

颅内动脉病变导致缺血性卒中的治疗现状

李泽奇*, 苏平

昆明医科大学附属甘美医院神经外科, 云南 昆明

收稿日期: 2021年11月21日; 录用日期: 2021年12月11日; 发布日期: 2021年12月23日

摘要

缺血性脑卒中作为一种拥有极高发病率和致残率的疾病, 给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。有报道称颅内动脉粥样硬化病每年发生缺血性中风的风险 > 20%, 高度狭窄(70%~99%)的患者风险更大, 在亚洲人群中此种疾病占有所有中风的30%~50%, 影响远高于其他种族。伴随着近年来影像技术的迅速发展, 血管内治疗也逐渐成为一种有价值 and 有效的选择, 但由于华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄(Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, WASID)研究以及颅内支架置入术和积极药物干预治疗颅内动脉狭窄(Stenting and Aggressive Medical Management for the Prevention of stroke in Intracranial Stenosis, SAMM-PRIS)研究并未能取得预期结果, 目前针对慢性缺血的最佳治疗方案仍值得商榷。本文回顾了近年来发表的重要文献, 旨在针对目前颅内动脉病变导致缺血性卒中的治疗方案进行综述。

关键词

缺血性脑卒中, 颅内动脉狭窄, 动脉闭塞, 溶栓, 血管内治疗

Status of Treatment of Ischemic Stroke Caused by Intracranial Arterial Degeneration

Zeqi Li*, Ping Su

Department of Neurosurgery, Ganmei Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Nov. 21st, 2021; accepted: Dec. 11th, 2021; published: Dec. 23rd, 2021

Abstract

Ischemic stroke, as a disease with high incidence and disability rate, brings huge economic burden to the patients' families and society. It has been reported that the annual risk of ischemic stroke in

*通讯作者。

intracranial atherosclerosis is more than 20%, and patients with high stenosis (70%~99%) are at greater risk. This disease accounts for 30%~50% of all strokes in Asian populations and the impact is much higher than that of other races. With the rapid development of imaging technology in recent years, endovascular therapy has gradually become a valuable and effective choice. However, due to the study of warfarin aspirin symptomatic intracranial disease (WASID) and stenting and aggressive medical management for the prevention of stroke in intracranial stenosis (SAMB-PRIS), the best treatment for chronic ischemia is still open to question. This article reviews the important literature published in recent years in order to review the current treatment of ischemic stroke caused by intracranial arterial lesions.

Keywords

Ischemic Stroke, Intracranial Arterial Stenosis, Arterial Occlusion, Thrombolysis, Endovascular Therapy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 药物治疗

1.1. 溶栓治疗

目前一般认为在脑缺血 6 小时内存在挽救急性缺血半暗带组织的可能, 因此 6 小时内的静脉溶栓治疗可能使得患者拥有良好的临床预后, 静脉溶栓是目前最快捷且主要的恢复脑组织血供的治疗方式, 主要的静脉溶栓药包括重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)、尿激酶以及替奈普酶, 其中又以 rt-PA 最为常用, 在《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[1]中提到 3 小时内使用 rt-PA 静脉溶栓组患者多可以获得完全或接近完全神经功能恢复。对于类似睡眠中发病, 苏醒后发现症状的未知明确发病时间的急性缺血性组中患者, 因为无法界定是否仍在溶栓治疗时间窗内, 此类患者一般未能接受 rt-PA 治疗, 然而 Thomalla 等人在根据目前已知研究结果(根据已知症状出现时间的患者的核磁共振检查结果回顾分析, 若 DWI 序列存在可见的缺血性病变, 同时 FLAIR 序列上同一区域没有清晰可见的高信号, 则症状应出现在 MRI 检查前 4.5 小时内)进行了一项多种心、随机、双盲试验发现, 对于中风发病时间未知的患者如果 DWI 序列上有缺血性病变表现, 但在 FLAIR 上相应区域没有明显的信号变化, 使用 rt-PA 溶栓治疗 90 天内的神经功能恢复及并发症发生率明显低于安慰剂对照组, 这是因为 DWI 与 FLAIR 序列的不匹配多提示卒中发病时间在 4.5 小时以内[2]。

