

提高急性缺血性卒中血管内机械取栓临床获益的几项关键问题

张勇 曾现伟

【关键词】 卒中； 脑缺血； 血栓切除术； 综述

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Thrombectomy; Review

How to get the best benefit from endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke

ZHANG Yong¹, ZENG Xian-wei²

¹Department of Neurological Intervention, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China

²Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031, Shandong, China

Corresponding author: ZHANG Yong (Email: bravezhang@126.com)

脑卒中是造成人类病死或病残的主要原因之一。急性大血管闭塞导致的脑血流量(CBF)急剧下降可以引起严重的神经元损伤。若不能在治疗时间窗内恢复脑组织灌注,则造成不可逆性脑损伤;而超出治疗时间窗的血管再通,有时不但无法挽救脑组织,还可能引起再灌注损伤,甚至发生出血性转化(HT)等继发性脑损伤。

急性缺血性卒中治疗的关键是特定时间内尽早开通闭塞的血管,挽救缺血半暗带区。由于静脉溶栓受到严格治疗时间窗等的限制,且大血管闭塞或病情严重患者血管再通率较低(13%~18%),故静脉溶栓治疗效果欠佳,因此,国际上一直尝试采用血管内治疗直接开通闭塞的大血管,以期获得更高的血管再通率和更佳临床效果^[1]。2014年9月开始的一系列前瞻性多中心随机对照临床试验,包括血管内治疗急性缺血性卒中的多中心随机临床试验(MR CLEAN)、延长急性神经功能缺损至动脉内溶栓时间的临床试验(EXTEND-IA)、前循环近端闭塞小病灶性卒中的血管内治疗并强调最短化CT扫描至再通时间临床试验(ESCAPE)、血管内机械取栓作为急性缺血性卒中血管内主要治疗试验

(SWIFT PRIME)、西班牙8小时内支架取栓与内科治疗随机对照试验(REVASCAT),相继于2015年在*N Engl J Med*公布较为一致的研究结果,前循环大血管闭塞致急性缺血性卒中患者,采用以血管内机械取栓为主的血管内治疗可以获得明显收益,血管再通率达79.6%~94.3%,术后90天临床预后良好[改良Rankin量表(mRS)评分0~2分]率达32.6%~71.4%^[2-6]。基于上述研究,美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)和中国卒中学会(CSA)等多个学术组织对前循环大血管闭塞致急性缺血性卒中患者采用血管内机械取栓治疗作出强烈推荐(I级推荐,A级证据)。Goyal等^[7]对血管内治疗缺血性卒中的5项随机对照临床试验进行Meta分析即HERMES研究,结果显示,每5例采用血管内治疗的患者即可增加1例功能独立患者,且不增加颅内出血风险。

自2015年开始,国内多所医院竞相开展血管内机械取栓,甚至许多未曾开展颅内动脉支架成形术的医院也以《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2015》^[8]推荐为理由,积极宣传和临床推广血管内机械取栓,认为此种方法治疗急性缺血性卒中必定能够取得良好临床效果。事实上,血管内机械取栓临床试验的成功并非一蹴而就。回顾历史,尽管经历多年急性缺血性卒中诊断与治疗流程的优化,但2013年*N Engl J Med*公布的3项血管内机械取栓治疗急性缺血性卒中的随机对照临床试验,包括脑卒

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.11.001

作者单位: 266000 青岛大学附属医院神经介入科(张勇);
261031 山东省潍坊医学院附属医院神经外科(曾现伟)

通讯作者: 张勇 (Email: bravezhang@126.com)

中血管内治疗Ⅲ期临床试验(IMSⅢ)、血栓切除术治疗脑卒中的机械取栓和再通研究(MR RESCUE)、急性缺血性卒中局部相比较全身溶栓治疗试验(SYNTHESIS EXPANSION),均获得阴性结果,未显示出血管内机械取栓的优越性^[9-12]。究其原因,可能有以下几方面:发病至治疗期间存在较长的时间延误;影像学检查未能准确筛选出血管内机械取栓可能获益的患者;机械取栓装置较少为二代可回收支架取栓装置(仅占13%)^[11],甚至血管内治疗措施仅为微导管微导丝往复穿越血栓或动脉溶栓,血管再通率较低。血管内机械取栓治疗的安全性亦不容忽视,Hao等^[13]对我国21个脑血管病中心顺序纳入的632例采用血管内机械取栓治疗的急性缺血性卒中患者进行研究,101例(15.98%)术后72小时内发生症状性颅内出血,其中术后90天病死率高达65.35%(66/101)。该项研究给我国正在普及的急性缺血性卒中血管内机械取栓治疗敲响了警钟。为了更好地发挥这一治疗方法的优点,我们必须结合临床实践,关注以下几方面问题,从而逐步消弭横亘于良好的临床试验结果与残酷的临床实践之间的鸿沟。

