 与利尿剂和  $\beta$  受体阻滞剂相比,  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞剂可将卒中风险降低 13.5%。

抗氧化剂: 正常大脑中产生的活性氧物质被反应机制中产生的抗氧化剂平衡。然而, 在缺血性中风模型中, 自由基的过量产生和解毒剂的失活导致氧化还原不平衡。这种现象会导致氧化应激, 继而导致神经元损伤。因此, 抗氧化剂用于治疗急性中风以抑制或清除自由基的产生并降解系统中的自由基。在一项研究中, 抗氧化剂 AEOL 10, 150 (锰 (III) meso-tetrakis (di-N-ethylimidazole) 卟啉) 有效调节炎症和应激反应特异性的基因表达谱, 以减少中风患者的缺血性损伤和再灌注。在另一项研究中, 去铁胺被证明可以调节缺氧诱导因子 1 的表达, 这是一种受

氧水平调节的转录因子, 进而开启了其他基因, 如血管内皮生长因子和促红细胞生成素。在动物中风模型中研究的这种机制证明有利于减少病变大小和提高感觉运动能力。同样, NXY-059 化合物可作为清除剂来消除自由基并减少神经功能缺损。Stroke-Acute-Ischemic-NXY-Treatment-I (SAINT) 临床试验显示了 NXY-059 的有效性和安全性, 但 SAINT II 未能重现该药物在中风患者中的积极作用。在另一项研究中, 研究人员将抗氧化剂直接静脉注射到小鼠大脑中, 以了解给药途径的好处。这种方法减少了神经缺陷, 但对脑损伤的影响很小。

#### 再灌注

静脉溶栓剂 (IVT): IVT 治疗模式最初是为治疗冠状动脉溶栓而开发的, 但被发现可有效治疗中风患者。溶栓药物的有效性取决于包括凝块年龄、溶栓剂对纤维蛋白的特异性以及中和抗体的存在和半衰期等因素。IVT 治疗中使用的药物旨在促进纤溶素的形成, 从而催化阻塞脑血管的凝块溶解。最有效的 IVT 药物是重组组织纤溶酶原激活剂 (rt-PA 或阿替普酶), 是根据美国国家神经疾病和中风研究所 (NINDS) 进行的研究开发的。然而, 欧洲合作急性中风研究 (ECASS 和 ECASS II) 的研究人员无法重现 NINDS 的结果。后来发现, 这种药物在中风患者发病后三小时内可有效减少血栓直径。卒中监测中溶栓的安全实施研究 (SITS-MOST) 证实了阿替普酶在指定时间范围内的有效性和安全性。另一类溶栓剂, 由纤维蛋白和非纤维蛋白药物组成, 用于治疗中风症状。纤维蛋白激活剂如阿替普酶、瑞替普酶和替奈普酶直接将纤溶酶原转化为纤溶酶, 而非纤维蛋白激活剂如药物链激酶和葡萄激酶则间接转化。

纤维蛋白原消耗剂: 研究发现中风患者的高纤维蛋白原水平与临床结果的不良诊断之间存在很强的相关性。纤维蛋白原消耗剂降低血浆中纤维蛋白原的水平, 从而减少血液厚度并增加血流量。它们还去除动脉中的血凝块并恢复大脑受影响区域的血流。然而, 尽管一些去纤维蛋白原治疗的随机对照试验确定了纤维蛋白原消耗剂对中风患者的有益作用, 但其他一些未能显示出对中风后临床结果的积极影响。此外, 一些研究报告了用去纤维蛋白原药物治疗后出血。Ancrod 是一种源自蛇毒的去纤维蛋白原剂, 已对其在发病后三小时内治疗缺血性中风的能力进行了研究。欧洲中风治疗与 Ancrod 试验 (ESTAT) 的结论是, 控制给予 70 mg/dL 纤维蛋白原的 ancrod 是有效和安全的, 并且与在较低纤维蛋白原水平下观察到的相比, ICH 的发生率更低

**动脉内溶栓 (IAT):** IAT 是另一种旨在对抗急性中风的方法。这种治疗在 MCA 闭塞的最初 6 小时内最有效, 并且需要经验丰富的临床医生和血管造影技术。Prolyse 用于急性脑血栓栓塞 II (PROACT II) 和大脑中动脉栓塞局部纤溶干预 (MELT) 是随机临床试验 (RCT), 旨在测试重组尿激酶原药物的有效性和安全性, 但没有产生任何有用的数据用于中风治疗。在两项小型临床试验中联合使用溶栓剂和糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂; 这种方法有助于治疗动脉粥样硬化闭塞, 但对心源性栓塞效果较差。中风介入治疗 (IMS) III 试验同时测试了 IVT 和 IAT, 以评估将快速治疗 (IVT) 与用于更快缓解 (IAT) 的优越再通方法相结合的益处。与单独的 IVT 相比, IMS III 试验在桥接治疗 (IVT 和 IAT 的组合) 方面卓有成效。中风患者使用桥接治疗后的再通率增加了 69.6%。