1.2. 抗血小板与抗凝治疗

目前主要的抗凝药物包括华法林、低分子肝素、利伐沙班等, 其中又以拮抗维生素 K1 发挥抗凝作用的华法林最为常用。但 WASID [3]研究结果提示, 华法林与阿司匹林相比, 虽然有着更低的缺血复发率, 但却更容易出现出血事件甚至是更高的患者死亡率。目前阿司匹林仍然是最常用的抗血小板药物, 同时也是评估其他抗凝剂有效性的金标准[4]。此外市面上开发了不少包括西洛他唑在内新的抗血小板药物, 即便在 TOSS I 研究发现西洛他唑不仅可以阻止颅内动脉粥样硬化性狭窄的进展, 甚至可以促进其消退, 但在 TOSS II 研究中并没有发现西洛他唑与阿司匹林在出血事件发生率上的差异[5]。根据 AHA/ASA 2019 指南, 对于非心源性的急性缺血性卒中患者, 仍推荐使用抗血小板药而非抗凝药。近年

来报告的阿司匹林单一疗法卒中复发率在 4%~19%，而 SAMMPRIS [6] 研究中，90 天内保守治疗组使用阿司匹林和氯吡格雷双重抑制血小板，中风复发率为 12.2% [7]，故阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板疗法在短期内比单一阿司匹林治疗更能减少卒中复发[8]，90 天内的用量为阿司匹林 100 mg/天中添加氯吡格雷 75 mg/天，甚至是在卒中发作的 24 小时内即可以开始使用。除此之外，他汀类药物可以通过降低低密度脂蛋白胆固醇使得动脉粥样硬化病变稳定和消退，同时积极降低胆固醇水平以预防中风，SPARCL [9] 试验显示了他汀类药物显著降低了中风和短暂性脑缺血发作的风险，Yeo 等人的长期随访实验结果也有力地佐证了这一结果，同时他们发现在首次缺血后坚持使用双抗抗血小板、他汀类药物治疗的患者可能取得更为良好的预后[10]。

2. 血管内治疗

2.1. 急性期血管内介入治疗

基于目前已有对挽救缺血半暗带溶栓治疗的认识，同时伴随影像技术的迅速发展，包括在荷兰进行的 MR CLEAN 试验在内的等多个随机对照试验使得急性缺血性脑卒中的血管内治疗得到里程碑式的发展[11] [12] [13]，这些试验结果表明相对于内科溶栓治疗，急性缺血性脑卒中的血管内治疗如支架取栓、血栓抽吸等机械取栓术能更快地获得血运重建，且不会增加未来 90 天内的颅内出血或死亡率。因此，国内外不同的卒中学会都建议对于符合适应症的颅内大动脉急性闭塞进行机械取栓，中华医学会和中国卒中学会建议将机械取栓术时间窗限定在 6 小时以内[14]，对于麻醉方式、手术方式的选择因不同主刀医师的习惯和经验不同而出现分歧。前面我们提到，在缺血 6 小时内的开通治疗可以有效地挽救脑组织，但这一结果仅仅来自于挽救急性缺血半暗带的药物治疗结论，同时目前国内血管内治疗指南将缺血 6 小时限定为时间窗上限，那么对于缺血超过 6 小时的患者是否就一定不适合血管内治疗，尤其是拥有更为先进的灌注 MRI 和 CT 检查的如今。DFUSE 3 是一项多中心、第三阶段、前瞻性、随机试验，在延长的时间窗口(6~16 小时)内对因颈内动脉狭窄或闭塞而导致的急性缺血性卒中患者进行血管内治疗加药物治疗与单独药物治疗的对比试验，以 DWI 序列和 CT 灌注为主要评估手段，证实了对于缺血 6~16 小时内的患者，在经过 MRI 以及 CT 灌注检查评估合格后的患者经过血管内治疗后的 90 天内神经功能恢复程度更优于同一时间的单独药物治疗[15]，而名为 DAWN 试验的多中心、前瞻性、随机、开放、盲终点的临床研究在经过严格的侧支循环评估(如 MR-DWI 或者 CTP-rCBF 测量核心梗死体积，基线不超过大脑中动脉等)之后将血管内治疗的时间窗延伸至 6-24 小时[16]。因此在《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018》[17]中也修改了对于时间窗的建议，对于能满足 DEFUSE 3 或 DAWN 试验标准的患者可以延长至 6~16 小时或 16~24 小时。此外，有报道证实对于术前大血管狭窄 > 70% 的患者，在清除栓子后行急诊血管成形术或支架置入术不会增加 7 天内症状性颅内出血和无症状性颅内出血的发生率，也不会增加 90 天后出院或死亡的几率，早期内的再通率和早期神经功能恶化的发生率均低于未接受任何血管成形术、支架置入者[18]。

