

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.06.029

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190129.1433.019.html> (2019-1-30)

急性脑卒中治疗的研究进展*

马蓉¹综述,徐弘扬¹,杨锡彤²,王光明^{2△}审校

(1.大理大学临床医学院,云南大理 671000;2.大理大学第一附属医院基因检测中心,云南大理 671000)

[摘要] 急性缺血性脑卒中又称脑梗死,是由于脑动脉闭塞导致的脑组织梗死,伴随着神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞激活后的损伤,是现代社会的致死和致残的最重要的中枢神经系统血管事件。高血压、糖尿病、高胆固醇、吸烟、运动少、营养、睡眠呼吸暂停等多种危险因素对脑卒中的发病率有影响。由于医疗技术水平的提高,脑卒中导致的病死率逐渐下降,但是临床上针对脑卒中的治疗效果不佳。本文重点对溶栓药物、神经保护剂及机械取栓治疗的研究现状及进展进行综述。

[关键词] 脑梗死;血栓溶解疗法;神经保护剂;治疗;进展

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)06-1010-04

脑梗死是神经内科学的常见疾病,尽早使阻塞的血管通畅,梗死面积最小化、重建缺血区血流循环、挽救缺血半暗带减少对神经系统的损伤是临床挽救脑梗死者的首要措施。迄今为止,组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)再灌注仍然是治疗缺血性卒中的金标准。然而, t-PA 只在一定的时间窗内有效,且对再灌注损伤无效。目前的治疗方法在脑缺血患者中临床疗效不理想,并且由于诸多原因的限制,接受 t-PA 血管内治疗的机会有限,因此,需要探究疗效更好、适用性更广泛的疗法。神经保护疗法旨在通过不同的靶点来减轻缺血和再灌注损伤,是目前很有前景的辅助疗法。此外,血管内机械取栓作为治疗急性脑卒中的一种新技术,有助于血管再通,具有很好的临床疗效。

1 溶栓

脑梗死早期溶栓治疗与患者病死率及其以后的生活质量直接相关。近 3 年来,缺血性脑卒中的治疗和预防出现了很大的转变,主要为全面论证急性缺血性脑卒中介入治疗的疗效。除此之外,在预防复发性脑卒中的药物治疗和大量新型抗凝剂用于预防栓塞源性脑卒中方面也取得了进展。溶栓药物通过激活纤溶酶原形成纤溶酶打破纤维蛋白分子之间的交联,破坏血凝块的完整性,从而溶解血块。

1.1 替奈普酶与阿替普酶 阿替普酶是一种含 526 个氨基酸的糖蛋白,具有促进体内纤溶系统活化的作用,主要用于急性心肌梗死、肺栓塞、急性缺血性脑卒中及其他血管疾病。由于阿替普酶对纤溶酶原的选择性地激活作用,出血并发症较少见。替奈普酶是阿替普酶的变异体,具有更长的半衰期,与纤维蛋白结合的特异性高于 t-PA,对全身纤溶活性的影响较小,血浆 α_2 -抗纤酶的消耗也较少,二者溶栓原理相似,但

是关于二者确切疗效的研究未有定论。在急性缺血性脑卒中患者中,阿替普酶 0.9 mg/kg,导致纤溶系统受到严重破坏,而替奈普酶 0.25 mg/kg 却没有此现象。在阿替普酶-替奈普酶溶栓治疗脑卒中的研究中,阿替普酶降低脑出血的概率与替奈普酶相一致,但替奈普酶引起的凝血和纤溶系统的破坏明显减少^[1]。替奈普酶的 III 期临床试验正在进行中,其成果值得期待^[2]。

