

# 缺血性卒中血管内治疗的现状与展望

李永坤 刘新峰

【关键词】 脑缺血； 支架； 血栓溶解疗法； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.02.007

经过 20 余年的发展,脑血管内治疗技术在应用材料和临床经验上已取得了显著的进步。一些相关随机对照临床试验的中远期随访结果亦相继公布,为脑血管病的血管内治疗提供了重要证据。介入治疗技术在急性缺血性卒中后血管再通方面的应用研究尤其发展迅速,笔者拟就血管内治疗技术在缺血性脑血管病中的治疗现状和发展趋势进行简要综述。

## 一、颈内动脉狭窄的血管内治疗

颈动脉支架成形术(CAS)相对于颈动脉内膜切除术(CEA)具有创伤小、操作方便、住院时间短等优势。已发表的临床对照研究和队列研究对颈动脉支架成形术的安全性、远期疗效、脑保护装置的重要性、支架内再狭窄,以及无症状性颈动脉狭窄的血流重建等方面进行了探讨。

### 1. 颈动脉支架成形术的安全性和中远期效果

早期的临床试验提示,颈动脉支架成形术围手术期并发症发生率高于颈动脉内膜切除术。我们应客观、科学地评价这些临床试验结果。2009 年,Cochrane 系统评价(CSR)总结了 10 项颈动脉支架成形术与颈动脉内膜切除术比较的随机对照试验结果,提示颈动脉支架成形术在围手术期和 2 年内的脑卒中、死亡和心肌梗死发生率均高于颈动脉内膜切除术,但差异无统计学意义<sup>[1]</sup>。刘庆国等<sup>[2]</sup>对 1990-2008 年发表的 11 项有关颈动脉支架成形术与颈动脉内膜切除术疗效比较的国内外随机对照临床试验进行 Meta 分析,共 3267 例患者,其中颈动脉支架成形术 1637 例,颈动脉内膜切除术 1630 例,其结果表明,前者手术后 30 d 脑卒中和死亡发生率高

于后者( $RR = 1.300, P = 0.040$ ),但采用随机效应模型分析,二者则无统计学意义( $RR = 1.300, P = 0.180$ )。另有一项 Meta 分析对 1990 年 1 月-2008 年 6 月发表的 206 项临床试验进行总结,54 713 例颈动脉支架成形术患者总的围手术期风险为 4.70%,症状性狭窄患者围手术期风险约为非症状性狭窄患者的 2 倍,分别为 6.30%和 3.30%;随着年代的变革,颈动脉支架成形术围手术期风险由 1998 年以前的 6.30%降至 2003 年以后的 3.80%<sup>[3]</sup>。最近发表的一篇系统评价(SR)总结了颈动脉支架成形术和颈动脉内膜切除术的短期和中期随访结果,显示在手术近期安全性方面,颈动脉内膜切除术明显优于颈动脉支架成形术,而且这种差异性主要是由于颈动脉支架成形术的非病残性卒中发生率明显升高所致;但中期结果二者差异无统计学意义<sup>[4]</sup>。由上述资料可以看出,颈动脉支架成形术经过 10 余年的发展,围手术期并发症已明显下降(约 4%),符合学习曲线规律。同时,我们也应该注意到,以上系统评价所纳入的不同临床试验资料存在较大的异质性。欧洲的几项临床试验,如症状性重度颈动脉狭窄患者内膜切除术与血管成形术(EVA-3S)研究、保护性支架血管成形术与颈动脉内膜切除术(SPACE)研究、国际颈动脉支架研究(ICSS)患者入组时大多数颈动脉支架成形术术者未曾接受过充分培训,而颈动脉内膜切除术术者则经验丰富;另外,上述这些试验中仅有少数患者使用栓子保护器,使得两组患者随机化后的风险缺乏均衡性,存在比较严重的混淆因素,因此其结果备受质疑。

颈动脉内膜切除术与支架植入术治疗颈动脉再通试验(CREST)是迄今为止支持颈动脉支架成形术的最高等级证据<sup>[5]</sup>。该项试验为多中心、应用盲法判断终点事件的随机对照临床试验,参与颈动脉支架成形术和颈动脉内膜切除术的医师均经过严

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81070922);  
国家自然科学基金资助项目(项目编号:81070923)

作者单位:210002 南京军区南京总医院神经内科

通信作者:刘新峰(Email:xfliu2@yahoo.com.cn)

格的资格认证。入组患者平均随访 2.50 年,在长期转归方面:颈动脉支架成形术与颈动脉内膜切除术的主要复合终点事件(脑卒中、死亡和心肌梗死)分别为 7.20% 和 6.80% ( $P=0.510$ ),且与患者是否为症状性狭窄无关;两组患者脑卒中发生率比较,颈动脉支架成形术高于颈动脉内膜切除术(6.40% 比 4.70%,  $P=0.030$ )。在围手术期并发症方面:两组患者围手术期病死率无明显差异;围手术期脑卒中发生率分别为 4.10% 和 2.30% ( $P=0.010$ );心肌梗死发生率分别为 1.10% 和 2.30% ( $P=0.030$ )。围手术期以后,两组患者脑卒中发生率均较低,分别为 2.00% 和 2.40% ( $P=0.850$ )。该项试验还发现患者年龄与转归有关:对于 < 69 岁的患者,颈动脉支架成形术转归优于颈动脉内膜切除术,对于  $\geq 70$  岁的患者则相反,提示高龄患者更容易从颈动脉内膜切除术中获益<sup>[5]</sup>。最近进行的 Meta 分析亦进一步证实了颈动脉支架成形术的这种年龄相关性<sup>[6]</sup>。CREST 试验结果证实,颈动脉内膜切除术和颈动脉支架成形术对颈动脉狭窄患者同样安全有效;并且表明,颈动脉支架成形术后更可能发生脑卒中,而颈动脉内膜切除术后脑神经麻痹和心肌梗死发生率则较颈动脉支架成形术高<sup>[4]</sup>。