2.2. 非急性期颅内动脉狭窄的治疗

颅内动脉慢性狭窄是导致缺血性脑卒中的另一个重要因素[19]。颅内动脉粥样硬化狭窄经常导致脑血管事件(CVE)，在亚洲人中最常见(高达 50%) [20]。上文中提到对于急性缺血性脑卒中的患者，机械取栓后置入支架并不会增加患者复发风险，但是在慢性的颅内动脉狭窄中，由于部分患者在建立侧枝循环代偿部分供血后却仍然出现缺血症状，对于这类患者是否应该采取血管内治疗仍存在争议。虽然有症状的颅内动脉狭窄患者的同侧神经事件的复发率每年高达 18% [8]，但是 2011 年的支架置入术和积极医疗管理预防颅内狭窄再卒中(SAMMPRIS)试验的结果并未能显示支架置入术的安全性和有效性。所以无论是

对于有症状还是无症状的非急性颅内动脉狭窄的患者, 是否应该采取血管成形术或支架置入术以期预防卒中仍值得商榷, 由于目前国内外未能在最佳治疗方案方面取得共识, 仍有不少研究者致力于研究非急性期患者的血管内治疗, 并且他们的研究结果表明颅内动脉粥样硬化狭窄患者放置支架后中风复发的风险较低[21]。由于目前针对非急性期颅内动脉狭窄尚未得出结论性的治疗方案, 因此我们着重分析目前已有关于血管成形术或支架置入术的研究和文献, 讨论其有效性和安全性。

众所周知, 在狭窄动脉内置入支架后可能出现特征性的支架内再狭窄, 尤其是对于有症状的患者, 其发生率更高, 在 SAMMPRIS 试验中单一使用翼展支架因而未能揭示其他类型的支架的效用, 涂有抗增殖药物紫杉醇的药物涂层球囊是公认为有效抑制内膜增生和预防内膜异位症, Zhang [22]等人在对一名反复发作短暂性脑缺血的左侧中动脉 M1 段完全闭塞患者进行了药物涂层球囊扩张血管成形术, 在随后长达一年的随访中该患者未再发缺血症状, 复查血管造影结果良好。Ma [23]等人对 11 例再通成功的病人进行长期的随访结果显示其中 10 例患者在 12 个月内无短暂性脑缺血发作或卒中复发, 仅一名患者出现了支架内再狭窄并有短暂性脑缺血发作, 这一结果也与 Zhang 等人的研究结果趋同, 但由于样本量较少的缘故, 仅能证明支架置入、血管成形术可能作为一种备用的治疗方式存在, 尤其针对积极药物控制效果较差者。YU 在一项样本量更大研究中报道[24]接近 90%的患者在三个月时达到良好的最终结果, 但完全闭塞动脉的再通难度较狭窄者更大, 由于可能出现更好的侧支循环以及探查难度存在更高风险, 该研究中再通失败病例多由于长时间的闭塞导致无法输送支架甚至导丝无法通过导致, 此外还出现括微导丝穿孔、血管内皮剥离、母动脉破裂和急性支架内血栓形成等并发症, 而 10%患者在随访中发现了支架内再狭窄, 在他们看来扩张不足导致的残余狭窄可能是再闭塞的危险因素。对于那些由于血流动力学梗死或强化药物治疗无效而将受益于血管内治疗的人群, 使用药物涂层的球囊和支架可以减少复发的狭窄[7], 这一观点与 Krasteva [5]等人看法一致, 他们建议血管内治疗可以被认为是复发性缺血性卒中患者的一种治疗选择, 尽管有最好的药物治疗, 但可以根据脑缺血的病理生理机制和狭窄特点, 对每个患者进行最合适的血管内治疗。HOVING [25]在一项系统评价中在纳入 16 篇关于颈动脉夹层合并颅内闭塞患者血管内治疗相关研究, 发现良好的结果和再灌注的比率很高, 这表明血管内治疗对颈内动脉夹层合并颅内近端闭塞的患者是有益的。BANERJEE [26]则认为根据目前大型试验的研究结果, 慢性狭窄或闭塞的患者并不适合血管内治疗, 任何新的血管内治疗需要有围手术期卒中的发生率大幅降低才能证明是有益的, 单独使用新一代导管的血管成形术可能比支架置入术更安全, 因为远端导丝穿孔的风险更低, 血栓栓塞的风险也更低, 与携带支架的导管相比, 血管成形术球囊的外形较小, 可能会减少因雪梨效应而导致的阻塞。

