专家述评

文章编号:1000-5404(2013)24-2610-04

急性缺血性脑卒中治疗的新曙光
——机械取栓治疗



陈康宁 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经内科,重庆市缺血性卒中介入诊治研究所)

[关键词] 缺血性脑卒中;血管再通;机械取栓装置;支架
[中图法分类号] R743.305 [文献标志码] A

New dawn for acute ischemic stroke: mechanical thrombectomy

Chen Kangning (Department of Neurology, Chongqing Institute of Interventional Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Stroke is the first leading cause of death and the leading cause of disability in China. Early vessel recanalization in acute ischemic stroke has been shown to strongly correlate with improved clinical outcome and reduced mortality. Mechanical thrombectomy devices were introduced in the late 1990s and the highly effective stent retriever was recently included. Stent retriever have recently been shown to be safe and effective up to 8 h after the onset of stroke symptoms. In addition to expanding the therapeutic time window for stroke treatment and broadening the treatment repertoire, mechanical approaches have been shown to produce higher recanalization rates than intravenous tissue plasminogen activator (tPA) or intra-arterial (IA) thrombolysis alone. The stent retriever seems to be the definitive first choice in the use of mechanical devices for intra-arterial recanalization treatment in acute ischemic stroke.

[**Key words**] ischemic stroke; vessel recanalization; mechanical thrombectomy devices; stent retriever

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China(81271672). Corresponding author: Chen Kangning, Tel: 86-23-68754154, E-mail: ckn_640827@126.com

脑卒中已经成为全世界范围内发病率、复发率、致残率及致死率最高的慢性疾病。2008年《中国第三次回顾性死因抽查调查报告》显示,脑卒中导致的死亡超过了恶性肿瘤、呼吸系统疾病及心血管病,居死因第1位。而且,在我国,脑卒中的发病率及复发率还在增加。所以,缺血性脑卒中的防治成为了各国政府、尤其是我国政府关心的问题。

占脑卒中绝大部分比例的是缺血性脑卒中。在过去的十多年,缺血性脑卒中预防有了很大的进展,而缺血性脑卒中的治疗始终停留在48 h抗血小板治疗、抗凝治疗、溶栓时间窗内的静脉溶栓及入住卒中单元4种方法。无论哪种方法,急性缺血脑卒中的血运重建治疗是治疗的关键!在过去,缺血性脑卒中急性期重组组织型纤溶酶原激活物(r-tPA)的静脉溶栓治疗仍然是血运重建的标准治疗。但是这种标准治疗存在两大致命的缺点:治疗时间窗段短(≤4.5 h)及血运重建率低(30%左右),限制了其对缺血性脑卒中的疗效及广泛应用。即使是在经济及科技发达的英国,2012年静脉溶栓率也不及5%。而近年来发展的新型机械取栓治疗(mechanial thrombectomy therapy)成为急性缺血性脑卒中治疗的亮点,有比静脉或动脉溶栓更高的血运重建率及更宽的治疗时间窗。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81271672)
[通信作者] 陈康宁,男,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。担任中华医学会神经内科专业委员会和中国医师协会神经内科专业委员会委员、重庆医学会神经病学专业委员会副主任委员、全军精神病学专业委员会副主任委员等职。主持国家自然科学基金、重庆市科委重大项目等课题十余项。获军队科技进步二等奖及军队医疗成果二等奖各1项,获第三军医大学"十一五"科技工作先进个人,获军队院校育才银奖。以第一作者或通信作者发表SCI论文11篇,主要从事缺血性脑卒中诊治等方面的研究。电话:(023)68754154,E-mail:ckn_640827@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130912.1525.006.html(2013-09-12)

