DOI:10.16016/j.1000-5404.202112044



# 急性缺血性卒中血运重建后无复流:神经介入医师的阿喀琉斯之踵?

陈康宁[1],缪中荣[2] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院神经内科[1];100070 北京,首都医科大学附属天坛医院神经介入中心[2]

[摘要] 2015 年,多项临床试验证明了血管内再灌注疗法(endovascular reperfusion therapies,EVT)对大血管闭塞的卒中患者的疗效,改变了世界范围内的卒中治疗指南和临床实践。然而,尽管实现了较高比例脑大血管再通,但是其中约有一半的患者在 3 个月时显示出较差的神经功能结局。高的脑大血管再通率与低的良好神经功能恢复率之间的差异成为了神经介入医师的痛。艾伯塔卒中研究早期 CT 评分(Alberta stroke program early CT score,ASPECTS)、直接到达、先前的溶栓、起病到再通时间<6 h、再通状况等固然是导致这种差异的原因,但是,我们可能忽视了血管再通不等于组织再灌注这一重要问题。大血管再通后,组织的仍然不良灌注现象被称为无复流现象(no reflow phenomenon,NRP)。冠脉 NRP 成为了急性冠脉闭塞经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)后临床预后的重要预测指标,在过去的近半个世纪,冠脉疾病研究领域就 NRP 的发病机制、诊断及处理做了大量的探索,切实改善了冠脉 PCI 的临床疗效。神经科医师在积极进行急性缺血性卒中血管内治疗的同时,是否应该积极关注脑的 NRP 呢?

[关键词] 缺血性卒中;血管再灌注治疗;无复流现象;神经功能;预后
[中图法分类号] R741.05;R743.3 [文献标志码] A

# No-reflow phenomenon after revascularization in acute ischemic stroke: Achilles' heel of the neurointerventionalist?

CHEN Kangning[1], MIAO Zhongrong[2] [1]Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [2]Center for Neurointervention, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100070, China

[**Abstract**] In 2015, several clinical trials demonstrated the efficacy of endovascular reperfusion therapies (EVT) in stroke patients with large vessel occlusion, which had changed stroke treatment guidelines and clinical practice all over the world. However, despite substantial recanalization, about half of the patients obtain a poor functional outcome at 3 months after endovascular treatment. The difference between the high recanalization rate of cerebral vessels and the low recovery rate of good clinical function has become a pain for neurointerventionalists! Alberta stroke program early CT score (ASPECTS), direct arrival, previous thrombolysis, time from onset to recanalization <6 h, and recanalization status, *etc*. are certainly the reasons for this outcome. But we may have overlooked an important issue, that recanalization of blood vessels does not mean reperfusion of tissues. The phenomenon of poor tissue perfusion after recanalization is called no-reflow phenomenon (NRP). Coronary NRP has become an important predictor of clinical prognosis for acute coronary occlusion after percutaneous coronary intervention (PCI). In the past nearly half century,

[基金项目] 国家重点研发计划(2016YFC1301500)

[通信作者] 陈康宁,博士,主任医师、教授,博士研究生导师。现任中国卒中学会神经介入分会副会长、重庆医师协会神经内科分会会长。承担国家自然科学基金及国家重大疾病研发项目分项目等课题。获国家科技进步二等奖 1 项,军队医疗成果二等奖、科技进步二等奖各 1 项。发表学术论文 200 余篇。主要从事缺血性卒中诊治研究。E-mail:ckn_640827@126.com
缪中荣,博士,主任医师、教授,博士研究生导师。现任中国卒中学会神经介入分会会长。承担国家重点研发项目等课题 10 余项,发表学术论文 200 余篇。主要从事缺血性卒中介入诊治研究及临床工作。E-mail:zhongrongm@163.com

1000-5404/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

interventional cardiologists have done a lot of researches on the pathogenesis, diagnosis and treatment of NRP, which effectively improve the clinical efficacy of coronary PCI. When neurointerventionalists are actively carrying out endovascular treatment for acute ischemic stroke, should they actively pay more attention to NRP?

[ **Key words** ] ischemic stroke; endovascular reperfusion therapies; no-reflow phenomenon; neurological function; prognosis

Supported by the National Key R&D Program of China (2016YFC1301500). Corresponding author: CHEN Kangning, E-mail: ckn_640827@126.com; MIAO Zhongrong: E-mail: zhongrongm@163.com

2015年,大血管闭塞性急性缺血性卒中血管内治疗五大研究的发表,改写了各国急性缺血性卒中救治指南,将血管内再灌注治疗作为脑大血管闭塞治疗1A推荐,开启了急性缺血性卒中救治的2.0时代[1-5]。

## 1 脑大血管高再通率与低的良好预后率

由于血管内治疗器械及再通技术的不断进步,急性闭塞的大血管再通率越来越高,血管内再通治疗后脑梗死溶栓(thrombolysis in cerebral infarction,TICI)评分≥2b高达90%以上。但是,高的TICI≥2b比率与徘徊在50%左右的低的90 d良好临床神经功能预后率[改良Rankin量表评分(modified rankin scale score,mRS)≤2分]之间有40%左右的差距。如来自中国卒中学会2019年的数据显示,所有接受治疗患者的大血管再通率达92.24%,但是90 d mRS≤2分的患者比例仅54.25%,高的血管再通率与临床神经功能良好预后率之间有37.99%的差距。五大研究中神经功能良好预后率最高的研究(EXTEND-IA[1])中,血管再通率达86%,90 d mRS≤2分的患者占71%,两者间也有15%的差距[1-5](表1)。美国真实世界的研究显示,脑大血管再通率83.0%,而90 d mRS≤2分的患者仅占36.7%,之间的差距高达46.3%[6]。2016年,著名神经病学专家GOYAL就指出:"尽管大量的大血管再通,大约一半的血管内治疗患者在3个月时却显示较差的神经功能结果"[7]。

**表1 五大血管内治疗研究血管再通率、90 d mRS≤2分患者比率及其差值**

| 研究名称 | 血管再通率(TICI≥2b)(%) | 90 d良好预后率(%) | 差值(%) |
|---|---|---|---|
| EXTEND-IA[1] | 86 | 71 | 15 |
| MR CLEAN[2] | 59 | 33 | 26 |
| REVASCAT[3] | 66 | 44 | 22 |
| ESCAPE[4] | 72 | 53 | 19 |
| SWIFT PRIME[5] | 88 | 60 | 28 |

是什么导致了脑大血管高再通率与低的良好神经功能预后率之间的差距呢?有研究指出,艾伯塔卒中研究早期CT评分(Alberta stroke program early CT score,ASPECTS)、直接到达、先前的溶栓、起病到再通时间<6 h、再通状况这5个因素影响血管内再灌注治疗后的疗效[6-7]。除此之外,还有什么因素影响患者的预后呢?