总之,目前最新的循证医学证据表明颈动脉支架成形术和颈动脉内膜切除术对颈动脉狭窄具有同等的治疗价值。两者的中远期疗效亦相当,均有明显预防脑卒中复发的作用;其围手术期风险的差异主要由于颈动脉支架成形术小卒中发生率较高所致,而在大卒中和死亡方面无明显差异。应该看到,颈动脉内膜切除术在西方国家已有 50 年的历史,而颈动脉支架成形术仅有 15 年的技术和经验积累。有理由相信,随着时间的推移,颈动脉支架成形术仍将进一步发展和完善。虽然目前西方国家的指南中仍然推荐颈动脉内膜切除术为症状性颈动脉狭窄的首选治疗方法,但对于存在高危外科手术风险或不适宜外科手术治疗的患者,颈动脉支架成形术则不失为一个很好的选择<sup>[7]</sup>。目前,国内能够开展颈动脉内膜切除术的医疗中心相当有限,对大多数颈动脉狭窄患者而言,颈动脉支架成形术仍是一个很好的选择<sup>[8]</sup>。

2. 脑保护装置的使用 由于早期的颈动脉支架成形术在无保护装置下进行,因此围手术期并发症发生率较高。栓子保护装置(EPD)可减少围手术期栓塞并发症已经临床实践所证实。但近期公布的

SPACE 研究次要结果显示,颈动脉支架成形术的终点事件与使用栓子保护装置无关<sup>[9]</sup>。对 SPACE 和 EVA-3S 试验进行的 Meta 分析结果显示,颈动脉支架成形术是否应用栓子保护装置与终点事件之间未达到统计学差异性,而且仅半数患者终点事件发生于手术中<sup>[10]</sup>。这些结果引起了对栓子保护装置作用的怀疑。但从最近的研究资料看,系统评价结果充分支持栓子保护装置在颈动脉支架成形术中的保护作用( $RR=0.570, P<0.01$ )<sup>[3]</sup>。在 CREST 试验中,约 96.10% 患者使用了脑保护装置,其结果提示,颈动脉支架成形术与颈动脉内膜切除术比较,其不足之处主要为围手术期小卒中发生率较高<sup>[5]</sup>。因此,使用脑保护装置对提高颈动脉支架成形术的安全性是有必要的。

3. 颈动脉支架成形术与支架内再狭窄 发表于 2005 年的 Cröschel 等<sup>[11]</sup>关于颈动脉支架成形术后支架内再狭窄的系统评价表明,颈动脉支架成形术后早期支架内再狭窄发生率与颈动脉内膜切除术相当;2008 年,de Donato 等<sup>[12]</sup>对欧洲 4 所医疗中心共 3179 例颈动脉支架成形术患者长达 5 年的随访结果显示,支架成形术 5 年再狭窄率为 6.00%;最近 Cosottini 等<sup>[13]</sup>报告 189 例患者 5 年再狭窄率约为 11.50%。此外,SPACE 研究所报道的颈动脉支架成形术和颈动脉内膜切除术的再狭窄率分别为 10.70% 和 4.60%;高危患者脑保护装置下支架成形术与内膜切除术(SAPPHIRE)试验为 19.00%;在 CREST 试验导入期研究中颈动脉支架成形术的再狭窄率为 13.00%,其中 1.20% 患者需要再次施行血运重建治疗<sup>[14]</sup>。总之,颈动脉支架成形术后再狭窄的发生率并不高,其中仅极少数患者需要血运重建,因此,支架内再狭窄已不是颈动脉支架成形术的突出问题。

4. 无症状性颈动脉狭窄的血管内治疗 多数欧美脑血管病防治指南都高度推荐对无症状性颈动脉狭窄患者进行血运重建。但经过 10 余年的发展,药物治疗有了很大进步,对这些患者是否仍有必要采取积极的血运重建措施,存在较大争议<sup>[15-16]</sup>。另外,症状性和无症状性颈动脉粥样硬化斑块的性质也明显不同。因此在处理颈动脉狭窄时,把症状性和无症状性实体分开尤为重要。无症状性颈动脉粥样硬化斑块一旦发生缺血事件,其复发风险迅速升高,但一般仅约 15% 的患者卒中前表现有短暂性脑缺血发作(TIA),若待无症状性颈动脉狭窄患