1.2 动脉内溶栓 2015 年 t-PA 的发现是脑卒中神经病学最重要的进展。动脉内溶栓被证明是治疗急性缺血性脑卒中安全高效的方法,其用药剂量小、血管再通率高,但操作费时,容易引起血管壁的损伤,肝素的使用增加出血风险。静脉注射重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)是急性脑梗死最为有效的药物治疗方法,可溶解血栓中的纤维蛋白,通畅阻塞的血管,这种疗法称为静脉溶栓疗法。发病早期(3 h 内最佳)静脉溶栓可在缺血组织尚未发生坏死之前通过溶栓药物使阻塞的血管再通,挽救缺血脑组织。此法操作简便、无需血管造影,容易开展,疗效确切,但溶栓时间窗狭窄,出血、药物过敏、再闭塞等并发症也是不可忽视。荟萃分析发现动脉内溶栓并没有比静脉内溶栓显示出显著的效益^[3]。

1.3 静脉和动脉联合溶栓 静脉溶栓仍然是基本治疗方法,虽然受限因素和并发症多种多样,但在适当的时间窗内仍然适用。t-PA 治疗是症状发作 4.5 h 内的脑梗死患者的标准治疗方法,并且被证明是减少脑梗死致残率唯一的循证医学(非导管)治疗方法。为了让患者得到更好的治疗,静脉和动脉内溶栓常一起使用,被称为桥接疗法。它结合了静脉溶栓的广泛应用和再通率更高、溶栓效果较好的动脉溶栓,但仍然存在争议。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360206);云南省中青年学术技术带头人后备人才基金(2014HB025)。作者简介:马蓉(1994—),在读硕士,主要从事脑卒中的发病机制研究。△ 通信作者, E-mail: gmwang1991@hotmail.com。

1.4 超声增强溶栓 目前部分患者血管再通失败的一个重要原因可能是微循环不复流。微泡介导的超声溶栓是一种很有前景的治疗脑血栓的方法,它基于超声波驱动微泡空化,通过局部机械应力加速血栓溶解。因为一些富含血小板的血栓拥有很完整的交联纤维蛋白网络,本该比超声波破碎红细胞丰富的血栓更不敏感,但是有了这些微泡的声空化,可能更容易使富含血小板的血栓碎裂。因此,微泡介导的超声溶栓再通作为辅助手段,是可以改善急性缺血性脑卒中预后的一种新方法^[4]。

2 神经保护剂

神经保护治疗是针对急性缺血期脑实质的方法,它是溶栓治疗的替代或辅助疗法。尽管溶栓治疗脑缺血存在一定的有效性,但是由于缺血的级联反应,神经保护仍然是一种很有前途的治疗策略。它阻断缺血或缺血期间导致脑组织损伤的细胞生化和代谢的过程。神经保护和溶栓联合应用对急性缺血性卒中治疗至关重要。一方面,再灌注可能有利于促进神经保护剂在缺血组织的使用,另一方面,神经保护应通过抑制血管神经单位的炎症和氧化应激来抵消再灌注损伤的有害影响,从而提高溶栓的疗效和安全性。

2.1 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO) EPO 是一种起源于肝肾的促进红细胞生成的细胞因子,其作为一种神经保护剂受到越来越多的关注。研究指出,EPO 显著降低脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠脑中炎症因子基因的表达,减弱小胶质细胞激活,对这方面进一步研究可能有助于开发新的神经保护疗法^[5]。重组人红细胞生成素通过依赖半胱天冬酶机制对抗缺氧损伤,减少细胞凋亡,发挥神经保护作用,缺氧损伤后的病理性、持续性 ERK 活化能通过 EPO 预处理而减弱^[6]。临床研究显示,EPO 治疗后研究组的 NIHSS 评分较治疗前有明显的降低($\chi^2=5.217, P<0.05$),它还有抑制丙二醛的作用,增加超氧化物歧化酶活性,抑制细胞的凋亡,从而保护缺血脑组织^[7]。目前,EPO 作为神经保护剂在脑缺血患者中的作用有待深入研究。

