

急性缺血性脑卒中血管内治疗的临床研究进展

刘威¹, 王毅宏²

1. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京市 100081

2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 浙江 杭州 310016

摘要:急性缺血性脑卒中发病率和致残率高,及早恢复血流有助于改善患者的预后,机械取栓因其时间窗相对宽以及血管再通率高而备受关注。机械取栓在医疗器械上经历了从 MERCI 取栓系统到 Solitaire FR 支架、Revive SE 取栓器、3D 支架取栓器和 Penumbra 系统等的改进,取栓成功率和 90 d 良好预后率(改良 Rankin 评分低于 2 分)逐渐得到提高。对取栓治疗失败的补救措施进行研究。而且对特殊人群(醒后卒中、儿童、高龄、妊娠)脑卒中的取栓应用也有成功使用的研究报道。总之,机械取栓能够有效开通急性闭塞的脑部大血管,从而及时恢复急性缺血脑组织的血液供应,达到改善急性缺血性脑卒中患者预后的效果。随着取栓医疗器械和技术的不断进步,效果越来越好。

关键词:急性缺血性脑卒中;机械取栓;血管再通;预后

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.014

Advances in clinical research on endovascular treatment of acute ischemic stroke

LIU Wei¹, WANG Yi-Hong². 1. The center for Medical Device evaluation, National Medical Product Administration, Beijing 100081, China; 2. Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University, Huangzhou 310016, Zhejiang, China

Corresponding author: LIU Wei, Email: 8722729@qq.com

Abstract: Acute ischemic stroke has a high incidence rate and a high disability rate, and early recovery of blood flow can improve patients' prognosis. Mechanical thrombectomy has attracted significant attention due to its relatively wide time window and high revascularization rate. Mechanical thrombectomy has been advancing in its medical devices such as MERCI Retriever, Solitaire FR stent, Revive SE Thrombectomy Device, 3-Dimensional Stent Retriever, and Penumbra System, with gradually increasing success rate of thrombectomy and rate of favorable outcomes (modified Rankin Scale <2) at 90 days. Research on the rescue measures for thrombectomy failure was performed. There were study reports on successful application of thrombectomy for treatment of stroke in special populations such as patients with wake-up stroke, children, and pregnant women. In conclusion, mechanical thrombectomy can effectively revascularize acutely occluded main cerebral arteries, timely recover the blood supply for the acute ischemic brain tissue, and improve the prognosis of patients with acute ischemic stroke. With the continuous advancement in the medical devices and technologies used in thrombectomy, the therapeutic effect is becoming increasingly better.

Key words: acute ischemic stroke; mechanical thrombectomy; revascularization; prognosis

急性缺血性脑卒中(又称急性脑梗死),占我国卒中类型的70%左右^[1],可以导致约10%患者90 d内死亡,以及超过三分之一的患者致残^[2]。静脉溶栓是早期恢复脑血流供应、挽救脑组织并降低残疾的最有效措施之一。但由于给药的时间窗限制在发病4.5 h内^[3],多数急性脑卒中患者没有

机会静脉溶栓。除了静脉溶栓,恢复脑血流的途径还包括动脉溶栓和机械取栓。一项荟萃分析显示动脉溶栓虽然能提高脑血管再通率,但因为增加了颅内出血率,未能明显降低病死率^[4],而不再受到指南推荐^[3]。机械取栓(mechanical thrombectomy)除了能让发病6 h内的急性缺血性脑卒中患者获益

收稿日期:2020-8-31;修回日期:2020-11-23

作者简介:刘威(1978-),女,副研究员,硕士学位,主要从事心脑血管介入人类及植入类医疗器械的技术审评工作。Email:8722729@qq.com。

外,对于符合条件的发病6~24 h的患者给予急诊机械取栓也能获益,因此受到中国、美国和欧洲各卒中指南推荐^[3,5,6]。本文主要探讨近年急性缺血性卒中中机械取栓相关器械的临床研究及在中国的发展现状。

1 机械取栓系统

1.1 MERCI 取栓系统

最早出现的支架取栓装置为MERCI取栓系统,其由3部分组成,即Merci取栓器、Merci球囊导引导管和Merci微导管系统。Merci取栓器又由镍钛合金锥形导丝和螺旋形远端组成,铂金线圈安装在螺旋形远端上。Smith等^[7]2005年发表的MERCI实验显示,血管再通率达到48%,其再通率显著高于PROACT-II实验中对照组(只给予肝素治疗)的18%再通率,症状性颅内出血发生率为7.8%,表明MERCI取栓系统可以安全用于急性缺血性卒中动脉取栓。Alsheklee等^[8]回顾性分析了1226例采用MERCI取栓患者的文献资料,发现总体死亡率为35.2%,脑出血发生率为7.3%,90 d预后良好(Ranking评分低于2分)率只有32%。经过若干年应用,发现MERCI取栓系统与支架取栓系统等其他取栓系统相比,再通率相对较低^[8]。