者出现症状后再进行处理,势必导致脑卒中预防失败。因此,识别无症状性颈动脉狭窄患者中的高危个体十分重要。一项多中心研究发现,那些有重度狭窄、进展性狭窄、肌酐水平升高和对侧短暂性脑缺血发作史的无症状性颈动脉狭窄患者,年脑卒中风险高达 6.30%<sup>[17]</sup>。最近的一项前瞻性临床研究[无症状性颈动脉栓子研究(ACES)]结果显示,经颅多普勒超声(TCD)监测出微栓子信号(MES)的无症状性颈动脉狭窄患者,2年内发生同侧脑卒中或短暂性脑缺血发作的风险显著高于未检出微栓子信号的患者,其脑卒中或短暂性脑缺血发作绝对年化风险分别为 7.13% 和 3.04%,而单纯同侧脑卒中风险则为 3.62% 和 0.70%<sup>[18]</sup>。若 TCD 微栓子监测与其他能够分析颈动脉粥样硬化斑块成分的影像学(彩色超声或 MRI)方法相结合,从无症状性颈动脉狭窄患者中筛选高危患者将会更有效。最佳治疗药物的研究进展、高危患者的识别、对粥样硬化斑块成分的及时分析和干预,很可能对将来颈动脉狭窄的治疗带来重要影响。数项关于无症状性颈动脉狭窄的临床试验正在进行中,其中比较重要的试验包括跨大西洋无症状性颈动脉介入试验(TACIT)、SPACE-2 研究(<http://www.controlled.trials.com>, 注册号:ISRCTN78592017)和无症状性颈动脉外科手术-2(ACST-2, <http://www.clinicaltrials.gov>, 注册号:NCT00883402)。其试验目的均是比较最佳药物治疗和颈动脉血运重建(颈动脉支架成形术或颈动脉内膜切除术)对无症状性颈动脉狭窄的疗效。其中,TACIT 试验除了观察临床结果外,还同时研究了颈动脉粥样硬化斑块的形态、干预治疗对脑高级功能的影响,以及患者的费用情况;尤其是其中的单纯药物治疗组,将会给最佳药物治疗效果带来新的认识。

## 二、颅内动脉粥样硬化性狭窄的血管内治疗

1. 流行病学和自然史 颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)是缺血性卒中的重要原因,约占缺血性卒中的 15%~20%<sup>[19]</sup>,在中国人群中甚至高达 33%~37%<sup>[20]</sup>。近 10 年来,针对动脉粥样硬化的危险因素控制和抗血栓治疗已取得了明显进步,但是尽管采取最佳药物治疗方案,症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄患者 2 年脑卒中复发风险仍达 12%~14%,高危患者年脑卒中复发风险甚至超过 20%<sup>[21]</sup>。业已结束的临床试验亦未显示颅外-颅内动脉旁路术(EIAB)治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄有效<sup>[22]</sup>,而血

管内治疗则因其独特的技术优势越来越受到重视。

2. 安全性和疗效 早在 20 世纪 80 年代初,Sundt 等<sup>[23]</sup>即报告了首例颅内单纯球囊扩张血管成形术。此项介入治疗技术容易出现血管弹性回缩、血管夹层、急性血管闭塞等问题,且疗效并不令人满意。而球囊扩张式支架(BMS)则较好地克服了单纯球囊扩张的上述缺点,大多数病例支架植入后即刻血管造影可见狭窄血管管径基本恢复正常。2009 年发表的一篇系统评价对单纯球囊扩张术和血管内支架植入术治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄的效果进行比较,其结果显示,1 年脑卒中和(或)死亡事件发生率前者明显高于后者( $RR = 1.390, P = 0.009$ ),再狭窄发生率亦明显高于后者( $RR = 1.280, P = 0.040$ )<sup>[24]</sup>。目前单纯球囊扩张术已很少单独用于治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄。球囊扩张式支架一般质地较硬,柔顺性较差,对于迂曲的前循环血管,植入有一定困难。目前临床多选用相对柔软的球囊扩张式支架进行治疗,以提高手术成功率和安全性,其中 Applo 支架是国内自主研发的专门用于颅内血管的支架系统,其安全性和有效性已得到临床证实<sup>[25]</sup>。Wingspan 支架(美国 Boston Scientific 公司)是一种专为颅内动脉狭窄设计的自膨式支架(SES),其最大的优势是柔顺性和可操控性良好,有利于通过迂曲的颈动脉虹吸部,提高技术成功率,减少血管损伤。2007 年,美国多所医疗中心使用 Wingspan 支架治疗颅内动脉狭窄的数据显示,其技术成功率高于 98.80%,主要的围手术期残疾和死亡事件发生率约为 6.10%<sup>[26]</sup>。Groschel 等<sup>[27]</sup>对 1998 年 1 月-2008 年 4 月发表的 31 项有关颅内支架的临床试验进行 Meta 分析,结果显示,总的技术成功率约为 96%;围手术期并发症发生率 0~50%,平均 7.70%,后循环并发症发生率明显高于前循环(12.10%比 6.60%; $RR = 1.940, P < 0.01$ );球囊扩张式支架和自膨式支架的围手术期并发症发生率无明显差异(9.50%比 7.70%, $P = 0.470$ );但自膨式支架再狭窄率明显高于球囊扩张式支架,而且其中 33%的支架内再狭窄为症状性患者。由此可见,颅内支架在一些医疗中心已取得了较高的技术成功率和可接受的围手术期并发症发生率,但各项报道的围手术期风险差异较大,无论是球囊扩张式支架还是自膨式支架再狭窄率均较高。

