學會消息公佈

- 在台灣腦中風學會葉守正理事長積極爭取下，**健保署為了支持急重症醫療且希望鼓勵更多醫師有意願投入參與動脈機械取栓之介入性神經血管內治療，於民國 107 年 2 月起新增「急性缺血性腦中風機械取栓術」給付，支付 45,059 點**。同時可以申報急性缺血中風評估處置費，**支付 13,866 點**。如此將使得治療醫護團隊及醫院能有更足夠的資源，安排充足的人力 24 小時隨時待命。
- 本會將於 2018 年 5 月 6 日(星期日)上午 10:30-12:00 假成大醫學院第三講堂舉辦神經學年會-腦中風繼續教育課程。
- 本會將於 2018 年 7 月 14 日 (星期六)下午在臺北市，舉辦**腦中風夏季研討會**將邀請亞太地區專家參與，主題為**急性缺血性腦中風取栓術的新進展**，敬請共襄盛舉。
- 2018 台灣腦中風學會年會預計將於 2018 年 11 月 09-11 日假台北國際會議中心舉行。

10.6318/STROKE.201803_25(1).0001

2017 年台灣腦中風學會優秀論文獎第三名
腦脊髓液高遷移率族蛋白 1(high mobility group box 1，HMGB1）與蜘蛛膜下腔出血後的神經元死亡相關

王國川 (台大醫院神經外科主治醫師)

自發性蜘蛛膜下腔出血的主要原因為動脈瘤破裂導致血液流入蜘蛛膜下腔。而腦部皮質血管就浸泡在腦脊髓液中，正常腦脊髓液循環會經過第四腦室的三個小孔流入蜘蛛膜下腔；一旦大量蜘蛛膜下腔出血，腦脊髓液的通道雖在結構上並未阻塞，但在在功能上會被區隔成兩區，新鮮的腦脊髓液由腦室中的脈絡叢製造，但蜘蛛膜下腔因含有大量血塊及其代謝產物，會變得相當濃稠，因此大量蜘蛛膜下腔出血後可能會使腦室與蜘蛛膜下腔產生隔間(compartmentalization)的現象。早期的研究顯示大血管的痙攣與延遲性缺血性神經病變相關，但延遲性缺血性神經病變與血管攝影血管痙攣卻有相當的不一致性(67%)。許多研究顯示腦部微血流病變可能是造成延遲性缺血性神經病變的原因。因為很多發生缺血性病變的病人其腦部灌流壓都維持在正常範圍內，且動物實驗也發現在病理切片上顯示小血管在蜘蛛膜下出血後有痙攣的情形。我們第一步先證實蜘蛛膜下腔出血後，腦室與腰椎腦脊髓液的差異，我們同時收集出血後第七天腦室與腰椎腦脊髓液，進一步分析腰椎腦脊髓液中的乳酸與水腦症的相關性，推論在水腦症發生後，腰椎腦脊髓液與腦室腦脊髓液會有隔間(compartalization)的情況[1]。第二個研究則發現HO1的濃度與預後有明顯關聯，既然出血後

腰椎腦脊髓液與腦室腦脊髓液會有隔間(compartalization)的情況，那麼如何能將這寫物質加快代謝，就有可能改善病人癒後[2]。因此我們提出腰椎引流可能可以改善預後的假設，並已進行臨床試驗。第三個研究則是透過動物模式的建立，我們發展一個新的觀測方法，可活體觀測蜘蛛膜下腔出血後老鼠的微血流，並同時監測腦局部血流與氧分壓，我們發現蜘蛛膜下腔出血後微血流有明顯痙攣，且伴隨局部血流與氧分壓降低；將出血的老鼠的腦脊髓液滴注在正常老鼠表面，可得到相同的反映。進一步再使用蜘蛛膜下腔出血動物模式與髓鞘內注射sRAGE，證實HMGB1在蜘蛛膜下腔出血後引起發炎反應的樞紐重要性[3]。

參考文獻:

1 Wang, K. C. et al. Intrathecal lactate predicting hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *The Journal of surgical research.* 2015; 199, 523-528,

2 Wang, K. C. et al. Prognostic value of intrathecal heme oxygenase-1 concentration in patients with Fisher Grade III aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2014; 121, 1388-1393

3 Wang, K. C. et al. Cerebrospinal fluid high mobility group box 1 is associated with neuronal death in subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37, 435-443.

10.6318/STROKE.201803_25(1).0002

2017 腦血管疾病防治基金會高明見教授優秀論文獎第二名

緊急醫療系統派遣員辨識中風的效應與相關因子

謝明儒 (臺大醫院急診醫學部主治醫師)

由於靜脈注射血栓溶解劑(rt-PA)已經證明對於缺血性腦中風的病患預後有幫助[1,2]，且越早施打效果越好[3-5]。因此美國心臟醫學會建議疑似中風病患應該聯絡緊急醫療系統，達到儘早到達正確的醫院接受治療的目的[6]。派遣員是民眾接觸緊急醫療系統的第一人，了解中風報案者和派遣員間的溝通過程，才能針對派遣員的問話內容進行改善，來增加派遣員辨識中風的準確度。然而，中風報案者和緊急醫療系統派遣員間的溝通過程，過去在台灣沒有詳細地被研究。因此筆者嘗試利用串接報案錄音檔、電子派遣系統與院內資料，進行回溯性觀察性研究，來完成以下的研究目的: (1) 了解中風報案者和派遣員間的溝通情況 (2) 找出派遣員辨識出中風病患的相關因子，和(3) 評估派遣員辨識中風病患和院內處置效率的關係。

本研究發現在 2013 年 1 月至 2014 年 2 月的研究期間內，一共有 507 位經確診為症狀發作三小時內到院的腦中風或暫時性腦缺血發作(transient ischemic attack)，且經緊急醫療系統到達台北市內 9 家急救責任醫院的病患，納入研究族群。在這些納入族群的報案電話中，有約一半(49.5%)的報案者身分為患者的親近同住家屬，例如配偶、女兒和兒子；病患自行報案只有 4 個(0.8%)。七成的報案者情緒冷靜，可以完整回答派遣員的問話。

在這些報案電話中，207 (40.8%)個報案者主動提及患者疑似腦中風、120 (23.7%)個報案者有主動提及辛辛那提到院前中風指標中的任一症狀、86 (17.0%)個報案者主動提及肢體無力、85(16.8%)個報案者主動提及全身倦怠、52 (10.3%)個報案者主動提及病患倒在地上、52 (10.3%)個報案者主動提及意識昏迷的情形。報案對話總時間中位數為 46.0 秒。僅有 91(17.9%)個中風患者有被派遣員辨識出來。

筆者以把派遣員辨認出來患者族群，去和派遣員沒有辨認出來族群做比較，發現派遣員辨認出來患者族群，報案總時間中位數較長(52 vs. 44 秒，$p < 0.001$)，有比較高的比例報案者主動說出疑似中風 (86.8% vs 30.8%, $p < 0.001$)、有比較高的比例報案者主動提及辛辛那提到院前中風指標的任一症狀 (44.0% vs 19.2%, $p < 0.001$)、有比較高的比例派遣員按照標準作業流程來問話 (53.8% vs 13.0%, $p < 0.001$)。經由多變數分析，發現報案者主動說出疑似中風、報案者主動提及辛辛那提到院前中風指標的任一症狀，和派遣員按照標準作業流程來問話，與派遣員辨識出中風病患獨立相關。

在緊急救護處置部分，派遣員辨認出來患者族群，有比較高的比例接受高級救護派遣(72.5% vs 9.4%, $p < 0.001$)、有比較高的比例接受到院前通報(92.3% vs 70.9%, $p < 0.001$)。在院內處置部分，派遣員辨認出來患者族群有較短的到院後至接受電腦斷層時間中位數(14.0 vs 15.5 分鐘, $p = 0.024$)，到