综上, 缺血性脑卒中有极高的发病率和致残率, 一旦发病将会给患者本人及家庭带来巨大伤害, 而目前对于不同类型的缺血性脑卒中其针对性治疗有所差别。对于急性期的患者, 有着静脉溶栓及血管内介入治疗两种, 常见的溶栓药物包括重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)、尿激酶以及替奈普酶几种, 一般认为 6 小时内溶栓治疗可以取得良好的预后。同时, 近年来血管内介入治疗发展迅速, 配合 MRI 及 CT 灌注检查甚至可以将时间窗延长至 24 小时, 研究证明血管内取栓治疗相对于单纯溶栓更有优势。目前针对慢性颅内动脉狭窄的患者多建议药物治疗, 但多数患者狭窄动脉并不会得到有效再通, 此类患者是否需要接受血管内治疗仍存在争议, 尤其是目前国内外相关介入血管成形术随访结果与之前的 SAMMPRIS 试验结论相反的情况下, 我们仍需要进行更多、更完善的研究, 得出更安全可靠的结论来指导临床工作。

基金项目

国家自然科学基金项目系列文章。项目：血脑屏障功能障碍促进阿尔茨海默病的新机制：

PDGF-BB/PDGFR β /Inc RNA PAT1 介导的周细胞缺失(项目批准号: 82060215)。

参考文献

- [1] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [2] Thomalla, G., Simonsen, C.Z., Boutitie, F., *et al.* (2018) MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 611-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>
- [3] Chimowitz, M., Lynn, M.J., Howlett-Smith, H., *et al.* (2005) Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 1305-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043033>
- [4] Wang, Y., Meng, R., Liu, G., *et al.* (2019) Intracranial Atherosclerotic Disease. *Neurobiology of Disease*, **124**, 118-132. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.11.008>
- [5] Krasteva, M.P., Lau, K.K., Mordasini, P., *et al.* (2020) Intracranial Atherosclerotic Stenoses: Pathophysiology, Epidemiology, Risk Factors and Current Therapy Options. *Advances in Therapy*, **37**, 1829-1865. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01291-4>
- [6] Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Derdeyn, C.P., *et al.* (2011) Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 993-1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105335>
- [7] Nordmeyer, H., Chapot, R. and Haage, P. (2019) Endovascular Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, **191**, 643-652. <https://doi.org/10.1055/a-0855-4298>
- [8] Lall, A., Yavagal, D.R. and Bornak, A. (2021) Chronic Total Occlusion and Spontaneous Recanalization of the Internal Carotid Artery: Natural History and Management Strategy. *Vascular*, **29**, 733-741. <https://doi.org/10.1177/1708538120978043>
- [9] Szarek, M., Amarencu, P., Callahan, A., *et al.* (2020) Atorvastatin Reduces First and Subsequent Vascular Events across Vascular Territories: The SPARCL Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 2110-2118. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.015>
- [10] Yeo, S.H., Toh, M., Lee, S.H., *et al.* (2020) Impact of Medication Nonadherence on Stroke Recurrence and Mortality in Patients after First-Ever Ischemic Stroke: Insights from Registry Data in Singapore. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **29**, 538-549. <https://doi.org/10.1002/pds.4981>
- [11] Campbell, B.C., Mitchell, P.J., Kleinig, T.J., *et al.* (2015) Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1009-1018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>
- [12] Goyal, M., Demchuk, A.M., Menon, B.K., *et al.* (2015) Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1019-1030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>
- [13] Saver, J.L., Goyal, M., Bonafe, A., *et al.* (2015) Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 2285-2295. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415061>