3. 支架内再狭窄和药物涂层支架 目前,支架内再狭窄已经成为颅内动脉粥样硬化性狭窄血管

内治疗中困扰临床医师的主要问题。再狭窄与支架类型、病灶位置、病灶长度及所合并的脑卒中相关危险因素等有关。单纯球囊扩张成形术的再狭窄率约为 36%；Wingspan 支架植入后 6 个月再狭窄率为 32.40%<sup>[26]</sup>，青年患者前循环狭窄，尤其是颈内动脉床突上段血管内治疗后更易发生再狭窄<sup>[28]</sup>。球囊扩张式支架的再狭窄率一般低于 20%<sup>[25,29]</sup>。药物涂层支架(DES)能够有效地解决支架内再狭窄问题。药物涂层支架由金属框架、被覆在金属框架上的多聚体涂层和浸于多聚体涂层中的药物组成，其抗支架内再狭窄的机制基于其多聚体涂层中的药物缓慢释放，可以抑制血管内膜过度增生，延缓支架内皮化。药物涂层支架在冠状动脉治疗中已显示了优越的抗内膜增生和预防支架内再狭窄性能<sup>[21,30]</sup>，在颅内动脉狭窄的治疗中也显示了较好的安全性，使再狭窄率明显降低<sup>[31]</sup>。但该项技术存在迟发性支架内血栓形成的风险，手术后双联抗血小板治疗(阿司匹林+氯吡格雷)至少应持续 1 年，同时也增加了颅内出血的风险。此外，药物涂层支架可能有潜在的神经毒性。应用生物相容性良好、可降解的生物多聚体涂层材料制成的药物涂层支架，或者直接以生物多聚体作为框架而不用多聚体涂层的支架，能够很好地克服药物涂层支架的不足，目前已处于临床前和临床试验阶段<sup>[32-33]</sup>。这种新型支架有很好的抗支架内再狭窄作用，而无潜在的多聚体相关性迟发性不良反应。随着它在临床的推广应用，必将使颅内动脉狭窄的血管内治疗进入一个新的发展阶段。值得注意的是，医学文献经常存在发表偏倚，不同文献报道的技术成功率和围手术

期并发症发生率差异很大，且颅内支架的并发症通常比较严重甚至致命，所以风险不容忽视。美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)建议：症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的血管内治疗宜在技术条件优良的医疗中心慎重选择患者施行(Ⅱb 级推荐，C 级证据)<sup>[34]</sup>。由美国国立卫生研究院(NIH)资助的前瞻性多中心随机对照临床试验——支架和强化药物治疗预防颅内动脉狭窄患者脑卒中复发(SAMMPRIS,注册号:NCT00576693)研究正在进行当中，其结果对于颅内动脉粥样硬化性狭窄的治疗将具有重要指导意义。

### 三、急性缺血性脑血管病的血管内治疗

组织型纤溶酶原激活物(t-PA)是目前唯一获得美国食品与药品管理局(FDA)批准用于急性脑梗死静脉溶栓治疗的药物，然而由于静脉溶栓的治疗时间窗窄、血管再通率低，仅少数患者可从中获益。血管内治疗技术的发展为急性脑梗死血管再通治疗开辟了新的途径。近年来，以动脉途径为主，急性期血管再通治疗已成为急性脑梗死的研究热点(主要临床试验结果见表 1)。

1. 动脉溶栓 利用同轴微导管，直接将溶栓药物注射到栓子内部和栓子远端的血管内，小剂量溶栓药物即可在栓子内达到较高浓度，从而提高血管再通率，减少全身用药，减少出血并发症；同时适当延长治疗时间窗，扩大适合溶栓治疗的患者群。Rha 和 Saver<sup>[35]</sup>在 2007 年发表的 Meta 分析显示，急性脑梗死患者自发血管再通率约为 24.10%，静脉溶栓为 46.20%，动脉溶栓为 63.20%。目前，尚无任何一种溶栓药物获得美国食品与药品管理局批准用于动

表 1 脑梗死急性期血管再通治疗相关临床试验的血管再通率、风险和转归

临床试验	文献来源(年代)	再通策略	例数	再通率	sICH	90 d mRS 评分 ≤ 2 分
Meta 分析	Rha 和 Saver(2007) <sup>[35]</sup>	IV t-PA 或 UK < 3 h	474	46%	—	—
MELT	Ogawa 等(2007) <sup>[36]</sup>	IA UK < 3 h	114	74%	9.00%	49%
CLOTBUST	Alexandrov 等(2004) <sup>[37]</sup>	IV t-PA < 3 h + TCD	63	83%	3.80%	51%
MERCI	Smith 等(2005) <sup>[38]</sup>	Merci + IA t-PA < 8 h	141	60%	7.80%	28%
IMS-II	IMS II Trial Investigators(2007) <sup>[39]</sup>	IV t-PA + IA t-PA/EKOS	81	57%	9.90%	46%
Multi-MERCI	Lutsep 等(2008) <sup>[40]</sup>	Merci + IV t-PA + IA t-PA < 8 h	164	68%	9.80%	28%
Penumbra 脑卒中试验	Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators(2009) <sup>[41]</sup>	Penumbra + IA t-PA < 8 h	125	82%	7.20%	25%
Solitaire 初期试验	Castano 等(2010) <sup>[42]</sup>	Solitaire < 8 h	20	90%	10.00%	—