院後至接受栓溶治療時間中位數也有趨勢較短，雖然沒有達到統計學上的意義 (55.5 vs 63.0 分鐘, p = 0.24)。

本研究有一些研究限制。首先，由於本研究只納入症狀發作三小時內到院的腦中風或暫時性腦缺血發作病患，並未納入所有派遣員認為中風的病患，因此派遣員辨識中風的陽性預測值仍未知。再來，本研究僅納入台北市內 9 家急救責任醫院的病患，而非所有急救責任醫院的病患，因此可能會造成一些誤差。然而此 9 家醫院接收了超過一半台北市內經由緊急醫療系統送醫的病患，因此誤差有其限制。

本研究結果發現，在中風病患的報案電話中，由於一半的報案者為親近同住家屬，因此在未來的衛教，應持續針對中風病患本身和他們的同住家屬，讓他們能夠快速辨識中風徵兆，儘早聯絡緊急醫療系統到院。派遣員辨識中風的敏感度，在與外國文獻中的 31-61%的敏感度[7-10]，仍有進步的空間，因此派遣員應該針對中風病患常見的求救症狀，來利用標準問話流程進行詢問，以增加辨識中風病患的敏感度。派遣員辨識出中風的病患，與加速院內處置效率有相關，因此派遣員需努力嘗試經由問話辨識出中風的病患。

參考文獻

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N*

Engl J Med. 1995;333:1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
3. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768-74.
4. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010;375:1695-703.
5. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke:patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. Circulation 2011;123:750-8.
6. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.
7. Rosamond WD, Evenson KR, Schroeder EB, Morris DL, Johnson AM, Brice JH. Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care*. 2005;9:19-23.
8. Porteous GH, Corry MD, Smith WS. Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care.* 1999;3:211-6.
9. Handschu R, Poppe R, Rauss J, Neundorfer B, Erbguth F. Emergency calls in acute stroke. *Stroke.* 2003;34:1005-9.
10. Ellison SR, Gratton MC, Schwab RA, Ma OJ. Prehospital dispatch assessment of stroke. *Mo Med*. 2004;101:64-6.

10.6318/STROKE.201803_25(1).0003

參加 2018 International Stroke Conference 心得

陳志昊 台大醫院神經部主治醫師

International Stroke Conference 會議為每年度全球最盛大之腦中風相關領域國際會議，為期兩天半，約半年前需投稿摘要審查。本人研究幸獲錄取為海報張貼，於會議第二天傍晚展示並向學者解說。

本次為本人第二度參加 ISC 會議，很巧的是與兩年前在同樣場地（洛杉磯會議中心），但本次收穫更多。這次的中風會議我個人較感興趣、並歸納出的重點有以下三大項：

一、Endovascular thrombectomy for late time window：打從 2015 年五大重要研究，確立了發作 6-8 小時內之顱內前循環大血管阻塞之急性中風、可用血管內取栓術改善病患預後，並成為近年最重要的急性中風里程碑之後，臨床研究就不斷挑戰極限，看急性中風取栓術之適用時間可否再為延長。於 2018 年初(2017.11.11 線上發佈)再度發表 DAWN trial，證實在中風發生後 6-24 小時內、只要有臨床症狀與影像上明確梗塞之不匹配(mismatch)，意即還有可救回之腦組織(penumbra)，則血管內取栓術仍可大為改善病患預後。此一研究大為振奮人心。但一個研究不夠、何不來第二個呢？果然，另一項研究 DEFUSE 3 trial，就選擇在 ISC 會議第一天的主會場由研究主持人 Gregory Albers 親自發表，此研究設計為急性中風發生後 6-16 小時內、影像上證實存有

不至於過大的梗塞(<70ml)與並存之可救回腦組織(penumbra)，則用血管內取栓術仍可大幅改善病患預後達 2.8 倍之多！另外經由病患預後效益計算起來，number need to treat 達到驚人的 2（意即每做兩個病患、就能有意義地救回一位）！在 Dr. Albers 呈現這些結果時，現場甚至響起了掌聲，這是我參加這麼多國際會議以來，除了聽到笑聲以外最熱情的現場回應了吧。不過這些研究成果也引起了進一步疑問，例如為何這些病患的腦血管阻塞後腦組織能容忍這麼長的時間？難道「Time is brain」的道理被質疑了嗎？不過經過許多其他演講以及相關文獻的發表之後，現在最新的理解是 Outcome = Collateral/Time，意即有些人的側肢循環先天建立地較完善、而且 infarct growth 也是屬於比較緩慢型的，因此就算時間已經超過以往的 tPA「黃金時期」，仍有機會可以用再通術救回。但就所有病患的角度來說，隨時間過去，能有 penumbra 可救回的人仍然會愈來愈少，在我們還不知道病患 perfusion imaging 結果之前，當然還是要分秒必爭地搶回病患。再從另一個角度來說，這些 late window trial 的功能預後甚至能大幅超越早先的幾個試驗（例如 MR CLEAN），除了用影像慎選病患以外，late window 的控制組無法施打 IV-tPA、因此減少了血管再通的機會，導致 late window 的試驗組反而表現較佳。這也再度說明了若病患能即早就醫、接受 IV-tPA 仍是目前標準治療。

二、2018 Guidelines for Acute Ischemic Stroke：這大概是本次會議另一大亮

點，由美國心臟學會/美國中風學會每隔幾年頒布的治療準則一向是臨床醫師參考的重點，今年更是首次在 ISC 會場發布此項準則（以往是直接在雜誌發佈）！此次準則最重要的就是把上述 DAWN 以及 DEFUSE 3 試驗結果納入，因此將血管內取栓術的時間延長到最長可至 24 小時，但前提是(建議)需要照試驗所採用的影像檢查來篩選病患。此外，針對以往 IV-tPA 的禁忌症規範，本次也放寬許多，例如 3-4.5 小時內，>80 歲、有舊中風合併糖尿病、有吃 warfarin 但 INR<1.7 者，以往是禁忌症但現在則有 class II 建議 IV-tPA 有好處。另外有個有趣的新建議則是，若病患過去有做過 MRI、且有證據有 cerebral microbleeds (CMBs)者，不超過 10 個 CMB 的話打 tPA 還算安全、但若超過 10 個的話則可能會增加出血風險，這對臨床第一線工作者不啻是個新挑戰、但也算是個新的參考標準，有更多證據向病患解釋利弊權衡。除了 alteplase 以外，另一個靜脈注射藥物 teneceplase（這藥物長久以來一直被拿來與 alteplase 比較，這次的 ISC 也有一項研究 EXTEND-IA TNK 發表，證實能比 alteplase 更增加 recanalization 並稍微改善預後）也被納入這次規範，提到「可考慮」使用在輕症且無大血管阻塞的病患。還有一項值得注意的修改，就是在施打 IV-tPA 後 24 小時內雖然以往不建議使用任何抗血栓藥，但本次改為若此藥物能提供好處、或不提供此藥物會造成壞處的話，則可考慮即早施予，這大概是適用在例如急性治療取栓術同時安裝了血管內支架(可能有 tandem stenosis

或 intra-cranial stenosis)者，必須提供抗血小板的藥物保護，這條準則也讓臨床工作者有了更大的用藥彈性空間。另外關於住院病患的治療，其中長期以來的「急性期可否降血壓」一事依然沒有結論，本次的新建議寫到若有共病症（如急性冠心症、急性心衰竭、主動脈剝離、症狀性腦出血、子癲前症等），則可將血壓降 15%。在沒有施打 IV-tPA、且血壓超過 220/120mmHg 者，在前 24 小時將血壓降 15%也是可接受的。在已經住院且神經學穩定、血壓仍超過 140/90mmHg 者，則可以開始使用降血壓藥且可改善長期預後，但這是在幾天內則沒有註明了。