- [14] Lu, J. and Wang, D. (2016) Advances in Endovascular Therapy for Ischemic Cerebrovascular Diseases. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **2**, 135-139. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.11.005>
- [15] Albers, G.W., Lansberg, M.G., Kemp, S., *et al.* (2017) A Multicenter Randomized Controlled Trial of Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE 3). *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **12**, 896-905. <https://doi.org/10.1177/1747493017701147>
- [16] Jovin, T.G., Saver, J.L., Ribo, M., *et al.* (2017) Diffusion-Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo (DAWN) Trial Methods. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **12**, 641-652. <https://doi.org/10.1177/1747493017710341>
- [17] 刘新峰, 孙文, 朱武生, 等. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 683-691.
- [18] Wu, C., Chang, W., Wu, D., *et al.* (2019) Angioplasty and/or Stenting after Thrombectomy in Patients with Underlying Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Neuroradiology*, **61**, 1073-1081. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02262-5>
- [19] Amarencu, P., Lavallée, P.C., Monteiro, T.L., *et al.* (2018) Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2182-2190. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802712>
- [20] Fischer, U., Hsieh-Meister, K., Kellner-Weldon, F., *et al.* (2020) Symptomatic and Asymptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis: 3 Years' Prospective Study. *Journal of Neurology*, **267**, 1687-1698.

-
- <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09750-2>
- [21] Zhang, Y., Sun, Y., Li, X., *et al.* (2020) Early versus Delayed Stenting for Intracranial Atherosclerotic Artery Stenosis with Ischemic Stroke. *Journal of Neurointerventional Surgery*, **12**, 274-278. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015035>
- [22] Zhang, J., Zhang, X., Zhang, J.P., *et al.* (2018) Endovascular Recanalisation with Drug Coated Balloon for Chronic Symptomatic Middle Cerebral Artery Total Occlusion. *Journal of Neurointerventional Surgery*, **10**, e24. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013693.rep>
- [23] Ma, L., Liu, Y.H., Feng, H., *et al.* (2019) Endovascular Recanalization for Symptomatic Subacute and Chronic Intracranial Large Artery Occlusion of the Anterior Circulation: Initial Experience and Technical Considerations. *Neuroradiology*, **61**, 833-842. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02205-0>
- [24] Yu, J.Z., Sun, S.Y., Jon, S.J., *et al.* (2019) Endovascular Recanalization of Symptomatic Non-Acute Intracranial Artery Occlusion: Procedural and Mid-Term Clinical Outcomes in the Anterior Circulation. *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences*, **25**, 380-389. <https://doi.org/10.1177/1591019919826616>
- [25] Hoving, J.W., Marquering, H.A. and Majoie, C. (2017) Endovascular Treatment in Patients with Carotid Artery Dissection and Intracranial Occlusion: A Systematic Review. *Neuroradiology*, **59**, 641-647. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1850-y>
- [26] Banerjee, C. and Chimowitz, M.I. (2017) Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circulation Research*, **120**, 502-513. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308441>