注：MELT，大脑中动脉闭塞局部溶栓干预试验；CLOTBUST，TCD 和静脉 t-PA 联合溶栓治疗脑缺血研究；MERCI，脑缺血机械取栓试验；IMS，脑卒中血管内治疗试验；IV，经静脉给药；IA，经动脉给药；t-PA，组织型纤溶酶原激活物；UK，尿激酶；TCD，经颅多普勒超声；EKOS，MicrolysisUS 注射导管；sICH，自发性颅内出血；mRS，改良 Rankin 量表

脉溶栓治疗, 临床试验较常用的溶栓药物有 t-PA、尿激酶(UK)和重组前尿激酶原(r-ProUK)。大脑中动脉闭塞局部溶栓干预试验(MELT)评价尿激酶在动脉溶栓治疗大脑中动脉主干闭塞中的疗效, 结果显示, 部分或完全血管再通率达 73.70%, 若尿激酶与机械性碎栓技术相结合其血管再通率可达 75% 以上<sup>[36]</sup>。目前, AHA/ASA 推荐: 发病 6 h 内不宜行静脉溶栓的急性脑梗死患者可进行动脉溶栓治疗(I 级推荐, B 级证据)<sup>[34]</sup>。

2. 动静脉联合溶栓 动静脉联合溶栓可以发挥两种治疗方法的优点, 快速启动溶栓, 同时提高再通率。但早期的临床试验并未显示出这一优势。脑卒中急诊治疗(EMS)联合溶栓试验(EMS Bridging Trial)为一项随机双盲安慰剂对照临床试验, 虽然观察结果显示动静脉联合溶栓再通率高于单纯动脉溶栓, 但其病死率亦明显升高且两组临床结果无明显差异<sup>[43]</sup>。脑卒中血管内治疗试验 I (IMS-I) 与 EMS 试验设计相似, 不过对结果进行了年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分匹配, 将美国国立神经病学和卒中研究所(NINDS)试验结果作为历史对照, 证实动静脉联合溶栓治疗安全可行, 患者临床转归亦明显优于 NINDS 试验中的安慰剂对照组<sup>[44]</sup>。在 Rha 和 Saver<sup>[35]</sup>的 Meta 分析中, 动静脉联合溶栓的血管再通率为 67.50%, 明显高于单纯静脉溶栓。受 IMS-I 试验的鼓舞, IMS-III 试验(注册号: NCT00359424)正在进行当中, 共募集 900 例患者, 评价发病 < 3 h 患者动静脉联合溶栓是否优于单纯静脉溶栓。

3. 机械再通治疗 血管堵塞的机械再通可以减少甚至不用溶栓药物, 从而减少颅内出血风险; 由于不用溶栓药物, 其治疗时间窗亦可延长, 超出 6~8 h 的限制。机械碎栓增加栓子与溶栓药物的接触面积, 使新的纤溶酶原进入血栓内, 加速溶栓速度; 取栓器械可以实现快速血管再通, 更加有效地处理药物无法溶解的栓子, 如已经钙化的陈旧性血栓或钙化的胆固醇栓子等。机械途径不用或少用溶栓药物, 成为有溶栓禁忌证(如近期外科手术、凝血功能异常等)或发病后延迟就诊患者的主要选择。颅内大动脉近端闭塞静脉溶栓的再通率低, 附以血管内治疗是成功实现再通所必须的。机械溶栓方法中最简便、最常用的方法是采用微导管或微导丝碎栓, 起辅助溶栓的作用。近年来, 已先后研制出多种血管内直接开通装置, 其工作原理包括碎栓、吸

