

· 标准与讨论 ·

缺血性卒中脑侧支循环评估与干预中国指南(2017)

中国卒中学会脑血流与代谢分会

The Chinese guidelines for the evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischemic stroke (2017) Chinese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism

Corresponding author: Wang Xin, Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: wang.xin@zs-hospital.sh.cn; Wang Yongjun, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China, Email: yongjunwang@aliyun.com

【Summary】 Precise evaluation of the structure and function of collateral circulation is vital for individualized management in stroke. By summarizing the most up-to-date evidence, the new concepts and clinical significance of cerebral collaterals are highlighted in the guideline, and clinical recommendations for the evaluation and management strategies of cerebral collateral circulation are provided.

【Key words】 Practice guideline; Stroke; Collateral circulation

缺血性卒中是严重危害我国人民健康的常见疾病。随着急性期血管再通治疗,尤其是血管内治疗等新技术的不断涌现和发展,亟须建立个体化评估以指导决策,改善临床结局。前期研究显示,建立并促进良好的脑侧支循环可提高急性血管再通治疗获益率^[1-2]、降低出血转化的风险^[3],同时也会显著降低症状性颅内动脉狭窄患者卒中复发风险^[4],减少脑梗死病灶的数量和体积^[5]。全面而准确地评估脑侧支循环的结构和功能是制定卒中患者个体化治疗方案的重要前提和基础之一。目前,侧支循环的评估与干预已成为国内外脑血管病领域的关注焦点和研究热点,公布了各种侧支功能评估方案、标准以及干预措施的新概念和研究结果。为了更新本领域内的最新进展,提供未来临床研究思路,中国卒中学会脑血流与代谢分会组织国内来自于神经内科、神经介入及放射、神经外科、神经影像、基础研究及部分工程类和计算机专家,在 2013 年“缺血性卒中侧支循环评估与干预中国专家共识”^[6]的基础上组织讨论并撰写了本指南。

整个过程中从 PubMed、Cochrane Library、Science Citation Index 等国际资源查询了相关文献共 2 384 篇,其中因研究质量或原始数据缺乏排除 1 204 篇,共 1 180 篇备参考,包括论著 1 017 篇,系统回顾或 Meta 分析 163 篇。本指南参照中国卒中学会指南制定标准与规范撰写,旨在总结目前国内外研究结果,推广新的概念及临床证据、提高对脑侧支循环临床意义的理解,推动脑侧支循环的规范评估与治疗。

一、概述

侧支是指连接邻近大血管的分支血管结构,存在于大多

数组织中。侧支血管的主要作用为改变血流路径,对闭塞血管供血区提供血流灌注。脑侧支循环是指当大脑的供血动脉严重狭窄或闭塞时,血流通过其他血管(侧支或新形成的血管吻合)到达缺血区,从而使缺血组织得到不同程度的灌注代偿^[7]。动脉-动脉或静脉-静脉之间均可通过吻合形成侧支循环,从而使缺血组织得到不同程度灌注代偿。侧支循环决定了缺血半暗带、梗死体积大小、脑缺血的时程、严重程度以及血管闭塞后是否发生卒中,是卒中异质性的主要原因,认识及评估侧支循环有助于确立临床决策及判断预后。

按照不同血流代偿途径,脑侧支循环可以分成三级循环途径。一级侧支循环指通过 Willis 环的血流代偿;二级侧支循环指通过眼动脉、软脑膜吻合支及其他相对较小的侧支与侧支吻合支之间实现的血流代偿;三级侧支循环属于新生血管即毛细血管,部分病例在缺血后一段时间才可形成^[6]。

大脑中调节和决定代偿能力、反应性和脑血管病理生理学转归的神经血管结构统称为侧支组学(collaterome)^[8]。侧支组学的概念涉及整个脑循环系统,包括动脉、微血管及静脉,同时涵盖血管结构、血流动力学、组织代谢以及神经元功能变化,是相应多学科整合的评估体系,属于一个新兴的科学领域。

二、侧支循环的影像学检查手段及分级标准

侧支循环的影像评估方法可分为结构学评估和功能学评估^[9-10]。

(一)结构学评估

结构学评估方法包括:经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)、经颅彩色双功能超声(transcranial colour-coded duplex sonography, TCCS/TCCD);基于 CT 血管成像(CT angiography, CTA)的评估方法,包括 CTA 原始图像(CT angiography source images, CTA-SI)、CTA 多平面重建图像(multiplanar reconstruction, MPR)、CTA 最大密度投影图像(maximum intensity projection, MIP)、非时变 CTA 技术

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-4426.2017.06.016

通信作者:汪昕,复旦大学附属中山医院神经内科,上海 200032, Email: wang.xin@zs-hospital.sh.cn;王拥军,首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心,北京 100050, Email: yongjunwang@aliyun.com

(timing-invariant computed tomography angiography, TI-CTA)、三相 CT 灌注 (triphase CT perfusion, triphasic CTP)、多时相 CTA/动态 CTA、CTA 静脉期成像等;基于 MRA 的评估方法,包括三维时间飞跃法磁共振血管成像 (3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography, 3D TOF MRA)、定量磁共振血管造影 (quantitative magnetic resonance angiography, QMRA)、相位对比磁共振血管成像 (phase-contrast MRA, PC-MRA);以及数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA)。在各类结构学评估方法中,DSA 仍被认为是评估侧支循环的金标准。然而,DSA 是有创性检查,费用较高,而且注射对比剂的剂量和压力的差异有可能影响远端血管显示,也可能影响 Willis 环(如前后交通动脉)的血流方向。在不适用或无条件进行 DSA 检查时,无创影像成像方法仍是目前主要检查手段。

TCD 检查无创又较经济,可直接测量血流速度、判断侧支情况及血管舒缩反应性,但检测结果的准确性与操作人员经验密切相关^[11-12]。TCD 可用于评估前交通动脉、后交通动脉、眼动脉、软脑膜动脉等侧支血流。与金标准 DSA 比较,TCD 判断是否存在前交通动脉的敏感度为 95%,特异度为 100%,在评估基底动脉的侧支循环时敏感度为 87%,特异度为 95%^[13]。在评估软脑膜侧支方面,分流血流信号 (flow diversion, FD) 可作为软脑膜开放的指标,敏感度为 81%,特异度为 76.7%,阳性预测值为 70.8%,阴性预测值为 85.2%,与脑血管造影的一致性为 $r=0.568 (P<0.001)$ ^[14]。

