

血管内治疗动脉粥样硬化性前循环大血管闭塞所致急性缺血性卒中的治疗进展

胡元¹, 李健²

¹延安大学附属医院, 陕西 延安

²延安大学附属医院神经外科, 陕西 延安

收稿日期: 2021年12月13日; 录用日期: 2022年1月3日; 发布日期: 2022年1月17日

摘要

脑卒中是常见疾病之一, 其具有高致死率、高致残率、高复发率, 严重威胁我国人民生命和健康, 同时给家庭和社会带来沉重的经济负担。缺血性脑血管病(Ischemic cerebrovascular disease, ICD)是最常见的脑卒中类型, 占全部脑卒中的60%~80%。发病早期4.5 h内, 静脉注射t-PA成为急性缺血性卒中的标准治疗方案。然而2015年五项具有里程碑意义多中心随机临床试验证实血管内治疗AIS优于静脉溶栓, 因此, 对大血管闭塞所致AIS, 血管内治疗开始成为标准治疗方案。相较于心源性栓塞型, 血管内治疗动脉粥样硬化引起的大血管闭塞, 手术时间更长, 手术复杂性更高。本文就血管内治疗动脉粥样硬化相关的前循环大血管闭塞所致急性缺血性卒中的治疗进展进行综述。

关键词

颅内动脉粥样硬化, 急性缺血性卒中, 大血管闭塞, 血管内治疗

Progress in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Atherosclerotic Anterior Circulation Large Vessel Occlusion

Yuan Hu¹, Jian Li²

¹Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

²Department of Neurosurgery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 13th, 2021; accepted: Jan. 3rd, 2022; published: Jan. 17th, 2022

文章引用: 胡元, 李健. 血管内治疗动脉粥样硬化性前循环大血管闭塞所致急性缺血性卒中的治疗进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(1): 177-182. DOI: 10.12677/acm.2022.121028

Abstract

Cerebral apoplexy is one of the common diseases, which has high mortality, high disability rate and high recurrence rate, seriously threatening the life and health of Chinese people, and at the same time bringing heavy economic burden to family and society. Ischemic cerebrovascular disease (ICD) is the most common type of stroke, accounting for 60% to 80% of all strokes. Intravenous t-PA within 4.5 h of early onset became the standard treatment for acute ischemic stroke. However, five landmark multicenter randomized clinical trials in 2015 confirmed that endovascular treatment for AIS is superior to intravenous thrombolysis. Therefore, endovascular treatment has become the standard treatment for AIS caused by large vessel occlusion. Endovascular treatment for large vessel occlusion caused by atherosclerosis is longer and more complicated than cardiogenic embolism. This article reviews the progress of endovascular treatment for acute ischemic stroke caused by anterior circulation large vessel occlusion associated with atherosclerosis.

Keywords

Intracranial Atherosclerosis, Acute Ischemic Stroke, Occlusion of Large Vessels, Endovascular Therapy

Copyright © 2022 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. 前言

目前, 脑卒中已经成为中国国民死亡的首位原因, 临床上该病的发病率、复发率、病死率以及致残率都比较高[1], 其发病率以每年 8.7% 的速度增长。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)约占所有脑卒中的 70%, 中国每年新发 AIS 患者超过 200 万。而急性缺血性脑卒中是在动脉粥样硬化的基础上发生的管腔狭窄以及闭塞等形成的血栓, 或者是患者血液某些部位的栓子脱落导致颅内的血管发生闭塞从而导致的脑组织出现局部的缺血及缺氧性坏死的现象。一项关于颅内动脉粥样硬化(intracranial atherosclerosis, ICAS)的研究指出, ICAS 是 AIS 的主要病因, 约 33% 的缺血性脑卒中患者伴有颅内动脉粥样狭窄或闭塞[2]。目前主流的静脉溶栓治疗虽然具有较好的疗效, 但再通率低、血管再闭塞风险较高。近年来, 血管内治疗因其时间窗长, 再通率高及并发症少的优点得以快速发展。本文围绕 ICAS 型 AIS 的发病机制、临床表现、影像诊断、主要临床治疗方法等进行综述, 重点阐述血管内治疗的治疗进展。

2. ICAS 型 AIS 的发病机制及临床表现

1) 发病机制 颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)是全球首次和复发性脑血管缺血事件的最常见原因之一, 在亚洲, 西班牙裔和非洲人群中患病率最高。它导致亚洲缺血性卒中的 30% 至 50%, 而北美缺血性卒中的发生率为 8% 至 10%。与 ICAS 相关的急性大血管闭塞(LVO)的患病率在 1.9%~30% 之间, 这取决于一些因素, 包括使用的定义、纳入的研究人群和已发表文献中涉及的血管区域[3] [4] [5]。ICAS 的危险因素传统上包括高血压, 糖尿病, 血脂异常, 超重, 缺乏锻炼和吸烟。年龄和种族似乎也起着重要作用[6] [7]。动脉粥样硬化是各种动脉粥样硬化性疾病的共同病理基础, 确切原因尚不清楚; 然而, 遗传易感