2.2 胞磷胆碱 胞磷胆碱是胞苷-50-胆碱的外源性形式,是磷脂酰胆碱生成的重要中间体,也是细胞膜磷脂的生物合成所必需的,在脑缺血过程中降解为脂肪酸和自由基。实验模型中胞磷胆碱能恢复线粒体 ATP 酶的活性,表明其是潜在的神经保护药物^[8]。有研究报道,胞磷胆碱可激活脑代谢,改善脑功能,增强上行网状结构激活系统功能,广泛运用于脑损伤后的脑功能恢复^[9]。低血糖大鼠的研究显示:胞磷胆碱能减少低血糖后小胶质细胞的活化及海马区 IgG 渗漏,逆转 GS-NEM 还原和锌转运体 3 的免疫反应性,增加胆碱乙酰转移酶表达,对低血糖所致的脑损伤具有潜在的预防作用^[10]。

2.3 清蛋白(albumin, ALB) ALB 是一种由肝脏产生的多功能多效性蛋白,在血浆蛋白中含量最丰富。有研究指出,ALB 可以减少蛛网膜下腔出血早期的脑损伤和功能缺陷^[11]。一项关于脑卒中的研究结果显示,在 2 h 内开始高剂量 ALB 治疗的大型心栓性(NIHSS ≥ 15)缺血性脑卒中患者有好转趋势,表明临床前设置的某些缺血性脑卒中亚组可能受益于这种治疗^[12]。沙土鼠脑缺血的研究结果表明 ALB 在 CA1 区小胶质细胞损伤后表达,表明缺血诱导的神经元损失。因此,ALB 表达可能与短暂性脑缺血后 CA1 区域中缺血诱导的延迟性神经元死亡相关^[13]。神经状态的恶化对应着脑梗死中由于严重的分解代谢过程而导致的血清 ALB 水平的降低。虽然目前在高等动物方面的研究还未得到开展,但是就以上的研究结果来看,ALB 的神经保护作用的研究很有必要。

2.4 硫酸镁 镁离子在体内参与 300 多种酶联反应,还是三磷酸腺苷代谢的关键所在;在临床上可抑制中枢神经系统,松弛骨骼肌,具有镇静、抗痉挛及减低颅内压等作用。硫酸镁用于院前急救是安全的并且允许在脑卒中症状发作后 2 h 内开始使用,但它并没有改善患者在 90 d 残疾的结果^[14]。目前国内在硫酸镁对脑缺血的神经保护方面的研究甚少,但国外研究显示是一个很有前景的药物。一项关于辐射后 SD 大鼠脑缺血的研究提示:镁能减轻钙的升高,改善氧化还原,降低丙二醛浓度,对损伤的脑组织起保护作用^[15]。最新国外临床研究显示^[16]:硫酸镁作为低温治疗足月新生儿脑病辅助手段,对于胎儿的神经保护作用较明显。但是介于其可能对神经元细胞的不利影响,为了确保人体临床试验中硫酸镁神经保护的安全有效,临床前评估很关键。

2.5 脱氢抗坏血酸(dehydroascorbic acid, DHAA) DHAA 在脑梗死动物模型中,静脉内 DHAA 容易进入大脑,并在正常和缺血性脑中转变为保护性抗坏血酸。此外,除了具有良好的药代动力学和快速渗透脑并转化为保护性抗坏血酸(AA)外,DHAA 有以下优点:(1)在缺血性脑中,AA 可以通过静脉注射 DHAA 而急性下降;(2)在正常和缺血脑中将 DHAA 还原为 AA 后,可以减少维生素 E 和谷胱甘肽的氧化;(3)AA 本身可以保护大脑免受有害活性氧的损害;(4)AA 是脑中几种酶的基本辅助因子,其上调保护性分子的神经营养因子的产生;(5)转化为 AA 后的 DHAA 妨碍了缺血性脑中脂质氧化^[17]。

虽然没有严格的药理学依据,但是低温对脑缺血的神经保护作用是在存在的。重症监护室的冷藏处理,器官移植中低温保护器官的功能等,低温几乎影响每一个细胞及其代谢过程^[18]。低温治疗可能作为一种有效的神经保护法,它在临床前动物模型中的作用是巨大的,此假想提出主要是由于低温下:(1)自由基的产生受抑制;(2)限制炎症介质;(3)抑制兴奋性氨基