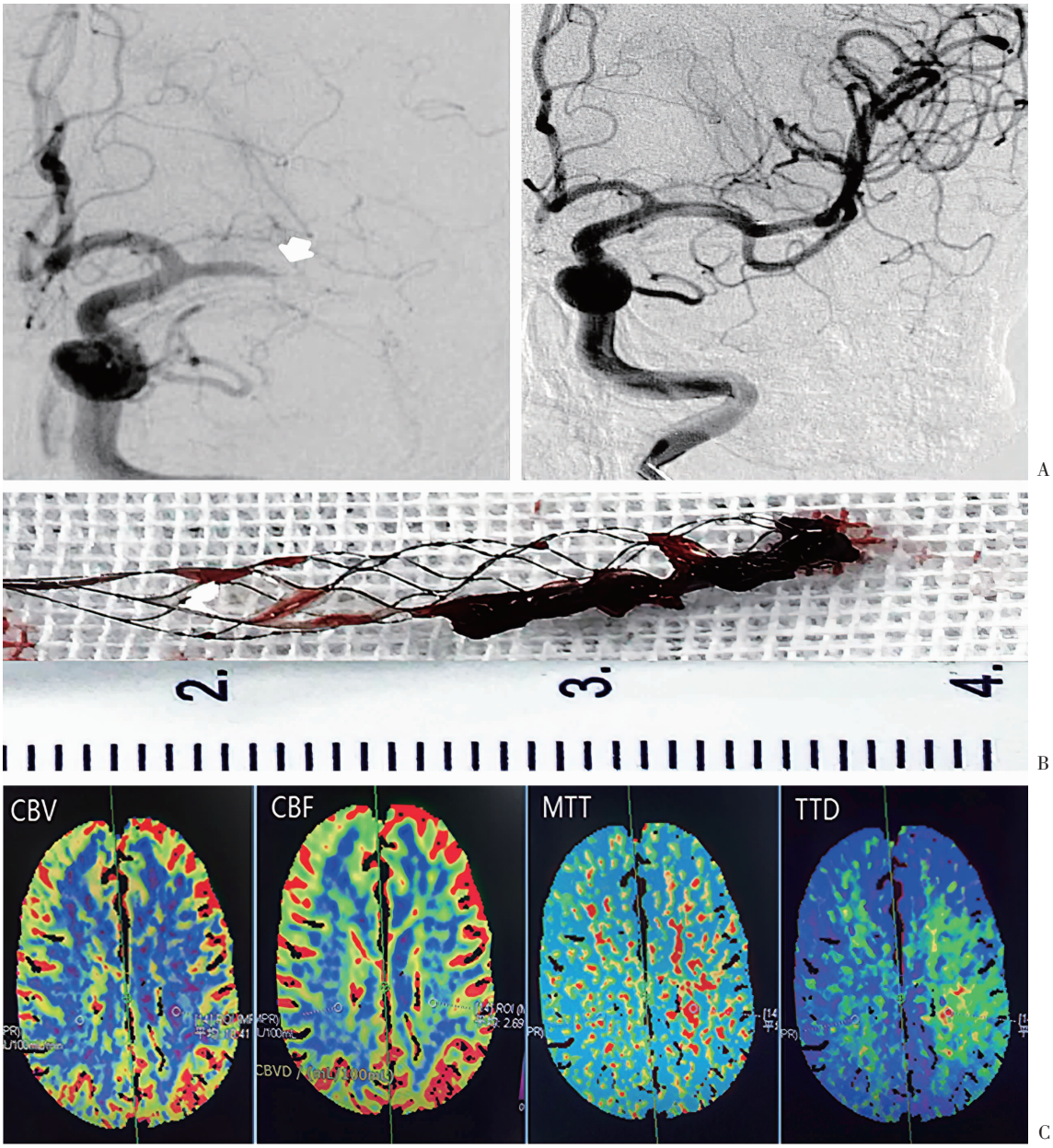
回顾分析1例我科收治的血管内再灌注治疗患者的临床资料。患者男性,74岁,急性起病右侧偏瘫3 h入院,入院后立即给予重组组织纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator,rt-PA)阿替普酶溶栓治疗,患者头颈部CT血管成像(computered tomograhy angiography,CTA)提示左侧大脑中动脉(middle cerebral artery,MCA)闭塞,立即桥接了血管内取栓治疗,取栓后患者左侧MCA完全再通(TICI=3),但是术后即刻CT灌注成像提示左侧大脑半球MCA供血区仍然有低灌注(图1)。患者90 d后神经功能恢复不良,遗留功能残疾,生活不能完全自理(mRS评分=3分)。血管内治疗已经达到了血管的完美再通,但是大脑中动脉的供血区灌注仍然没有得到完全改善,提示大血管再通不等于大血管供血区组织的灌注一定得到了改善。这种现象被称为无复流现象(no reflow phenomenon,NRP)[8]。

## 2 NRP在冠脉疾病领域的研究进展

### 2.1 冠脉NRP的发病机制

在过去的很长时间,甚至现在,有较多临床医师对再通(recanalization)与再灌注(reperfusion)这两个概念有所混淆,错误以为临床的再通策略就是再灌注策略,再通就等于再灌注[9]。