三、Cerebral small vessel disease：撇開 fancy & catchy 的急性治療以外，本次會議有一場 Lecture 邀請到愛丁堡大學的 Dr. Wardlaw 來演講，題目為「small vessel disease: a big problem, but fixable」，她是建立 small vessel disease 的影像標準語言（STRIVE）的主要作者，也是我一向也很關注的研究議題。畢竟在缺血性中風病患有一大部份是 lacunar stroke / small vessel occlusion，且在許多認知或步態退化病患上也可看到 MRI small vessel disease change（如 white matter hyperintensity, cerebromicrobleeds 等）。在演講當中，Dr. Wardlaw 從最早期的 Dr. Miller Fisher 論文開始講述，lacunar infarct、endothelium、blood-brain barrier breakdown、以至影像上的 visible 至 sub-visible lesion (WMH, lacune, perivascular space, microbleeds, superficial siderosis,

micro-infarcts 等)來講述，並引出血管硬度及脈動性的相關性，更有趣的是有些 MRI 上的變化其實是可逆的！也難怪名稱為 small、但卻是健康上的 big issue！至於治療上呢，已有一些血管擴張藥物例如 cilostazol 用在臨床試驗上，就期待進一步的結果了。在另一個呼應的演講上，也提到腦部的變化其實反應出全身系統性的小血管疾病，包括視網膜、腎臟、心臟、肺及肌肉都可能受影響。而那些有血管危險因子的人、慢性睡眠不足、孤獨、肥胖者都要小心。因此在治療上除了用藥外，社會及政策的配合也是不可少的。此外還有一系列演講提到 MarkVCID(Marking Vascular Cognitive Impariemtn)的平台，為了收集建立 MRI 影像以及 CSF 中的 biomarker，來了解 cerebral small vessel disease 病患的色及預後，這都是值得我們研究上借鏡的切入角度。

除了以上三大重點，當然整個議程還包括大大小小各種層面的腦中風議題，甚至還有有趣的 Game of Stroke 競賽，由各個國際地區組成三隊來台上搶答，出題包羅萬象，包括病患影片以至電影畫面，考的內容也從神經外科到內科、理學檢查到基因，實在是刺激又有趣，也值得國內會議學習來增加互動。會議的海報則多到根本看不完，其中有 professor-led poster round 更能聽到來自世界各國學者各領域的最新研究。每天早上六點起床、坐接駁車七點準時到會場報到，撐到傍晚六點多才走，短短兩天半，卻是充電十足。希望以後能有機會繼續參與此國際盛事！

（上圖：本次參加 ISC 的部分台灣學者，本人位於圖中最右側）

10.6318/STROKE.201803_25(1).0004

參加 2018 International Stroke Conference 心得

黃雯怡 (基隆長庚醫院神經內科主治醫師)

2018 International Stroke Conference (ISC) 於 1/24 到 1/26 在美國 Los Angeles Convention Center 舉行，共分為 21 個 sections，內容豐富充實，這次有幸能夠參加。我 1/24 參加的 section 是 Understanding Disordered Sleep and Stroke。當中提到 Obstructive sleep apnea 會增加 primary stroke，secondary stroke 及 cardioembolic stroke 發生的機會。此外，Post-stroke sleep disorder (PSSD) prevalence 變異性很大，主要跟 Left hemisphere cortical lesion 與 PSSD 較為相關。Diabetes mellitus，delayed sleep latency，frequent waking after sleep onset 會增加 stroke 的發生率。Excessive day time sleepiness 的發生和 fatigue 有相關。

會議中亦強調 Stroke 的照護是 team work，此外 precision medicine 亦是今後 acute stroke treatment 發展之方向。Stroke 的 animal model 應用到臨床上目前較困難，animal studies 和 clinical trials 常有 mismatch 的情形。原因可能和時間點的不同及其他因素有關係，需要後續的努力。

血管內取栓術 Intra-arterial thrombectomy (IA)不意外地為會議中熱門的討論項目。在目前最新的 IA 的臨床研究，DAWN trial，以及在 ISC 當天發表

的 DIFUSE-3 trial 將 IA 治療的適用時間拉長至距離 stroke onset 24 小時內，且年齡亦提高到 90 歲。不過前提是需要在 MR image 有 infarct core 和 perfusion defect 有 mismatch，且符合一些條件才能進行。血管內取栓術在台灣由於人力物力的關係，仍有很大的努力空間。

1/24 下午我參加了 2018 AHA/ASA Acute Ischemic Stroke guideline 的會議，今年新的 guideline 和舊的有些不同之處。2018 年新的 guideline 建議 acute ischemic stroke 的病患若是 minor stroke，距離 3-4.5 小時仍可考慮施打 iv-tPA。此外，若病患之前的 MRI 若顯示有少量（小於等於 10 個）microbleeds，使用 iv-tPA 是合理的；若有大於 10 個 microbleeds，則施打 iv-tPA 腦出血的機會較大，但若衡量對病患有利則仍可考慮施打。此外，iv-tPA 在 sickle cell disease 的病患也可以施打。24 小時內有施打 LMWH 則不可使用 rt-PA。此外，原本在打完 iv-tPA 24 小時內不給 anti-thrombotic treatment，但新的 guideline 則改為在需要的病患可在 24 小時內給 anti-thrombotic treatment。

1/25 的會議也是同樣精彩，令人完全忘了時差的疲憊。此次大會 William M. Feinburg Award 得主是 UK 的 Professor Joanna Wardlaw，主題是 Small vessel disease。Small vessel disease 的種類很多，可能是 stroke（acute infarct 或 hemorrhage），也可能是 silent visible lesion（如：white matter

hyperintensities、lacunae or holes、microbleeds or siderosis、perivascular spaces），亦可能是 silent subvisible lesion(microinfarcts)。Small vessel disease lesion 隨著年齡上升而增加，且與 stroke、cognitive decline 和 dementia 的發生有關，risk factors 也和 stroke 類似(hypertension、DM、smoking、cholesterol……)。此外令人驚訝的是 brain perivascular space（PVS）被發現可能是 interstitial fluid 的清除、一些 toxin、beta amyloid、tau protein 清除的重要 pathway。PVS clearance 的作用在睡眠中會增加，與腦部的健康運作有關。此外，white matter hypertensities 並不是持續存在，可能會消失。Small vessel disease 的形成和 endothelial dysfunction 有關。目前 potential 可用的藥物有 cilostazol 和 isosorbide mononitrate 等。

COMPASS trial 在 stroke prevention 的結論也在此次會議中發表，Rivaroxaban 2.5mg bid plus Aspirin 和 Aspirin alone 相比可降低 49%的 ischemic stroke risk，且不會增加腦出血的比例，但 patient group 是 Coronary artery disease，peripheral vascular disease，或 carotid artery disease 的病患而非 stroke secondary prevention。PRINCE trial 是在 minor stroke 或 high risk TIA 的病患到院就給 dual antiplatelet，三週後單用 Ticagrelor 或 Clopidogrel，比較 Ticagrelor 和 Clopidogrel 的療效差異。結果發現 90 天後 recurrent stroke 的比例 Ticagrelor+aspirin 組比 clopidogrel+aspirin 略低，特別是在 CYP2C19 loss of function alleles 的病患，但兩組之間並未達統計上的差異。但