酸的影响;(4)影响缺血引起的钙内流等。

对脑梗死患者进行神经保护治疗失败经验表明,在临床前领域和临床中都需要实施新的策略。目前有的药物在动物实验有效,而在临床试验中无效,可能是因为:(1)种属差异;(2)大多数临床前实验中药物的有效性通过组织学上梗死体积的减少来评价,而临床采用神经系统功能评价标准来评定;(3)动物模型常采用成年动物,而脑卒中患者多年老且有多种慢性病;(4)动物实验中,缺血前或后立即给予神经保护剂,而临床选择的治疗时间窗为脑卒中后 6 h 或更久;(5)临床上为避免药物毒性,减小剂量及血脑屏障的药效影响。

3 抗 栓

3.1 抗血小板药物 在过去的 10 年中,血管内装置(特殊导管、球囊、抗栓塞装置等)的爆炸性发展和脑卒中的二级预防药物治疗学的快速出现,例如新的抗血小板药物、新型抗凝药物、他汀类药物等。抗血小板治疗和预防缺血性脑卒中的有效性是众所周知的。在血管内皮损伤时,常有血小板聚集在这些部位,减少血流区域,导致缺血和梗死。这类药物能减少血小板聚集,从而减少血栓及血凝块形成,让血管保持通畅。为了更好的效果或特异性,不同的抗血小板药物可以联合使用,称为双重抗血小板治疗或联合治疗。这些联合疗法通常需要使用阿司匹林抗血小板治疗。因此,无论单药治疗还是双重治疗,阿司匹林都是常用的。因为阿司匹林是唯一早期治疗脑梗死有效的抗血小板药物^[18]。

3.1.1 阿司匹林单药治疗 目前最广泛被接受和使用的血小板抑制剂是阿司匹林,由于许多血小板抑制剂正在进行第三阶段和第四阶段试验,阿司匹林将不再是唯一常用的抗血小板药物。阿司匹林的作用是通过血小板中的环氧合酶-1(COX-1)使丝氨酸-529 乙酰化,从而抑制它的作用。国际卒中试验发现脑梗患者在症状出现 48 h 内服用 300 mg 阿司匹林,经过 14 d 的评价,缺血性脑卒中的复发率显著降低^[19]。另一项研究则在症状发作 48 h 内给予 160 mg 的阿司匹林,与安慰剂组相比,服用阿司匹林的患者病死率显著降低^[20]。这两项研究表明阿司匹林在预防脑梗死中的疗效;然而,一些患者不能耐受阿司匹林,因此必须换用其他的抗血小板药物。

3.1.2 双重抗血小板治疗 在患者不能耐受阿司匹林、氯吡格雷或噻氯匹定的情况下,另一些抗血小板药物可用于代替。然而,使用这些抗血小板药物的疗效尚未在急性脑卒中患者中得到确定。此外,噻氯匹定比阿司匹林有更严重的不良反应,如中性粒细胞减少、粒细胞缺乏症,这也是为什么它只在阿司匹林不能使用时被选择的另一个原因。在所有治疗条件下,研究者发现双重抗血小板治疗的复发性脑卒中(相对危险度 0.69)及血管事件的死亡和发生率更低得多(RR

0.71)。此外,纳入的研究在很多方面都有很大的不同,如患者例数、脑卒中严重程度、抗血小板药物、治疗时间和随访时间。因此,调查结果还不能一概而论。

3.2 肝素 主要作用机制是抑制凝血 X 因子并通过与抗凝血酶作用间接抑制凝血酶,还可与血管壁相互作用,阻碍血小板黏附,从而达到抗凝血的作用。肝素是抗凝剂的一个子类,包括:未分级的肝素、肝素、低分子量的肝素。低分子量肝素是由普通的肝素解聚制备而成的一类低分子量的肝素的总称,其活性/抗凝血活性的比值较普通肝素高,因此低分子量的肝素可在一定长度上降低病死率,但出血风险仍然存在。肝素类似物是肝素的衍生物,是以治疗脑缺血为目的的药物,其作用类似肝素。肝素容易引起出血、血小板减少、骨质疏松、嗜酸性粒细胞增多等不良反应。虽然肝素有引起出血的风险,但对于其他方面如患者生存率的影响等仍在研究。

