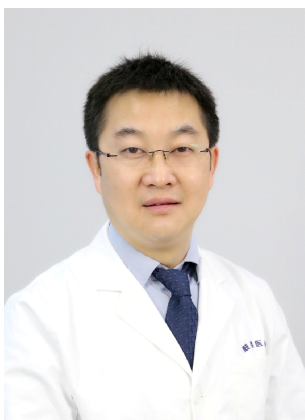


· 学术前沿 ·

# 急性缺血性脑卒中血管内治疗进展

张曦, 李敬伟

南京鼓楼医院神经内科, 江苏 南京 210008



李敬伟, 男, 医学博士, 副教授, 神经科副主任兼大内科党委书记, 主任医师, 研究生导师。江苏省 333 高层次人才培养对象。国家卫健委脑卒中防治专家委员会缺血性卒中介入委员会委员, 中华医学会神经病学分会神经介入协作组委员, 中华神经病学分会青年委员, 中国卒中学会青年理事会副理事长, 江苏省医学会神经病学分会候任主任委员, 江苏省医师协会脑卒中专委会候任主任委员, 江苏省脑卒中分会神经介入专委会副主任委员, 南京医学会脑卒中分会主任委员。曾在美国匹兹堡大学医学中心研修神经介入, 目前主要从事脑血管病诊治, 尤其是缺血性脑血管病的介入治疗以及影像学指导下的急诊再灌注治疗。主持国家自然科学基金 2 项, 省部级课题 6 项。发表论文 50 篇, 其中 SCI 收录论文 20 篇, 主编专著 1 部, 参编专著 5 部。获得各项奖励 6 项。

**摘要:** 急性缺血性脑卒中 (AIS) 是我国致死和致残的第一大疾病。DEFUSE3 和 DAWN 研究奠定了血管内治疗 (EVT) 在 AIS 诊疗中的地位。近年来, EVT 在 AIS 中应用的相关研究捷报频传, 越来越多的患者从中获益。本文从前循环卒中患者选择、围手术期管理和后循环血管内治疗三个方面对近年来的研究进展进行回顾, 希望能为临床医师和相关科研人员提供参考。

**关键词:** 急性缺血性脑卒中; 血管内治疗; 静脉溶栓; 支架置入; 支架取栓; 围手术期管理; 血压管理; 替罗非班; 时间窗; 后循环卒中

中图分类号: R743.3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)03-0321-04

## Advances in endovascular treatment of acute ischemic stroke

ZHANG Xi, LI Jing-wei

*Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu 210008, China**Corresponding author: LI Jing-wei, E-mail: ljw323@yeah.net*

**Abstract:** Acute ischemic stroke (AIS) is the leading cause of death and disability in China. DEFUSE3 and DAWN studies have established the status of intravascular therapy (EVT) in the diagnosis and treatment of AIS. In recent years, relevant research on the application of EVT in AIS is reported frequently, and more and more patients benefit from it. This article reviews the research progress in recent years from three aspects: selection of patients with anterior circulation stroke, perioperative management and posterior circulation intravascular treatment, hoping to provide reference for clinicians and relevant scientific researchers.

**Keywords:** Acute ischemic stroke; Endovascular treatment; Intravenous thrombolysis; Stent placement; Stent retriever;

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.03.001

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82103196)

通信作者: 李敬伟, E-mail: ljw323@yeah.net

出版日期: 2023-03-20

Perioperative management; Blood pressure management; Tirofiban; Time window; Posterior circulation stroke

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(82103196)

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)已成为我国第一位致死性和致残性疾病,发病率逐年升高<sup>[1]</sup>。阿替普酶静脉溶栓虽然简单有效,但治疗时间窗较短,能够接受静脉溶栓的患者仅6.4%,且静脉溶栓对大血管闭塞引起的AIS效果不佳<sup>[2]</sup>。2015年,EXTEND、MR CLEAN、ESCAPE、REVASCAT、SWIFT五项研究均证实血管内治疗(endovascular therapy, EVT)对急性前循环大血管闭塞性卒中的疗效优于静脉溶栓。2018年,DEFUSE3和DAWN研究再次将时间窗扩大到了24 h,进一步奠定EVT在AIS诊疗中的地位<sup>[3-4]</sup>。不管是时间窗的延长,或者组织窗的引入,其本质是对AIS患者进行精准筛选,挑选出能够从EVT中获益的患者。近年AIS患者EVT研究取得多项突破性进展,本文将从患者选择、围手术期管理、后循环卒中等三个方面进行回顾总结。