#### 其他

**抗高血压治疗:** 高血压是中风的危险因素。中风的高血压有很多原因, 包括高血压病史、急性神经内分泌刺激、颅内压升高、与住院有关的压力和间歇性疼痛。由于临床研究结果相互矛盾, 卒中期间高血压的正确治疗尚不确定。一些研究表明, 高血压与中风相关死亡率、血肿扩大或脑内损伤呈正相关, 提示应治疗高血压。在其他研究中, 低血压水平会导致组织灌注和病变大小增加, 从而使临床结果恶化。中风幸存者的多中心急性坎地沙坦酯治疗 (ACCESS) II 期研究证明, 在中风期间服用药物 (坎地沙坦) 治疗 BP 是安全的, 没有报告因低血压导致的精心策划的脑血管事件。已经用抗高血压药物进行了类似的研究, 例如继续或停止卒中后抗高血压药物协作研究 (COSSACS), 以研究抗高血压治疗对卒中的疗效; 卒中后立即控制高血压和低血压 (CHHIPS) 研究, 旨在确定发作期间 BP 的截止值; 以及堪的纳维亚坎地沙坦急性中风试验 (SCAST), 旨在衡量坎地沙坦药物对中风和心血管疾病的有效性。在 COSSACS 研究中, 与停药相比, 持续服用抗高血压药物两周不会产生额外的伤害, 并且可能与缺血性卒中患者两周死亡率降低有关。CHHIPS 研究表明, 相对温和的血压降低可降低死亡率, 而 SCAST 研究表明, 谨慎的降压治疗与不良临床结果的风险较高有关。

**血糖管理:** 高血糖症 (血糖升高) 在中风患者中很常见, 因此以血糖水平为目标是一种有效的中风管理策略。在大多数中风患者中观察到高血糖 > 6.0 mmol/L (108 mg/dL); 它在受损组织中引发脂质过氧化和细胞溶解, 导致中风并发症。在胶原酶诱导的 ICH 大鼠模型中

进行的一项实验研究发现, 高血糖会加重水肿形成并增加细胞死亡, 从而加速缺血性损伤的进程。血糖水平升高也与梗塞进展、再通减少和不良临床结果有关。已经部署了连续血糖监测系统来降低糖尿病和非糖尿病中风患者的中风相关风险。

**抗血小板治疗:** 该疗法用于急性缺血性卒中管理和预防卒中发病率。它对于控制非心源性缺血性卒中和 TIA 也很重要。阿司匹林、氯吡格雷和替格瑞洛等抗血小板药物是中风患者在发作的最初几天内使用最广泛的药物。氯吡格雷、普拉格雷或替格瑞洛与阿司匹林联合使用的双重抗血小板治疗已变得流行; 许多研究已经测试了这种双重疗法的有效性和安全性。据称, 氯吡格雷和阿司匹林联合治疗如果在卒中后 24 小时内引入并持续 4-12 周是最有益的。

**干细胞疗法:** 它为中风患者提供了有希望的治疗机会、安全性和有效性。对胚胎干细胞、间充质细胞和诱导多能干细胞的研究评估了它们在组织再生、维持、迁移和增殖、神经回路重新布线以及身体和行为恢复方面的潜力。最近, 在结缔组织中发现了一种新型的间充质干细胞 (MSCs), 称为多向分化耐受 (Muse) 细胞。这些细胞具有很强的再生能力, 并已作为中风治疗进行了测试。在小鼠模型中静脉移植 Muse 细胞后, 发现它们移植到受损的宿主组织中并分化以在宿主中提供功能恢复。新生血管是中风细胞疗法的另一种作用方式。在体外和体内进行的研究表明, 移植细胞促进血管生成。此外, 多项中风研究报告称, 间充质干细胞可刺激神经发生。使用 BrdU 标记在人类胚胎神经干细胞中证实了这一点。干细胞疗法可增强神经干细胞的增殖和神经发生。干细胞疗法的仔细实验设计和临床试验可能会通过促进神经发生、重建神经网络和促进轴突生长和突触发生来开启中风治疗的新时代。

**神经修复:** 这是神经保护的替代疗法。它用于在损伤已经完成时使组织恢复活力, 因此没有时间限制, 但在中风发作后 24 小时施用时最有效。许多动物模型已被用于刺激神经发生和启动神经元修复过程。神经修复利用干细胞疗法通过细胞整合到伤口中或使用神经营养因子来阻断神经元生长抑制剂来启动修复机制。这些细胞可以被引导到任何受伤的区域, 以促进更大的突触连接。使用神经干细胞的临床试验已证明对中风患者有益。然而, 髓磷脂相关糖蛋白、神经突生长抑制剂 (NOGO) 蛋白和硫酸软骨素蛋白聚糖的试验表明这些药物的效果不足。需要更多的临床试验来提高治疗效果。生物入侵可以促进新细胞的再生, 改善轴突引导并增强神经回路。