MRA 由于受到解剖分辨率的限制,对 Willis 环近端血管敏感性较高。Hendrikse 等^[15]的研究显示,与 DSA 相比,单纯用 MRA 评估 Willis 环前循环部分的敏感度为 83%,特异度为 77%,评估后循环部分的敏感度为 33%,特异度为 88%。MRA 与 TCD 联合评估 Willis 环前循环部分的敏感度可达 92%,特异度为 65%,后循环部分的敏感度达 88%,特异度为 41%。CTA 在评估 Willis 环的解剖变异时准确性较高(敏感度和特异度均大于 90%),但在描述发育不良的结构时存在一定局限性(敏感度 52.6%,特异度 98.2%)^[16]。在病理状态下,侧支循环的显示通常是延迟的,因此应用传统的单时相 CTA 可能会低估侧支循环的程度。随着 CT 扫描设备的改进,目前一些研究应用 TI-CTA^[17-18]、多时相 CTA^[19]、动态 CTA^[20-21]及 4D-CTA^[22]等技术能够更准确地动态评估侧支循环状态,但其应用价值尚待临床验证。

(二) 功能学评估

功能学评估方法包括:TCD 血流储备功能测定、氙增强 CT、单光子发射 CT、正电子成像术、CT 灌注、磁共振灌注加权成像 (perfusion weighted imaging, PWI)、动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL)、对灌注图像进行动态因素分析 (factor analysis of dynamic studies, FADS) 等。这些技术通过评估脑血流状态间接提供侧支循环的信息。然而当父级动脉闭塞时,维持灌注的动脉来源是无法证实的。因此,只有将功能成像与血管结构成像结合起来才能全面地评估侧支循环的状态。

Rusanen 等^[23]应用侧支循环预测急性缺血性卒中溶栓治疗后梗死病灶大小和半暗带,他们应用平均通过时间 (mean transit time, MTT) 的 Alberta 卒中项目早期 CT 评分 (Alberta stroke program early CT score, ASPECTS) 评估存在缺血风险的脑组织,脑血流量 (cerebral blood volume, CBV) 评分评估梗死核心,结果发现较好的 MTT 和基于 CBV 的 ASPECTS 评分与较好的侧支循环存在相关性。较好的侧支循环与较小的梗死核心和较大的错配比密切相关^[24]。最近 2 个血管再通治疗的 RCT 研究中已经应用基于 CT 灌注的患者筛选^[25-26]。一些核磁灌注参数已被用于侧支状态的评估。侧支循环较好的患者达峰时间 (time to maximal plasma concentration, Tmax) 不会明显延长,脑血流量正常或升高^[27]。对于评估侧支循环级别的更优核磁灌注参数,目前鲜有介绍。有研究报道,在一个 Tmax 严重程度评估模型中,侧支状态确定取决于灌注时间延长 (Tmax 16 ~ 22 s),而不是灌注时间缩短 (Tmax ≤ 10 s)^[28]。对动态磁敏感对比增强磁共振序列的原始数据进行后处理分析可显示侧支循环的程度^[29]。Campbell 等^[30]应用数字减影核磁灌注建立侧支血流分级方法,结果显示较差的侧支循环与梗死体积扩大密切相关。Kim 等^[31]应用一个简单的半定量侧支分布图技术对磁共振灌注扫描的原始图像进行分析,建立了一个分级方法。此方法与基于 DSA 的评估系统具有较好的一致性 ($\kappa=0.70$)。然而,由于没有得到大样本的后期验证,目前仍缺乏充分证据支持或否认核磁灌注加权成像对急性缺血性卒中的诊断价值^[32]。

(三) 分级评估方案

1. 基于 DSA:目前应用最为广泛的侧支循环评估方法是 2003 年提出的基于 DSA 检查的美国介入和治疗神经放射学学会/介入放射学学会 (American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology, ASITN/SIR) 侧支循环评估系统^[33]:0 级:没有侧支血流到缺血区域;1 级:缓慢的侧支血流到缺血周边区域,伴持续的灌注缺陷;2 级:快速的侧支血流到缺血周边区域,伴持续的灌注缺陷,仅有部分到缺血区域;3 级:静脉晚期可见缓慢但是完全的血流到缺血区域;4 级:通过逆行灌注,血流快速而完全地灌注到整个缺血区域。0 ~ 1 级为侧支循环较差,2 级为侧支循环中等,3 ~ 4 级为侧支循环较好。此分级系统已在多个大型多中心临床对照研究中应用,具有较好的一致性和可靠性。ENDOSTROKE 研究是一项国际多中心的登记研究,入组年龄 ≥ 18 岁的急性缺血性卒中且伴有颅内大动脉闭塞 [大脑中动脉 (MCA)、颈内动脉 (ICA) 远端或基底动脉] 拟进行机械血管再通治疗的患者,其中包括 160 例 MCA 近端闭塞的患者,应用 ASITN/SIR 侧支循环分级系统对侧支循环进行评估,探讨侧支循环的状态对接受血管内治疗 (endovascular treatment, EVT) 患者的临床和影像学结局的影响。结果显示,侧支循环状态越好,血管再通率越高,梗死灶越小,临床结局越好;ASITN/SIR 侧支循环分级 0 ~ 1 级、2 级和 3 ~ 4 级对应的血管再通率分别是 21%、48% 和 77%, $P <$

0.001;对应的病灶小于 1/3 大脑中动脉分布区的比例分别为 32%、48% 和 69%, $P < 0.001$;对应的较好临床结局分别为 11%、35% 和 49%, $P = 0.007$ 。多因素分析显示侧支循环的状态是血管再通、病灶体积和临床结局的独立预测因素^[34]。Liebeskind 等^[35]通过分析 IMS III (interventional management of stroke III trial) 数据库,应用 ASITN/SIR 侧支循环分级系统分析基线侧支循环状态对血管再通、再灌注及患者临床结局的影响,结果显示 ASITN/SIR 评分 3~4 级与血管再通、再灌注及较好的临床结局密切相关。他应用同样的方法对 SWIFT (Solitaire FR with the Intention for Thrombectomy Study) 研究的数据进行了分析,也得出相似的结论^[36],ASITN/SIR 评分 3~4 级通常预示着血压、血糖的平稳、更小的梗死体积、更高的血管再通成功率、更好的临床结局和更低的出血转化风险。

Christoforidis 等^[37]提出另外一种基于 DSA 的软脑膜侧支评估方法:在延迟动脉造影时,基于闭塞动脉流域内造影剂逆流使血管显影的程度,对软脑膜侧支情况进行评估。1 分:闭塞动脉远端侧支再构完整(如:如果 M1 闭塞,M1 远端至闭塞处血流重建完全);2 分:与闭塞动脉邻近的近端部分侧支再构形成(如:如果 M1 段闭塞,M1 远端至 M2 段血流重建形成);3 分:与闭塞动脉邻近的远端部分侧支再构形成(如:如果 M1 段闭塞,M2 远端侧支重建形成);4 分:闭塞血管远端两段侧支再构形成(如:如果 M1 段闭塞,M1 远端至 M3 段分支侧支重建形成);5 分:闭塞动脉流域内无或仅有少量侧支血管。对于颈内动脉分支闭塞,如果闭塞血管为 M1 远端和 A1 部分,评估方法与 M1 近端闭塞相似。在颈内动脉分支闭塞的情况下不能重建颈内动脉远端。此评分方法在 53 例动脉溶栓患者中进行了验证,软脑膜侧支评分较好(1~2 级)提示较好的临床结局、较小的梗死体积和较低的出血转化风险^[38]。此分级方法尚未被临床广泛应用。