性和环境因素被认为起着重要作用。ICAS 急性/亚急性脑卒中的机制在此之前已被广泛研究[8] [9] [10] [11]。导致 TIA/卒中合并 ICAS 的主要机制如下: ① 原位血栓形成, ② 动脉粥样硬化分支疾病, ③ 血流动力学损伤, ④ 动脉到动脉栓塞, 或⑤ 多种机制的组合[12] [13]。然而, 对于 ICAS 相关的 LVO, 提出的主要机制是破裂、不稳定斑块以及随后的原位血栓形成和最终的闭塞和再闭塞[14] [15]。

2) 临床表现在前循环中, ICAS 最常累及大脑中动脉(MAC)。MAC 粥样硬化通常通过引起穿支闭塞而导致皮层下梗死, 临床症状类似于小穿通动脉疾病相关的腔隙综合征, 产生纯运动或纯感觉缺损症状。但较大的前循环颅内动脉原位血栓闭塞则会导致大的脑梗死灶, 并导致失语、忽视等皮层症状。但是, 鉴于脑 AS 是一种进展缓慢的疾病, 且由于侧支循环的存在, 可能会保留部分皮质功能。

3. ICAS 型 AIS 定义及影像诊断

1) 定义根据改良 TOAST 分型, 前循环大血管闭塞主要为动脉粥样硬化性、心源性栓塞以及其他原因和不明原因所致, 最常见的原因因为动脉粥样硬化性和心源性栓塞。在血管内治疗开始前, 以下指标提示栓塞性前循环大血管闭塞(LVO)与 ICAS 相关的 LVO: ① 超声心动图有无心房颤动; ② CT 有无高密度动脉征或 MR 梯度回声成像上无磁敏感伪影(亮的); ③ CTA 上无截头型闭塞。在 EVT 中, a) 截头型闭塞和 b) 闭塞部位初始再通后残余固定狭窄被认为是 ICAS 相关 LVO 的标志。Lee 等[16]的研究将 ICAS 性疾病定义为闭塞部位明显的固定性局灶性狭窄, 并可在血管造影评估或血管内治疗期间观察到。研究中将有临床意义的狭窄定义为: 固定性狭窄程度 > 70%, 或经充分的支架植入治疗后仍有不同程度的固定性狭窄、血流和灌注受损、或明显的再狭窄倾向。当血管成形术或支架植入术使颅内狭窄完全再通时, 该病例被归类为 ICAS 性疾病。

2) 影像诊断既往评估 ICAS 相关性 LVO 危险因素的研究表明, 与栓塞性 LVO 相比, ICAS 相关性 LVO 患者更年轻, 男性更多。此外, 与 ICAS 相关的 LVO 患者高血压、高脂血症和糖尿病的发生率较高, 房颤的发生率较低[17]。虽然上述危险因素提示 ICAS, 但目前诊断与 ICAS 相关的 LVO 主要靠影像学方法。影像学诊断方法主要有计算机断层血管成像(CTA)、数字减影血管造影(DSA)、核磁共振血管成像(MRA)、经颅多普勒超声(TCD)可用于血管狭窄程度的判定, 而磁共振血管壁成像可用于评价狭窄动脉粥样斑块的性质和特征。ICAS 可以使用侵入性神经影像学诊断, 即脑管血管造影, 这是准确测量狭窄程度, 严重狭窄闭塞分化和侧支血流评估的金标准。非侵入性方式包括经颅多普勒(TCD), 磁共振血管造影(MRA)和计算机断层扫描血管造影(CTA)。这些评估颅内循环的方法更安全, 更容易获得且成本更低。最近, 高分辨率磁共振成像(MRI), 血管内超声检查和光学相关断层扫描(OCT)允许可视化颅内动脉壁的亚毫米结构。这些方式有助于斑块形态的分析和高风险斑块成分的鉴定, 如斑块内出血, 纤维帽薄或破裂, 以及高脂质核心评分。