栓或直接网罩取栓, 此外还可用球囊或支架直接挤压栓子开通血管。这些器械有些已获得美国食品与药品管理局的批准, 有些尚在临床试验中。其中技术比较成熟、临床效果较好的器械主要有 4 种: Merci、Phonex、Penumbra 和 Solitaire。2004 年获得美国食品与药品管理局批准用于脑梗死急性期血管再通治疗的 Merci 取栓器第 1 代产品为 X 系列(X5 和 X6), 第 2 代为 L 系列(L4、L5 和 L6), 目前已发展至第 3 代产品 V 系列。在脑缺血机械取栓(MERCIT)试验<sup>[38]</sup>和 Multi-MERCIT 试验<sup>[40, 45]</sup>中, Merci 取栓器与动脉溶栓治疗相结合, 血管再通率分别为 60.30% 和 68.00%, 自发性颅内出血(sICH)发生率为 7.80% 和 9.80%, 血管再通患者 90 d 预后明显优于未再通患者; 对于静脉溶栓治疗失败的患者, 可继续施行 Merci 取栓器取栓。正在进行的 MR-RESCUE 试验(Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots using Embolectomy, 注册号: NCT00389467)则应用 MRI 或 CT 筛选急性缺血性卒中发病 < 8 h 并适宜行器械取栓(Merci 或 Penumbra)的患者, 同时与标准药物治疗进行比较, 该项试验预期至 2013 年结束。Phonex 是德国 Phenox 公司生产的一种取栓装置, 2006 年该器械在欧洲用于治疗急性缺血性卒中。Phonex 取栓器由高柔韧性的镍钛铂合金制成核心导丝, 外面覆以一层垂直走向的聚酰胺丝, 修剪成圆锥形, 远端直径增大, 可以防止散开。最小型号的 Phonex 取栓器可用于直径 < 2 mm 的血管, 例如大脑中动脉远端分支的再通。第 2 代 Phonex 取栓器加入了一个镍钛合金制成的网罩, 主要用于处理结实的不易开通的栓子。Phonex 取栓器能够捕获大部分栓子碎片, 在防止栓子远端血管栓塞方面性能优异。Phonex 取栓器的血管再通率约为 56.30%。Penumbra 系统(美国 Penumbra 公司)于 2008 年获得美国食品与药品管理局批准, 通过两种方式清除栓子, 即首先用分离器碎栓而后从再灌注导管吸出或以球囊导管暂时阻断血流, 取栓环直接取出栓子。Penumbra 取栓器的初步试验取得了十分显著的血管再通疗效, 20 例患者[NIHSS 评分为(21±8)分]共计 21 支堵塞血管获得完全再通[48% 患者心肌梗死溶栓前后血流分级(TIMI)2 级, 52% 患者 TIMI 3 级], 30 d 转归良好者占 45%, 病死率 45%<sup>[46]</sup>。单组多中心 Penumbra 脑卒中试验(Penumbra Stroke Trial)亦取得了很好的结果, 其血管再通率(TIMI 2~3 级)81.60%, 围手术期严重并发

症发生率 3.20%，均与器械无相关性，症状性颅内出血率 11.20%，出院时 57.80% 患者 NIHSS 评分改善 > 4 分<sup>[41]</sup>。颈内动脉颅内段近分叉部闭塞通常很难开通，最近 Kulcsár 等<sup>[47]</sup>采用 Penumbra 系统治疗 27 例颈内动脉完全闭塞患者，血管再通率达 93%，无一例发生自发性颅内出血，约 56% 患者 NIHSS 评分改善 > 4 分。Solitaire 神经血管重建装置 (Solitaire AB, 美国 EV-3 公司) 是一种可以完全回收的自膨式闭环支架系统，再回收的特点使其可以预先在闭塞部位放置一个闭环支架实现暂时再通，然后注射阿昔单抗或溶栓药物，维持一定时间再撤出支架，这样可以避免手术后的强化抗血小板治疗从而减少出血风险，同时亦可避免发生支架内血栓形成的风险。最近报道的一项研究采用 Solitaire 装置治疗 20 例前循环大血管闭塞患者，其中 2 例动脉溶栓失败、3 例 Merci 取栓器失败，治疗结果显示，血管再通率为 90%，平均再通时间 50 min，2 例患者发生自发性颅内出血，50 d 病死率 20%<sup>[42]</sup>，提示 Solitaire 装置可以安全、快速地从大脑中动脉主干和颈内动脉末端去除栓子。正在进行的 SWIFT 试验 (Solitaire with the Intention for Thrombectomy, 注册号: NCT01054560) 比较 Solitaire 和 Merci 在急性缺血性卒中发病 < 8 h 患者中的血管再通效果，预计 2011 年结束。

4. 增强溶栓 超声是一种压力波，可以透过组织将其动能传递给停滞的血流和栓子，改变栓子构造，促进溶栓药物与栓子的接触，超声辅助溶栓为一创新性发现。Demchuk 等<sup>[48]</sup>和 Alexandrov 等<sup>[37]</sup>在进行 t-PA 静脉溶栓和 TCD 监测时，意外地发现采用 2 MHz TCD 监测的患者戏剧性地恢复良好，还通过床旁 TCD 进一步观察溶栓监测和增强溶栓效果的可行性和安全性。随后开展的 TCD 和静脉 t-PA 联合溶栓治疗脑缺血 (CLOTBUST) 研究是一项多中心临床试验，首次证实了低能诊断性超声的这种生物学效应，其中 t-PA 静脉溶栓辅助 TCD 监测的血管再通率达 83%，明显高于单纯静脉溶栓的 50%，两组自发性颅内出血发生率均为 3.80%<sup>[37,49]</sup>。静脉注射气体微泡制剂与超声相结合可以进一步增强超声的辅助溶栓效果<sup>[50]</sup>。MicrolysUS 注射导管 (EKOS, 美国 EKOS 公司) 是一种 2.50F 有端孔设计的单腔微导管，末端携带 2 mm、2.10 MHz 的压电超声元件，功率为 0.21 ~ 0.45 W，这样可以在血管内形成超声振动，促进溶栓效果。EKOS 初步试验血管再通率为 57%，随后的 IMS- II 试验再通率为 73%<sup>[39]</sup>，目前正