2. 基于 CTA:基于 CTA 的评估方法及相应临床研究结果见表 1^[2,20,24,39-44]。

Seker 等^[41]连续入组 30 例大脑中动脉 M1 段或颈内动脉末段闭塞的患者,比较了 ASITN/SIR 侧支分级量表、ASPECTS 侧支量表、Christoforidis 侧支量表和 Miteff 侧支量表对预测早期梗死核心和错配比的价值。结果显示,ASITN/SIR 侧支分级量表、ASPECTS 侧支量表与早期梗死核心($\rho = -0.696, P < 0.001$; $\rho = -0.677, P < 0.001$)和错配比($\rho = 0.609, P < 0.001$; $\rho = 0.581, P < 0.001$)的相关性更强。而 Christoforidis 和 Miteff 侧支量表的相关性较差,预测梗死核心的相关性分别为 $\rho = 0.245, P = 0.191$ 和 $\rho = -0.272, P = 0.145$,预测错配比的相关性分别为 $\rho = -0.329, P = 0.075$ 和 $\rho = 0.279, P = 0.135$ 。ASPECTS 和 ASITN/SIR 侧支评分量表显示出较好的交叉相关性($\rho = 0.901, P < 0.001$)。

Menon 等^[45]应用 IMS III 研究数据库的病例分析基线侧支循环状态与血管内治疗预后的关系。分别应用 3 个不同的 CTA 侧支评分表对基线侧支循环状态进行分析,分别是:

ASPECTS 侧支循环评分、外侧裂+脑凸面侧支评分、MCA 区域侧支评分。共分析了 185 例患者,其中 126 例接受血管内治疗,59 例仅接受静脉溶栓治疗。多因素分析显示,基线侧支循环状态是所有患者临床结局的独立预测因素。3 个评分量表均能很好地预测临床结局。

Yeo 等^[46]比较了基于 CTA 的不同侧支循环评估方法(包括 Miteff 评分方法、Maas 评分方法、改良 Tan 评估方法、ASPECTS 评估方法)对前循环静脉溶栓患者的功能预后的预测价值。多因素分析发现仅有较低的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)评分、血管再通和 Miteff 评分较好的侧支循环($OR = 3.341, 95\% CI 1.203 \sim 5.099, P = 0.014$)是较好结局的独立预测因素。Miteff 评估方法($OR = 2.592, 95\% CI 1.113 \sim 6.038, P = 0.027$)、Maas 评估方法($OR = 2.580, 95\% CI 1.075 \sim 6.187, P = 0.034$)显示的较差侧支循环和 ASPECTS 评估方法 ≤ 5 分($OR = 2.685, 95\% CI 1.156 \sim 6.237, P = 0.022$)是预后不良的独立预测因素。

推荐建议 (中国卒中学会指南推荐意见分类和证据等级标准见表 2)

1. 对于拟进行血管内治疗的急性缺血性卒中患者,推荐对基线侧支循环状态进行评估,可应用 ASITN/SIR 侧支分级量表,以帮助预测血管内治疗的风险及获益(I 类推荐, A 级证据);也可在治疗前对患者进行多时相 CTA 检查评估侧支循环的代偿程度,以进行危险度分层(II a 类推荐, B 级证据)。

2. 对于缺血性脑血管病患者,根据患者的病情可选择不同侧支循环检查手段。DSA 仍是不同级别侧支循环评估的金标准;对于二级侧支的解剖学评估,CTA 优于 MRA。(II b 类推荐, C 级证据)

3. 对于侧支循环分级量表,目前尚无统一的评估体系,各种评估量表的预测价值、信度、效度仍需进一步验证。

三、侧支循环对缺血性卒中预后的意义

(一) 缺血性卒中急性期血管再通证据

目前,缺血性卒中急性期血管再通/血运重建方法包括静脉溶栓与血管内治疗,以及静脉溶栓后桥接血管内治疗;其中血管内治疗包括动脉内溶栓与机械取栓。侧支循环对接受上述血管再通治疗患者的临床结局具有重要的预测价值。

1. 静脉溶栓:根据最新的国际及中国急性缺血性卒中诊治指南,静脉溶栓为发病 4.5 h 内的急性缺血性卒中的首选的血管再通治疗方法^[47-48]。但目前关于侧支循环对静脉溶栓患者预后影响的前瞻性研究较少。几项多中心 RCT 的 post-hoc 分析提示,在接受静脉溶栓的缺血性卒中患者中,具有较好基线侧支循环的患者溶栓前的临床症状较轻[the combined lysis of thrombus in brain ischemia using transcranial ultrasound and systemic TPA (CLOTBUST) trial]^[49],磁共振弥散成像所示的基线缺血病灶较小且灌注-弥散成像的错配体积较大[the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial

表 1 基于 CT 血管成像(CTA)的侧支循环评估方法及相应临床研究结果

评估方法	分级标准	研究结果
基于多时相 CTA ASPECTS 侧支循环评分 ^a	与正常大脑比较,评价血管闭塞侧远端血管填充情况。闭塞动脉远端血管分为前和后大脑中动脉(MCA)区域进行评估,分级标准如下:5分,闭塞动脉远端血管显影无延迟、血管分布范围正常、血管数量正常或增多;4分,闭塞动脉远端血管显影延迟1个时相,但血管分布的范围和程度正常;3分,闭塞动脉远端血管显影延迟2个时相,但血管分布的范围和程度正常,或远端血管显影延迟1个时相,闭塞动脉供血区域内的某些部分远端血管显示程度下降(血管变细)/血管数量减少;2分,闭塞动脉远端血管显影延迟2个时相,血管显示程度下降/血管数量减少,或远端血管显影延迟1个时相,部分区域内无血管显影;1分,闭塞动脉供血区域内,任何时相仅有少量血管显影;0分,闭塞动脉供血区域内,任何时相均无血管显影 分级标准:良好:5~4分;中等:3~2分;较差:1~0分	ESCAPE研究 ^[2] 是一项评估取栓治疗的国际多中心 RCT 研究,主要预后指标为发病后 90 d 的功能预后。结果显示,侧支循环较好(5~4分)的急性缺血性卒中患者,迅速给予血管内治疗可改善功能结局(90 d 时的 mRS 评分),并降低病死率
基于动态 CTA 的软脑膜侧支评估 ^[39]	分为2个区域:大脑前动脉(ACA)-MCA 区和大脑后动脉(PCA)-MCA 区。软脑膜动脉分级应用1个6分量表。与正常大脑半球相比,病变侧侧支情况:0分,完全无代偿;1分,极少量代偿;2分,软脑膜动脉代偿程度和范围显著下降;3分,代偿程度和范围中度下降;4分,代偿程度和范围轻度下降;5分,软脑膜动脉分布正常或增加。CTA 侧支评分为两个区域的总分(0~10分)	Vagal 等 ^[24] 应用 IMS III 研究数据库分析了 CTA 侧支循环状态与 CTP 参数的关系。结果提示较好的 CTA 侧支循环状态(8~10分)与较小的梗死核心体积和较大的错配比具有相关性
Miteff 侧支评分 ^[40] (由 Ferdinand Miteff 等于 2009 年提出)	根据 CTA 上 MCA 闭塞远端血管的重建程度分为良好、降低两个级别。 (1)侧支循环良好定义为:MCA 闭塞病变远端的所有血管在 CTA 上均可较好显示。在 MCA 闭塞病变远端,自 M1 或 M2 近端开始至远端分支均可在 CTA 最大密度投影重建上显示 (2)侧支循环降低定义为:MCA 远端仅能部分重建。又进一步将降低的状态分为中等、较差;如果 CTA 上可清晰重建 MCA 分支的外侧裂段,定义为中等;如果只有远端表浅的 MCA 分支血管可被重建,定义为较差	见文中“二、(二)功能学评估”部分
基于动态 CTA 改良的 ASITN/SIR 侧支评分 ^[20,41]	0级:在任何时相内,在缺血区域内没有或仅有极少量软脑膜侧支 1级:直至静脉晚期才可在缺血区域内见到部分侧支循环形成 2级:静脉期以前可见缺血区域内部分侧支循环形成 3级:静脉晚期可见缺血区域内完全的侧支循环形成 4级:在静脉期以前可见完全的侧支循环形成	见文中“二、(二)功能学评估”部分
外侧裂、脑凸面侧支评分 ^[42] (Maas 评分系统)	此评分较全面评估一级、二级侧支。应用 CTA 原始图像(CTA-SI)评估外侧裂区域和凸面软脑膜区域的侧支血管,并赋予不同的分值。与正常侧比较,病变侧侧支血管分为下列级别:1,缺如;2,较正常侧少;3,与正常侧相同;4,较正常侧多;5,充分的。1~2级定义为代偿减少,3~5级定义为代偿充分 前交通动脉(ACom)和后交通动脉(PCom)分级为:1,缺如;2,可能存在;3,纤细;4,确定存在;5,粗壮的。4~5级定义为代偿充分	见文中“二、(二)功能学评估”部分
MCA 区域侧支评分 (MCA territory collateral score) ^[43] (Tan 评分系统)	0:无侧支循环;1:软脑膜动脉侧支填充 0~50%;2:侧支填充 >50%~<100%;3:侧支填充达 100%	见文中“二、(二)功能学评估”部分
区域软脑膜侧支评分 (regional leptomeningeal score, rLMC) ^[44]	该方法是基于 MCA ± 颈内动脉颅内段(ICA)闭塞远端的血管显影情况与对侧远端血管显影情况的比较。主要评估区域包括 ASPECT 区域的 M1~6 区、ACA 供血区、基底节区和外侧裂部位 动脉闭塞侧各区域内血管显影情况与对侧正常血管显影情况的对比,可分为3级:0分,无血管显影;1分,与对侧相比血管显影较少;2分,与对侧相比血管显影相等,甚至多于对侧 由于外侧裂部位的血管是 ACA 到 MCA 和 PCA 到 MCA 软脑膜侧支供应最远的区域,其显影为良好侧支循环的重要指标,故给予的分值较高。外侧裂血管显影情况分为 0 分、2 分、4 分(0分为未见血管显影;2分为较对侧外侧裂区域有较少的血管显影;4分为与对侧外侧裂区域相同或有更多的血管显影)。使用该方法评价侧支循环的总分为 20 分,评分越高提示侧支建立越好	见文中“二、(二)功能学评估”部分

注:^a引自 <http://www.aspectsinstroke.com/collateral-scoring> 网站;ASPECTS 为 Alberta 卒中项目早期 CT 评分;在单时相、多时相或动态 CTA 上,与对侧比较,病灶侧没有侧支血管或较少的侧支血管(小于 50% 的大脑中动脉分布区)被认为是侧支循环较差

(EPITHEM)^[30];而且这些患者在 3 个月时出现良好功能预后的比例较高 [CLOTBUST and the interventional management of stroke (IMS)-III trials]^[45,49]。

最近的一项研究系统性回顾了基线侧支循环状态对静脉溶栓患者预后的影响^[50]。该系统综述共纳入 28 项队列研究(大部分为回顾性研究)或多中心 RCT 的 post-hoc 分析。该系统综述提示,相对于基线时侧支循环较差的患者,

具有较好侧支循环的患者在接受静脉溶栓后出现症状性颅内出血的风险降低 ($RR = 0.38, 95\% CI 0.16 \sim 0.90, P = 0.03$),早期出现神经功能改善的比例提高 ($RR = 4.21, 95\% CI 1.57 \sim 11.28, P = 0.004$),且 3 或 6 个月时出现良好功能预后 [改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS) 0~2 或 0~1 分] 的比例显著提高 ($RR = 2.45, 95\% CI 1.94 \sim 3.09, P < 0.001$)。这可能是由于侧支循环较好的患者基线

表 2 中国卒中学会指南推荐意见分类和证据等级标准

项目	描述
推荐意见分类	
I 类	有证据和/或普遍同意给予的程序或治疗是有用的和有效的
II 类	关于程序或治疗的有用性/有效性存在有争议的证据和/或意见分歧
II a	证据或意见倾向于有用性/有效性
II b	有用性/有效性未被证据/意见很好地证实
III 类	证据和/或普遍同意程序/治疗不是有用的/有效的,并且在某些案例中是有害的没有受益;程序/检查没有帮助 危害;程序/检查导致过度花费或有害
治疗推荐的证据等级	
A 级证据	数据来源于多个随机临床试验或 Meta 分析。用于明确证据等级的参考文献必须提供和引用在推荐意见中
B 级证据	数据来源于 1 个随机临床试验或非随机化研究。用于明确证据等级的参考文献必须提供和引用在推荐意见中
C 级证据	专家共识意见、案例研究或标准的护理
诊断性推荐的证据等级	
A 级证据	前瞻性、盲法、广泛或具有代表性、完整的评估、筛检方法/参考标准描述充分、筛检结果/研究发现描述充分
B 级证据	包括下列条件中的 1 个或多个:回顾性、非盲法、样本代表性差、评估不完整、筛检方法/参考标准的描述不足、筛检结果/研究发现的描述不足
C 级证据	包括下列条件中的 2 个或多个:回顾性、非盲法、样本代表性差、评估不完整、实验测试方法/参考标准的描述不足、实验测试结果/研究发现的描述不足

