

急性缺血性脑卒中机械取栓治疗研究进展

黄浩, 骆翔

摘要 急性缺血性脑卒中目前最有效的治疗手段是急性期血管再通治疗。机械取栓作为一种较新的血管再通治疗,在临床上得到越来越广泛的应用,本文就机械取栓的相关临床研究进行综述,以期帮助读者了解机械取栓的发展历程,希望对未来的临床研究有所启发。

关键词 急性缺血性脑卒中;机械取栓;临床研究;综述

中图分类号 R741;R741.03;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.12.013

急性缺血性脑卒中是卒中的主要类型,其治疗关键在于进行急性期血管再通,治疗方法包括静脉溶栓、动脉溶栓、静脉-动脉序贯溶栓、机械取栓等^[1]。静脉溶栓应用广泛,但治疗时间窗较短,对于大血管闭塞的溶栓效果不佳,再通率较低^[2]。作为一种较新的方法,机械取栓具有较宽的时间窗,而且可提高大血管闭塞的再通率。了解机械取栓的相关临床研究,才能更好地进行临床决策。本文按时间顺序对急性期缺血性脑卒中机械取栓治疗的临床研究综述如下。

1 2013年之前,各种取栓装置层出不穷

机械取栓需要进行手术,需要用到特殊的取栓装置。目前美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准的取栓装置如表1所示。根据临床应用时间,分为第1代取栓装置(包括Merci取栓器和Penumbra取栓器),和第2代取栓装置(主要是支架取栓,包括Solitaire取栓器和Trevo取栓器)。根据作用机制,分为血栓近端抽吸(Penumbra取栓器)和血栓远端拖曳(包括Merci取栓器、Solitaire取栓器和Trevo取栓器)。

Merci系统是最早被批准使用的装置,可以达到较高的血管再通率,但死亡率较高。MERCi试验^[3]纳入发病8 h内的颅内大血管闭塞且不适合静脉溶栓的患者,发现Merci组的血管再通率为46%,良好预后(mRS评分≤2分)率为27.7%(血管再通组46%,血管未通组10.4%),死亡率为43.5%(血管再

通组31.8%,血管未通组54.2%)。Multi-MERCi试验^[4]也是纳入发病8 h内不适合溶栓或溶栓不成功的患者,发现131例患者中单纯用Merci取栓,75例患者实现血管再通(再通率为57.3%),16例联用Merci取栓和动脉溶栓等方法实现血管再通,共91例患者实现血管再通(再通率69.5%),良好预后(mRS评分≤2分)率为36%,死亡率为34%。

Penumbra系统是基于抽吸取栓的装置,也可以实现较高的血管再通率,但死亡率也较高。Penumbra试验结果显示Penumbra取栓组的血管再通率82%,良好预后(mRS评分≤2分)率为25%,死亡率为33%^[5]。

Solitaire和Trevo均为基于支架取栓的新型取栓装置。2012年,《柳叶刀》杂志公布了两项比较支架取栓装置和Merci的临床研究,分别是Solitaire与Merci取栓装置随机对照试验(Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischemic stroke, SWIFT)^[6]及Trevor与Merci取栓装置随机对照试验(Trevo versus merci retrievers for thrombectomy revascularization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke, Trevo2)^[7]。SWIFT试验结果显示Solitaire组90 d时的血管再通率显著高于Merci组(61% vs. 24%),良好预后率显著高于Merci组(58% vs. 33%),死亡率显著低于Merci组(17% vs. 38%)^[6]。Trevo2试验结果显示Trevo组90 d时的血管再通率显著高于Merci组(86% vs. 60%),良好预后率显著高于Merci组(40% vs. 22%),死亡率与

作者单位
华中科技大学同济
医学院附属同济医
院神经科
武汉 430030
基金项目
国家自然科学基金
(No.81471200)
收稿日期
2017-10-27
通讯作者
骆翔
flydottjh@163.com

表1 机械取栓装置

装置名称	作用机制	FDA 批准时间	临床研究
Merci Retrieval™	在血栓远端,使用螺旋形的装置,捕获血栓,向近端拖曳血栓	2004	MERCi试验(2005) Multi-MERCi试验(2008)
Penumbra Stroke Systems™	利用负压吸引的原理,在血栓近端,将血栓分离后抽吸血栓	2007	Penumbra试验(2009)
Solitaire™	在血栓远端,使用临时支架捕获血栓,向近端拖曳血栓	2012	SWIFT研究(2012)
Trevo™	在血栓远端,使用临时支架捕获血栓,向近端拖曳血栓	2012	TREVO2研究(2012)

Merci组无统计学差异(33% vs. 24%)^[7]。这两项研究显示,新型支架取栓相较于Merci具有显著优势。

2 2013年,血管内治疗遭遇“寒冬”