Ticagrelor+aspirin 組的 minimal bleeding 比例明顯高於 Clopidogrel+aspirin 組。此外，ticagrelor 組中斷治療的比例也比 clopidogrel 組高，原因是 respiratory disorder 和 minimal bleeding 的比例較高的關係。會議中提到新的 IA device（EmboTrap device）可以達到較佳的 reperfusion effect。Tenecteplase 是改良的新型 iv tPA，和舊的 tPA(alteplase)差別在於 fibrin specificity 較高，且 half life 長，可以 single dose administration。施打較為方便，且 reperfusion 的成功率及預後較佳。成本也比 IA thrombectomy 低。希望這些新的藥物和器材未來台灣也能引進。

我參加這次會議張貼的 poster 題目是 Comparison of Major Bleeding Endpoints between Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Aspirin: A Network Meta-Analysis。內容是透過 network meta-analysis 的方法比較 NOACs 和 Aspirin 在 major bleeding、intracranial bleeding，fatal bleeding 之間的差異性。結論是 NOACs 和 Aspirin 出血的比例並無顯著差異，因此在應使用 warfarin 但因某些原因導致無法使用 warfarin 而用 aspirin 的病患，可考慮使用 NOACa 以達較佳的療效。

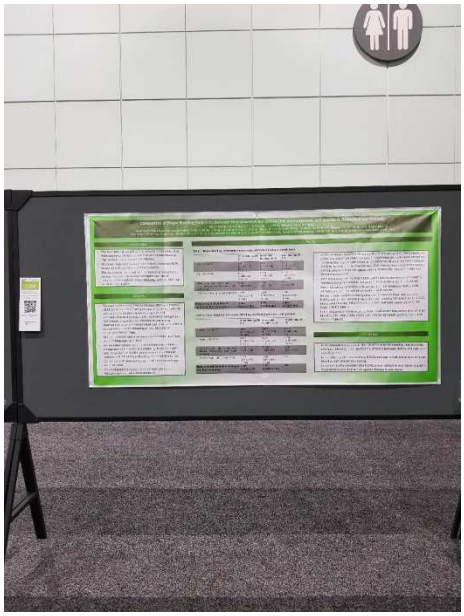
1/25 中午午餐時間有幸在林口長庚李宗海教授及張庭瑜醫師的帶領下和日本的 Professor Kazunori Toyoda 進行學術交流，發現日本的 IA center 可以在急診做完 brain CT（C-）後六分鐘內就執行 MRA 的 acute ischemic stroke

protocol (項目包含 diffusion：確認 infarct core，T2*或 SWI：確認有無 bleeding，FLAIR：看 structure，MR perfusion：看 perfusion 缺損的區域，和 MRA：看有無 main artery occlusion)，若評估符合 iv-tPA 的施打條件則直接就在 MRI 檢查室內施打 loading dose 的 iv-tPA，緊接著就由 IA team 評估是否執行 IA。在台灣的健保條件下，應該是不太可能達到此種境界，但可以是未來努力的方向。

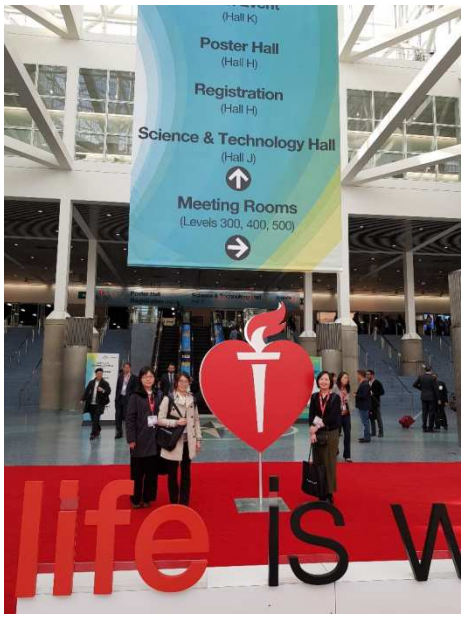
藉由參加此次國際腦中風會議了解美國目前最新關於急性腦中風治療的 guideline，預計之後將調整現況本科對於急性腦中風治療(如: intravenous rt-PA 或 intra-arterial thrombectomy)的相關流程，使本科腦中風病患或的更好的照顧並獲得更佳的預後。

參與此次 ISC，不但吸收到了最新的腦血管疾病在治療及研究方面的新知，也感受到各國醫師在研究領域的多樣及豐富性，希望能將新的資訊與知識帶回科內以利未來發展及促進相關領域的進步。

和今年大會 Chair Dr Bruce Obviagele 合影



我今年張貼的海報



與長庚體系其他參加的醫師合影

可以直接在車上做 CT 的 ambulance，超酷，希望台灣未來會有

10.6318/STROKE.201803_25(1).0005

參加 2018 International Stroke Conference 心得

葉馨喬 (臺大醫院神經部主治醫師)

International Stroke Conference 是全球最大型的腦中風會議之一，議題涵蓋了腦中風相關的研究、預防及治療照顧等部分，有來自 60 個國家 3800 位腦中風相關專家與會。會中之腦中風相關教育包括 21 個範疇、超過 1500 個口頭及壁報報告，內容著重於基礎、臨床、轉譯醫學研究。今年的 ISC 訂於 1 月 24 日至 26 日於美國的洛杉磯舉行，是陽光普照的好天氣，與台北陰冷潮濕的天氣真有天壤之別。

會中報告了 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke，其完整的內容也發表於 Stroke 期刊。Guideline 建議對於可能接受 rt-PA 或 mechanical thrombectomy 之患者，應有 50%以上患者於進急診後 20 分鐘內做到腦部影像檢查(class I)，比現行的標準(25 分鐘)更縮短了時間。CT hypoattenuation 之範圍及程度也修改為不足以構成排除 rt-PA 之條件 (class III)。對於可能接受 endovascular treatment 之患者，應盡快做到 CT angiography，但不能因為等待 CT angiography 而延誤 rt-PA 之治療，可於施予 rt-PA 前或後盡快進行 CT angiography (class I)。基於 CT contrast 造成 contrast-induced nephropathy 之機率很低，若病患無腎臟病史，可不用等 creatinine data 即可進行 CT angiography (class IIa)，將有助於縮短 CT perfusion 的等待時間。對於<6 小時的腦中風患者，要篩選是否適合進

行 endovascular treatment 時，CT/MR perfusion 是不一定需要的(class III)。但相對的，對於 6-24 小時的腦中風患者，要篩選 endovascular treatment 時，CT/MR perfusion 則是必要的(class I)，可幫助篩選出仍有相當範圍的可拯救之腦組織的患者。

大會有許多的臨床方面的研究報告，令人目不暇給，其中最令我印象深刻的是 Defuse 3 trial 之結果報告，此試驗再度證實了超過 6 小時的缺血性腦中風患者，經過審慎的篩選患者之後，仍可能以 endovascular treatment 有效的改善其預後。此試驗想證明若缺血性腦中風是由於中大腦動脈(middle cerebral artery, MCA)或內頸動脈(internal carotid artery, ICA)阻塞，於腦中風發生後 6-16 小時內以 CT perfusion 或 MRI perfusion 證實其仍有可挽救之腦組織之患者，以 endovascular treatment 是否仍有助於改善病患之預後。此試驗因另一個也在類似治療時間的 DAWN trial(6-24 小時)的發表而提早進入期中分析且中止收案。Defuse 3 trial 共收納 182 位患者，其中 92 位被分配至治療組(endovascular treatment)，另外的 90 位患者被分配至對照組，只接受藥物治療。在這 92 位接受 endovascular treatment 之患者中，有 88 位接受 mechanical thrombectomy，2 位只接受 ICA stenting。接受 endovascular treatment 的患者中，其血管再通程度(Thrombolysis in cerebral infarction scale, TICI scale)達到 2B 或 3 者多達 76%，TICI level 也與 good functional outcome 有顯著的相關性，且 TICI level 3 者的 MRS 分佈甚至明顯優於 TICI