在 IMS- III 试验 (注册号: NCT00359424) 中进行随机对照临床研究。有一项系统评价对关于超声溶栓的 6 项随机对照临床试验和 3 项非随机临床研究进行 Meta 分析，提示诊断性高频超声技术可使血管完全再通率至少增加 1 倍，但不增加症状性颅内出血风险<sup>[51]</sup>。激光技术用于溶栓治疗尚处于临床试验阶段，目前主要有两种血管内激光促进溶栓器械。EPAR (endovascular photo acoustic recanalization, 美国 Endovasix 公司) 是一种基于激光技术的机械碎栓装置，其对血栓的乳化是机械溶栓而非激光的直接消融作用<sup>[52]</sup>。另一种机械溶栓装置是 LaTIS 激光器 (美国 LaTIS 公司)，以慢注射对比剂的导管作为携带能量的光管，将能量从导管传送到栓子<sup>[53]</sup>。NeuroThera 则是一种经颅激光溶栓装置，其安全性和有效性已经过初步测试<sup>[54-55]</sup>。

5. 其他血管内再灌注措施 增加脑血流量可以通过 Willis 环或软脑膜侧支循环增加缺血脑组织的血管床供血。NeuroFlo (美国 Co-Axia 公司) 为双球囊导管，两个球囊可分别置于肾动脉起始部上下方的腹主动脉内，球囊充盈后可部分阻塞 (70%) 腹主动脉，使血流重新分布，脑血流量增加 30% ~ 40%，但对动脉血压无明显影响。评价其安全性和有效性的临床试验 [NeuroFlo 在 8 ~ 24 h 脑卒中患者中的安全性和有效性 (FLO - 24) 研究 (注册号: NCT00436592) 和 NeuroFlo 在 t-PA 溶栓治疗患者中的可行性和安全性 (FASTFLO t-PA) 研究 (注册号: NCT01006993)] 分别于 2009 年和 2010 年完成，但其结果尚未发表；另外两项试验 [PAO 试验 (A Study to Evaluate the Effects of the NeuroFlo Device in People Who Have Had a Stroke, 注册号: NCT00653536) 和 SENTIS 试验 (Safety and Efficacy of NeuroFlo Technology in Ischemic Stroke, 注册号: NCT00119717)] 尚在进行当中。经静脉施行再灌注，最早采用的方法是用两根导管通过外接泵将股动脉血直接泵入双侧横窦，由于横窦的压力高于静脉压力，血液可经深静脉、皮质浅静脉逆流倒灌注毛细血管床，动物实验结果显示，此方法可以明显减少梗死灶体积，但尚未开展临床试验。ReviveFlow 系统 (美国 ReviveFlow 公司) 为一种球囊导管，可以连接一侧或双侧的颈内动脉和颈静脉，球囊扩张时将血液吸出并经外接泵泵入颈静脉，从而实现血液逆流，倒灌注缺血区的毛细血管床，该装置的研制目前仍处于临床前试验阶段。

#### 四、展望

缺血性卒中为全球第 3 位和我国首位病死原因,亦是患者病残的重要原因,预防和治疗脑卒中是人类面临的重大挑战,但是现有的药物治疗手段尚难以完全治愈。血管内治疗技术在缺血性卒中的治疗过程中已日益发挥出不可替代的作用。经过近 20 年的发展,颈动脉支架成形术对治疗颈动脉狭窄已显示出与颈动脉内膜切除术同等的疗效;通过微栓子监测和动脉粥样斑块的影像学分析筛选脑卒中高危患者,将有助于选择最能从颈动脉支架成形术中获益的患者;颅内动脉粥样硬化性狭窄的血管内治疗在一些经验丰富的医疗中心已取得了较高的技术成功率和较低的围手术期风险,但该项技术一旦发生围手术期并发症,其严重性和支架内再狭窄的高发生率不能不引起我们的重视,随着新型药物涂层支架和生物支架的运用,将使其进入一个新的发展阶段。超急性期的血管再通治疗可使缺血性卒中患者免遭残疾的厄运,长期以来,这种神奇的治疗效果一直令人神往。可喜的是,近年来血管开通技术和手段有了很大的进步。尽管, Penumbra 和 Solitaire 初步临床试验报道的病例数较少<sup>[42,44-45]</sup>,但其高达 90% 的血管再通率让我们看到了无限的希望。或许,在不久的将来我们可以对患者说:只要你及时就诊,我们就能让你重新站起来!