2013年《新英格兰医学杂志》上发表了3篇评估机械取栓治疗急性缺血性卒中的临床研究^[8-10],见表2。这3项研究比较了血管内治疗(包括动脉溶栓和使用不同取栓装置的机械取栓)与静脉溶栓的疗效,并未发现血管内治疗优于静脉溶栓治疗。这3项重磅研究使得人们对血管内介入治疗在急性缺血性脑卒中的应用有所犹豫。

这3项研究也引发了广泛的争议。仔细分析可发现存在如下问题:①使用的血管内治疗方案种类不一,较少采用新型的支架取栓器。IMS III试验使用了Micro-Cather、Merci、Penumbra和Solitaire等血管内治疗装置,绝大多数使用Micro-cather(266例)和第1代机械取栓装置(Penumbra 54例,Merci 95例),而支架取栓器Solitaire只用于5例患者^[8]。类似情况也出现在SYNTHESIS EXPANSION试验^[10]。MR RESCUE则全部使用第1代机械取栓装置^[9]。因此,这3项临床试验未取得阳性结果,可能和血管内治疗方案的选择相关。②接受治疗时间有延迟。SYNTHESIS EXPANSION试验中血管内治疗组发病到接受治疗的平均时间为3.75 h,而静脉溶栓组从发病到接受治疗的时间为2.75 h,2组时间的差距可能会影响血管内治疗组的相对临床获益^[10]。MR RESCUE试验中症状发生到股动脉穿刺时间>6 h^[9],时间有所延迟。③有些试验并未采用充分的影像学手段,筛选有大血管闭塞的患者。相比于静脉溶栓,血管内治疗的优势在于大血管闭塞卒中的血管再通率高,理论上应筛选出这类患者进行研究。SYNTHESIS EXPANSION试验在入组的时候没有进行影像学检查进行筛选,而IMS III试验也只有不到50%的患者接受CTA或者MRA等检查^[8]。基于上述考虑,虽然这些研究并未证明血管内治疗相对于静脉溶栓治疗的优越性,但是有关血管内治疗的临床研究之后仍在继续,并对患者筛选等方面要求更加严格。

3 2015年,机械取栓迎来“新春”

2015年,《新英格兰杂志》连续发表了5篇比较血管内治疗和静脉溶栓治疗的临床研究,分别是荷兰急性缺血性脑卒中血管内治疗多中心随机对照试验(Multicenter Randomized CLinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands, MR CLEAN)^[11],针对小梗死核心和前循环血管近端闭塞的急性缺血性脑卒中并强调缩短CT值血管再通时间的血管内治疗临床试验(Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times, ESCAPE)^[12], Solitaire 导管或者机械取栓作为急性缺血性脑卒中治疗首选的血管内治疗临床试验(SolitaireTM with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke, SWIFT PRIME)^[13],延长急性神经功能缺损至动脉内溶栓时间的临床试验(EXtending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial Therapy, EXTEND-IA)^[14]和发病8 h内前循环大血管闭塞的急性缺血性脑卒中 Solitaire 支架取栓与最佳内科治疗进行比较的临床试验(Revascularization with Solitaire FR Device vs. Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eighthours of Symptom Onse, REVASCAT)^[15],如表3所示。这5项临床研究均证实了对于特定的缺血性脑卒中患者,相比于单一的静脉溶栓等标准内科治疗,联合机械取栓等血管内治疗和标准内科治疗,可显著改善患者的远期预后。

这5项研究取得显著的阳性结果的原因有如下几个方面:①充分利用影像学手段筛选患者。这5项研究都通过CT或MRI确定患者有前循环大血管闭塞,且无大面积梗死,侧支循环尚可。大血管闭塞正是血管内治疗相对于静脉溶栓的优势所在。而梗死面积大的卒中患者预后本来不佳,即使血管再通,血管再灌注损伤也更显著,容易出现继发出血等,排除大面积梗死有助于提高血管内治疗组的良好预后率。②使用新型支架取栓装置,这5项研究大多采用Solitaire等支架取栓装置进行血管内治疗。SWIFT研究^[6]和Trevo2研究^[7]也证实了Solitaire和Trevo优于Merci,具有更高的血管再通率和更好的临床预后。取栓装