NRP早在20世纪70年代就被心内科医师在急性心肌梗死中发现[10],它是影响冠脉急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)后预后不良的重要因素[11]。在急性ST段抬高的心肌梗死病例中,超过90%可以通过冠脉造影发现冠脉的栓子,经过PCI治疗后阻塞的血管获得完全再通,但是采用心肌染色或者ST段回落的诊断标准发现,仍有超过56.9%的患者存在NRP,NRP与患者随访1年的病死及心衰的发生密切相关[12]。




A:脑血管 DSA 造影显示左侧大脑中动脉闭塞(左),立即行急诊取栓后大脑中动脉完全再通(右) 箭头示大脑中动脉闭塞;B:从大脑中动脉取出的栓子;C:CT 灌注成像提示左侧大脑中动脉供血区仍然有低灌注 从左至右分别表示脑血容量(cerebral blood volume,CBV)、脑血流量(cerebral blood flow,CBF)、对比剂平均通过时间(mean transit time,MTT)及排除时间(time to drain,TTD);左、右侧 MCA 供血区 CBV 基本对称,但是左侧 CBF 较右侧轻度降低,左侧 MTT 及 TTD 较右侧明显延长

**图 1 急性缺血性卒中血运重建后无复流患者影像学表现**

导致冠脉 NRP 的原因尚不完全清楚,主要有远端微血管的血栓栓塞学说,其他学说还包括缺血损伤、再灌注损伤、个体敏感性及先前存在微血管的阻塞(图 2)[12]。2018 年,OIKONOMOU 等[13]进一步把冠脉 NRP 的机制划分为机械阻塞及微血管阻塞两部分,对参与 NRP 的机制及协同作用做了进一步的综述,为进一步设计 NRP 的管理提供帮助(图 3)。

在冠脉疾病研究领域,对于 NRP 提出了完整的诊断方法以帮助及时处理 NRP。常用的诊断方法有心电图、心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级、校正 TIMI 血流帧数(corrected TIMI frame count)、心肌染色分级(myocardial blush grade,MBG)、TIMI 灌注分级及心脏 MRI[13-14]。

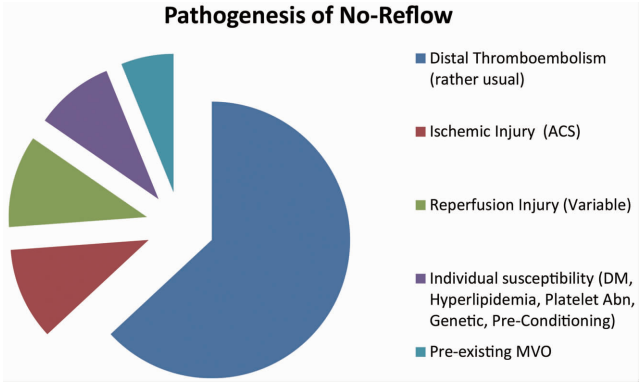



**图 2 冠脉 NRP 的发病机制**[12]

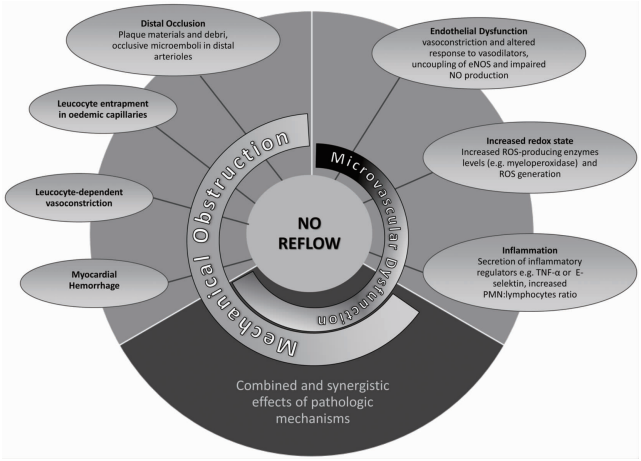



**图 3 冠脉 NRP 发病的多种因素及其协同机制**[13]

### 2.2 急诊冠脉 PCI 术后 NRP 对预后的影响

冠状动脉 PCI 后 NRP 的发生率为 30%~50%[14-15]。NRP 是 PCI 后临床预后不良的重要预测指标。PCI 术后有 NRP 的患者发生早期开通后并发症(如恶性心律失常等)、不良左心室(LV)重构的风险更高,也会导致住院时间延长、心源性休克发生率及总体死亡率更高等[16-17]。

一项对急诊 PCI 后有 NRP 与无 NRP 两组患者的研究报道了在住院期间、随访 30 d 的心血管死亡、主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)(复合心血管不良事件,包括心血管死亡、急性心肌梗死及卒中)等的发生率[17]。结果显示,在急性心肌梗死 PCI 后总体 NRP 发生率为 13.9%。住院期间有 NRP 组患者的心血管死亡是无 NRP 组的 6.3 倍(12.5% *vs* 2%,$P=0.009$)。在 30 d 的随访期,NRP 组患者主要心血管死亡是无 NRP 组的 4.6 倍(12.5% *vs* 2.7%,$P=0.023$),MACE是 3.1倍(12.5% *vs* 5.4%,$P=0.043$)。研究提示 NRP 严重影响急诊 PCI 患者的近期及远期预后。