NIHSS 评分较低(平均低 6.6 分, 95% CI 4.4 ~ 8.7, $P < 0.001$),且治疗前梗死体积较小。但这项系统综述并未发现基线侧支循环的状态与静脉溶栓后血管成功再通或再灌注之间存在显著相关性($RR = 1.34, 95\% CI 0.87 \sim 2.07, P = 0.19$)。此外,由于相关数据较少,该系统综述并未分析基线侧支循环状态对静脉溶栓后出血转化风险、最终梗死体积以及 3 个月时死亡风险的影响。

综上,基于既往研究,治疗前的侧支循环状态对静脉溶栓患者的预后具有重要预测价值;但上述结果需要在前瞻性研究中进一步验证。

2. 血管内治疗:目前,急性缺血性卒中的血管内治疗主要包括动脉溶栓与机械取栓。基于 2015 年公布的几项关于急性缺血性卒中血管内治疗的大型多中心随机对照临床试验的结果,国际及中国的相关指南均针对血管内治疗进行了更新,建议将血管内治疗作为在时间窗内已接受静脉溶栓或者超过静脉溶栓时间窗的急性缺血性卒中患者的血管再通治疗方法^[51-52]。

从理论上分析,基线的侧支循环状态可能对接受血管内治疗的急性缺血性卒中患者的预后产生重要影响:血管内治疗通常在超过静脉溶栓时间窗后开始,或在进行了静脉溶栓之后开始,而良好的侧支循环有助于通过 Willis 环和软脑膜

提供前向或反向代偿血流,从而有助于在卒中发病后相对较长的时间内维持缺血灶周围的血供,而保留可挽救的脑组织^[53]。2015 年的两项相关的系统综述与 Meta 分析初步证实了上述理论^[54-55]。这两项系统综述纳入了 20 余项既往研究,系统性回顾了基线侧支循环状态对接受动脉溶栓或机械取栓治疗(部分患者在血管内治疗前已接受静脉溶栓治疗)的急性缺血性卒中患者临床及影像学预后的影响。根据这两项研究,较好的基线侧支循环状态可提高血管内治疗后血管再通($RR = 1.23, 95\% CI 1.06 \sim 1.42, P = 0.006$)及血流再灌注($RR = 1.28, 95\% CI 1.17 \sim 1.40, P < 0.001$)的比例^[55];而且基线侧支循环较好的急性缺血性卒中患者在接受血管内治疗后 3 个月出现良好功能预后(mRS 0 ~ 2 分)的比例提高近 1 倍($RR = 1.98, 95\% CI 1.64 \sim 2.38, P < 0.001$),而在短期内(7 d 内或住院期间)出现症状性颅内出血的风险($RR = 0.59, 95\% CI 0.43 \sim 0.81, P = 0.001$)以及 3 个月的死亡风险均降低约一半($RR = 0.49, 95\% CI 0.38 \sim 0.63, P < 0.001$)^[54]。侧支循环对血管内治疗良好预后的保护作用机制尚不完全明确。如前文所述,这可能是由于在急性血管闭塞的情况下侧支循环对局部血流的代偿作用,从而有助于维持梗死灶周围的可挽救脑组织(缺血半暗带)^[53];此外,通过侧支循环反向代偿的血流可能促进血栓与内源性及外源性纤溶药物的接触,并可能产生反向压力而有助于机械取栓装置取出血栓^[56]。

良好的侧支循环对接受血管内治疗的急性缺血性卒中患者预后的保护作用已开始受到关注。在 2015 年发表的 5 项获得阳性结果的关于急性缺血性卒中血管内治疗的 RCT 中^[2, 25, 57-59],有 4 项试验在患者纳入和排除标准中增加了关于梗死核心、缺血半暗带或侧支循环状态的影像学指标^[2, 25, 58-59]。相对于既往的获得阴性结果的 RCT,最新的血管内治疗试验的成功可能部分归功于更先进的新一代机械取栓装置的应用;但这些研究中更为严格的影像学纳入/排除标准也可能是其获得阳性结果的原因之一,例如,排除梗死体积较大和侧支循环较差的患者,有助于在接受血管内治疗前筛选可能获益的患者^[54-55, 60]。

推荐建议 综上所述,对考虑接受静脉溶栓、静脉-动脉桥接血管再通治疗或单独血管内治疗的急性缺血性卒中患者进行侧支循环的评价,对其预后具有显著的预测价值(I 类推荐, B 级证据)。尽管目前有多种无创性影像学方法可在上述治疗前完成侧支循环的评价(例如多模式 CT 和 MRI 等),关于是否应将侧支循环状态作为上述急性期血管再通治疗前的常规影像学评价指标仍未明确;在治疗前进行侧支循环的评价是否会延迟治疗,以及是否可以通过基线的侧支循环状态指导临床决策,仍需前瞻性的研究证实(II b 类推荐, C 级证据)。

(二) 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄

颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)在中国人群中具有很高的患病率,而且为中国人群缺血性卒中或 TIA 的主要病因之一^[61-62]。例如,在

中国颅内动脉粥样硬化研究 [the Chinese intracranial atherosclerosis (CICAS) study] 中, 在 2 864 例连续纳入的缺血性卒中或 TIA 患者中, 46.6% 患者存在 ICAS^[63]; 而在氯吡格雷治疗急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究 [clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events (CHANCE) trial] 中, 1 089 例接受了 MRA 检查的缺血性卒中或 TIA 患者中, 608 例 (55.8%) 存在 ICAS^[64-65]。对华法林和阿司匹林治疗症状性颅内动脉粥样硬化疾病研究 (the warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study, WASID) 的 post-hoc 分析提示, 侧支循环状态可能显著改变症状性 ICAS 患者的卒中复发风险^[4]。为了探索侧支循环对症状性 ICAS 患者预后及复发风险的影响, 我们系统性地检索了 PubMed 自 2000 年以后发表的相关文献, 共获得 383 篇文献; 经过筛选, 最终共有 6 篇文献报道了侧支循环对症状性 ICAS 患者功能预后或卒中复发风险的影响^[4, 63, 66-69], 其中包括上述的 CICAS 研究^[63] 及对 WASID 研究的 post-hoc 分析^[4]。