2B 者。其 24 hour 的 MR perfusion 或 CT perfusion 顯示其灌流不良之範圍比起治療前減少 90%以上者之病患比例，治療組(79%)與對照組(18%)亦達統計顯著之差異。這個臨床試驗證實了缺血性腦中風發生後 6-16 小時之 MCA 或 ICA 阻塞之患者，仍有相當高的機會可以經由 endovascular treatment 獲得有效的治療。在缺血性腦中風的治療里程上，Defuse 3 trial 與 DAWN trial 使得 endovascular treatment 的黃金治療時間及其重要性又向前邁進了一大步。

會中也有許多的基礎研究報告，其中有一場關於神經細胞與血管內皮細胞之間的溝通之研究報告也令我印象深刻，題目為 Exosomes derived from ischemic cerebral endothelial cells (CEC) and neural stem cells enhance the coupling of neurogenesis and angiogenesis by transfer of microRNAs。作者發現，在缺氧刺激之後，CEC 所釋放出的 exosome 可以促進 neural progenitor cell (NPC)增生及分化為 neurons 及 oligodendrocytes，進一步證明 exosome 內含有的 microRNAs (miR-146a, miR-125a)會進入 NPC；且若抑制 exosome 之釋放，則 microRNAs 不會進入 NPC。進入 NPC 的 microRNAs 會抑制其目標基因，miR-146a 的目標基因為 IRAK1 及 TRAF6，而 miR-125a 的目標基因則為 BAK1、BMF 及 KLF13，其目標基因之表現量皆因此而有明顯之下降。反過來，NPC 受缺氧刺激後也會釋放出 exosome，此 exosome 會促進 CEC 形成 tube formation 產生微血管之形狀，且會促進其移動。這個有趣的實驗證實了神經細胞與內皮細胞之間在缺氧刺激之後，藉由以

exosome 的方式釋放出特定的 microRNAs 至對方細胞，促進對方細胞之增生與分化，彼此之關係真可謂唇齒相依。

個人這次在 ISC 的海報發表的題目為: Age-Dependent Ultrasonographic Changes after Indirect Revascularization Surgery in Patients with Moyamoya Disease。這篇研究主要是要探討毛毛樣疾病經由 indirect revascularization surgery(間接血流重建手術)之術前及術後，年齡對於頸動脈超音波指標之影響。先前的研究認為 indirect revascularization surgery 之後，兒童相較於成人會有較明顯的新生血管，這些研究之評估方式皆為血管攝影，但血管攝影有不易量化、侵入性、及放射線暴露之缺點；且我們之前的研究已證實頸動脈超音波的數個指標可以成功地反映出血管攝影上的外頸動脈(external carotid artery, ECA)所供應的側枝循環範圍之大小(即為 Matsushima grade)，包括 superficial temporal artery (STA)及 ECA 的 end-diastolic velocity (EDV), resistance index (RI)及 flow volume (FV)。因此，我們這次想藉由分析比較年齡對於頸動脈超音波的指標之影響，來間接反映年齡對於術後 ECA 所供應側枝循環範圍之大小之影響。總共納入未成年及成年患者各有 50 及 26 個大腦半球進入分析，以術式而言，所有患者皆有接受 encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS)，大約有一半的患者只接受 encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS)，約另一半接受 EDAS + encephaloperiostesynangiosis (EPS)。結果顯示，與未成年者比較起來，成年患者之 STA 及 ECA 於術前有顯著較高的 EDV 及較低的 RI，暗示成年患

者可能於術前即有較好的 ECA 供應之側枝循環。術後的超音波顯示，未成年患者相較於成年患者，在 3 個月時有顯著較高的 peak-systolic velocity (PSV)及 FV。進一步分析這些指標之術後改變量，發現未成年者之 PSV、EDV、RI 及 FV 的術後改變量皆明顯的比成年者來得大，暗示了未成年者術後所新產生的 ECA 側枝循環可能比成年者來得明顯。我們進一步以羅吉斯迴歸分析探討影響術後 EDV 改變量之因素，結果發現顯著之影響因素為年齡及術式(EDAS + EPS vs. EDAS only)，但 Suzuki's stage 及術前之 EDV 並非顯著影響因子。因此，我們分別分析未成年者及成年者所接受的術式(EDAS + EPS vs. EDAS only)對於 PSV、EDV 以及這兩個流速指標之改變量(ΔPSV、ΔEDV)之影響。結果發現，接受 EDAS + EPS 的未成年患者，其 PSV 及 EDV 及 ΔPSV、ΔEDV 皆比只接受 EDAS 者顯著的高；然而，在成年患者，EDAS + EPS 與 EDAS only 在上述指標上卻皆無明顯的差異。此結果暗示 EDAS + EPS 對未成年患者可能會建立比 EDAS only 更為明顯的 ECA 側枝循環；但對成年患者而言，多增加 EPS 術式於 EDAS 之上可能不會帶來更多的 ECA 側枝循環。於壁報參觀時段，我獲得了與國外學者討論個人壁報內容的機會，可作為下一階段分析之方向。

10.6318/STROKE.201803_25(1).0006

參加 2018 International Stroke Conference 心得

李柏青 (台大醫院影像醫學部總住院醫師)

每年由美國心臟醫學會舉辦的國際中風年會，是目前相關領域中世界最大的盛會。其中，研究發表的方式分成口頭報告(oral presentation)、教授帶領的海報參觀(professor-led poster tour)、與海報報告(poster presentation)。今年有幸在大會的海報參觀活動中向相關領域的教授發表我們科部的研究，實感榮幸。

這次發表的研究主題為：Stroke Prediction for Patient Undergoing Carotid Artery Occlusion for Carotid Blowout Syndrome Using Computed Tomography Angiography of the Circle of Willis。儘管癌症治療不斷進展，頭頸癌導致的頸動脈破裂(carotid blowout)，仍是相當棘手的疾病。大量的出血常無法用紗布按壓止住，因此許多患者會接受頸動脈的栓塞治療來解決流血的問題。然而，當總頸動脈(common carotid artery)或內頸動脈(internal carotid artery)被栓塞時，因為大腦血流下降，大約五分之一的患者會有中風產生(borderzone infarct)。實務上，若能術前預測中風機會，將可讓高中風風險的患者接受其他療法(頸動脈支架等)。由於腦部的側枝循環(collateral reserve)與中風息息相關，在本研究中，我們針對 31 位頸動脈破裂患者，用栓塞術前的電腦斷層，依影像上威利氏環(circle of Willis)的側枝循環好壞

區分為兩族群(易中風 v.s. 不易中風)。結果顯示，術前的電腦斷層能有效預測栓塞術後的中風發生，敏感度與特異性達到 100%與 62.5%。我們發現只要一通暢的前側枝循環(提供對側頸動脈血流: bilateral A1 + Acom)或後側枝循環(提供基底動脈血流: ipsilateral P1+ Pcom)即可避免中風發生，這個發現等於提供臨床醫師一簡便快速的判斷方法，來預測哪一位患者容易栓塞後中風。除了更好的向病患與家屬解釋風險，這些被判斷為高中風風險的患者也會獲得替代療法的機會。未來，我們也期待這個預測中風的判斷方法能夠推廣到頸動脈破裂以外，比方說術後的頸動脈偽動脈瘤、頸動脈海綿竇廔管、巨型頸動脈動脈瘤等可能需要頸動脈栓塞的疾病上。

這次是我第一次參加國際中風年會，而整個會議的過程確實是讓我滿載而歸。老實說，短短幾天的時間要參與所有議程幾乎是不可能的事情。然而，藉由聽各場次的演講與參觀廣大的海報區，提供了許多未來研究方向的靈感，同時更新了許多第一手的臨床知識，很令人振奮。其中，Diffuse 3 與 DAWN 這兩個臨床試驗在大會中發表最新結果，均顯示導管取栓術在延遲到院的中風病患上的療效。這次報告也訓練我更有邏輯性地闡述研究成果，增進英文口頭報告的能力以及臨場反應。