### 2.3 PCI 术后 NRP 的管理

采用积极针对 NRP 主要发病机制的药物能明显改善急性心肌梗死 PCI 后的 NRP,改善临床预后。

**2.3.1 急性冠脉综合征 NRP 的溶栓治疗** 2000 年,一项纳入 6 项 RCT 研究共 890 例急性心肌梗死急诊单纯 PCI 与急诊 PCI 联合冠脉内溶栓治疗对比的 Meta 分析显示,尽管两组在大血管再通(TIMI 分级达到 2/3)上没有明显差异(95.1% *vs* 97.1%,$OR=0.57$,95%$CI$:0.28~1.17,$P=0.13$)。但是在联合 PCI 与冠脉内溶栓组有更高的 ST 抬高回落发生率($OR=0.29$,95%$CI$:0.15~0.57,$P=0.000\ 3$),因而联合 PCI 与冠脉内溶栓治疗组有更低的住院期间 MCAE 发生的倾向($OR=0.64$,95%$CI$:0.41~1.01,$P=0.05$)。PCI 联合冠脉内溶栓治疗组与单纯 PCI 治疗组比较,在出血的发生方面没有明显的差异($OR=1.36$,95% $CI$:0.38~3.54,$P=4.84$)。研究结果提示,PCI 联合冠脉内溶栓治疗可以改善 PCI 后的 NRP,从而改善急性心肌梗死的临床预后,并具有良好的安全性[18]。

**2.3.2 急性冠脉综合征 NRP 的腺苷治疗** 2020 年,一项随机对照研究发现,冠脉 PCI 时在冠脉内注入腺苷能明显减少 NRP 的发生率(15.4% *vs* 44.3%, $P=0.02$)[19]。2015 年,一项 Meta 分析共纳入 15 个 RCT 研究 1 736 例患者,分析腺苷与安慰剂对 PCI 后 NRP 的影响。与对照组相比较,腺苷治疗组有更低的 NRP 发生率($RR=0.62$, 95%$CI$: 0.45~0.85,$P=0.003$)、更低的心衰发生率($RR=0.65$,95%$CI$: 0.43~0.97,$P=0.03$)及更高的 ST 段回落发生率($RR=1.19$, 95%$CI$: 1.07~1.31, $P<0.000\ 01$)。提示冠脉 PCI 联合腺苷治疗能明显降低 NRP 的发生,从而改善临床预后[20]。

**2.3.3 急性冠脉综合征 NRP 的抗血小板治疗** 2019 年,一项纳入 21 个 RCT 研究共 8 585 例急性心肌梗死患者的 Meta 分析显示,在冠脉 PCI 时,与安慰剂组比较,采用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂(替罗非班、阿西单抗或者依替巴酞)能明显降低冠脉 PCI 后的 NRP 发生率,从而明显减少死亡及 MACE 的发生[21]。

对于冠脉 PCI 后 NRP 的发生,不但有大量的临床研究,而且在长期实践中总结出了急性心肌梗死 PCI 后 NRP 防治方法及策略(表 2)。

**表 2 冠脉 PCI 后 NRP 的防治方法及策略**[13-14]

| 时期 | 处理方法 |
|---|---|
| PCI 前 | 尽量缩短发病到 PCI 的时间 |
| | 足量抗血小板聚集药物 |
| | 负荷剂量他汀 |
| | 控制危险因素 |
| | 缺血预适应处理 |
| 导管室 | 栓子抽吸+支架植入 |
| NPP 确诊前处理:选择合适的 PCI 方式 | 冠脉内注入血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂 |
| | 直接支架植入 |
| | M 保护支架 |
| | 某些病例的栓子保护装置 |
| NRP 确诊后的处理 | 首先除外由于夹层、血栓、血管痉挛等导致的大的冠脉血管阻塞并给予相应的处理 |
| | 必要时行主动脉内球囊反搏(intra-aortic ballon pump,IABP)治疗 |
| | 及时纠正心动过缓、心源性休克等并发症 |
| | 冠脉内注入 NRP 的治疗药物(腺苷、尼可地尔、硝普钠、钙通道阻滞剂、血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂及肾上腺素等) |
| PCI 后 | 入驻心脏重症监护室 |
| | 必要时导管内持续给予 NRP 的治疗药物 |
| | 积极控制危险因素 |
| | 监(检)测:心电图、经胸超声心动图(transthoracic echocardiography,TTE)、心肌钙蛋白(cardiac troponin T,cTn T)、MACE 及心脏核磁共振检查 |
| | 抗氧化剂及缺血后预适应治疗 |