1. 软脑膜侧支: 在 WASID 研究的 569 例存在 50% ~ 99% 症状性 ICAS 病变并接受抗血小板或抗凝治疗的患者中, 有 287 例患者有完善的血管造影影像可进行侧支循环评价; 软脑膜侧支状态对这部分患者在同一脑血管供血区内的卒中复发具有显著的独立预测价值 [adjusted HR (无软脑膜侧支比丰富的软脑膜侧支) 为 1.62, 95% CI 0.52 ~ 5.11; adjusted HR (差的软脑膜侧支比丰富的软脑膜侧支) 为 4.78, 95% CI 1.55 ~ 14.7; $P = 0.0019$]^[4]。通过对 70% ~ 99% 和 50% ~ 69% 狭窄症状性 ICAS 患者进行分组分析后发现, 较好的软脑膜侧支代偿可降低 70% ~ 99% 狭窄症状性 ICAS 患者的卒中复发风险 [HR (无软脑膜侧支比丰富的软脑膜侧支) 为 4.60, 95% CI 1.03 ~ 20.56; HR (差的软脑膜侧支比丰富的软脑膜侧支) 为 5.90, 95% CI 1.25 ~ 27.81, $P = 0.0427$], 但会增加 50% ~ 69% 狭窄症状性 ICAS 患者的卒中复发风险 [HR (无软脑膜侧支比丰富的软脑膜侧支) 为 0.18, 95% CI 0.04 ~ 0.82; HR (差的软脑膜侧支比丰富的软脑膜侧支) 为 1.78, 95% CI 0.37 ~ 8.57, $P < 0.0001$]。在另外一项较小样本的研究中 (69 例), 相对于软脑膜侧支较差的症状性 ICAS (50% ~ 100% 狭窄) 患者, 侧支较丰富的患者 3 个月时出现良好功能预后 (mRS 0 ~ 2 分) 的比例较高 (adjusted OR = 7.50, 95% CI 1.11 ~ 50.7, $P = 0.04$), 而且 1 年内出现缺血性卒中或 TIA 复发的风险降低 (OR = 0.18, 95% CI 0.04 ~ 0.96, $P = 0.04$)^[66]。此外, 在一项对 88 例症状性大脑中动脉闭塞患者随访 3 个月的研究中, 软脑膜侧支较丰富 (采用磁共振 FLAIR 成像上远端高信号血管影出现的范围代表软脑膜侧支状态) 的患者, 3 个月时出现较差功能预后 (mRS 3 ~ 6 分) 的风险降低 (adjusted OR = 0.272, 95% CI 0.101 ~ 0.733, $P = 0.010$)^[68], 但在该研究中, 仅有约 40% 患者的大脑中动脉闭塞的病因为动脉粥样硬化性, 其他为心源性或隐源性。

2. Willis 环及其他侧支: Willis 环完整性在卒中复发和

预后中的研究结果尚不一致。在 CICAS 研究中, 相对于 Willis 环不完整的缺血性卒中或 TIA 患者, 具有完整 Willis 环的患者 1 年内出现卒中复发的风险显著增加 (adjusted HR = 2.36, 95% CI 1.19 ~ 4.69, $P = 0.015$)^[63]。但该分析是在 CICAS 研究纳入的 2 864 例患者中进行的, 其中包括 1 335 例存在 ICAS 的患者和 1 529 例不存在 ICAS 的患者; 因此, 基于该分析的结果尚不能明确 Willis 环完整性对症状性 ICAS 患者卒中复发风险的影响。在另外一项小样本研究中, 在 42 例接受药物治疗和 43 例接受介入治疗 (单独的血管成形或血管成形后支架置入) 的存在 70% ~ 99% 狭窄症状性 ICAS 病变的患者中, 完整的 Willis 环可降低药物治疗患者 3 年内的卒中复发风险 (Kaplan-Meier 分析, $P = 0.059$), 而对接受介入治疗患者的卒中复发风险无显著影响 (Kaplan-Meier 分析, $P = 0.136$)^[69]。最近, 在采用计算血流动力学技术评价颅内动脉狭窄如何改变血流动力学的研究中发现, Willis 环的建立可以减少其近端 (上游) 血管狭窄对血流动力学的影响, 但该研究为仅有 11 例入组患者的探索性研究^[70]。除上述的软脑膜侧支与 Willis 环侧支外, 还存在其他侧支血管, 如颞前动脉等。在一项纳入 98 例症状性大脑中动脉狭窄患者的小样本研究中, 存在颞前动脉的患者 3 个月时功能预后良好 (mRS 0 ~ 2 分) 的比例显著增加 (adjusted OR = 4.45, 95% CI 1.52 ~ 13.03, $P = 0.007$)^[67]。

推荐建议 对于存在症状性 ICAS 病变的患者, 侧支循环状态可能影响患者的功能预后及卒中复发风险 (I 类推荐, B 级证据)。其中, 软脑膜侧支状态可能明显改变症状性 ICAS 患者的卒中复发风险和功能预后, 但其对中度 (50% ~ 69%) 和重度 (70% ~ 99%) 狭窄患者卒中复发风险的潜在的相反作用仍需进一步大样本量的前瞻性研究证实 (II b 类推荐, B 级证据)。关于 Willis 环的完整性对此类患者预后的影响, 目前相关研究结果并不一致, 仍需前瞻性研究进一步证实 (II b 类推荐, B 级证据)。基于目前无创性影像学检查方法在侧支循环评估中的进展, 例如动态 CTA、动脉自旋标记磁共振灌注成像等, 前瞻性的多中心队列研究可进一步明确一级 (Willis 环) 及二级 (主要为软脑膜侧支) 侧支循环对症状性 ICAS 患者功能预后及卒中复发风险的预测价值 (I 类推荐, C 级证据)。

四、改善缺血性卒中侧支循环的干预措施

(一) 非药物干预

1. 颅外-颅内动脉搭桥术: 20 世纪 80 年代的随机临床试验未能显示颅外-颅内动脉搭桥术优于药物治疗^[71]。2011 年颅外-颅内动脉搭桥术的颈动脉闭塞研究 (the carotid occlusion surgery study, COSS) 将高危患者 (闭塞颈动脉大脑半球同侧与对侧的氧摄取分数比值高于 1.13) 进行随机分组, 计划入组 372 例患者的 COSS 试验在入组 195 例后提前结束, 原因是手术组两年的同侧卒中复发率无异于药物对照组^[72]。2014 年美国缺血性卒中二级预防指南基于早期研究和 COSS 研究, 对 6 个月内有缺血性卒中或 TIA 伴有同侧颅内动脉/大脑中动脉狭窄或闭塞患者, 并不推荐颅外-颅内动

脉搭桥术(Ⅲ类推荐,A级证据)^[73]。COSS研究阴性结果可能是由于患者入选标准氧摄取分数比值是半定量分析,并不能直接反映脑血流动力学和侧支循环情况。日本颅外-颅内动脉搭桥实验(Japanese EC-IC bypass trial, JET)和JET2研究发现,由颈内动脉或大脑中动脉狭窄/闭塞所致的轻度/中度脑血流动力学障碍的有症状患者,单纯接受药物治疗其预后良好;但对于脑血流量(cerebral blood flow, CBF) < 80%和脑血管反应性(cerebral vascular reactivity, CVR) < 10%的患者,JET研究显示颅外-颅内动脉搭桥手术可能获益,但是由于JET手术组的手术并发症太少而受到质疑^[74-76]。Low等^[77]发现,对于经单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)明确CVR受损的颈内动脉或大脑中动脉狭窄/闭塞的患者,单纯进行药物治疗者较接受颞浅动脉-大脑中动脉搭桥手术治疗者的卒中再发率显著增高。尽管证实颅外-颅内动脉搭桥术后的脑血流有所改善,但是否有临床效果仍需进一步研究。个体化分析手术入选患者的脑血流和侧支循环可能是手术获益的关键^[78-79]。