药理学和免疫学干预可以靶向受体, 为大脑中风影响区域的再生或阻断抑制因子提供信号线索。

康复: 中风可以使个人短期和长期残疾。步行和如厕等日常活动经常受到影响, 感觉运动和视力障碍也很常见。康复旨在加强中风患者的功能独立性。它包括与患者和家属合作, 在稳定患者中风发作 48 小时后提供支持服务和中风后指导。中风康复可能涉及物理、职业、言语和/或认知治疗。它旨在帮助患者恢复解决问题的能力, 获得社会和心理支持, 提高他们的行动能力并实现独立生活。康复还可能包括旨在减轻认知功能障碍的影响和诱导突触可塑性以及长期增强的神经生物学任务。神经调节剂在触发促进轴突再生、树突棘发育、突触形成和细胞替代疗法的特定基因表达方面发挥着至关重要的作用。以任务为导向的方法, 如手臂训练和步行, 帮助中风患者管理他们的身体残疾, 视觉计算机辅助游戏活动已被用于增强视觉运动神经元的可塑性。

#### 五、中风研究趋势

近年来, 由于对中风病理生理学的认识的提高和旨在治疗多种可能靶点的新药的识别, 中风相关紧急情况的发生率已大幅下降。远程卒中和移动卒中单元等技术进步降低了死亡率和发病率。因此, 中风管理系统应包括现有初级保健之上的中风后护理设施, 以及出院后获得职业、言语或任何物理治疗的途径。医院应制定标准化政策, 及时处理突发事件, 避免人员伤亡, 预防继发性脑卒中。最近, 物理治疗师的作用已成为中风后护理管理的一个重要方面。物理治疗师已经启动了中风恢复过程和康复治疗课程的临床试验。一项正在进行的研究包括一项通过使用跑步机运动、机电设备疗法和电路类疗法来改善活动能力来管理残疾的策略。中风康复和康复圆桌会议将物理治疗师和其他专家聚集在一起, 为中风后医疗保健系统推荐研究方向并提供指导。优化中风护理系统的交付和获得康复服务是中风医疗保健的未来。

中风研究中使用的动物模型仅反映了人类受试者病情的一部分后果。此外, 在单个实验室内进行的实验通常在研究成果方面受到限制。中风的体内动物模型应包括老年人群, 以最大限度地提高其相关性, 但最近的研究涉及年轻和成年动物。中风研究应在男性和女性受试者中进行, 以排除性别偏见, 并应考虑其他混杂因素, 如高血压、糖尿病和肥胖。所有这些问题使中风研究变得复杂而昂贵, 并意味着它应该在多个实验室中协作进行。理想情况下, 将建立一个国际多中心临床试验平台, 以提高研究结果在疗效、安全性、转化价值、剂量-反

应关系和原理证明方面的有效性。这一策略将有助于克服目前将实验室数据转化为中风治疗方法的障碍。

干细胞技术和基因组学的进步导致再生疗法重建神经网络和修复因缺血性损伤而受损的神经元。WIP1 基因是 Wnt 信号传导的调节因子, 是药物开发的有希望的靶点。对小鼠模型的研究表明, 敲除 WIP1 会下调损伤后中风功能恢复过程, 并且该基因的存在通过激活  $\beta$ -Catenin/Wnt 信号传导来调节神经发生。同样, NB-3 (contactin-6) 在神经保护中起着至关重要的作用, 如中风发作后小鼠体内 NB-3 的敲低所示。NB-3 缺陷小鼠在 MCAo 后脑损伤增加, 这也影响了神经突生长和神经元存活率。NB-3 被认为对缺血性损伤具有治疗益处。因此, WIP1 和 NB-3 是未来药物试验的有希望的候选者。这是一个广阔的领域, 未来几年必须进行更多的研究, 以开发治疗药物。

许多天然化合物已被证明对中风的预防和治疗有益。它们可以以比合成化合物更低的成本合成, 并提供有竞争力的功效和安全性。Honokiol 是一种天然产物, 在动物模型中显示出神经保护作用, 并且似乎在减少氧化应激和抑制炎症反应方面发挥作用。天麻素是一种从天麻中提取的化合物, 是治疗中风的有希望的候选药物。在小鼠模型中, 它改善了神经发生并激活了  $\beta$ -连环蛋白依赖性 Wnt 信号传导, 从而在缺血性损伤后提供神经保护。它还具有抗氧化作用, 可保护神经祖细胞免受神经元功能损害。天麻素的安全性已在临床试验中得到证实, 因此它是未来几年中风管理的一种选择。