#### 参 考 文 献

- [1] Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke*, 2009, 40:1373-1380.
- [2] 刘庆国, 王亮, 王晓楠, 等. 颈动脉血管成形术和颈动脉内膜切除术治疗颈动脉狭窄的 Meta 分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:290-297.
- [3] Touzé E, Trinquart L, Chatellier G, et al. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke*, 2009, 40:E683-693.
- [4] Meier P, Knapp G, Tamhane U, et al. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ*, 2010, 340:C467.
- [5] Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2010, 363:11-23.
- [6] Carotid Stenting Trialists' Collaboration, Bonati LH, Dobson J, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2010, 376:1062-1073.
- [7] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42:227-276.
- [8] Liu X, Xu G. Endovascular treatments of atherosclerotic carotid diseases in China. *Int J Stroke*, 2010, 5:417-420.
- [9] Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent - Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7:893-902.
- [10] Zeebregts CJ, Meerwaldt R, Geelkerken RH. Carotid artery stenting: a 2009 update. *Curr Opin Cardiol*, 2009, 24:528-531.
- [11] Gröschel K, Riecker A, Schulz JB, et al. Systematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting. *Stroke*, 2005, 36:367-373.
- [12] de Donato G, Setacci C, Deloose K, et al. Long-term results of carotid artery stenting. *J Vasc Surg*, 2008, 48:1431-1441.
- [13] Cosottini M, Michelassi MC, Bencivelli W, et al. In stent restenosis predictors after carotid artery stenting. *Stroke Res Treat*, 2010, pii:864724.
- [14] Gounis MJ, DeLeo MJ 3rd, Wakhloo AK. Advances in interventional neuroradiology. *Stroke*, 2010, 41:E81-87.
- [15] Roffi M. Is there a role for revascularisation in asymptomatic carotid stenosis? Yes. *BMJ*, 2010, 341:C4898.
- [16] Spence JD. Is there a role for revascularisation in asymptomatic carotid stenosis? No. *BMJ*, 2010, 341:C4900.
- [17] Nicolaidis AN, Kakkos SK, Griffin M, et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30:275-284.
- [18] Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 2010, 9:663-671.
- [19] White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*, 2005, 111:1327-1331.
- [20] Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology*, 1998, 50:812-813.
- [21] Jeng JS, Tang SC, Liu HM. Epidemiology, diagnosis and management of intracranial atherosclerotic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8:1423-1432.
- [22] The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial - intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial. *N Engl J Med*, 1985, 313:1191-1200.
- [23] Sundt TM Jr, Smith HC, Campbell JK, et al. Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis. *Mayo Clin Proc*, 1980, 55: 673-680.
- [24] Siddiq F, Memon MZ, Vazquez G, et al. Comparison between primary angioplasty and stent placement for symptomatic intracranial atherosclerotic disease: meta-analysis of case series. *Neurosurgery*, 2009, 65:1024-1034.
- [25] Jiang WJ, Xu XT, Jin M, et al. Apollo stent for symptomatic atherosclerotic intracranial stenosis: study results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28:830-834.
- [26] Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke*, 2007, 38: 881-887.
- [27] Groschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, et al. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke*, 2009, 40:E340-347.
- [28] Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, et al. Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and

- management. *Neurosurgery*, 2007, 61:644-651.
- [29] Miao ZR, Feng L, Li S, et al. Treatment of symptomatic middle cerebral artery stenosis with balloon-mounted stents: long-term follow-up at a single center. *Neurosurgery*, 2009, 64:79-85.
- [30] Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2007, 356:998-1008.
- [31] Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. *Stroke*, 2006, 37:2562-2566.
- [32] Hermawan H, Dubé D, Mantovani D. Developments in metallic biodegradable stents. *Acta Biomater*, 2010, 6:1693-1697.
- [33] Jayakumar R, Prabakaran M, Nair SV, et al. Novel chitin and chitosan nanofibers in biomedical applications. *Biotechnol Adv*, 2010, 28:142-150.
- [34] Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*, 2009, 119:2235-2249.
- [35] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 2007, 38:967-973.
- [36] Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*, 2007, 38:2633-2639.
- [37] Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2004, 351:2170-2178.
- [38] Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*, 2005, 36:1432-1438.
- [39] IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*, 2007, 38:2127-2135.
- [40] Lutsep HL, Rymer MM, Nesbit GM. Vertebrobasilar revascularization rates and outcomes in the MERCI and multi-MERCI trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17:55-57.
- [41] Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*, 2009, 40:2761-2768.
- [42] Castano C, Dorado L, Guerrero C, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke*, 2010, 41:1836-1840.
- [43] Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*, 1999, 30:2598-2605.
- [44] IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*, 2004, 35:904-911.
- [45] Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*, 2008, 39:1205-1212.
- [46] Bose A, Henkes H, Alfke K, et al. The Penumbra system: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29:1409-1413.
- [47] Kulesár Z, Bonvin C, Pereira VM, et al. Penumbra system: a novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31:628-633.
- [48] Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2001, 32:89-93.
- [49] Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC, et al. CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*, 2004, 14:108-112.
- [50] Barreto AD, Sharma VK, Lao AY, et al. Safety and dose-escalation study design of Transcranial Ultrasound in Clinical SONolysis for acute ischemic stroke: the TUCSON Trial. *Int J Stroke*, 2009, 4:42-48.
- [51] Tsvigoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke*, 2010, 41:280-287.
- [52] Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke*, 2004, 35:1112-1116.
- [53] Nesbit GM, Luh G, Tien R, et al. New and future endovascular treatment strategies for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15(1 Pt 2):103-110.
- [54] Lapchak PA. Taking a light approach to treating acute ischemic stroke patients: transcranial near-infrared laser therapy translational science. *Ann Med*, 2010, 42:576-586.
- [55] Zivin JA, Albers GW, Bornstein N, et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*, 2009, 40:1359-1364.

(收稿日期:2011-02-21)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(六)

国际卒中溶栓治疗登记处

International Stroke Thrombolysis Register(ISTR)

国际卒中试验 International Stroke Trial(IST)

海马硬化 hippocampal sclerosis(HS)

核苷酸二磷酸激酶 A

nucleotide diphosphate kinase A(NDKA)

后循环梗死 posterior circulation infarct(POCI)

华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄研究

Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease(WASID)

环氧二十碳三烯酸 epoxyeicosatrienoic acids(EETs)