## 3 脑的 NRP

### 3.1 脑 NRP 的提出

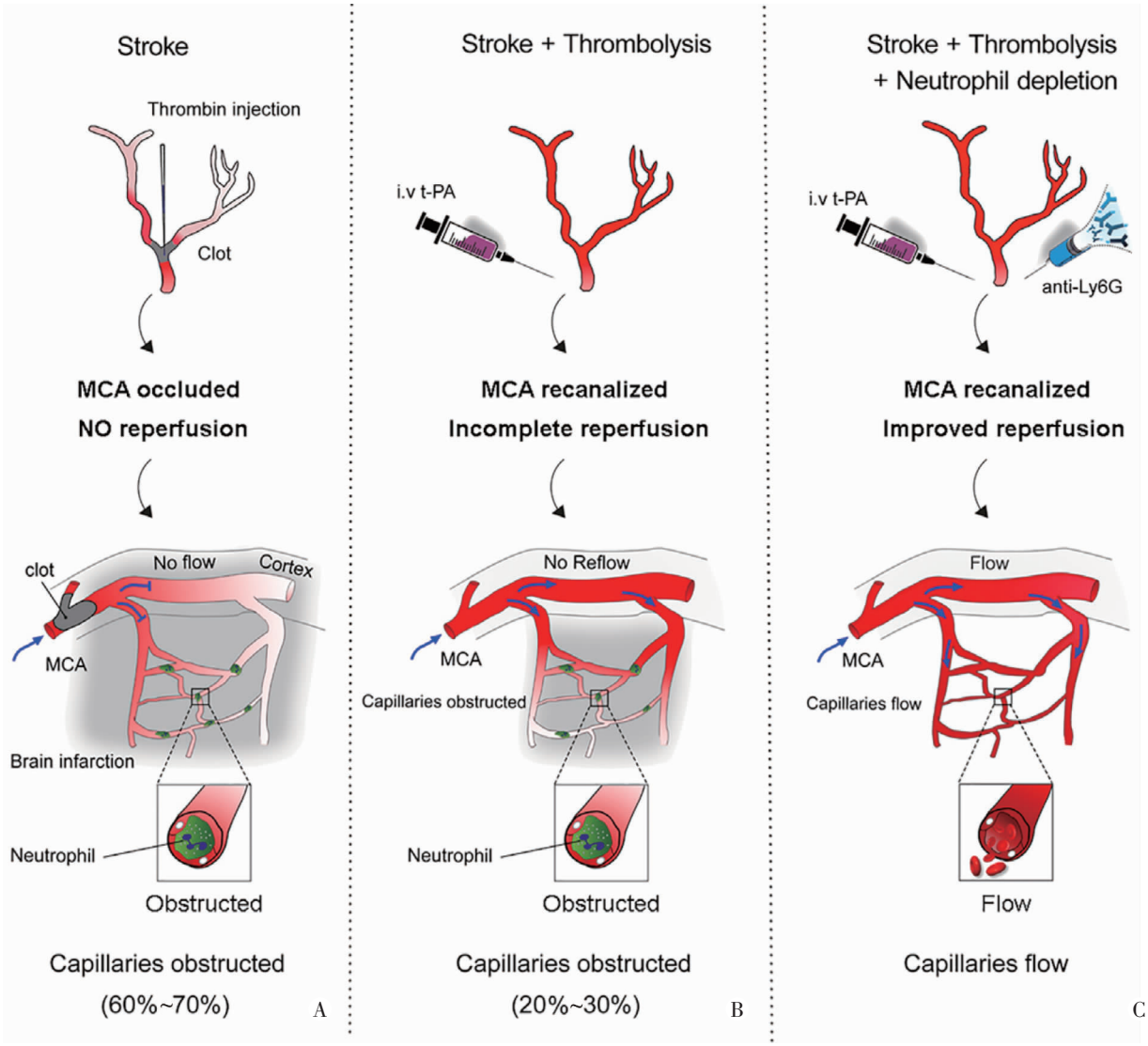
其实脑 NRP 的提出比冠脉 NRP 还早。AMES 等[22]在 1968 年就提出脑 NRP,指出脑大血管再通治疗后 NRP 是普遍存在的,尤其是脑大血管闭塞时间越长,NRP 的发生率越高,NRP 是影响神经功能预后的重要因素。此后又有其他研究描述了 NRP 的发生及其对神经元存活的影响[23]。

### 3.2 脑 NRP 的发病机制

关于脑 NRP 的确切发生机制尚不清楚。除与冠脉 NRP 发生相似的机制外(微血管床的血栓塞、内皮细胞的收缩/水肿等),由于脑结构的特殊性[如由内皮、星形胶质细胞、周细胞、平滑肌细胞、细胞外基质中的蛋白质和酶组成的神经血管单元(neurovascular unit)],除了血液细胞成分、纤维蛋白、肿胀的内皮细胞参与 NRP 的发生以外,星形胶质细胞尾足在缺血条件下的肿胀等对微循环的压迫可能会阻碍微循环,参与了脑 NRP 的发生、发展,除此之外,可能还有其他机制参与了脑 NRP 的发生[23]。

周细胞在脑 NRP 中的作用。尽管成功开通闭塞的脑动脉,氧化-硝化应激引起的周细胞收缩会阻碍毛细血管回流,同时,由于缺血周细胞水肿和/或损伤导致进一步的灌注障碍在脑 NRP 中起重要的作用[24]。

白细胞在脑 NRP 中的作用。2020 年,EI AMKI 等[25]用凝血酶诱发大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion,MCAo)及 rt-PA 溶栓治疗模型,模拟人类急性缺血性卒中及再灌注治疗,观察脑大血管的闭塞导致 NRP 发生及其发病机制。大鼠 MCAo 后,应用双光子成像观察,发现 MCA 供血的皮层区 60%~70%出现了 NRP,应用 rt-PA 溶栓以后,闭塞的 MCA 再通,但是仍然有 20%~30%的大鼠出现 NRP,病理学检查发现,导致远端毛细血管阻塞的主要原因是白细胞的粘附与阻塞。如果 rt-PA 溶栓同时应用白细胞抗体(anti-Ly6G antibody)耗竭外周白细胞,则没有观察到 NRP 的发生(图 4)。该动物实验提示,即使及时大血管再通,仍然有 NRP 的发生,白细胞粘附与阻塞可能在脑 NRP 的发生、发展中起重要作用。




A:凝血酶致大鼠 MCA 闭塞;B:凝血酶致大鼠 MCA 闭塞+rt-PA 溶栓;C:凝血酶致大鼠 MCA 闭塞+rt-PA 溶栓+anti-Ly6G antibody 耗竭白细胞

**图 4 白细胞粘附阻塞脑毛细血管在 NRP 中的作用**[25]

脑 NRP 与心脏 NRP 发病机制不同,可能还源于脑的微循环的独特的结构,如神经胶质细胞成分可能也参与了脑 NRP 的发生与发展。此外,缺血条件下的血脑屏障的破坏导致的脑间质水肿压迫脑微血管床、脑微血管床血管的收缩、炎症/自由基导致周细胞的收缩、缺血条件下的皮层扩布抑制(cortical spreading depression)导致的神经-血管单元脱偶联等都可能参与了脑的 NRP。

脑 NRP 的可能发生机制主要包括以下几个方面[26]。

(1)血液性成分(粘附、聚集及沿内皮的滚动),红细胞:淤滞及聚集;白细胞:粘附/聚集释放炎性因子;血小板:激活、聚集阻塞微血管床导致灌注障碍。

(2)水肿,星形胶质细胞尾足水肿:机械压迫导致脑灌注障碍;内皮细胞水肿出泡:血管腔的进一步减小;由于血脑屏障破坏导致的细胞间质的水肿:机械压迫进一步阻碍脑灌注障碍。