我想，住院醫師僅管臨床工作量不輕，但我相信參與研究計畫與參加國際會議仍是訓練相當重要的一環。同時時常接觸國際間最新的研究進展、以

及分享研究經驗對個人成長來說非常要緊，也是參與國際會議無可取代的一部分。此外，這次的舉辦地洛杉磯冬天氣溫宜人，天氣晴朗，市內各景點的交通相當方便，會議之餘的夜晚遊覽諸如格里菲斯天文台等景點，也是整個行程中相當愉快的體驗。最後，藉此發表心得的機會，要誠心感謝過去與現在那些指導帶領我的老師與同事，缺少大家的幫忙，必定是不會有此次發表的研究成果。

10.6318/STROKE.201803_25(1).0007

急性缺血型腦中風動脈取栓術近期新的變革 (DAWN and DEFUSE 3 trial)

周兆亮 (台北馬偕醫院神經科主治醫師)

急性缺血型腦中風的治療，自從 NEJM 於 1995 年發表靜脈溶栓(IV rt-PA)的研究報告也過了 20 年。這 20 年來急性腦中風的治療從一個只能觀察病況變化，變成可以積極處理有機會大幅改善後遺症的疾病。而 IV rt-PA”黃金三小時”也成為各家醫院的常規治療且廣為一般民眾所熟知。但我們知道 rt-PA 治療大血管阻塞的成功率是令人失望的，例如內頸動脈(ICA)與近側中大腦動脈(proximal MCA)阻塞，即使施打了 rt-PA，3 個月的日常生活預後有 60-80%仍然是不佳的[1]。但整個急性腦中風治療在 2015 年有了飛躍性的進展，其結果如同 1995 年的 rt-PA 研究一樣令人振奮。NEJM 一次刊登了五篇關於急性腦中風動脈機械取栓的研究(MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME, REVASCAT trial)，這五篇研究都有一些共通的特性: 1.收案都是影像學證實，有腦部大血管阻塞病人 2.使用新一代的取栓器械 3.隨機分派。由這五篇的統合分析看(meta-analysis)看來[2]，施行動脈取栓的病人，有 46%在 90 天後可以得到可以獨立生活良好的預後(mRS: 0~2)，對比傳統治療組只有 26.5% (adjust odds ratio=2.71 , 95%CI=2.07-3.55)。而且平均只需 2.6 個病人接受動脈取栓，對比傳統治療組就可以造成 1 分的 mRS 進步(NNT=2.6)。而症狀性腦出血的比率只有 4.4%。這是相當驚人的預後報告，因為這些病人都是大血管阻塞 (例如

MCA infarction)非常嚴重的病人。於是腦中風動脈取栓，很快在 2016 年 2 月得到的健保局的醫材給付，於 2017 年得到技術費的給付。

目前健保局給付的條件，是前循環 8 小時內，後循環 24 小時內的缺血性中風，合併腦部大血管阻塞且 NIHSS 八分以上者。健保會制訂八小時內，是因為由 2015 年那五篇取栓的大型研究統合分析來看，取栓的效益會在 7.3 小時落入統計不顯著的區間[3]。但我們知道腦部因為側枝循環的差異，發生缺血性中風每個人能耐受的缺血時間並不相同。8 小時只是一個相對的數字，有些人可能超過 8 小時都還是有大範圍的 Penumbra(可救治區域)，有些人可能一小時就全部變成 ischemic core 了(不可救治區域)。另外我們知道許多睡醒發現中風(wake up stroke)，或沒有目擊者的中風，發生時間或許都在 8 小時內，但可能都錯失了治療。針對這些問題，NEJM 於 2018 年又刊登了兩篇大型的研究(DAWN and DEFUSE 3 Trial)[4,5]。DAWN Trial 收治 6-24 小時內中風的病人，症狀嚴重度與梗塞範圍不匹配的病人(Clinical 嚴重但 infarct volume 不大)(註一)。而 DEFUSE-3 是收治 6-16 小時內中風，灌注影像缺血範圍與梗塞範圍不匹配的病人 (ischemia in perfusion image 與 infarct volume 不匹配)(註二)。當然這兩篇結果都是由機械取栓組大幅度勝出傳統治療組的。但由這兩篇研究我們看到一些事情，(1)雖說急性中風可治療黃金時間，看似放寬到 16-24 小時，但這兩篇研究中有絕大部分是睡醒中風與沒有目擊者的中風 (DAWN 佔 90%，DEFUSE 3 佔 66%)，是故

有目擊者明確發生時間中風，在這個時間區間(16-24 小時)還能得到治療的比例其實是不高的。(2)這兩篇都採用了高階的影像掃描(MRI 或 perfusion CT)，並用電腦軟體去分析(RAPID software)。由此可知急性中風未來發展的趨勢，影像的重要性只會越來越增加。

由越來越多的證據顯示，急性腦中風大血管阻塞，動脈取栓扮演越來越吃重的角色，而可治療的時間也越來越延長。目前台灣的遇到的問題是，能執行急性腦中風動脈取栓的醫院太少，能 24 小時不間斷執行這項業務的醫院更是缺乏。大部分的醫學中心等級醫院只有 1-2 位醫師能執行急性腦中風動脈取栓。另外，因為高階影像在急性中風的角色越來越增加。而這些高階影像在初級照護醫院，可能無法完成，或是完成後也無足夠經驗的人員可以判讀，且轉院過程中的時間落差，可能會使影像學(或是病況)再變化。是故急性中風未來治療模式，應該在初級中風照護醫院，接受未顯影劑電腦斷層與症狀評估後，符合條件立即施打 rt-PA，若症狀符合大血管阻塞病人，不需等待 rt-PA 效果應立即轉送能執行取栓的醫學中心，高階影像檢查應在執行取栓的醫院檢查。

真心期盼有熱誠的神經科醫師一起加入這塊行列，一起來把這件事情做好。根據美國的統計[6]，執行急性中風動脈取栓業務，有 60%是神經放射科醫師，剩下的各 20%分別由神經外科醫師與神經科醫師完成。甚至在中國有超過 50%是由神經科醫師完成的。神經科醫師經過訓練，是有能力把

這件事情做好的。

註一

DAWN trial 收案條件:

Group 1: age>=80, NIHSS>=10 且 infarct volume<21ml

Group 2: age<80, NIHSS>=10 且 infarct volume<31ml

Group 3: age<80, NIHSS>=20 且 infarct volume31-51ml

註二

DEFUSE 3 trial 收案條件

infarct core<70ml 且 perfusion lesion / infarct core Ratio>=1.8

參考文獻

1. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893-903.
2. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-31.
3. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279-88.
4. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11-21.
5. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-18.
6. Kamel H, Chung CD, Kone GJ, et al. Medical Specialties of Clinicians

Providing Mechanical Thrombectomy to Patients With Acute Ischemic Stroke in the United States. *JAMA Neurol*. 2018 Jan 25. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5172. [Epub ahead of print].