4. ICAS 型 AIS 的主要治疗方法

1) 机械取栓急性大血管闭塞(LVO)所致急性缺血性卒中的血管内治疗(EVT)已取得成功, EVT 已成为 LVO 的标准治疗方法。自前 5 次成功的 EVT 试验以来, 再通率(定义为改良脑梗死溶栓(modified thrombolysis in cerebral infarction, mTICI)分级 2b/3 级)一直在提高, 这表明较高的再通率与较好的临床结果相关。机械取栓因其较高的血管开通率、较低的出血风险而快速发展, 其最大的优点是可以延长治疗的时间窗。机械取栓的目的是获得血流再灌注并实现血管再通, 以改善患者预后。机械取栓的两种主要方式是支架回收取栓(SR, stent retriever)和抽吸取栓(ADAPT, a direct aspiration first pass technique)。这两种方法最初都是为了清除阻塞大血管的栓子而发明的。ICAS 相关 LVO 的发病机制可能与冠状动脉疾病相似, 均为原位不稳定斑块破裂致血栓闭塞血管[18] [19]。虽然直接机械取栓不是 ICAS 导致的 AIS-LVO

血管内治疗的关键,但支架置入可以快速恢复前向血流,识别狭窄部位和长度,并进一步帮助判断是否合并原位狭窄,因此目前临床上常常先采用支架拉栓。SR 一线取栓方法的优点包括:a) 早期诊断。由于 SR 具有狭窄区(躯干闭塞)的形状,SR 可以帮助识别 SR 部署后的病变,从而更早地制定治疗计划。b) 使用 SR,有部分血流恢复,这在理论上可以减少血栓负担。c) 一些干预主义者主张将 SR 作为 ICAS 相关病变的一线方法,因为 SR 能够完全吞噬血栓,而在抽吸时,抽吸导管尖端可以对抗斑块;然而,对于较新的更大口径的抽吸导管,当病灶完全受损伤时,这一论点不太可能有效。ADAPT 作为 ICAS 相关 LVO 的一线治疗的主要优点包括:与 SR 相比,ADAPT 与斑块的相互作用较少,SR 可能导致进一步的内皮损伤、斑块炎症和血栓增殖[20] [21]。此外,SR 的使用可能会导致大脑中动脉和基底动脉因“雪犁效应”而发生穿支梗死,而这在 ADAPT 中不太可能发生[22]。

2) 补救性血管成形术研究表明在 ICAS 型 AIS 支架取栓成功再通后,往往会发生再次闭塞。抢救性支架植入和/或球囊血管成形术是解决再闭塞的另一种选择。众所周知,严重程度的局灶性狭窄是引起血栓形成的重要因素。因此,通过减轻潜在的严重狭窄程度,抢救性支架置入和/或球囊血管成形术很可能在预防再闭塞或对机械取栓术后失败再通方面发挥作用。而抢救性支架血管成形术可以用支架覆盖脆弱的血管段,可能是实现永久性血管通畅和潜在良好临床效果的唯一治疗选择。Yoon 等人的一项研究评估了在 ICAS 相关 LVO 患者中,伴随或不伴随支架的急诊血管成形术的安全性;作者报告了与对照组相比,ICAS 组更有利的结果,在症状性颅内出血或死亡率方面没有差异[23]。在 Baek JH 等和 Chang Y 等的两项研究中,将接受补救性支架治疗的患者与机械取栓术后失败未接受进一步治疗的患者进行比较,抢救支架组功能恢复优于非支架组($P < 0.05$) [24]。对于大血管闭塞的 AIS 一期机械取栓开通血管失败后,继续进行挽救措施而不是中止治疗是一种公认且合理的策略。Jia 等分析了天坛医院 47 例采用 Solitaire 支架对动脉粥样硬化所致急性脑部大动脉血管闭塞的脑卒中取栓失败的患者,采取上述补救措施后,血管有效再通率能达到 95.7%,90 d 良好预后率达到 63.8%。研究显示机械性取栓术治疗颅内 ICAS 的血管再通率低;但经挽救治疗(如球囊血管成形术、支架植入术)后则能显著提高血管再通率,由血栓形成或栓塞引起的 LVO 临床效果基本相同[25]。