1 机械取栓治疗的发展历程

机械取栓装置最经典的是MERCI(mechanical embolus removal in cerebral ischemia),是一种基于螺旋旋转的取栓装置。MERCI取栓的有效性及安全性已被证实[1-3],治疗时间窗从静脉溶栓的4.5 h延长到7 h左右,血运重建率从静脉溶栓的30%左右提高到50%左右。在2005年美国FDA批准其临床应用。但是MERCI的高血运重建率并没有满足人们追逐更高血运重建率的欲望,同时MERCI机械取栓的围术期并发症,尤其是较高的出血率等并发症仍然使人们想进一步开发安全性及血运重建率更高的取栓装置。

近年来,应用支架取栓装置不断被研发并应用于临床,其血运重建率更高及手术并发症更低的优点,让人们看到机械取栓的曙光。机械取栓装置先后研发了Solitaire FR(ev3, Irvine, California)、TREVO(Concentric Medical, Mountain View, California)、TREVO Pro 4(Stryker, Kalamazoo, MI, USA)、ReVive(Codman and Shurtleff Inc., Raynham, MA, USA)、Capture(MindFrame Inc., Irvine, CA, USA)、Aperio(Acandis, Pforzheim, Germany)、3D Separator(Penumbra Inc., Alameda, CA, USA)及pREset(Phenox, Bochum, Germany)等。Solitaire(Solitaire支架分为AB及FR两种型号,即Solitaire AB和Solitaire FR)是第1个基于支架原理应用于临床的机械取栓装置,2010年的动物实验证实了其取栓的有效性及安全性[4]。见图1。



图1 机械取栓装置Solitaire AB

2 基于支架原理的机械取栓治疗进展

2012年发表的关于Solitair Retriever与Merci Retriever的头对头的研究(SWIFT)[5]提示,两种装置在无症状性颅内动脉出血的发生率没有明显差异,而Solitair Retriever的血运重建率明显高于Merci Retriever组(61% *vs* 24%,非劣势及优势性检验$P<0.000\ 1$);3个月的Solitair Retriever治疗组有更多患者有较好的神经功能恢复(58% *vs* 33%,非劣势检验$P<0.000\ 1$,优势性检验$P=0.02$),Solitair Retriever的90 d病死率也明显低于Merci Retriever治疗组,结果提示,对于急性缺血性脑卒中,应用Solitair Retriever机械取栓装置是急性血运重建的安全、有效的选择。

Machi等[6]于2012年发表了单中心Solitaire治疗的结果,患者入院以后如果美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分≤8分或者NIHSS评分有明显好转不作为纳入对象。56例急性缺血性脑卒中的患者前循环在发病后6 h内、后循环为24 h以内,艾伯塔卒中项目早期CT评分(Alberta stroke program early CT score, ASPECT)≥5。机械取栓以后CTA卒中溶栓分级(thrombolysis in cerebral ischemia scale, TICI)评分≥2b血运重建率高达89%,有5例发生取栓相关的并发症(2例为无症状性SAH,2例发生栓塞事件,1例为症状性颅内动脉出血)。53.5%的患者出院时NIHSS≤1分或者与入院时NIHSS评分减少10分以上,26%的患者改良Rankin评分(mRS)≤2。研究结论提示Solitaire有很好的血管重建率及极低的取栓并发症。

de-Castro-Afonso等[7]在2012年报道了应用Solitaire AB的取栓经验及结果,有21例患者,平均年龄65岁,发病时的NIHSS评分为(17±6.36)分,其中大脑中动脉(middle cerebral artery,MCA)闭塞占61.9%,颈内动脉远端闭塞占14.3%,颈动脉T段闭塞14.3%,基底动脉闭塞9.5%。血运重建距发病的平均时间为(365.5±107.8)min。血运重建率分别为90.4%,症状性颅内动脉出血率为14.2%,患者出院时的NIHSS评分为(6.9±7.0)分,患者治疗3个月mRS≤2的比例达61.9%,总体病死率9.5%。