1.2 Solitaire 支架

Solitaire FR支架为一款镍钛合金自膨胀支架型设计的器械,能完全回收。该产品可用于急性缺血性卒中中的取栓治疗。通过微导管造影明确血栓位置,然后使微导管穿过血栓,微导管头在血栓远端,确保Solitaire FR支架释放后支架能够完全覆盖血栓,微导管标记处即支架远端拟到达位置,然后推送Solitaire FR支架至微导管标记处,尽量确保血栓位于支架有效长度的中后段,然后释放支架,支架原位保持5 min左右,然后整体回撤附着血栓的Solitaire FR支架和微导管,同时使用大号注射器通过导引导管负压抽吸血栓。必要时可以多次取栓提高血管有效再通率。Jovin等^[9]评价了急性卒中发病8 h内给予Solitaire支架retriever机械取栓,与同期给予最佳药物治疗(包括符合条件的患者给予静脉溶栓)相比,机械取栓显著降低了残疾率(患者90 d改良Ranking评分低于2分),而颅内出血率在机械取栓组和对照组均为1.9%,死亡率分别为18.4%和15.5%,差异无统计学意义。该随机对照研究提示,卒中后8 h内支架机械取栓能够有效降低残疾,提高患者生活质量。

1.3 Revive SE 取栓器

Revive SE取栓器是一种采用镍钛合金的新型闭合末端自膨支架式取栓器,其最大的特点在于闭合式末端,取栓时能把血栓保留在网篮内,可以减少血栓破碎逃逸的机会。由于支架不可解脱,能够有效避免支架的意外解脱。Sakai等^[10]发表的RIVER JAPAN研究显示,对49例发病8 h内急性脑梗死患者使用Revive SE取栓,血管再通率为73.5%,66.7%的患者90 d预后良好,手术后24 h脑出血发生率为31.3%(3例患者为症状性脑出血)。

1.4 3D 支架取栓器

Nogueira等^[11]评估了3D支架取栓器(3-dimensional stent retriever)是否能与Penumbra吸栓装置联合使用,将发病8 h的急性脑卒中患者分为3D支架取栓器+抽吸取栓联合组与抽吸取栓组比较,进行随机对照试验,前者有效血管再通率达到87.2%,高于后者的有效血管再通率(82.3%),主要不良事件发生率分别为4.1%和5%,90 d良好预后率分别是45.3%和45.8%。通过该研究提示3D支架取栓器与抽吸取栓装置联合使用不劣于单用抽吸取栓装置。

2 机械负压抽吸系统(Penumbra 系统)

Penumbra系统为基于抽吸取栓的原理设计的取栓系统,先用分离装置使血栓裂解成小的血栓,然后用抽吸泵吸出血栓,从而使闭塞血管再通,并恢复脑血流。Hussain SI评估了Penumbra系统治疗发病8 h内急性脑卒中取栓效果^[12],有效血管再通率达到82%,症状性颅内出血发生率为10%,25%患者预后良好(改良Ranking评分低于2分)。

3 桥接取栓还是直接机械取栓

任海兵等^[13]比较了直接机械取栓和桥接取栓的效果,直接取栓组血管开通率为69.8%,而桥接取栓,血管开通率为79.3%,二者之间无显著差异。直接取栓组出血转化率(34.9%)显著高于桥接取栓组(17%),但两组之间死亡率(22.2%和17.0%)及90 d预后良好率(28.6%和35.9%)无明显差异,提示直接机械取栓是可行的。

4 机械取栓失败的补救措施

对于取栓失败的患者可以采取回撤支架取栓装置,球囊扩张,或支架植入等方式进行补救,Jia等^[14]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%。

岳成松等^[15] 回顾性分析了 2014 年 1 月至 2018 年 6 月中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院综合卒中中心和其他 19 家综合卒中中心 80 例急性大脑中动脉 M1 段机械取栓治疗失败并行补救治疗患者的临床资料, 根据补救治疗方法将其分为球囊扩张组(30 例)和血管支架植入组(50 例)。两组患者血管再闭塞率、死亡率及症状性颅内出血发生率比较均无显著差异, 但球囊扩张组中 90 d 的 mRS 评分 0~2 分患者占比明显高于血管支架植入组, 提示球囊扩张能改善取栓失败患者的神经功能。

5 机械取栓在特殊人群的急性脑卒中的应用

5.1 机械取栓在醒后脑卒中治疗中的应用

醒后脑卒中由于发病时间不太确切, 给静脉溶栓带来困难, 而机械取栓由于时间窗较静脉溶栓宽松, 因此有应用于醒后卒中的可能。Mokin 等^[16] 进行了一项多中心回顾性分析, 在纳入研究的 52 例患者中, 包括 46 例为支架取栓(stent retrievers Trevo 或 Solitaire FR)和 6 例抽吸取栓(aspiration thrombectomy), 有效血管再通率达到 69%, 90 d 良好预后率达到 48%。提示机械取栓能有效治疗醒后卒中, 并改善患者预后。