4) 抗血小板药物的应用 血小板的黏附、聚集参与 AS 斑块的形成,所以抗血小板治疗在 ICAS 型 AIS 的初级和二级预防中起到重要作用。对于残余狭窄大于 70% 的患者,可以进行球囊扩张或支架成形术作为抢救性治疗。然而,多项研究发现,即使进行了支架置入,院内再闭塞率仍然很高。ICAS 相关性 LVO 的再闭塞可能是由于血小板活化、严重的残余狭窄或两者的联合作用所致,所以治疗应集中在抑制血小板和减轻残余狭窄程度上。替罗非班是应用最广泛的糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂(GPI)受体拮抗剂之一,可直接抑制血小板聚集和血栓形成,能使内皮细胞更加稳定,从而逆转原位血栓形成导致的再闭塞[26] [27]。近年来,有临床报道,术中、术后应用替罗非班可提高血管内治疗患者的再通率和预后。动脉内滴注小剂 GPI (替罗非班 0.5~1.5 mg) 可有效解决或预防 ICAS 相关 LVO 的再闭塞[23] [24] [26]。GPI 的剂量不受是否静脉滴注 r-tPA 影响。Zhao 等[28]根据患者接受血管内治疗后是否服用替罗非班展开了相关研究表明,在血管内治疗后服用替罗非班治疗,可以降低病死率,增强长期功能独立性。目前临床上大多认为若溶栓效果不理想,可以联合动脉内注射替罗非班进行抗栓,以取得更大的获益。

5. 结论

最近几年,急性大血管闭塞性缺血性卒中(AIS-LVO)的血管内治疗取得了较大的进步,伴随着影像技术、介入材料、技术的发展,血管内治疗成为国内外标准治疗方案。但是,相较于欧美国家患者脑卒中中以 CE 为主,我国人群合并 ICAS 的患者更多见,其血管内治疗更困难,风险更高。ICAS 导致的 AIS-LVO 机械取栓后往往需要采用补救性支架或球囊血管成型术、动脉溶栓,或两者结合。因此,为了更快、更

成功地再通, 为 ICAS 相关的 LVO 制定最佳策略是患者获得更好临床效果的关键。此外, 由于 ICAS 的多种卒中机制, 在决定血管内手术之前, 根据潜在的病理生理学模式仔细选择患者, 评估适应症、手术风险和益处至关重要。未来, 手术医师更好的经验和血管内装置的改进也有望提高 ICAS 血管内治疗的效果。

参考文献

- [1] 尹海燕, 王苇, 李澄, 等. 急性脑梗死动脉溶栓的现状影像学评价与进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2011, 34(1): 55-60.
- [2] Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., *et al.* (2014) Prevalence and Outcomes of Symptomatic Intracranial Large Artery Stenoses and Occlusions in China: The Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke*, **45**, 663-669. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003508>
- [3] Al Kasab, S., Almadidy, Z., Spiotta, A.M., Turk, A.S., Chaudry, M.I., Hungerford, J.P., *et al.* (2017) Endovascular Treatment for AIS with Underlying ICAD. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, **9**, 948-951. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012529>
- [4] Dobrocky, T., Kaesmacher, J., Bellwald, S., Piechowiak, E., Mosimann, P.J., Zibold, F., *et al.* (2019) Stent-Retriever Thrombectomy and Rescue Treatment of m1 Occlusions Due to Underlying Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Cohort Analysis and Review of the Literature. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **42**, 863-872. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02187-9>
- [5] Gascou, G., Lobotesis, K., Machi, P., Maldonado, I., Vendrell, J., Riquelme, C., *et al.* (2014) Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke: Complications and Failures during the Perioperative Period. *American Journal of Neuroradiology*, **35**, 734-740. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3746>
- [6] Qureshi, A.I. and Caplan, L.R. (2014) Intracranial Atherosclerosis. *The Lancet*, **383**, 984-999. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61088-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61088-0)
- [7] Wityk, R.J., Lehman, D., Klag, M., Coresh, J., Ahn, H. and Litt, B. (1996) Race and Sex Differences in the Distribution of Cerebral Atherosclerosis. *Stroke*, **27**, 1974-1980. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.11.1974>
- [8] Leng, X., Lan, L., Ip, H.L., Abrigo, J., Scalzo, F., Liu, H., *et al.* (2019) Hemodynamics and Stroke Risk in Intracranial Atherosclerotic Disease. *Annals of Neurology*, **85**, 752-764. <https://doi.org/10.1002/ana.25456>
- [9] Kim, S.J., Morales, J.M., Yaghi, S., Honda, T., Scalzo, F., Hinman, J.D., *et al.* (2021) Intracranial Atherosclerotic Disease Mechanistic Subtypes Drive Hypoperfusion Patterns. *Journal of Neuroimaging*, **31**, 686-690. <https://doi.org/10.1111/jon.12863>
- [10] Yaghi, S., Prabhakaran, S., Khatri, P. and Liebeskind, D.S. (2019) Intracranial Atherosclerotic Disease. *Stroke*, **50**, 1286-1293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024147>
- [11] Liebeskind, D.S. (2021) Precision Medicine for Intracranial Atherosclerotic Disease. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 646734. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.646734>
- [12] 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>
- [13] Wabnitz, A.M., Derdeyn, C.P., Fiorella, D.J., Lynn, M.J., Cotsonis, G.A., Liebeskind, D.S., *et al.* (2018) Hemodynamic Markers in the Anterior Circulation as Predictors of Recurrent Stroke in Patients with Intracranial Stenosis. *Stroke*, **50**, 143-147.
- [14] Kang, D.-H. and Yoon, W. (2019) Current Opinion on Endovascular Therapy for Emergent Large Vessel Occlusion Due to Underlying Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Korean Journal of Radiology*, **20**, 739-748. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0809>
- [15] Kim, S.K., Yoon, W., Kim, T.S., Kim, H.S., Heo, T.W. and Park, M.S. (2015) Histologic Analysis of Retrieved Clots in Acute Ischemic Stroke: Correlation with Stroke Etiology and Gradient-Echo MRI. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **36**, 1756-1762. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4402>
- [16] Lee, J.S., Hong, J.M., Lee, K.S., *et al.* (2016) Primary Stent Retrieval for Acute Intracranial Large Artery Occlusion Due to Atherosclerotic Disease. *Journal of Stroke*, **18**, 96-101. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01347>
- [17] Tsang, A.C.O., Orru, E., Klostranec, J.M., Yang, I.H., Lau, K.K., Tsang, F.C.P., *et al.* (2019) Thrombectomy Outcomes of Intracranial Atherosclerosis-Related Occlusions. *Stroke*, **50**, 1460-1466. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024889>
- [18] Yoon, W., Kim, S.K., Park, M.S., *et al.* (2015) Endovascular Treatment and the Outcomes of Atherosclerotic Intracranial Stenosis in Patients with Hyperacute Stroke. *Neurosurgery*, **76**, 680-686.