2. 机械装置:(1)体外反搏术:体外反搏(external counterpulsation, ECP)是一种类似于主动脉气囊泵的无创性的方法,能促进下肢血流向主动脉转移,提高心输出量,增加体内重要器官如大脑、肾脏等的血流,从而增加侧支循环改善脑灌注^[80-81]。对大血管狭窄的缺血性卒中进行治疗,可升高血压及明显增加同侧和对侧大脑中动脉血流,对照组治疗后虽然血压升高,但双侧大脑中动脉血流并无增加^[82-83]。Xiong等^[84]回顾性分析了72例接受ECP治疗的脑梗死患者,发现同侧大脑中动脉血流速度增高程度与预后相关。CUFFS研究(counterpulsation to upgrade forward flow in stroke trial)是单中心小样本前瞻研究,共23例患者接受不同压力的ECP,治疗期间患者脑血流增加,症状有短暂改善^[85]。ECP为患者提供了一种安全的增加脑血流的方法,但疗效尚未得到大型临床研究证实^[85-86]。(2)NeuroFlo技术:NeuroFlo导管是有两个可充气气囊的导管系统,气囊放置在降主动脉,分别位于肾动脉上方及下方。充气的气囊部分阻断主动脉,增加脑血流。NeuroFlo技术对缺血性卒中安全性和有效性研究(safety and efficacy of NeuroFlo technology in ischemic stroke, SENTIS)是一项大型多中心RCT,其结果表明,NeuroFlo治疗在缺血性卒中急性期是安全的,但发现NeuroFlo治疗组和对照组的疗效无明显差异^[87]。后续亚组分析发现,在一些特定的患者中NeuroFlo治疗可能获益,尤其在发病后6h内,中等程度神经系统功能损伤(NHSS为8~14分)年龄高于70岁的人群临床效果较显著^[88-89]。NeuroFlo治疗组的卒中相关病死率明显下降^[90]。因此选择适合的患者可能是NeuroFlo技术获益的关键。

3. 头位:由于重力及侧支循环的影响,与头位抬高15°~30°相比,理论上平躺头位可使脑部血流增加^[91]。由4个小样本研究(共57例)的Meta分析也提示,急性缺血性卒中患者在平躺头位较抬高头位可使患侧大脑中动脉血

流速度增加^[92]。也有报道大面积脑梗死患者头位平躺时TCD并未提示大脑中动脉血流速度增加,但扩散相关光谱(diffuse correlation spectroscopy, DCS)发现局部脑血流增加^[93]。缺血性卒中患者头位与脑血流关系的多中心临床试验(head position in acute ischemic stroke trial, HeadPoST pilot)的初步研究结果已在2017年的国际卒中大会上报道,未发现明确受益^[94]。目前多数观点倾向于平躺头位应该可以提高脑血流量,至于是否可以改善临床预后等,尚缺少数据。

4. 其他:有研究发现,在颅内大血管狭窄的患者中(包括高龄患者),通过上肢缺血预适应技术增加颅内血流灌注后,能显著降低卒中复发率^[95-96],但需要更大样本的多中心试验证实。吸入NO气体刺激蝶腭神经节(sphenopalatine ganglia, SPG)在动物实验中获益,但在人体应用仍需要进一步研究^[97-98]。

(二)药物治疗

1. 他汀类药物治疗:他汀类药物对缺血性卒中中的一级预防及二级预防在大型临床试验SPARCL研究(the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels)中得到证实^[99]。他汀类药物促进侧支循环可能与诱导血管内皮NO合成和血管新生有关。有研究发现,缺血性卒中前使用他汀类药物可以增加侧支循环,改善预后^[100-101]。最近有纳入70篇文献的Meta分析提示,卒中前及急性期使用他汀类药物可以改善预后,而停用他汀类药物预后不良。溶栓中使用他汀类药物虽然出血转化风险增加,但总体改善预后^[102]。目前也有研究发现,他汀类药物对心房颤动引起的心源性卒中患者也显示获益。他汀类药物对缺血性卒中的作用可能与其多效性有关,包括其抗炎、改善血管内皮功能、改善侧支血流。他汀类药物对于急性缺血性卒中的作用仍需大型RCT研究进一步证实。

2. 尤瑞克林和丁苯酞:尤瑞克林在动物实验中发现可以促进侧支循环,改善脑缺血^[103],有报道在缺血性卒中患者中尤瑞克林也可以上调血管内皮生长因子表达,增加脑灌注,改善预后^[104]。纳入24个临床研究(2433例)的Meta分析提示,尤瑞克林可以减少神经缺损,改善长期预后,但纳入的临床研究质量不高^[105],仍需要进一步大型的RCT研究证实。动物实验中丁苯酞可以增加缺血区软脑膜微动脉血流速度及脑微血管密度,提示其可以改善侧支循环^[106]。最近研究发现,丁苯酞氯化钠注射液辅料的环糊精能减少动脉粥样硬化斑块的大小和胆固醇负荷,并促进斑块的消退^[107]。有研究发现,在急性缺血性卒中患者中,丁苯酞可以提高循环中内皮祖细胞水平,可能通过促进血管新生改善预后^[108]。有纳入21个相关临床研究(2123例)的Meta分析提示,丁苯酞可以改善急性神经缺损,但纳入的研究质量不高^[109]。近年国内有多中心随机前瞻性研究纳入573例缺血性卒中患者,分别予以丁苯酞及奥扎格雷钠治疗,发现丁苯酞治疗组较奥扎格雷钠治疗组预后明显改善^[110],但丁苯酞在缺血性卒中中的应用仍需要更多的临床证据证实。

3. 升压、扩容治疗:在急性脑缺血动物模型中发现,予

以肾上腺素升压可以增加脑侧支血流及氧代谢^[111]。目前在人体应用升压治疗只在小样本的大血管阻塞低灌注的特定人群中进行研究,对于升压治疗在卒中中发作急性期,多数研究的目标值是维持收缩压高于 160 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或平均动脉压升高 10% ~ 20%。有研究总结了 4 个急性期缺血性卒中患者予以升高血压的研究,共纳入 162 例患者,结果认为该措施安全且短期可能有效^[112-113]。虽然升高血压在临床被应用于大血管阻塞的分水岭梗死患者,但目前尚缺乏确切临床研究数据证实。急性缺血性卒中动物实验中发现扩容治疗可明显获益^[114]。但在人体研究中,奥地利多中心治疗性血液稀释的临床研究 (the multicenter Austrian hemodilution stroke trial, MAHST 研究) 共纳入 200 例受试者,随机分为羟乙基淀粉扩容组与标准对照组,并没有发现获益^[115];大剂量白蛋白对急性卒中作用的试验 (high dose albumin treatment for acute ischaemic stroke, ALIAS 研究) 纳入 422 例受试者,分别应用白蛋白或标准对照药物,也未发现获益^[116]。