4 机械取栓

机械取栓作为一项治疗急性缺血性脑卒中的新技术,可以克服动脉和静脉溶栓的出血风险大、时间窗较窄、再通率局限等问题。当脑卒中患者的病情超出溶栓治疗时间窗时,利用机械取栓可以快速的去血栓,在最短的时间内恢复脑血流再灌注,减少缺血损伤,保障患者的生存质量。用于急性缺血性脑卒中的取栓装置从 MERCI 机械取栓和碎栓系统到 Penumbra 吸栓系统,再到后来的 Solitaire FR 血流恢复装置和 TREVO 取栓器等都对急性缺血性脑卒中的治疗有极大的帮助。就目前看来,TREVO 取栓器、Solitaire FR 支架取栓的效果优于前两者,且 Solitaire FR 的应用越来越广泛。机械取栓作为急性缺血性脑卒中患者血管再通的高效技术,包括机械碎栓、吸栓、支架取栓等方法,可与药物联合应用实现血流再灌注。当血栓长度超过 8 mm 时,静脉溶栓治疗无效,因此,采用机械取栓技术进行血管内治疗已成为颅内大血管闭塞引起的缺血性脑卒中急诊治疗的重大突破。来自随机试验的荟萃分析证明,此方法特异性较高,能显著改善患者 90 d 的生理功能,也能减少残疾的并发^[21]。

机械取栓可延长治疗时间窗,弥补静脉溶栓的不足,也可清除溶栓药物抵抗的顽固血栓,但机械取栓是一种有创操作,对操作者和取栓设备的要求极高。有创的取栓过程可能会造成血管夹层、颅内出血、蛛网膜下腔出血等,甚至会导致远处小血管的栓塞。然而,GALIMANIS 等^[22]调查显示,在早期循环梗死的出血患者中,仅用机械取栓治疗的患者占 14.6%,而绝大多数患者是通过动脉内溶栓或机械取栓与溶栓联合治疗。因此,出血的发生可能受到脑卒中病理生理、溶栓药物、机械损伤等多因素的影响,但机械取栓术后颅内出血的发生率明显低于药物除栓后出血的发生率。

在大脑血管闭塞的情况下,机械取栓可与抗凝剂

联合使用,但是这可能会增加出血的风险,加之凝血功能受影响,出血可能会更严重,所以机械取栓与抗凝的联合尚有争议。肝素能通过抑制微血栓形成和微血管阻塞恢复微血管再灌注,这对机械取栓治疗急性缺血性卒中大有益处,但肝素容易引起颅内出血,二者的联合有待考究。最近的一项荟萃分析指出:围术期使用抗血小板药物和肝素的出血风险分别在 6%~17%、5%~12%,患者的功能独立性分别是 23%~60%、19%~54%,治疗后病死率分别是 18%~33%、19%~33%^[23]。但是总体而言,研究机械取栓围术期抗栓治疗效果的随机对照试验相对缺乏,围术期使用肝素、抗血小板药物的 III 期临床试验正在进行。POWERS 等^[24]认为,从症状发作到动脉穿刺之间的时间与 90 d 的残疾结局有直接的相关性,所以应避免影响机械除栓延迟的任何原因,保证及时快速的治疗以挽救患者生命。