-
- <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000694>
- [19] Kang, D.H., Kim, Y.W., Hwang, Y.H., *et al.* (2014) Instant Reocclusion Following Mechanical Thrombectomy of *in Situ* Thrombo-Occlusion and the Role of Low-Dose Intra-Arterial Tirofiban. *Cerebrovascular Diseases*, **37**, 350-355. <https://doi.org/10.1159/000362435>
- [20] Teng, D., Pannell, J.S., Rennert, R.C., Li, J., Li, Y.S., Wong, V.W., *et al.* (2015) Endothelial Trauma from Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke: *In Vitro* Live-Cell Platform with Animal Validation. *Stroke*, **46**, 1099-1106. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007494>
- [21] Abraham, P., Scott Pannell, J., Santiago-Dieppa, D.R., Cheung, V., Steinberg, J., Wali, A., *et al.* (2017) Vessel Wall Signal Enhancement on 3-T MRI in Acute Stroke Patients after Stent Retriever Thrombectomy. *Neurosurgical Focus*, **42**, E20. <https://doi.org/10.3171/2017.1.FOCUS16492>
- [22] Du, Z., Mang, J., Yu, S., Tian, C., Cao, X., Liu, X., *et al.* (2018) Weighing in on the Off-Label Use: Initial Experience of Neuroform EZ Stenting for Intracranial Arterial Stenosis in 45 Patients. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article No. 852. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00852>
- [23] Yoon, W., Kim, S.K., Park, M.S., Kim, B.C. and Kang, H.K. (2015) Endovascular Treatment and the Outcomes of Atherosclerotic Intracranial Stenosis in Patients with Hyperacute stroke. *Neurosurgery*, **76**, 680-686. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000694>
- [24] Baek, J.H., Kim, B.M., Kim, D.J., *et al.* (2016) Stenting as a Rescue Treatment after Failure of Mechanical Thrombectomy for Anterior Circulation Large Artery Occlusion. *Stroke*, **47**, 2360-2363. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014073>
- [25] Jia, B.X., Feng, L., Liebeskind, D.S., *et al.* (2018) Mechanical Thrombectomy and Rescue Therapy for Intracranial Large Artery Occlusion with Underlying Atherosclerosis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, **10**, 746-750.
- [26] Lee, J.S., Lee, S.J., Yoo, J.S., *et al.* (2018) Prognosis of Acute Intracranial Atherosclerosis-Related Occlusion after Endovascular Treatment. *Journal of Stroke*, **20**, 394-403. <https://doi.org/10.5853/jos.2018.01627>
- [27] Kim, B.M. (2017) Causes and Solutions of Endovascular Treatment Failure. *Journal of Stroke*, **19**, 131-142. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00283>
- [28] Zhao, W., Che, R., Shang, S., *et al.* (2017) Low-Dose Tirofiban Improves Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Endovascular Thrombectomy. *Stroke*, **48**, 3289-3294. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019193>