(3)血管收缩。

(4)炎症/自由基导致的周细胞收缩、白细胞在毛细血管后静脉内的粘附及滚动:阻碍血流,导致脑灌注障碍。

(5)皮层扩布抑制导致血管神经脱偶联导致脑血管调节障碍。

进一步深入脑 NRP 的机制的研究,针对这些机制

的干预势必改善急性卒中的治疗。

### 3.3 脑 NRP 与卒中患者预后

脑血管闭塞开通后 NRP 的研究相对较少。在较早的研究中,应用经颅多普勒评估大血管再通并联合单光子发射断层扫描评估 NRP,结果显示,应用链激酶溶栓治疗,血管的再通并不意谓无 NRP,而且有 NRP 发生会严重影响患者的临床预后。研究提示,不仅要大血管再通,重要的是微血管床的再灌注才是临床预后良好的重要预测因子[27]。同样,在 IMS-Ⅰ(international management of stroke-Ⅰ)及 IMS-Ⅱ的研究中,采用 rt-PA 溶栓开通闭塞的脑大血管,应用动脉闭塞病变分级评分(arterial occlusive lesion score,AOL)评估大血管溶栓后再通,TICI 评估是否有 NRP 现象,研究结果同样也显示 AOL 评分与 TICI 评分并不一致,提示再通不等于再灌注。再灌注指标 TICI 才是更好的预测临床预后的指标[28]。

2009 年的 EPITHET 研究(Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial)应用序列的血管成像评估大血管再通,同时应用 MRI 灌注成像评估是否存在 NRP,结果发现,rt-PA 溶栓后,血管再通的 13 例患者中,有 4 例患者有 NRP。多元回顾分析发现,与患者神经功能恢复密切相关的是溶栓以后的 NRP,而不是大血管再通[29]。

所以 DALKARA 等[30]在 2012 年指出,现有临床研究表明,NRP 在成功脑血管再通患者中至少达 25%,脑组织及临床结局更大程度取决于再灌注成功而非再通成功。因此,深入研究脑血管成功再通后 NRP 的发生机制及开发针对其机制的治疗措施应该是卒中治疗优先发展的策略。

## 4 应重视急性缺血性卒中大血管再通治疗后的 NRP

### 4.1 急性缺血性卒中大血管再通治疗后 NRP 普遍存在

与急性冠脉综合征发病一样,脑卒中也为动脉闭塞性疾病,急性缺血性卒中在急诊的溶栓或者血管内治疗后是否有 NRP 现象?发生率有多少?发病机制是什么?怎么诊断与防治?神经介入医师乃至所有神经科医师是该关心/关注这些问题的时候了!2021 年国家医疗质量安全改进十大目标中,排在第二的就是“提高急性脑梗死再灌注治疗率”,这就包括了治疗所覆盖患者的人群数量及每个个体治疗的质量。遗憾的是,神经科对 NRP 现象仍然关心较少,很多人还沉浸于以高的大血管再通治疗率为主要目标的喜悦中。

2020 年,在 *Stroke* 发表了一篇很有意思的文章。研究共纳入 151 例急性大血管闭塞导致的缺血性卒中患者,均接受了血管内开通治疗,治疗后 30 min 内进行脑 CT 灌注检查(采用 RAPID 自动分析软件)观察血管内治疗脑的灌注情况。这组患者中 90.5%达到了大血管再通(TICI≥2b)。研究发现,大血管未能良好再通(TICI 2a)的患者,CT 灌注成像显示 100%存在低灌注;在达到良好再通(TICI 达到 2b)的患者中,也有 63%的患者有低灌注,即使达到完美的再通(TICI 3),仍然也有 40%的患者有低灌注。所有大血管成功再通(TICI≥2b)患者中,52.9%有低灌注。作者进一步分析发现,脑大血管再通以后患者的低灌注是大血管再通治疗后不能出现 24 h 内戏剧性神经功能恢复[定义为与基线美国国立卫生研究院卒中量表评分(National Institutes of Health stroke score,NIHSS)比较,24 h 内 NIHSS 评分减少≥8 分或者达到≤2 分]及 90 d 不良预后(mRS≥3 分)的独立危险因素,同时,低灌注与大血管再通后的出血转化明显相关。研究结果提示急性大血管闭塞性卒中血管再通治疗后低灌注是普遍存在的,大血管再通后的低灌注是患者预后不良及出血转化的独立危险因素[31]。

### 4.2 脑大血管闭塞再通后 NRP 的及时诊断

冠脉 PCI 后的 NRP 有及时的诊断方法,如心电图、TIMI 血流分级、校正 TIMI 血流帧数(corrected TIMI frame count)、心肌染色分级、TIMI 灌注分级。但是,目前神经科脑大血管再通后的 NRP 及时诊断的方法相对较少,或者还没有应用到临床。应用比较多的是 TICI 评分[32]、mTICI[33],但这些方法中人为因素太多,诊断准确性有待商榷[9,34]。

在冠脉闭塞性疾病,可以通过心肌电活性的心电图来诊断 NRP,是否可以通过脑电活性的检测诊断脑的 NRP 呢?2015 年,FLORES 等[35]报道了利用多模式脑电监测的脑电双频指数(bispectral index,BIS)观察脑大血管再通治疗后 BIS 与预后的关系。研究发现,BIS 与患者入院时卒中严重程度及梗死体积呈明显的负相关,血管再通治疗后 BIS≥81 是在调整年龄、卒中严重程度等因素后预测良好恢复的独立预测因子。提示 BIS 或许能像心电图一样帮助脑 NRP 的诊断。遗憾的是,此后鲜有用脑电图作为 NRP 诊断的临床研究报道。

临床上帮助诊断脑 NRP 应用最多的是 TICI 分级系统,兼有冠脉 TIMI 及心肌染色分级的特点,主要根

据靶血管的血流速度及靶血管供血区对比剂充盈(染色)进行分级。一个理想的血管重建评级应该兼备以下特点:①同时考虑再通和再灌注;②考虑到脑侧支循环;③可重复性,评分者内和评分者间的一致性好;④在日常实践中的易用性和可应用性,而不是仅限在试验中使用;⑤跨临床试验的可比性;⑥预测诊断意义及与临床结果较好的一致性[36]。显然在临床中使用单一 TICI 评分系统是不理想的,后来又有了 eTICI (expanded TICI ,eTICI),该评分系统也只是把 TICI 分级分得更细一点而已,在 TICI 2b 与 TICI 3 之间加了一个分级 TICI 2c。2020 年的一篇网络 Meta 分析的研究提示,采用 eTICI 比 TICI 能更好地判断血管内再通治疗的灌注状态,从而预测临床预后[37]。