10.6318/STROKE.201803_25(1).0008

脂聯素(Adiponectin)與缺血性腦中風

吳明修　(柳營奇美醫院 神經內科主治醫師)

前言

因緣際會之下，經由許重義教授主持的台灣腦中風生物標記物計畫，有幸與台大神經部湯頌君醫師結識。他的治學嚴謹，與豐碩的研究成果，一直是我難以望其項背與私淑之處。月前他指示，希望我為台灣腦中風學會會訊，撰文介紹脂聯素與缺血性腦中風的關係，我毅然領命。而該命題，是我之前於成大臨床醫學研究所博士班的研究主軸，茲概述如下。

結構和生物合成

脂聯素是一種幾乎完全由脂肪細胞分泌的 30kDa 蛋白質[1]。它有 3 個主要的寡聚體：低分子量（LWM）三聚體，中分子量（MMW）六聚體和高分子量（HMW）12-18 多聚體 [2]。有學者提出 HMW 脂聯素是最有效的形式，並且驅動脂聯素的生理學作用[1, 3]。最近 Yamauchi 和 Kadowaki 的綜述指出，脂聯素基因表達處於幾種轉錄因子的調節下，包括 CCAAT 增強子結合蛋白（C / EBP），過氧化物酶體增殖物激活受體 γ（PPARγ）和固醇調節元件結合蛋白 1c（SREBP1c）[3]。

人類疾病的生理和病理生理學角色

脂聯素在胰島素敏感性，以及葡萄糖和脂質代謝的調節中具有生理學作用

[4]。此外，它具有抗炎症，抗動脈粥樣硬化，和抗血栓形成的作用，並且促進了內皮、動脈粥樣硬化、和心血管疾病中保護的內皮修復和血管生成[5]。

脂聯素在血液循環中含量豐富，佔血漿總蛋白約 0.01%[6]，並且具有快速的周轉率[7]。因為脂肪中的氧化機制，在肥胖者其循環中脂聯素濃度降低[8]。臨床上，已經觀察到脂聯素在多種疾病中循環濃度降低；所述疾病如冠狀動脈疾病，胰島素阻抗和糖尿病，高血壓，血脂異常，代謝性症候群，肝脂肪變性和纖維化，以及癌症。然而，在鬱血性心衰竭和慢性腎臟病，則發現循環脂聯素濃度異常升高[9]。

脂聯素和腦缺血損傷

脂聯素在腦缺血損傷中的表達型態：來自循環的外源性累積，但不是受損組織中的內源性生成

經由大鼠中大腦動脈梗塞(MCAO)，Yatomi 等人顯示，MCAO 再灌流手術後 1～3 小時血漿脂聯素濃度達到高峰，之後逐漸下降，48 小時達到最低點，然後逐漸回到基線[10]。缺血腦半球脂聯素的表達在再灌流後 3 與 24 小時達高峰，6 小時為低點。而且，它僅在內皮細胞中表達，而不在神經元，神經膠質細胞，或巨噬細胞中表達。最後，它在缺血腦半球的內皮中的表達似乎是來自外源性的血液循環，而非而來自內源性受損的大腦半球，因為在這些區域中並不能通過逆轉錄聚合酶鏈反應（RT-PCR）找到脂

聯素的 mRNA 表達。另一些研究小組證實了其中一些發現[11]。

外源性脂聯素減輕腦缺血損傷

脂聯素對腦缺血具有保護作用。西村等人的研究 [13]顯示脂聯素通過內皮一氧化氮合酶相關機制在腦缺血損傷中發揮腦保護作用。他們證明，腺病毒介導的脂聯素表現增強了內皮一氧化氮合酶磷酸化的狀態，並減少了 APN-KO 小鼠的腦梗塞體積。 Chen 等人的另一項研究 [14]顯示脂聯素通過抗炎作用在腦缺血損傷中發揮有效的腦保護作用。研究證實，外源性脂聯素可減少腦梗死面積，神經功能缺損，以及內源性基質金屬蛋白酶 9，白細胞介素（IL）-1β，腫瘤壞死因子-α（TNF-α）和 IL-8 的表達。此外，脂聯素抑制核因子（NF）-κB 從細胞質向細胞核的轉運。 Shen 等人的研究[15]顯示，脂聯素可促進局部腦缺血性損傷後的血管生成。他們發現，腦內注射攜帶 APN 基因的腺病毒載體可增加 AMPK 磷酸化和血管內皮生長因子（VEGF）表達，改善 MCAO 後腦缺血引起的腦萎縮，改善神經功能和增加微血管數量。此外，這種血管生成效應，對於老年小鼠比年輕小鼠更顯著。

脂聯素和腦中風風險

最近三項有關脂聯素和腦中風風險的統合分析研究(meta-analysis)結果並不一致。兩項統合分析研究報導循環中脂聯素濃度與腦中風風險無關。在 Kanhai 等人的研究中 [16]，他們報導血漿脂聯素與腦中風風險無關。在另

一個統合分析中，Arregui 等人[17]報導脂聯素似乎不增加腦中風風險。他們指出，“在控制與脂聯素有關聯的危險因子後，脂聯素與腦中風危險因子直接相關”。這項研究包括 9 項研究，其中包括 19,259 名參與者和 2,960 名病例，其中 5 項為巢式病例對照，另外 4 項為世代研究。 Gorgui 等人的另一個統合分析 [18]報導了循環脂聯素濃度與缺血性腦中風風險的正相關。他們分析了 7 項包含 13,683 名受試者的研究，結果顯示循環脂聯素濃度高的受試者缺血性腦中風風險顯著增加 8%，與男性的關聯性高於女性。

脂聯素在缺血性腦中風的表現形態

脂聯素在急性和慢性缺血性腦中風的表現分佈：發病者低

兩項病例對照研究顯示，缺血性腦中風患者的循環脂聯素濃度相對較低。在 Chen 等人的研究中[19]，他們發現缺血性腦中風受試者血漿脂聯素濃度較低（N = 228）。 在 Marousi 等人的另一項小規模研究（N = 82），急性缺血性腦中風患者中顯示出相同的現象[20]。此外，一項研究顯示根據 TOAST（急性腦中風治療試驗 Org 10172）分類，急性缺血性腦中風患者的血清脂聯素濃度不同，心源性栓塞病因學患者血清脂聯素濃度最高，在顱外動脈粥樣硬化和小動脈閉塞患者居中，在顱內動脈粥樣硬化患者最低[21]。

缺血性腦中風後脂聯素表現的時間分佈：從發病時開始下降

兩項研究報導循環脂聯素在急性缺血性腦中風發作後不久就被抑制，此後保持低濃度。 Marousi 等人[11]的研究中顯示，急性缺血性腦中風（0 至

72 小時）後不久，與正常受試者相比，患者（N = 82）的血清脂聯素濃度降低並持續低至 6 個月，而且抑制的程度在男性中比在女性中更顯著。在另一項小規模研究中，Pera 等人顯示了同樣的現象，即急性缺血性腦中風後 24 小時內血漿脂聯素濃度（N = 31）顯著降低並持續下降至 5 至 10 天[22]。

脂聯素與缺血性腦中風的預後

評估循環脂聯素濃度和腦中風死亡風險的研究結果是相互矛盾的[23]，並且與功能性預後的關係不一致[11]。

脂聯素和腦中風後死亡率：高、低濃度相矛盾

在 Efstathiou 等人的研究中 [23]，他們招募了 160 例首次急性缺血性腦中風患者進行分析。血漿脂聯素在腦中風發作後 24 小時內測量，低濃度與 5 年死亡風險增加相關，即使在調整其他不利預測因子後也是如此。但是，在 Nagasawa 等人的研究中， [24]，他們顯示了相互矛盾的結果。他們招募了 552 名急性腦中風患者(發病後 7 天內)，測量了基礎血漿脂聯素濃度，並追踪死亡至 17 個月。研究結果指出，高血漿脂聯素濃度增加了 17 個月期間腦中風死亡的風險。

脂聯素和功能結果：高、低濃度不一致

在 Marousi 等人的研究中[20]，他們招募了 82 例急性缺血性腦中風患者，

並在腦中風發作後 72 小時內測量了血清脂聯素濃度。 他們發現，在 6 個月的追蹤期間，血清脂聯素濃度與死亡率或功能結果無關。 相反地，Kuwashiro 等人 [25]報導，高基礎血漿脂聯素濃度與腦中風後 3 個月不佳的功能性預後（mRS≥3）相關。 在這項研究中，他們招募了 171 名急性缺血性腦中風患者，並在腦中風發作 24 小時內測量了血漿脂聯素濃度。

結語

脂聯素是一個油脂肪組織分泌的蛋白，大量存在於血液循環之中，調控諸多生理代謝機能。基礎研究顯示脂聯素對於腦缺血損傷具有保護作用，但臨床研究探討脂聯素對於缺血性腦中風的風險，死亡率，與功能性預後則結論並不一致，甚有矛盾之處。是故，希冀吾人能持續有更多對脂聯素於缺血性腦中風關係的了解，以期日後能將其運用於腦中風的治療。

參考文獻

1. Yamauchi T and Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int J Obes* (Lond). 2008; 32 Suppl 7: S13-18.
2. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications fpr metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003; 278: 9073-9085.
3. Yamauchi T and Kadowaki T. diponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 2013; 17: 185-196.
4. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab.* 2008;34: 12-18.
5. Z hu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci.* (Lond) 2008; 114: 361-374.