Bae等[8]报道了早期利用Solitaire AB的取栓结果,共有40例患者,平均年龄65.4岁,发病时的平均NIHSS评分14.1(8~26)分,其中MCA闭塞占27例,颈内动脉远端闭塞占11例,基底动脉闭塞2例。血运重建距发病的时间为(365.5±107.8)min。血运重建率为90%,取栓后24 h平均的NIHSS评分为11.6分,症状性颅内动脉出血率为2.5%,由于栓子移动导致的新的血管闭塞占2.5%,患者治疗3个月mRS≤2的比例达42.5%,总体病死率5%。

Kurre等[9]观察了机械取栓的血管损伤的长期随访研究。共有261例患者的265支血管闭塞接受了机械取栓治疗,结果发现有26.0%的血管发生痉挛,有1例(0.4%)发生夹层,由于导丝及机械取栓装置的损伤导致2例患者颅内出血。机械取栓后平均107 d的DSA检查发现有0.9%的患者出现治疗血管的闭塞,3.4%患者出现再狭窄,但是均为无症状性的。治疗过程中出现血管痉挛容易出现血管闭塞及再狭窄。该研究提示机械取栓的长期安全性,同时血管痉挛可能是

治疗后血管病变的先兆。

TREVO是新型的机械取栓装置之一,类似于颅内动脉支架,是1个闭环的支架样的镍钛合金装置,在动物实验,证实了TREVO Retriever的有效性及安全性,不导致闭塞血管的任何损伤[10]。见图2。

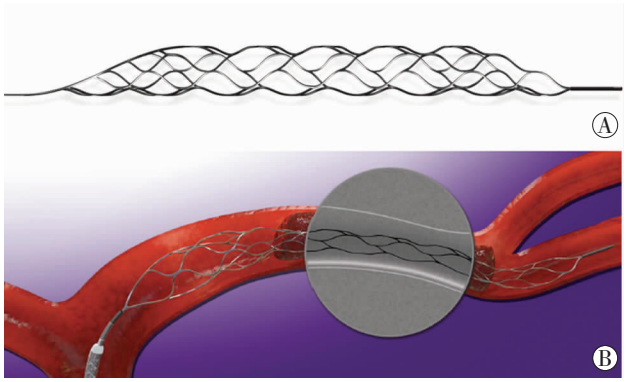


图2 机械取栓装置TREVO(A)及取栓过程(B)

在上市后的TREVO研究中,60例患者在欧洲的7个中心接受了TREVO Retriever的治疗,血运重建率高达92%,90 d的mRS≤2分患者的比例高达55%[11]。在此基础上,2012年Nogueira等[12]发表了TREVO Retriever与MERCI Retriever急性期机械取栓的头对头的研究(TREVO2),入组患者平均年龄67.2岁,平均NIHSS评分19(15~21)分,从患者起病到穿刺的中位时间是4.4 h,研究结果显示TREVO Retriever在血运重建(TICI>2)的患者比例为86%,明显高于MERCI Retriever的60%($P<0.01$),血管再通取栓装置通过的中位次数TREVO Retriever为2.4(1~4)次,而MERCI Retriever为2(1~3)次;去栓后24 h TREVO Retriever组和MERCI Retriever组NIHSS评分分别为12、18分;TREVO Retriever组和MERCI Retriever组症状性颅内出血率分别为7%和9%($P=0.782$);24 h内分别有41%和53%的非症状性颅内出血,但两组间没有明显差异;90 d mRS≤2分患者的比例明显优于老牌的MERCI Retrievers装置(40.0% *vs* 21.8%)。因此研究者得出结论,对于无适应证进行静脉溶栓的患者应优先考虑应用TREVO Retriever装置进行血运重建治疗。

2013年Broussalis等[13]团队发表了其机械取栓装置治疗疗效及安全性的研究。121例患者接受了新型支架的取栓装置治疗,前瞻性的注册记录研究结果发现,支架取栓装置的血运重建率明显高于MERCI装置(82% *vs* 62%, $P=0.013$)。支架取栓组90 d mRS≤2分患者的比例明显高于MERCI取栓组(65% *vs* 35%, $P=0.002$),且支架取栓的治疗时间明显短于MERCI取栓的治疗时间(72 min *vs* 122 min, $P<0.01$),颅内出血的发生也明显低于MERCI取栓(10% *vs* 28%, $P<0.01$),研究结果提示,支架取栓与MERCI取栓相比,有更高的血运重建及更好的神经功能恢复,同时并发症更低。