但是,现有的这些评分系统始终是靠人来根据大血管再通以后的血流速度、供血区对比剂染色的情况(快慢、范围)来决定分级,定量的准确性欠佳。2020 年,基于人工智能的定量 TICI(quantitative TICI, qTICI)的研制,可能为将来脑 NRP 的诊断提供有力的工具[38]。

### 4.3 脑大血管闭塞再通后 NRP 的防治

其实,神经科医师也有关注过脑血管内再灌注治疗后的 NRP 防治。在 2015 年就有人关注急性缺血性卒中后的 NRP 现象,而且效仿心内科,在脑静脉溶栓的同时给予血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂依替巴肽改善 NRP,结果发现,联合依替巴肽与阿替普酶组与单用阿替普酶组比较,联合治疗组 90 d 临床神经功能(mRS≤1 分)恢复比例明显高于单用阿替普酶治疗组(52% *vs* 34%,$P=0.007$)[39]。遗憾的是,在其后的临床中无论是静脉溶栓还是血管内再灌注治疗实践,很少有针对脑血管再通后 NRP 的处理进行系统研究的报道。

我们的一项来自 5 个综合卒中中心脑大血管闭塞取栓治疗的回顾性数据显示(数据待发表),在取栓过程中“被迫”(如取栓治疗中出现内膜损伤、血管夹层等)应用了血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂替罗非班(38 例)与未用替罗非班(127 例)的两组比较(两组例数的差异可以看出我们在脑血管内再灌注治疗中还没有自觉应用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂的意识),在症状性颅内出血两组差异并没有统计学意义(10.5% *vs* 8.6%,$P=0.67$),而在患者 90 d 神经功能恢复良好的比例,替罗非班使用组明显高于常规治疗组(57.9% *vs* 42.5%,$P=0.043$),结果提示,在脑大血管开通治疗同时,应用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂是安全的,同时能改善大血管开通治疗的疗效,其可能机制与血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 拮抗剂改善了脑血管开通治疗后的 NRP 有关。

## 5 结语

脑大血管闭塞的血管内再灌注治疗开启了缺血性卒中救治的 2.0 时代,迎来了卒中救治的新纪元。但是,我们应该清醒地看到,高的大血管开通率与不高的良好神经功能恢复率之间还有很大的差距,我们不该仅仅满足、沉浸于高的大血管开通率虚幻的喜悦中。在我国,减少卒中的高致残率及高致死率才是卒中治疗的终极目标。固然,患者的选择等因素是造成高的脑大血管再通率与不理想的神经功能预后率差异的重要原因,但是,大血管再通后的 NRP 也是造成这个差异的重要元凶之一。遗憾的是,对于脑大血管再通后 NRP 的诊断、治疗,目前还缺乏及时、有效的手段。

急性缺血性卒中诊治的学术世界里永远没有完美,乃如一箭只要命中弱点,可让骁勇的英雄瞬间毙命。NRP 的存在,即是提醒我们,对任何完善中的技术与策略都要存疑与敬畏。至道问学之有知无行,分温故为存心,知新为致知,而敦厚为存心,崇礼为致知;智者千虑,必有一失,战神骁勇,百密一疏。但我们依然相信,随着对脑 NRP 的日益重视,尤其是对 NRP 机制的深入研究,必将有更多先进的诊治手段被开发和应用,必将带来脑血管再通治疗后疗效的进一步改进,让 NRP 不再成为神经介入医师的阿喀琉斯之踵。

## 参考文献:

[1] CAMPBELL B C V, MITCHELL P J, KLEINIG T J, *et al*. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. N Engl J Med 2015, 372:1009-1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792.

[2] BERKHEMMER O A, FRANSEN P S, BEUMER D, *et al*. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med, 2015, 372 (1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. Erratum: N Engl J Med, 2015, 372 (4):394.

[3] JOVIN T G, 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. DOI:10.1056/nejmoa1503780.

[4] GOYAL M, DEMCHUK A M, MENON B K. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke

[J]. N Engl J Med, 2015, 372 (11): 1019-1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.

[5] SAVER J L, 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(24): 2285-2295. DOI:10.1056/nejmoa1415061.

[6] WOLLENWEBER F A, TIEDT S, ALEGIANI A, *et al*. Functional outcome following stroke thrombectomy in clinical practice[J]. Stroke, 2019, 50(9): 2500-2506. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.026005.

[7] GOYAL M, MENON B K, VAN ZWAM W H, *et al*. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. Lancet, 2016, 387(10029): 1723-1731. DOI:10.1016/s0140-6736(16)00163-x.

[8] ALLENCHERRIL J, JNEID H, ATAR D, *et al*. Pathophysiology, diagnosis, and management of the no-reflow phenomenon[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(5): 589-597. DOI:10.1007/s10557-019-06901-0.

[9] TOMSICK T. TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused[J]. Am J Neuroradiol, 2007, 28(2): 382-384.

[10] KLONER R A, GANOTE C E, JENNINGS R B. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog[J]. J Clin Invest, 1974, 54(6): 1496-1508. DOI:10.1172/JCI107898.

[11] DE WAHA S, PATEL M R, GRANGER C B, *et al*. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials [J]. Eur Heart J, 2017, 38(47): 3502-3510. DOI:10.1093/eurheartj/ehx414.

[12] GUPTA S, GUPTA M M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Indian Heart J, 2016, 68(4): 539-551. DOI:10.1016/j.ihj.2016.04.006.

[13] OIKONOMOU E, MOUROUZIS K, VOGIATZI G, *et al*. Coronary microcirculation and the no-reflow phenomenon [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(25): 2934-2942. DOI: 10.2174/1381612824666180911122230.