Utstein 方法是标准化和报告院外卒中研究并定义管理工具基本要素的过程。它的日益普及导致了全球复苏联盟 (GRA) 的成立, 这是一个管理最佳实践的组织。GRA 的主要目的是促进从入院前到康复和康复的中风护理。它制定了 10 条指导方针, 以确保攻击期间和之后服务的平稳过渡。它实施了中风登记、公众意识和教育计划, 促进了急救人员早期识别中风的技术, 寻求优化院前和院内中风护理, 提倡使用先进的神经影像技术并促进卓越文化。Utstein 社区制定了全面的计划, 以改善全球中风患者的早期诊断和治疗。

未来的临床试验不仅旨在确定药物的有效性和安全性, 还应确定恢复和临床结果的特征。用于中风后恢复的药物治疗的临床试验应遵循以下指南。患者应尽可能在卒中两周内入组。研究应包括来自多中心平台的抽样, 并包括数据分析的全球规模标准。应彻底了解受试药物对靶分子的潜在作用机制。还应记录二次测量, 如恢复的日常进展、康复时间、治疗终点分析和任何其他

复合因素。总体而言,卒中管理研究近年来发展迅速,并且通过在假设驱动的临床试验中应用新技术肯定会取得更多有价值的发现。

#### 六、当前中风治疗策略的转化挑战

近年来,中风研究取得了根本性的进步。动物模型选择、成像技术和方法学进步的改进导致了巨大的药物靶点和治疗干预。尽管如此,随后的临床试验未能证明临床前结果。再通治疗在临床试验中显示出一些有希望的结果,但只有一小部分中风患者从这种治疗中受益。因此,中风研究的转化潜力仍未得到充分研究。

阻碍临床前研究顺利过渡到成功药物的关键挑战包括相关终点的选择、高血压和糖尿病等混杂疾病模型、中风患者的年龄和性别影响建模、医疗设备的开发、调查共存的医疗条件在中风发病期间,临床前中风研究数据的可重复性以及功能和行为结果建模。中风发生的多重因果关系是另一个经常被忽视的问题。中风模型的同质性表现出与缺血性病变或皮质或脑内损伤相关的广泛的中风病理生理学是至关重要的。因此,应包括针对特定中风原因的中风动物模型。应确定合并症和卒中治疗之间的潜在相互作用,以提高临床结果的安全性和有效性。由于临床环境中的假阴性结果,短期实验试验通常会导致治疗开发失败。了解可能误导真正恢复的功能和行为输出在临床试验中是有问题的,其中动物模型具有更大的能力来掩盖功能益处。这会严重影响研究的影响转化能力。采用组合方法进行模型恢复和康复对于成功过渡也很重要。

中风临床试验的其他问题之一是缺乏有效的数据管理。大量临床实验产生的大数据的影响是巨大的,应该有一个标准化的系统来管理这些数据。此外,这些数据应存放在公共数据存储库中,以便于访问。

#### 结论

中风是全球第二大死亡原因和致残原因,并造成巨大的经济损失。因此,更有效的治疗干预和改善中风后管理是全球卫生优先事项。过去25年的中风研究在动物实验模型、治疗药物、临床试验和中风后康复研究方面取得了长足的进步,但有关中风治疗的知识仍然存在很大差距。尽管我们对中风病理生理学的了解越来越多,并且针对导致中风的多种途径进行了大量研究,但无法将研究转化为临床环境已大大阻碍了中风研究的进展。大多数研究都集中在恢复大脑的血流量和最大限度地减少缺血性损伤后的神经元缺陷。中风研究人员面临的主要挑战是描述治疗的关键机制、生成可重复的数据、进行多中心临床前试验并在进行临床研究之前增加其数据

的转化价值。

#### 参考文献:

- [1]Shakir R. The struggle for stroke reclassification. *Nat. Rev. Neurol.* 2018;14:447 - 448. doi: 10.1038/s41582-018-0036-5.
- [2]Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M., Carnethon M.R., Dai S., de Simone G., Ford E.S., et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:e18 - e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.
- [3]Collaborators G.S. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:439 - 458.
- [4]Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: Lessons from longitudinal studies. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;58:S325 - S328. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02915.x.
- [5]Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ. Res.* 2017;120:472 - 495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
- [6]Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organisation.* 1976;;54(5):541 - - 553..
- [7]Caplan LR. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th ed, Saunders Elsevier,; Philadelphia: 2009.. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. p. p.22..
- [8]Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;;380::2095..
- [9]Krishnamurthi RV., Feigin VL., Forouzanfar MH., Mensah GA., Connor M., Bennett DA., et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and hemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;;1::e259..
- [10]Benjamin EJ., Blaha MJ., Chiuve SE., Cushman M., Das SR., Deo R., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;;135::e146..