近2年来的关于基于支架取栓的研究也充分显示了支架取栓的高血运重建率(77%~100%)、低的围术期并发症(0%~40%),取栓以后3个月患者能独立生活的患者比例也明显高于其他的血运重建治疗[14-20]。

3 展望

缺血性脑卒中正威胁着人类的生存及生存质量,缺血性的治疗尤其是急性期的治疗成为了各国神经科学界研究的重点及热点问题,而在缺血性脑卒中急性治疗中血运重建治疗是治疗的关键。近10年来,人们从基于螺旋装置MERCI取栓的构想及临床实践开启了血运重建治疗的新篇章。此后相继开发了负压取栓装置Penumbra。不论是MERCI还是Penumbra,都有血运重建率低(50%左右)及手术操作并发症高(45%左右)的弊端。而基于支架取栓原理的血运重建治疗在血运重建率及并发症上有了极大的改建,临床研究证实了其取栓的优越性及安全性,成为急性大动脉闭塞取栓的安全有效的装置,正在急性缺血性脑卒中的临床治疗中发挥着积极的作用,机械取栓装置的诞生,让人们看到了急性缺血性脑卒中治疗新的曙光。

人们还在不断努力,从取栓装置的材料、结构等方面不断改进,使之有更好的病变通过性、更低的血管损伤、更完全的栓子捕捉能力,使取栓治疗更加安全、有效!

参考文献:

[1] Smith W S, 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.

[2] Flint A C, Duckwiler G R, Budzik R F, *et al*. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part Ⅰ trials[J]. Stroke, 2007, 38(4): 1274-1280.

[3] Smith W S, Sung G, Saver J, *et al*. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial [J]. Stroke, 2008, 39(4): 1205-1212.

[4] Jahan R. Solitaire flow-restoration device for treatment of acute ischemic stroke: safety and recanalization efficacy study in a swine vessel occlusion model[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(10): 1938-1943.

[5] Saver J L, Jahan R, Levy E I, *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(9849): 1241-1249.

[6] Machi P, Costalat V, Lobotesis K, *et al*. Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients[J]. J Neurointerv Surg, 2012, 4(1): 62-66.

[7] de-Castro-Afonso L H, Abud T G, Pontes-Neto O M, *et al*. Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a Brazilian population[J]. Clinics (Sao Paulo), 2012, 67(12): 1379-1386.

[8] Bae G S, Kwon H J, Kang C W, *et al*. Mechanical thrombectomy using a solitaire stent in acute ischemic stroke; initial experience in 40 patients[J]. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2012, 14(3): 164-169.

[9] Kurre W, Perez M A, Horvath D, *et al*. Does mechanical thrombectomy in acute embolic stroke have long-term side effects on intracranial vessels? An angiographic follow-up study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36(3): 629-636.

[10] Nogueira R G, Levy E I, Gounis M, *et al*. The TREVO device: preclinical data of a novel stroke thrombectomy device in two different animal models of arterial thrombo-occlusive disease[J]. J Neurointerv Surg, 2012, 4(4): 295-300.

[11] Wahlgren N, Macho J, Killer M, *et al*. Final results from the TREVO Study (Thrombectomy RE vascularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke)[C]. New Orleans: International Stroke Conference, 2012.

[12] Nogueira R G, Lutsep H L, Gupta R, *et al*. TREVO versus Merci retrieversfor thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischemic stroke (TREVO2): a randomised trial[J]. Lancet, 2012, 380(9849): 1231-1240.

[13] Broussalis E, Trinka E, Hitzl W, *et al*. Comparison of stent-retriever devices versus the Merci retriever for endovascular treatment of acute stroke[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(2): 366-372.