表2 2013年《新英格兰医学杂志》血管内治疗临床研究

临床研究	分组	主要纳入标准	疗效比较	安全性比较
IMS III	静脉溶栓联合血管内治疗 434例;静脉溶栓 222例	发病3 h内的急性缺血性脑卒中患者	2组预后良好(90 d的mRS评分≤2分)比例差异无统计学意义	2组症状性颅内出血率和死亡率差异无统计学意义
SYNTHESIS EXPANSION	血管内治疗组 181例;静脉溶栓组 181例	发病4.5 h内的急性缺血性脑卒中患者	2组无残疾生存(90 d的mRS评分≤1分)比例差异无统计学意义	2组症状性颅内出血率和死亡率差异无统计学意义
MR RESCUE	血管内治疗组 64例(43.8%的患者在血管内治疗前也接受了静脉溶栓治疗);标准治疗组 54例(29.6%的患者接受了静脉溶栓)	发病8 h内的急性前循环大动脉闭塞患者。利用多模态CT或MRI检查,分为有利半暗带模式(小梗死大半暗带)组和不利缺血半暗带模式(大梗死小半暗带)组	有利缺血半暗带模式组和不利缺血半暗带模式中,血管内治疗和标准治疗组90 d的平均mRS评分差异无统计学意义	2组症状性颅内出血率和死亡率差异无统计学意义

表3 2015年《新英格兰医学杂志》血管内治疗临床研究

临床研究	分组	主要纳入标准	疗效比较	安全性比较
MR CLEAN	血管内治疗联合标准内科治疗组 233例(97%患者使用支架取栓;87%患者接受静脉溶栓);标准内科治疗组 267例(91%患者接受静脉溶栓)	发病6 h内;CTA证实有前循环大血管闭塞;NIHSS评分≥2分	血管内治疗组90 d良好预后(mRS≤2分)率显著高于标准治疗组(32.6% vs. 19.1%)	2组死亡率(18.9% vs. 118.4%)和症状性颅内出血发生率(7.7% vs. 6.4%)差异无统计学意义
ESCAPE	血管内治疗联合标准内科治疗组 165例(86%患者使用支架取栓;73%患者接受静脉溶栓);标准内科治疗组 150例(79%患者接受静脉溶栓)	发病12 h内;CTA证实有颈动脉T型或大脑中动脉M1段及大的M2段闭塞;ASPECTS>5分;NIHSS评分>5分;mRS评分≤2分	血管内治疗组90 d良好预后(mRS≤2分)率显著高于标准内科治疗组(53.0% vs. 29.3%)	血管内治疗组死亡率显著低于标准治疗组(10.4% vs. 19.0%);2组症状性颅内出血率(3.6% vs. 2.7%)差异无统计学意义
SWIFT PRIME	血管内治疗联合标准内科治疗组 98例(89%患者使用Solitaire支架取栓;100%患者接受了静脉溶栓);标准内科治疗组 98例(100%患者接受静脉溶栓)	发病6 h内能够使用机械取栓且发病4.5 h内可进行静脉溶栓;CTA或MRA证实有颈内动脉或大脑中动脉M1端闭塞;ASPECTS>6分且CT低密度或MRI高信号区域<1/3大脑中动脉供血区域;NIHSS评分8~29分;mRS评分≤1分	血管内治疗组90 d功能独立(mRS≤2分)率显著高于标准内科治疗组(60.2% vs. 35.5%)	2组死亡率(9% vs. 12%)和症状性颅内出血发生率(0% vs. 3%)差异无统计学意义
EXTEND-IA	血管内治疗联合标准内科治疗组 35例(100%患者使用Solitaire支架取栓;100%患者接受静脉溶栓);标准内科治疗组 35例(100%患者接受静脉溶栓)	发病4.5 h内可进行静脉溶栓且发病6 h内可进行血管内治疗;CTA或MRA证实颈内动脉或大脑中动脉M1及M2段闭塞;多模式影像学证实有缺血半暗带且梗死体积<70 mL;mRS评分≤2分	血管内治疗组90 d预后良好(mRS≤2分)率显著高于标准内科治疗组(71% vs. 40%)	2组死亡率(20% vs. 9%)和症状性颅内出血发生率(6% vs. 0%)差异无统计学意义
REVASCAT	血管内治疗联合标准内科治疗组 103例(100%患者使用Solitaire支架取栓;68%患者接受静脉溶栓);标准内科治疗组 103例(77.7%患者接受静脉溶栓)	发病8 h内;影像学证实有前循环闭塞,且无大面积梗塞(CT上ASPECTS≥7分);NIHSS评分≥6分;mRS评分≤1分	血管内治疗组90 d预后良好(mRS≤2分)率显著高于标准内科治疗组(43.7% vs. 28.2%)	2组死亡率(18.4% vs. 15.5%)和症状性颅内出血发生率(1.9% vs. 1.9%)差异无统计学意义