5.2 机械取栓在高龄脑卒中患者中的应用

由于临床实验中常常没有纳入年龄大于 80 岁的高龄患者, 这方面的数据相对较少。Alawieh 等^[17] 分析了该中心 560 例通过直接抽吸取栓的急性脑卒中临床资料, 其中年龄大于 80 岁的高龄患者 108 例, 与年轻患者(44.4%)相比, 高龄患者机械取栓的 90 d 良好预后率显著降低(20.5%), 死亡率显著高于年轻患者(分别为 34.3% 和 20%)。与未取栓的患者相比, 不能提高 90 d 良好预后(分别为 20.5% 和 19.5%), 且颅内出血率显著增高(分别为 40.7% 和 9.3%), 提示对于年龄大于 80 岁的急性脑卒中患者, 机械取栓的效果不如相对年轻的患者。

5.3 机械取栓在儿童脑卒中的应用

由于阿替普酶静脉溶栓的适应证要求年龄大于 18 岁, 因此对于儿童脑卒中, 一般不推荐阿替普酶静脉溶栓。机械取栓是否能用于儿童脑卒中的治疗呢? Satti 等^[18] 通过 PubMed 检索了 2008 年至 2015 年发表的 29 例使用机械取栓治疗儿童脑梗死患者,

平均年龄为 10.3 岁, 从发病到介入治疗的时间为 8.8 h。分别进行了支架取栓(58.6%), Penumbra 系统取栓(34.5%)及 Merci device 取栓(27.6%), 有效血管再通率达到 75.9%, 没有严重不良反应发生。最长随访期平均改良 Ranking 评分为 0.86 分。虽然目前尚无大规模随机对照试验, 该文献综述提示机械取栓有应用于儿童脑卒中急性期治疗的可能性。

5.4 妊娠期脑卒中支架取栓

和儿童脑卒中一样, 静脉溶栓和支架取栓的临床试验一般不纳入妊娠女性。Blythe 等^[19] 报道了 1 例 29 岁妊娠 39 周脑卒中患者, CT 血管成像显示右侧大脑中动脉 M1-M2 段血栓, 发病 141 min 开始抽吸取栓, 术后血管完全恢复再通, 无明显并发症, 术后 5 d 剖宫产出健康婴儿。虽然只是个案, 提示在权衡利弊情况下, 对妊娠晚期脑卒中患者行机械取栓存在可行性。

总之, 机械取栓能够帮助急性缺血性脑卒中恢复有效血液供应, 改善患者预后。随着取栓医疗器械和技术的不断进步, 效果越来越好, 应用前景广阔。

参 考 文 献

- [1] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] 郝子龙, 刘鸣, 李伟, 等. 成都卒中登记方法及 3123 例患者基本特征和功能结局 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(12): 826-831.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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.
- [4] Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Stroke*, 2010, 41(5): 932-937.
- [5] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 3020-3035.
- [6] Ture G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organi-

- sation (ESO)-European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014569.
- [7] Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial [J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1432-1438.
- [8] Alshekhlee A, Pandya DJ, English J, et al. Merci mechanical thrombectomy retriever for acute ischemic stroke therapy: literature review [J]. *Neurology*, 2012, 79(13 Suppl 1): S126-S134.
- [9] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2296-2306.
- [10] Sakai N, Ota S, Matsumoto Y, et al. Efficacy and safety of REVIVE SE thrombectomy device for acute ischemic stroke: river Japan (reperfuse ischemic vessels with endovascular recanalization device in Japan) [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018, 58(4): 164-172.
- [11] Nogueira RG, Frei D, Kirmani JF, et al. Safety and efficacy of a 3-Dimensional stent retriever with aspiration-based thrombectomy vs aspiration-based thrombectomy alone in acute ischemic stroke intervention: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 304-311.
- [12] Hussain SI, Zaidat OO, Fitzsimmons BF. The penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy [J]. *Neurology*, 2012, 79(13 Suppl 1): S135-S141.
- [13] 任海兵,刘慧琴,王思思,等.急性前循环大血管闭塞性脑卒中直接机械取栓与桥接治疗的对照研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(2): 131-137.
- [14] Jia BX, Feng L, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy and rescue therapy for intracranial large artery occlusion with underlying atherosclerosis [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10(8): 746-750.
- [15] 岳成松,资文杰,邱忠明,等.球囊扩张或血管支架在急性大脑中动脉M1段机械取栓治疗失败患者中的有效性和安全性对比研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(2): 73-79.
- [16] Mokin M, Kan P, Sivakanthan S, et al. Endovascular therapy of wake-up strokes in the modern era of stent retriever thrombectomy [J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(3): 240-243.
- [17] Alawieh A, Chatterjee A, Feng WW, et al. Thrombectomy for acute ischemic stroke in the elderly: a 'real world' experience [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10(12): 1209-1217.
- [18] Satti S, Chen J, Sivapatham T, et al. Mechanical thrombectomy for pediatric acute ischemic stroke: review of the literature [J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(8): 732-737.
- [19] Blythe R, Ismail A, Naqvi A. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in pregnancy [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(6): e75-e76.