[14] Lee J S, Hong J M, Lee S J, *et al*. The combined use of mechanical thrombectomy devices is feasible for treating acute carotid terminus occlusion[J]. Acta Neurochir (Wien), 2013, 155(4): 635-641.

[15] Mendon a N, Flores A, Pagola J, *et al*. TREVO System: single-center experience with a novel mechanical thrombectomy device[J]. J Neuroimaging, 2013, 23(1): 7-11.

[16] Apetse K, Mechtouff L, Cho T H, *et al*. Mechanical thrombectomy with the solitaire stent at Lyon, France[J]. Eur Neurol, 2013, 69(6): 325-330.

[17] McCabe J J, Phillips T J, Phatouros C, *et al*. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large intracerebral artery occlusions[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013, 57(2): 149-155.

[18] Rohde S, Haehnel S, Herweh C, *et al*. Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke: preliminary results with the revive device[J]. Stroke, 2011, 42(10): 2954-2956.

[19] Agrawal A, Golovoy D, Nimjee S, *et al*. Mechanical thrombectomy devices for endovascular management of acute ischemic stroke: Duke stroke center experience[J]. Asian J Neurosurg, 2012, 7(4): 166-170.

[20] Mordasini P, Brekenfeld C, Byrne J V, *et al*. Technical feasibility and application of mechanical thrombectomy with the Solitaire FR Revascularization Device in acute basilar artery occlusion[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(1): 159-163.

(收稿:2013-05-24;修回:2013-09-19)

(编辑 王小寒)

(上接2609页)

关,目前为止,并没有明确的证据说明ART的操作过程与出生缺陷有相关性,仍有待于更深入的研究。本例患者双胎合并胎儿畸形引产,不能排除与ART技术的相关性,也可能与辅助生殖另一重要并发症多胎妊娠有关,归因于多个胚胎的移植,据统计,经过ART技术出生的多胎妊娠率高达22.7%~31.7%,2013年,Vakrilova等[4]的研究认为,IVF子代极低体重儿畸形及生存结局与自然受孕子代没有差异,多胎妊娠是其主要原因,即使在自然妊娠中,多胎妊娠本身可能合并很多孕期和分娩的异常,如早产、低体重儿,先天畸形等。本例患者IVF术后并发OHSS、多胎,继发肺结核,口服抗结核药物治疗,异烟肼(C级)、利福霉素(C级)、乙胺丁醇(B级)等一线抗结核药物在妊娠期的应用FDA已有明确的分级,动物实验有致畸,人类尚无研究,WHO文献报道也尚未明确其对人类的致畸效应,证实其在妊娠期使用的安全性[5],但也不能完全排除抗结核药物的不良影响。

本研究提示我们,IVF治疗前、治疗中均应对患者病情充分评估,对结核复发高危患者应及早发现和干预,必要时行全胚胎冷冻,待病情稳定后行冻融胚胎移植,减少母婴孕期风险,同时尽量减少ART相关并发症,尤以OHSS和多胎妊娠,从而提高ART技术的安全性。

参考文献:

[1] Annamraju H, Ganapathy R, Webb B. Pelvic tuberculosis reactivated by *in vitro* fertilization egg collection? [J]. Fertil Steril, 2008, 90(5): 2003. e1-2003. e3.

[2] Wen J, Jiang J, Ding C, *et al*. Birth defects in children conceived by *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2012, 97(6): 1331-1337, 1337. e1-1337. e4.

[3] Hansen M, Kurinczuk J J, Milne E, *et al*. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(4): 330-353.

[4] Vakrilova L, Slavov S, Hitrova S, *et al*. Problems and neonatal outcome of very low birth weight newborn infants after *in vitro* fertilization [J]. Akush Ginekol (Sofiia), 2013, 52(1): 30-34.

[5] Loto O M, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review[J]. J Pregnancy, 2012: 379271.

(收稿:2013-09-09;修回:2013-10-21)

(编辑 吴培红)