置的进步也可增加临床获益。③减少了时间延迟,尽早开展血管内治疗。MR CLEAN试验中发病到动脉穿刺时间为260 min^[11],ESCAPE试验中CT到股动脉穿刺时间中位数为51 min,发病到血管再通时间中位数为241 min^[12],SWIFT PRIME试验中发病到股动脉穿刺时间中位数为224 min^[13],EXTEND-IA试验中发病到股动脉穿刺时间中位数为210 min^[14],REVASCAT试验中发病到股动脉穿刺时间中位数为269 min^[15]。时间就是大脑,有研究发现血管再通时间每增加30 min,90 d良好预后可能性降低12%^[16]。虽然这5项研究纳入标准不一,发病时间从4.5 h到12 h不等,但从发病到开始血管内治疗的时间都很短,时间中位数不超过270 min(4.5h),血管内治疗很及时,这也有助于提高血管内治疗组的预后良好率。这些研究结果也直接影响了各国指南,基于支架取栓装置的机械取栓联合静脉溶栓自此也在临床上得到了全面推广。

4 2015年之后

4.1 新的机械取栓技术
直接吸引一次性通过技术(A direct aspiration first pass technique, ADAPT)是近几年来得到广泛关注的血管内治疗技术。该技术利用大孔径抽吸导管进行取栓,操作迅速,对血管损伤小。有Meta分析^[17]发现,相比支架取栓,ADAPT技术的血管再通率显著增高(89.4 vs. 71.7%, $P<0.001$),从穿刺到血管再通时间有下降趋势(44.77 min vs. 61.46 min, $P=0.088$),但临床结局无统计学差异。仍需足够有效的大型临床研究对ADAPT技术和支架取栓技术进行比较。

4.2 更加精准地筛选患者
2017年11月,《新英格兰杂志》发表了DAWN研究(DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo)^[18],该研究将部分急性缺血性脑卒中患者机械取栓的时间窗由6 h扩展为24 h,可能会对未来的临床实践产生巨大的影响。

该项研究纳入醒后卒中或发病6~24 h的急性缺血性卒中患者,要求有大血管闭塞(颈内动脉颅内段或者大脑中动脉M1段闭塞),并满足梗死面积和临床评分“不匹配”(梗死面积小,但是临床表现较严重,这提示有不少脑组织处于缺血但非梗死的状态,虽然有功能障碍但仍然可以逆转)。该研究将这些不匹配的患者随机分为2组,1组(107例)接受机械取栓和标准保守药物治疗,使用TREVO支架取栓;1组(99例)接受标准保守药物治疗。主要疗效终点为90 d的mRS加权评分和mRS评分 ≤ 2 分的患者比例。mRS加权评分的分数越高说明功能恢复越好,结果显示机械取栓组为5.5而对照组为3.4,这种优势的后验概率 >0.999 ,有统计学意义;机械取栓组mRS评分 ≤ 2 分的患者比例为49%,对照组为13%,这种优势的后验概率 >0.999 ,有统计学意义。主要安全终点为卒中相关的死亡率,结果显示机械取栓组为19%而对照组为18%,差异无统计学意义($P=1.00$)。其他安全终点,如症状性颅内出血,机械取栓组为6%而对照组为3%,差异也无统计学意义($P=0.50$)。DAWN的研究结果显示对于发病6~24 h、有前循环大血管闭塞且存在梗死面积和临床功能障碍不匹配的急性缺血性脑卒中患者,机械取栓和保守药物的联合治疗方案比单纯的保守药物治疗,临床获益更大。每个个体存在差异,简单地用一个指标,比如时间窗,而不考虑患者自身的情况,就去评判一项治疗是否应该使用是不合理的。DAWN研究的成功显示了利用多模态影像学结合临床表现去精准筛选患者的重要性。

5 展望

回看这些研究,会发现技术的进步以及合理筛选患者对机械取栓治疗的重要意义。如何更加精准地挑选患者使更多的患者获益,也是未来机械取栓临床研究的重要方向。

参考文献

- [1] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2014, 383: 245-254.
- [2] Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action[J]. *Stroke*, 2010, 41: 2254-2258.
- [3] 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: 1432-1438.

- [4] Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial[J]. *Stroke*, 2008, 39: 1205-1212.
- [5] Penumbra Pivotal Stroke Trial I. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease[J]. *Stroke*, 2009, 40: 2761-2768.
- [6] Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2012, 380: 1241-1249.
- [7] Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2012, 380: 1231-1240.
- [8] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 893-903.
- [9] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 914-923.
- [10] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 904-913.
- [11] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 11-20.
- [12] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1019-1030.
- [13] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2285-2295.
- [14] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1009-1018.
- [15] 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: 2296-2306.
- [16] Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 567-574.
- [17] Phan K, Dmytriw AA, Teng I, et al. A Direct Aspiration First Pass Technique vs Standard Endovascular Therapy for Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Neurosurgery*, 2017, doi: 10.1093/neuros/nyx386, [Epub ahead of print].
- [18] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct[J]. *N Engl J Med*, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1706442, [Epub ahead of print].

(本文编辑:唐颖馨)