## 1 患者筛选

EVT是大血管闭塞AIS的标准治疗方法之一。国内外各项指南指出,发病24 h内的大脑中动脉M1段或颈内动脉急性闭塞、有合适的缺血半暗带、Alberta卒中项目早期CT评分(Alberta Stroke Program Early CT Score, ASPECTS)  $\geq 6$ 分且美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)  $\geq 6$ 分的患者应尽快接受EVT<sup>[3-4]</sup>。那么低ASPECT、低NIHSS、发病超24 h的AIS患者能否进行EVT呢?近年来围绕这些疑问有一系列重磅研究推出。

1.1 低ASPECT评分患者可以从EVT中获益 大面积梗死核心患者(ASPECTS  $\leq 5$ 分)通常被排除在EVT的临床试验之外,该类患者梗死核心区大、异常灌注区体积/梗死核心体积(mismatch比值)小,再灌注后梗死区域发生出血转化的风险高,往往预后不佳。然而,HERMES和多项前瞻性、多中心、登记研究均发现低ASPECT评分患者有从EVT获益的可能<sup>[5]</sup>。2022年RESCUE-Japan LIMIT研究结果证明ASPECTS评分4~5分患者仍能从EVT中获益,此类患者很有可能通过EVT治疗实现功能独立。然而在ASPECTS  $\leq 3$ 分的患者中,EVT组和非EVT组的90天良好预后差异无统计学意义,且颅内出血风险显著增加<sup>[6]</sup>。

目前仍有数项低ASPECT评分AIS患者EVT的

研究尚在进行,现已发表的研究结果表明,ASPECTS 0~2分和3~5分AIS患者EVT的结局可能不同<sup>[7-8]</sup>,那么ASPECTS 0~2分的AIS患者完全无法从EVT获益吗?虽然RESCUE-Japan LIMIT与SELECT2都排除了ASPECTS 0~2分的患者,但是部分CT显示低密度病灶在获得快速再灌注后仍可能逆转,且表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)序列与CT灌注成像都有可能高估梗死核心体积<sup>[9]</sup>,因此部分年轻、出血风险低的ASPECTS 0~2分患者,可能亦需要考虑EVT。

1.2 低NIHSS评分患者EVT 低NIHSS评分大血管闭塞卒中患者能否从EVT中获益,目前尚无定论。既往研究发现,伴随大动脉闭塞的低NIHSS评分(发病NIHSS  $< 6$ 分)AIS患者,预后差异很大<sup>[10]</sup>。18%~34.6%的低NIHSS评分患者24 h内会出现不同程度的神经功能恶化,而接受“补救性”EVT的患者预后比发病早期接受EVT的患者更差<sup>[11]</sup>。

对于低NIHSS评分大血管闭塞卒中患者,目前尚无RCT研究结果支持EVT。近年来,一些小规模研究发现EVT可以降低24 h神经功能恶化概率,但不改变患者90天良好预后率。MISTWAVE研究发现低NIHSS评分大血管闭塞卒中患者接受EVT是安全、有效的,但荟萃分析未能证实EVT优于标准药物治疗<sup>[12-13]</sup>。因此,筛选能从EVT中获益的低NIHSS评分大血管闭塞卒中患者是未来研究的重点。

目前全球有2项低NIHSS评分患者EVT的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究(ENDOLOW、MOSTE研究)正在进行中,希望可以为该类患者的EVT提供方向。

1.3 24 h不再是EVT的最后期限 DAWN和DEFUSE 3研究引入组织窗,通过灌注成像筛选合适的患者,成功将EVT的时间窗延长至16~24 h。然而在实际临床中,有相当多的患者在到达卒中中心时发病已经超过24 h,按照现有的指南要求,这部分患者将会丧失血管再通的机会,只能选择药物治疗。因此,如何有效扩大时间窗是众多研究的重点。

DEFUSE 3研究的事后分析发现,部分患者从发病至24 h后仍存在缺血半暗带,该类患者可通过临床与影像的不匹配进行识别<sup>[14]</sup>。理论上推测这部分患者可以通过EVT恢复有效灌注,从而获得更好的临床预后。SELECT Late研究纳入发病时间超过

24 h 的大血管闭塞急性卒中患者,发现与内科治疗相比,尽管 EVT 治疗颅内出血的几率增加,但功能独立比例更高,该结果支持超过 24 h 患者进行 EVT 的可行性,但结论仍需要进一步前瞻性研究证实<sup>[15]</sup>。目前我国正在进行的 LATE-MT 研究,针对发病在 24~72 h 的急性脑梗死患者,希望可以为此部分患者找到治疗方法的突破,改善其临床结局。