6. Trujillo ME, Scherer PE.. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005; 257: 167-175.
7. Caselli C, D'Amico A, Cabiati M. et al. Back to the heart: the protective role of adiponectin. *Pharmacol Res.* 2014; 82: 9-20.
8. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114: 1752-1761.
9. Funahashi, T. and Matsuzawa Y. Adiponectin and the cardiometabolic syndrome: an epidemiological perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28: 93-106.
10. Yatomi, K., Miyamoto N, Komine-Kobayashi M, et al. Pathophysiological dual action of adiponectin after transient focal ischemia in mouse brain. *Brain Res*. 2009;1297:169-176.
11. Marousi, S., Theodorou G, Karakantza M, et al. Serum adiponectin acutely after an ischemic stroke: implications for a long-lasting, suppressed anti-inflammatory role. *Acta Neurol Scand*. 2010;121:277-284.
12. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, et al. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol*. 2012;165:574-590.
13. Shen LH, Miao J, Zhao YJ, et al. Expression of brain adiponectin in a murine model of transient cerebral ischemia. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:4590-4596.
14. Nishimura, M, Izumiya Y, Higuchi A, et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms. *Circulation*. 2008;117:216-223.
15. Chen B, Liao WQ, Xu N, et al. Adiponectin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory action. *Brain Res*. 2009;1273:129-137.
16. Shen L, Miao J, Yuan F, et al. Overexpression of adiponectin promotes focal angiogenesis in the mouse brain following middle cerebral artery occlusion. *Gene Ther*. 2013;20:93-101.
17. Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS, et al. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2013;14(7):555-567.
18. Arregui M, Buijsse B, Fritsche A, et al. Adiponectin and risk of stroke: prospective study and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(1):10-17.
19. Gorgui J, Gasbarrino K, Georgakis MK. et al. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: A systematic review and meta-analyses. *Metabolism*.

2017;69:51-66.
20. C Chen MP, Tsai JC, Chung FM. et al. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:821-826.
21. Bang OY, Saver JL, Ovbiagele B, et al. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2017;68:1931-1937.
22. Pera J, Dziedzic T, Szczudlik A, et al. Temporal changes of adiponectin plasma levels in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2013;35:988-991.
23. Efstathiou SP, Tsioulos DI, Tsiakou AG, et al. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:1915-1919.
24. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114:1752-1761.
25. Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, et al. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke - Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism*. 2014;63:1093-1103.

10.6318/STROKE.201803_25(1).0009

<Registry-based stroke research in Taiwan: past and future> 一文之撰稿心得分享

謝鎮陽 (台南新樓醫院神經科主治醫師)

2017 年底，經由韓國學術圈友人介紹，接到 *Epidemiology and Health* 期刊的邀稿，能夠「有償」地為其撰寫一篇 review article [註]，我與宋昇峯醫師等人，便順勢將自己最近在韓國 SNUH International Stroke Symposium 演講的材料整理成文字，完成投稿，而日前這篇文章也已被接受發表 [1]。

回首 2006 年，台灣中風登錄正如火如荼地展開，當時我還只是神經內科第二年的住院醫師，在恩師陳志弘醫師，與腦中風個管師蘇倍鈺護理師的一同努力下，我們從無到有，逐步建立了成大醫院的登錄資料庫，也開始為病人施打靜脈血栓溶解劑、建立急性中風三小時的急診處置流程等。巧的是，2006 年我的第一個小孩也同時呱呱墜地，「台灣中風登錄」對我來說，是有份濃郁的情感的，它就像是我的另一個小孩。這 10 多年來，我們使用這些資料，努力做出一些對臨床有幫助的研究 [2]，也嘗試用登錄資料與健保資料庫的連接，發展出另一種新的研究工具 [3]，也產生了一些研究成果 [4]。

當然，我們不能年紀輕輕，就讓自己停在不斷的回憶與叨絮之中，「好漢不提當年勇」，對於中風登錄的未來，我有以下淺見，供各為先進參考。首先，是在現今的大數據時代，我們應致力於將登錄資料庫其他大型全國性資料

庫的連結，事實上，鄰近的日本與韓國都已經努力朝此方向前進了。目前衛福部在全國各地設有健康資料加值中心，如何在符合現行法規與資料安全的前提下，將過去辛苦收集到的登錄資料，透過適當的資料連結與數據探勘，產出更多對臨床有幫助的證據及研究成果，是吾人現階段最應該努力的方向之一，唯有最妥善地運用資料，幫助之後的中風病人，才能不枉費當初同意提供資料給我們的那些病人們 [5]。

其次，是電子病歷與非結構性資料 (unstructured data)的收集與分析。隨著研究經費縮減，我們可能無法持續地耗用大量人力、物力，逐筆輸入資料，甚至追蹤病患的 1 到 3 個月的功能預後。但透過登錄系統與電子病歷的整合，可能可以提升中風登錄的效率與正確性 [6]；另外，醫院內眾多生理監測設備，每天 24 小時不間斷地產出各種中風病人大數據，我們應該可以透過「物聯網」以及資料探勘的方法，從中找出有用的訊號，來幫助提升中風病人的照顧，未來還有好多基礎建設需要完成，若能好好打好基礎，將來我們台灣在這方面還是大有可為。

最後，是學會經營的一點建議，我們常在年會邀請外賓到台灣演講，建議未來也可以採用類似的模式，趁外賓來台演講之便，請這些國外學有專精的醫師學者們，就其演講的題目，在事後寫成一篇 review article，讓我們可以刊登在一些國內的醫學會期刊，例如台灣神經學會的官方期刊，Acta Neurologica Taiwanica，以增加這些期刊內容的豐富性與可看性!

註: 稿酬為一百萬韓圓，若讀者有興趣欲投稿這類的 review article 到該期刊，筆者可以代為推薦。

參考文獻:

1. Hsieh CY, Wu DP, Sung SF. Registry-based stroke research in Taiwan: past and future. *Epidemiol Health*. 2018 [in press].
2. 謝鎮陽. 2015 年度日新論文獎 腎臟功能不良是否與腦中風靜脈血栓溶解治療後之不良結果相關？*台灣腦中風學會會訊*, 2015;22(4):12-13.
3. https://ymrf2017.innovarad.tw/stroke/
4. 宋昇峰. 中風次級資料庫分析之研究心得. *台灣腦中風學會會訊*. 2016;23(4): 13-15.
5. Hsieh CY. Hospital-based Stroke Registry in Taiwan. *Acta Neurol Taiwan*. 2016;25(3):73-74.
6. Lee TH, Chang CH, Chang YJ, et al. Establishment of Electronic Chart-based Stroke Registry System in a Medical System in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(8):543-547.