一、优化诊断与治疗流程,缩短血管再通时间

急性缺血性卒中患者每分钟约有 2×10^6 个神经细胞死亡。静脉溶栓临床试验的Meta分析显示,随着发病至治疗时间的延长,静脉溶栓对发病90天后预后改善的优势逐渐消失^[14]。Qureshi等^[15]研究显示,血管内治疗完成时间对发病90天后临床预后和长期生活质量均有重大影响,发病至血管内治疗时间每缩短1分钟,无残疾生存期延长1.80天。为减少时间延误,争取血管内治疗更佳临床疗效,最可行方案为优化院内急诊流程,建立绿色通道,提高门-针时间(DNT)60分钟达标率。AHA/ASA目标计划提出10条院内急诊流程优化策略,使门-针时间60分钟达标率从26.60%升至50%^[16],成功提示通过优化院内急诊流程、减少院内时间延误而缩短血管再通时间的可行性。此外,许多患者的时间延误发生于急救转运过程中,我国多个地区已经开展区域化脑卒中网络建设,确保脑卒中患者能够转运至具备脑卒中急救能力的“脑卒中中心”,避免无目的和无序转运造成的时间延误。患者和急救中心初级医疗工作人员能够迅速识别大血管闭塞导致的急性缺血性卒中,从而将患者及时转运至“高级脑卒中中心”,在源头上节省大量时间,简单高效的

凝视-面-臂-语言-时间(G-FAST)测验易学习和操作,对于前循环大血管闭塞致急性缺血性卒中患者具有较高的阳性检出率,值得临床推广。

Meta分析显示,前循环大血管闭塞致急性缺血性卒中的血管内治疗时间窗可达7.30小时^[17],发病7小时内均可考虑血管内治疗。目前,静脉溶栓联合血管内机械取栓的桥接治疗(bridge therapy)是主要治疗方法,对于在静脉溶栓治疗时间窗内的患者,推荐桥接治疗;对于存在静脉溶栓禁忌证的患者,可以直接行血管内机械取栓;对于后循环大血管闭塞致急性缺血性卒中患者,目前尚无明确的血管内机械取栓指南推荐,由于自然预后较差、血管再通后出血性转化风险较低,多数专家建议血管内治疗时间窗可以适当延长。

如何能够进一步加强对患者的宣传教育,使其早期识别脑卒中、减少转运时间、优化院内急诊流程,是从群体上改善大血管闭塞致急性缺血性卒中患者预后、确保血管内机械取栓临床获益的关键。

二、筛选适宜的血管内治疗患者

“时间窗”的概念在静脉溶栓治疗中十分重要,但是对于醒后脑卒中或部分超过治疗时间窗的患者,通过进一步筛查,静脉溶栓仍可获益。这是由于不同患者脑组织侧支代偿及其对缺血的耐受程度不同,即患者存在独特的“病理生理窗”,这对于超过传统“时间窗”的大血管闭塞致急性缺血性卒中患者更为重要,因为此类患者发生脑卒中即意味着重残或死亡。对此类患者进行评价至少应包括闭塞血管、缺血-再灌注和侧支代偿。现有的影像学技术可以在不过多浪费时间的前提下更加准确地筛选出临床获益大且风险低的患者。优化影像学技术,在缩短检查时间的同时提高临床评价的准确性,对于超过治疗时间窗和治疗时间窗内就诊的急性缺血性卒中患者同样重要。ESCAPE试验的治疗时间窗是发病12小时内,强调多模式CTA在血管内治疗中的应用,结果显示,侧支代偿良好、Alberta脑卒中计划早期CT评分(ASPECTS) >5 分的患者,血管内治疗获益显著^[3]。由此可见,“病理生理窗”的概念更加科学,对于存在良好侧支代偿的急性缺血性卒中患者,应具有更长的治疗时间窗;对于侧支代偿不良的患者,即使发病至血管再通时间较短,血管再通后获益仍较低,且出血性转化风险较高。因此,应结合每所医院的具体情况,设计一站式脑卒中诊断与治疗流程,评价闭塞血管、脑组织灌注

和侧支代偿,以为大血管闭塞致急性缺血性卒中的治疗策略提供更加科学的依据。

三、充分认识脑卒中的异质性

脑卒中并非单一疾病,而是一组综合征。导致颅内大血管闭塞的潜在疾病有多种,心源性栓塞(CE)是主要原因之一,颅外动脉夹层或动脉粥样硬化性闭塞致血栓栓塞亦较为常见,还包括颅内外大血管在狭窄基础上形成的血栓栓塞,因供血区脑组织低灌注导致急性缺血性卒中。侧支代偿是否在很大程度上决定卒中严重程度和个体化治疗时间窗。因此,早期识别大血管闭塞的潜在病因并选择合理的血管再通方案十分重要。Kang等^[18]的研究显示,132例血管内机械取栓患者中40例(30.30%)为原位血栓栓塞,此类患者取栓后发生即刻血管闭塞的风险高于非原位血栓栓塞患者(65.0%对3.3%),并发现颅内动脉狭窄是其潜在病因。包括中国在内的亚裔人群,卒中合并颅内动脉狭窄的比例高达40%,此类患者取栓后血管内皮损伤不容忽视,常需静脉应用抗血小板药甚至急诊行球囊扩张术和(或)支架植入术才能维持血管再通,但是这无疑增加操作的复杂性和颅内出血的风险^[18-19]。也有医院尝试单纯予微导管和微导丝开通血管或辅助接触性动脉溶栓,取得较好的血管再通效果,再择期行支架植入术。因此,尽管时间紧迫,血管内治疗时也不应放弃对大血管闭塞原因的思考,并尽量根据患者病理生理学情况选择适宜的血管再通技术。目前,大血管闭塞致急性缺血性卒中的治疗仍处于基于术者经验选择阶段。