诚然,超窗患者 EVT 必然伴随着更高的出血风险和不良预后比例,但仍有大量患者因为时间窗的限制错失 EVT 的机会。因此,超 24 h 患者需要更加准确的影像学检查,结合临床制定出合理的手术指征,筛选出能从 EVT 中获益的患者。

## 2 围手术期管理

随着 EVT 的技术进步和器械革新,大动脉闭塞 AIS 患者血管再通率已达 90%以上,但总体良好预后率仅有 50%左右<sup>[16]</sup>。加强围手术期管理以提高患者临床预后成为全球卒中领域共同关注的重要问题。

**2.1 血压管理** 急诊 EVT 患者围手术期的血压管理,临床指南的指导意义尚不明确:对于成功再通的患者,术后收缩压控制在 180 mm Hg 内是合理的。既往多项前瞻性观察研究显示,AIS 通过 EVT 获得成功再通后,术后收缩压与临床良好预后呈负线性关系,术后收缩压越高,临床预后越差<sup>[17-18]</sup>。临床上对于术后血压管理目标值仍然存在争议,血压管理的最佳目标值或范围仍然未知。一些研究用“J”型或者“U”型曲线描述血压与患者 90 天预后,尤其与颅内出血的关系<sup>[19-20]</sup>。

ENCHANTED-2/MT 研究结果证实,随访 90 天后,通过改良 Rankin 量表评价,发现强化降压组的功能不良可能性高于标准降压组。提出血压管理的安全值下限为 120 mm Hg,为 AIS 机械取栓再通后血压管理提供了高级别证据支持<sup>[21]</sup>。

然而,140 mm Hg 或 160 mm Hg 的中度血压目标是否安全有效? EVT 后患者的血压管理是否应根据卒中病因、再通状态和基线血压进行个体化控制? 这些问题需要通过更深层次的研究来解决。

**2.2 替罗非班使用** 替罗非班已经被广泛应用于 AIS 患者 EVT。越来越多研究证实,无论术前、术中或是术后应用替罗非班均能使 AIS 患者受益,尤其是颅内动脉粥样硬化(intracranial atherosclerosis, ICAS)相关 AIS<sup>[22-25]</sup>。RESCUE BT 研究发现 EVT 前经静脉使用替罗非班并不显著改善大血管闭塞性卒中患者的临床结局,但亚组分析提示大动脉粥样硬化型卒

中可能从静脉替罗非班治疗中获益<sup>[25]</sup>。另有研究报道,急诊 EVT 术中低剂量动脉内推注替罗非班同时静脉持续输注 24 h,与双抗治疗重叠 4 h 桥接,改善再通及功能预后,不增加出血及远端栓塞,显著降低后循环卒中 3 个月死亡风险<sup>[26-27]</sup>。

尽管多项研究证实了替罗非班在 AIS EVT 中的有效性,关于围手术期替罗非班的使用,各大中心均有自己的经验,尚未形成统一的结论。尤其是替罗非班的给药时间点、给药剂量和给药方式,需要新的大型临床研究使其规范化。

## 3 后循环卒中

对于发病 24 h 内的前循环大血管闭塞性卒中,已有充分证据支持 EVT 的安全性和有效性。相比于前循环,急性基底动脉闭塞卒中患者单纯接受药物治疗的死亡率和致残率更高,但急性基底动脉闭塞 EVT 的有效性和安全性始终缺乏高级别的循证医学证据支持。长期以来,后循环血管被视作 EVT 的禁区。众所瞩目的 BEST 和 BASICS 研究均未得到阳性结果,无法证明 EVT 优于标准药物治疗,仅在亚组分析中提示 NIHSS  $\geq 10$  分的患者可能从 EVT 中获益<sup>[27-28]</sup>。之后的 BAOCHE 和 ATTENTION 研究均提示 EVT 在长达 24 h 时间窗内可有效治疗基底动脉闭塞导致的中重度卒中患者(NIHSS  $\geq 10$  分)。

但是后循环 EVT 操作流程相对复杂,支架取栓或抽吸治疗,以及血管成形技术的应用和联合应用可能会导致不同的临床结局。尽管后循环不再是 EVT 的禁区,但 BAOCHE 和 ATTENTION 研究均排除了 NIHSS < 10 分的患者,该类患者是否能从 EVT 中获益,如何结合影像学筛选适合 EVT 的患者,仍需要进一步探索<sup>[29-30]</sup>。

综上所述,近年来 AIS EVT 相关临床试验往纵深领域继续拓展,研究者不再满足于技术的进展,而放眼于 EVT 的策略改变,总体可归结于两个方面:(1) 筛选患者,使更多患者能获得 EVT 的机会;(2) 改善再灌注预后,通过规范化围手术期管理,提高患者良好预后率。尽管近年来,诸多研究捷报频传,但 AIS EVT 未知领域仍然很多,这也需要全球临床医生和研究者共同努力。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Xiong YY, Wakhloo AK, Fisher M. Advances in acute ischemic stroke therapy[J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1230-1251.