[14] SCHWARTZ B G, KLONER R A. Coronary no reflow[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(4): 873-882. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.06.009.

[15] NISHI T, MURAI T, CICCARELLI G, *et al*. Prognostic value of coronary microvascular function measured immediately after percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: an international multicenter study[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2019, 12(9): e007889. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007889.

[16] TASAR O, KARABAY A K, ODUNCU V, *et al*. Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Coron Artery Dis, 2019, 30(4): 270-276. DOI:10.1097/MCA.0000000000000726.

[17] ROSSINGTON J A, SOL E, MASOURA K, *et al*. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI)[J]. Open Heart, 2020, 7(2): e001215. DOI:10.1136/openhrt-2019-001215.

[18] ALYAMANI M, CAMPBELL S, NAVARESE E, *et al*. Safety and efficacy of intracoronary thrombolysis as adjunctive therapy to primary PCI in STEMI: a systematic review and meta-analysis[J]. Can J Cardiol, 2021, 37(2): 339-346. DOI:10.1016/j.cjca.2020.03.034.

[19] NAGHSHTABRIZI N, SAJEDI M, NAGHSHTABRIZI B, *et al*. Randomized trial of intracoronary adenosine as adjunctive therapy for prevention of the no-reflow phenomenon[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(6): 527-529. DOI:10.1097/MCA.0000000000000863.

[20] GAO Q J, YANG B, GUO Y, *et al*. Efficacy of adenosine in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(32): e1279. DOI:10.1097/MD.0000000000001279.

[21] KARATHANOS A, LIN Y F, DANNENBERG L, *et al*. Routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(11): 1576-1588. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.05.003.

[22] AMES A 3rd, WRIGHT R L, KOWADA M, *et al*. Cerebral ischemia. Ⅱ. The no-reflow phenomenon [J]. Am J Pathol, 1968, 52(2):437-453.

[23] LITTLE J R, KERR F W L, SUNDT Jr T M. Microcirculatory obstruction in focal cerebral ischemia: an electron microscopic investigation in monkeys[J]. Stroke, 1976, 7(1): 25-30. DOI:10.1161/01.str.7.1.25.

[24] YEMISCI M, GURSOY-OZDEMIR Y, VURAL A, *et al*. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery[J]. Nat Med, 2009, 15(9): 1031-

1037. DOI:10.1038/nm.2022.

[25] EI AMKI M, GLÜCK C, BINDER N, *et al*. Neutrophils obstructing brain capillaries are a major cause of no-reflow in ischemic stroke[J]. Cell Rep, 2020, 33(2): 108260. DOI:10.1016/j.celrep.2020.108260.

[26] KLONER R A, KING K S, HARRINGTON M G. No-reflow phenomenon in the heart and brain[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(3):H550-H562. DOI: 10.1152/ajpheart.00183.2018.

[27] BAIRD A E, DONNAN G A, AUSTIN M C, *et al*. Reperfusion after thrombolytic therapy in ischemic stroke measured by single-photon emission computed tomography[J]. Stroke,1994,25(1):79-85. DOI: 10.1161/01.str.25.1.79.

[28] KHATRI P, NEFF J, BRODERICK J P, *et al*. Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I[J]. Stroke, 2005,36(11): 2400-2403. DOI: 10.1161/01.STR.0000185698.45720.58.

[29] DE SILVA D A, FINK J N, CHRISTENSEN S, *et al*. Assessing reperfusion and recanalization as markers of clinical outcomes after intravenous thrombolysis in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET)[J]. Stroke, 2009, 40(8): 2872-2874. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.543595.

[30] DALKARA T, ARSAVA E M. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis?[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(12): 2091-2099. DOI:10.1038/jcbfm.2012.139.

[31] RUBIERA M, GARCIA-TOMEL A, OLIVÉ-GADEA M, *et al*. Computed tomography perfusion after thrombectomy: an immediate surrogate marker of outcome after recanalization in acute stroke[J]. Stroke, 2020,51(6): 1736-1742. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029212.

[32] HIGASHIDA R T, FURLAN A J, ROBERTS H, *et al*. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2003, 34(8): e109-e137. DOI:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.

[33] KHATRI P, HILL M D, PALESCH Y Y, *et al*. Methodology of the interventional management of stroke (IMS) Ⅲ Trial[J]. Int J Stroke,2008, 3(2): 130-137. DOI:10.1111/j.1747-4949.2008.00151.x.

[34] DF KALLMES. TICI: if you are not confused, then you are not paying attention[J]. Am J Neuroradiol, 2012,33(5): 975-976. DOI: 10.3174/ajnr.A2905.

[35] FLORES A, RIBÓ M, RUBIERA M, *et al*. Monitoring of cortical activity postreperfusion. A powerful tool for predicting clinical response immediately after recanalization[J]. J Neuroimaging, 2015, 25(2): 257-262. DOI:10.1111/jon.12113.

[36] ZAIDAT O O, LAZZARO M A, LIEBESKIND D S, *et al*. Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy[J]. Neurology, 2012, 79(13 Suppl 1): S110-S116. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182695916.

[37] JANG K M, NAM T K, KO M J, *et al*. Thrombolysis in cerebral infarction grade 2C or 3 represents a better outcome than 2B for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: a network meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2020,136:e419-e439. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.01.020.

[38] PRASETYA H, RAMOS L A, EPEMA T, *et al*. qTICI: Quantitative assessment of brain tissue reperfusion on digital subtraction angiograms of acute ischemic stroke patients[J]. Int J Stroke, 2021, 16(2): 207-216. DOI:10.1177/1747493020909632.

[39] ADEOYE O, SUCHAREW H, KHOURY J, *et al*. Recombinant tissue-type plasminogen activator plus eptifibatide versus recombinant tissue-type plasminogen activator alone in acute ischemic stroke: propensity score-matched post hoc analysis[J]. Stroke, 2015,46(2):461-464. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006743.

(收稿:2021-12-06;修回:2021-12-13)

(编辑 吴培红)