5 展 望

在过去的几年中,尝试开发新的药理治疗脑梗死取得了一定的进步。在确定新的治疗目标方面作出了重大努力,但从动物模型到人体模型的转换,甚至从早期阶段到第三阶段的测试都面临着障碍。尽管如此,仍有大量的 III 期临床试验存在。研究人员继续寻求尽早提供药物治疗的新方法,并且对脑梗死的病理生理越发了解,在新的研究途径和为患者护理方面给予了鼓励。相比之下,机械取栓是近几年最有效的治疗方法之一。然而,尽管机械取栓能快速的使栓塞血管完全再通,但仍有约 1/3 的患者未恢复功能独立性。随着取栓技术的发展和治疗的不断改进,急性缺血性脑卒中患者将会获得更多更适宜的治疗。缺血性脑卒中的治疗研究历经波折,经过不懈努力,已取得了进步,但仍有许多问题需要解决。同时,随着分子生物学技术的发展,开发新型天然溶栓药物也将是今后研究的方向。因大多数神经保护药物临床应用效果不佳,开发既有效又安全的神经保护药物将是今后的研究方向。

参考文献

- [1] HUANG X Y, MORETON F C, KALLADKA D, et al. Coagulation and fibrinolytic activity of tenecteplase and alteplase in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46 (12): 3543-3546.
- [2] LOGALLO N, KVISTAD C E, NACU A, et al. Novel thrombolytics for acute ischemic stroke: challenges and opportunities [J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(2): 101-108.
- [3] NAM J, JING H E, O'REILLY D. Intra-arterial thrombolysis vs. standard treatment or intravenous thrombolysis in adults with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(1): 13-22.
- [4] LU Y K, WANG J F, HUANG R Z, et al. Microbubble-Mediated sonothrombolysis improves outcome after

- thrombotic Microembolism-Induced acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1344-1353.
- [5] TAMURA T, MINEYOSHI A, UKAI S, et al. Neuroprotective erythropoietin attenuates microglial activation, including morphological changes, phagocytosis, and cytokine production [J]. *Brain Res*, 2017, 1662: 65-74.
- [6] JEONG J E, PARK J H, KIM C S, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin against hypoxic injury via modulation of the mitogen-activated protein kinase pathway and apoptosis [J]. *Korean J Pediatr*, 2017, 60(6): 181-188.
- [7] 虞德明, 白亚强, 刘文晶. 促红细胞生成素在开颅动脉瘤夹闭术后脑缺血中的应用效果 [J]. *重庆医学*, 2017, 46 (3): 394-396.
- [8] OVERGAARD K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(7): 1764-1769.
- [9] MESHKINIA M, MESHKINIM K, SADEGHI-BAZARGANI H. Citicoline for traumatic brain injury: a systematic review & injury meta-analysis [J]. *J Inj Violence Res*, 2017, 9(1): 41-50.
- [10] KIM J H, CHOI B Y, KHO A R, et al. Acetylcholine precursor, citicoline (cytidine 5'-diphosphocholine), reduces hypoglycaemia-induced neuronal death in rats [J]. *J Neuroendocrinol*, 2018, 30(1): 1-11.
- [11] WANG L M, LI M Y, XIE Y, et al. Preclinical efficacy of human Albumin in subarachnoid hemorrhage [J]. *Neuroscience*, 2017, 344: 255-264.
- [12] KHATRI R, AFZAL M R, RODRIGUEZ G J, et al. Albumin-Induced neuroprotection in focal cerebral ischemia in the ALIAS trial: does severity, mechanism, and time of infusion matter? [J]. *Neurocrit Care*, 2018, 28(1): 60-64.
- [13] PARK J H, PARK J A, AHN J H, et al. Transient cerebral ischemia induces albumin expression in microglia only in the CA1 region of the gerbil hippocampus [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 661-665.
- [14] SAVER J L, STARKMAN S, ECKSTEIN M, et al. pre-hospital use of Magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(6): 528-536.
- [15] CHEN N A, XU R J, WANG L L, et al. Protective effects of Magnesium sulfate on radiation induced brain injury in rats [J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, 15(8): 1159-1166.
- [16] INGRAN L, ROBERTSON N J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient [J]. *Dev Neurosci*, 2018, 40(1): 1-12.
- [17] SPECTOR R. Dehydroascorbic acid for the treatment of acute ischemic stroke [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 89: 32-36.
- [18] LIU K Y, KHAN H, GENG X K, et al. Pharmacological hypothermia: a potential for future stroke therapy? [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(6): 478-490.
- [19] HAN Z P, LIU X R, LUO Y M, et al. Therapeutic hypothermia for stroke: Where to go? [J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 67-77.