- [2] Ferguson E, Yadav K. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Can J Emerg Med*, 2023, 25(2): 121-122.
- [3] Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 708-718.
- [4] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 11-21.
- [5] Jadhav AP, Desai SM, Jovin TG. Indications for mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: current guidelines and beyond [J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S126-S136.
- [6] Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(14): 1303-1313.
- [7] Haussen DC, Fiehler J. By and large, thrombectomy in large core is a palpable reality [J]. *Stroke*, 2022, 53(8): 2709-2712.
- [8] Moreu M, Scarica R, Pérez-García C, et al. Mechanical thrombectomy is cost-effective versus medical management alone around Europe in patients with low ASPECTS [J]. *J Neurointerv Surg*, 2022; jnis-2022-019849.
- [9] Uchida K, Shindo S, Yoshimura S, et al. Association between Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score and efficacy and safety outcomes with endovascular therapy in patients with stroke from large-vessel occlusion: a secondary analysis of the recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism-Japan Large Ischemic Core Trial (RESCUE-Japan LIMIT) [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(12): 1260-1266.
- [10] Malhotra A, Khunte M. Reader response: thrombectomy vs medical management in low NIHSS acute anterior circulation stroke [J]. *Neurology*, 2021, 97(11): 559-560.
- [11] Romano JG, Gardener H, Campo-Bustillo I, et al. Predictors of outcomes in patients with mild ischemic stroke symptoms; MaRISS [J]. *Stroke*, 2021, 52(6): 1995-2004.
- [12] McCarthy DJ, Tonetti DA, Stone J, et al. More expansive horizons: a review of endovascular therapy for patients with low NIHSS scores [J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(2): 146-151.
- [13] Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(2): 156-166.
- [14] Sarraj A, Mlynash M, Heit J, et al. Clinical outcomes and identification of patients with persistent penumbral profiles beyond 24 hours from last known well: analysis from DEFUSE 3 [J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 838-849.
- [15] Dhillon PS, Butt W, Podlasek A, et al. Perfusion imaging for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke is associated with improved functional outcomes in the early and late time windows [J]. *Stroke*, 2022, 53(9): 2770-2778.
- [16] Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the Se-LECT score): a multivariable prediction model development and validation study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2): 143-152.
- [17] Bath PM, Song LL, Silva GS, et al. Blood pressure management for ischemic stroke in the first 24 hours [J]. *Stroke*, 2022, 53(4): 1074-1084.
- [18] Dolui S, Detre JA, Gaussoin SA, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral blood flow: secondary analysis of the SPRINT MIND randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(4): 380-389.
- [19] Xu J, Jiang F, Wang AX, et al. Ambulatory blood pressure profile and stroke recurrence [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(3): 352-358.
- [20] Tomiyama H, Ohkuma T, Ninomiya T, et al. Simultaneously measured interarm blood pressure difference and stroke: an individual participants data meta-analysis [J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1030-1038.
- [21] Yang P, Song L, Zhang Y, et al. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10363): 1585-1596.
- [22] Baek BH, Yoon W, Lee YY, et al. Intravenous tirofiban infusion after angioplasty and stenting in intracranial atherosclerotic stenosis-related stroke [J]. *Stroke*, 2021, 52(5): 1601-1608.
- [23] Yang M, Huo XC, Miao ZR, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor tirofiban in acute ischemic stroke [J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 515-529.
- [24] Wu CJ, Sun CH, Wang LJ, et al. Low-dose tirofiban treatment improves neurological deterioration outcome after intravenous thrombolysis [J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3481-3487.
- [25] BT Trial Investigators RE, Qiu ZM, Li FL, et al. Effect of intravenous tirofiban vs placebo before endovascular thrombectomy on functional outcomes in large vessel occlusion stroke: the RESCUE BT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 328(6): 543-553.
- [26] Guo WT, Xu JL, Ma LQ, et al. Safety and efficacy of different tirofiban administration routes on acute ischemic stroke patients with successful recanalization: a propensity score matching analysis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(12): 1993-2000.
- [27] Liu X, Dai Q, Ye R, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 115-122.
- [28] Langezaal LCM, van der Hoeven EJRJ, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(20): 1910-1920.
- [29] Jovin TG, Li CH, Wu LF, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(15): 1373-1384.
- [30] Tao CR, Nogueira RG, Zhu YY, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(15): 1361-1372.