四、血管内机械取栓的标准规范和人员培训

在欧美等国家,血管内机械取栓等神经介入手术通常由常年从事颅内动脉瘤等操作的神经介入科或神经外科医师完成。与之不同,我国较多血管内机械取栓是在高流量静脉溶栓中心由神经内科介入医师完成,技术水平参差不齐。由于血管内机械取栓工作开展时间尚短,很多从事神经介入的医师在介入操作经验方面,尤其是微导管和微导丝的操作技巧难免不成熟。因此,针对血管内机械取栓设定的培训课程应围绕脑卒中病理生理学、解剖学和操作技术进行系统化培训,对从事急性缺血性卒中血管内治疗医师的快速成长尤为重要。目前,血管内机械取栓主要由近端抽吸和可回收支架取栓两大类技术组成,必要时可辅助球囊扩张术和(或)支架植入术。术者结合典型病例,预设标准化操作

流程,可以避免术中因考虑不周造成的错误判断并节省手术时间。在系统化培训中引入模拟器操作训练,可以减少术中意外的发生,显著提高手术安全性。

综上所述,急性缺血性卒中的血管内治疗时代正在到来,这对从事神经介入的医师尤其是神经内科医师将是巨大挑战。血管内治疗具有技术复杂性和时间紧迫性特点,随机对照临床试验的阳性结果与临床实践的最终获益间仍存在巨大鸿沟,同时亦有许多个体化问题尚待进一步探索。将临床试验阳性结果转化为临床实际获益是我们的主要目标;如何优化院内急诊流程,如何筛选最佳获益患者,如何高效、安全地再通血管是我们必须关注的问题,也是患者临床获益的关键。

参 考 文 献

- [1] Asadi H, Dowling R, Yan B, Wong S, Mitchell P. Advances in endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Intern Med J*, 2015, 45:798-805.
- [2] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg - Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372:11-20.
- [3] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 2015, 372:1009-1018.
- [4] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372:1019-1030.
- [5] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM,

- Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372:2285-2295.
- [6] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372:2296-2306.
- [7] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 2016, 387:1723-1731.
- [8] Chinese Stroke Association, Neurointervention Branch of Chinese Stroke Association, Neurointervention Study Group of Stroke Prevention and Control Committee of Chinese Preventive Medicine Association. Chinese guidelines for endovascular treatment of acute ischemic stroke (2015). *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2015, 10:590-606. [中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2015. *中国卒中杂志*, 2015, 10:590-606.]
- [9] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368:893-903.
- [10] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368:914-923.
- [11] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368:904-913.
- [12] Yao D, Bao YF, Zhu WS. Current status and outlook of mechanical thrombectomy in the treatment of cerebral infarction. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 10:659-662. [姚丹, 包元飞, 朱武生. 机械取栓治疗急性脑梗死的现状和展望. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10:659-662.]
- [13] Hao Y, Yang D, Wang H, Zi W, Zhang M, Geng Y, Zhou Z, Wang W, Xu H, Tian X, Lv P, Liu Y, Xiong Y, Liu X, Xu G; ACTUAL Investigators (Endovascular Treatment for Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke Registry). Predictors for symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*, 2017, 48:1203-1209.
- [14] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group; Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*, 2010, 375:1695-1703.
- [15] Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, Connors JJ, Hanel RA, Hassan AE, Hussein HM, Janjua NA, Khatri R, Kirmani JF, Mazighi M, Mattle HP, Miley JT, Nguyen TN, Rodriguez GJ, Shah QA, Siddiqui AH, Suarez JL, Suri MF, Tolun R. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials. A report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology. *J Vasc Interv Neurol*, 2014, 7:56-75.
- [16] Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Hernandez AF, Peterson ED, Sacco RL, Schwamm LH. Improving door-to-needle times in acute ischemic stroke: the design and rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's target. *Stroke initiative*. *Stroke*, 2011, 42:2983-2989.
- [17] Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Dávalos A, Roos YB, Hill MD; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2016, 316:1279-1288.
- [18] Kang DH, Kim YW, Hwang YH, Park SP, Kim YS, Baik SK. Instant reocclusion following mechanical thrombectomy of in situ thromboocclusion and the role of low-dose intra-arterial tirofiban. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37:350-355.
- [19] Zhou TF, Zhu LF, Li TX, Shao QJ, Wu LH, Zhou ZL, Song ZY. Application of Solitaire AB stent in endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 17:376-381. [周腾飞, 朱良付, 李天晓, 邵秋季, 吴立恒, 周志龙, 宋朝阳. Solitaire AB 可回收支架在急性缺血性卒中血管内治疗中的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17:376-381.]

(收稿日期:2017-09-11)