- dye staining technique for the detection of dysplasia in patients with premalignant gastric lesions[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2016, 39(2):49-54.
- [9] NISHISAKI H, YAHATA S, FUJII Y. Magnifying NBI endoscopy is useful for detection of small early gastric cancer and lateral extent diagnosis of flat early gastric cancer before endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(58):AB466.
- [10] BUXBAUM J L, HORMOZDI D, DINIS-RIBEIRO M, et al. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia; a prospective blinded trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(5):857-865.
- [11] YAO K. Clinical application of magnifying endoscopy with narrow-band imaging in the stomach[J]. *Clin Endosc*, 2015, 48(6):481-490.
- [12] KAISE M. Advanced endoscopic imaging for early gastric cancer[J]. *Best Prac Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(4):575-587.
- [13] ZHU L L, QIN J Y, WANG J, et al. Early gastric cancer: current advances of endoscopic diagnosis and treatment [J]. *Gastroenterol Res Prac*, 2016(1):9638041.
- [14] HU Y Y, LIAN Q W, LIN Z H, et al. Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer; a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25):7884-7894.
- [15] ASGE. Electronic chromoendoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81, (2):249-261.
- [16] KANEKO K, OONO Y, YANO T, et al. Effect of novel bright image enhanced endoscopy using blue laser imaging (BLI) [J]. *Endosc Int Open*, 2014, 2(4):E212-219.
- [17] IKEMATSU H, SAKAMOTO T, TOGASHI K, et al. Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging; a multicenter randomized controlled trial [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(2):386-394.
- [18] SHANG H H, SONG W X, CHEN X. Application of i-Scan staining in gastrointestinal endoscopy [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 23(8):975-977.
- [19] SUBRAMANIAN V, RAGUNATH K. Advanced endoscopic imaging; a review of commercially available technologies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(3):368-376.
- [20] BINICIER O, TOPALAK O. Assessment of gastric mucosa structure with high resolution magnifying endoscopy (HRME) and flexible spectral imaging color enhancement (FICE) [J]. *Endoscopy*, 2018, 50(4):S182-183.
- [21] MUKAE M, KOBAYASHI K, SADA M, et al. Diagnostic performance of EUS for evaluating the invasion depth of early colorectal cancers [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(3):682-690.
- [22] CHENG J Y, WU X, YANG A M. A new model combining of endoscopy and endoscopic ultrasound for predicting the invasion depth of early gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(5S):AB474.
- [23] KAISE M, OHKURA Y, IIZUKA T, et al. Endocytoscopy is a promising modality with high diagnostic accuracy for gastric cancer [J]. *Endoscopy*, 2015, 47:19-25.
- [24] ZUO X L, LI Z, LI C Q, et al. Probe-based endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia and neoplasia; a multicenter randomized controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2017, 49(11):1033-1042.
- [25] GUO J, LI C Q, LI M, et al. Diagnostic value of probe-based confocal laser endomicroscopy and high-definition virtual chromoendoscopy in early esophageal squamous neoplasia [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(6):1346-1354.

(收稿日期:2018-10-18 修回日期:2018-12-02)

(上接第 1013 页)

- [20] SU Y Y, FAN L L, ZHANG Y Z, et al. Improved neurological outcome with mild hypothermia in surviving patients with massive cerebral hemispheric infarction [J]. *Stroke*, 2016, 47(2):457-463.
- [21] 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.
- [22] GALIMANIS A, JUNG S, MONO M L, et al. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(4):1052-1057.
- [23] VAN DE GRAAF R A, CHALOS V, DEL ZOPPO G J, et al. Periprocedural antithrombotic treatment during acute mechanical thrombectomy for ischemic stroke; a systematic review [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:238.
- [24] 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):e46-110.

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2018-12-06)