推荐建议 不推荐对伴有颅内大动脉狭窄的缺血性卒中患者进行颅内-颅外动脉搭桥手术 (Ⅲ类推荐, A 级证据),但在明显脑血流储备能力下降患者,谨慎评估效益和风险后可以采用颅外-颅内动脉搭桥术 (Ⅱb 类推荐, C 级证据)。

体外反搏可以安全增加脑血流,在特定人群中可能获益 (Ⅱb 类推荐, C 级证据)。

目前不推荐对所有缺血性卒中患者进行 NeuroFlo 治疗 (Ⅲ类推荐, A 级证据)。

平躺头位可增加脑血流,临床获益仍不清楚 (Ⅱb 类推荐, C 级证据)。

推荐他汀类药物在非心源性缺血性卒中患者使用 (Ⅱa 类推荐, B 级证据),在心房颤动心源性卒中患者他汀类药物也有一定获益 (Ⅱb 类推荐, C 级证据)。

尤瑞克林及丁苯酞对缺血性卒中有改善脑血流作用,有一定的临床获益 (Ⅱa 类推荐, B 级证据)。

对缺血性卒中伴有大血管闭塞及低灌注的患者,升高血压获益仍不清楚;缺血性卒中目前不推荐扩容治疗,一般不推荐使用羟乙基淀粉或白蛋白 (Ⅲ类推荐, A 级证据)。

五、展望

随着影像学技术的发展,对脑侧支血管结构、血流动力学变化、组织代谢变化以及神经元功能变化检测手段日趋多样。脑侧支循环评估、分级及相关干预治疗研究不断取得进展,必将促进卒中个体化诊断和精准治疗方案的发展。脑侧支循环是未来临床研究的重要方向。

1. 优化脑侧支循环的影像评估方案,进行动态血流分析,推行多模式一体化成像及后处理技术,评估侧支在动脉狭窄患者中的变化情况及对预后的影响;急性症状性颅内动脉狭窄患者侧支评估研究 (cerebral collateral circulation evaluation and prediction for acute cerebral ischemia, COLLATERAL 研究) 是一项前瞻性、多中心、连续性、巢式病例对照登记研究,拟招募 3 750 例急性卒中患者,采用 CTA

评价侧支循环并进行 1 年随访。基于 CT 或 MRI 血管、灌注成像等多模式一体化成像方案 (包括新的成像序列,如高场强磁共振三维准连续动脉自旋标记序列以及在影像基础上通过计算血流动力学技术获得颅内血管血压、血流速度、管壁剪切力、血流储备分数等血流动力学参数等) 与传统影像方案在评估症状性动脉狭窄患者侧支情况及卒中复发情况中价值的比较的多项研究也正在进行中。

2. 评估侧支循环对急性期血管内治疗的指导意义及预后的影响:基于血管内治疗在小核心和近端梗阻型缺血性卒中中的研究 (endovascular treatment for small core and proximal occlusion ischemic stroke, ESCAPE 研究) 结果,目前正有多项多中心前瞻性研究探索急性期评估侧支循环情况对治疗选择的影响及与预后的相关性,较大的研究有 STABILISE (stroke: an evaluation of thrombectomy in the aging brain)、FAST-COLL (MR-based collateral imaging to predict response to endovascular treatment of stroke)、PROVE-IT (measuring collaterals with multi-phase CT angiography in patients with ischemic stroke) 及 SELECT (optimizing patient's selection for endovascular treatment in acute ischemic stroke) 研究。STABILISE 研究评估新型血管内取栓设备治疗急性卒中的价值,同时采用 CTA 评估侧支循环状态作为治疗决策依据,并分析其对预后的影响。FAST-COLL 研究计划入组 120 例急性卒中患者,采用 MRI 评估侧支循环,分析其对治疗选择及预后的影响。PROVE-IT 研究拟入组 500 例发病 12 h 的卒中患者,采用 CTA 评估侧支情况,分析其对预后的影响。SELECT 研究分析侧支循环状况对进行血管内治疗的急性前循环梗死患者预后的影响。期待上述研究的结果能为血管内治疗策略的建立提供新的有力依据,并建立适宜推广的急性期侧支循环评估标准化方案。

3. 探索及验证改善侧支循环的新方法:由于脑侧支循环的复杂性及研究设计等原因,目前已有的改善侧支循环治疗尚缺少统一的结论和推荐意见。目前开展的研究有:改良脑-硬膜-动脉血管联通术 (encephalo-duro-arterio-synangiosis, EDAS) 治疗颈动脉或 MCA 重度狭窄 TIA 或卒中发生 30 d 内患者,通过为期 4 年的研究验证 EDAS 联合药物干预与单独药物干预的卒中复发率及病死率;症状性颅内动脉狭窄青年患者持续予以上肢缺血预适应处理 180 d 后检测脑侧支循环的变化。相关的药物治疗,如丁苯酞治疗急性颈内动脉或大脑中动脉闭塞患者对脑侧支循环的影响,尤瑞克林改善脑血管功能储备等大型临床研究也正在进行中。

4. 建立独立的影像评估平台,推动卒中远程医疗:鉴于血管重建及灌注成像对卒中数据后处理具有一定要求,及时获取影像、规范化后处理和综合评估系统的建设,有利于远程卒中治疗、选择性转诊以及预防性治疗。通过多中心跨学科合作,建立医学大数据及信息库,研究分析比对不同个体侧支循环与代谢、病理生理变化等综合信息,将有助于建立个体化干预方案以及健康人群个性化预防策略。

院放射科);陈涛(昆明医科大学第一附属医院神经内科);程忻(复旦大学附属华山医院神经内科);丁晶(复旦大学附属中山医院神经内科);高连波(中国医科大学附属第四医院神经内科);管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科);黄家星(香港中文大学医学院内科与药物治疗学系);黄立安(暨南大学附属第一医院神经内科);冷昕祎(香港中文大学医学院内科与药物治疗学系);李国忠(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科);李敬伟(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科);李焯(中国科学院深圳先进技术研究院劳特伯生物医学成像研究中心);刘嘉(中国科学院深圳先进技术研究院);刘俊艳(河北医科大学第三院神经内科);刘丽萍(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心神经重症医学科);卢洁(首都医科大学宣武医院放射科);陆正齐(中山医科大学附属第三医院神经内科);潘岳松(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心);濮月华(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心神经重症医学科);王筱毅(深圳市德力凯电子有限公司);汪昕(复旦大学附属中山医院神经内科);王伊龙(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心);王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心);徐安定(暨南大学附属第一医院神经内科);杨国源(上海交通大学 Med-X 研究院);张苏明(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科);赵锡海(清华大学生物医学影像研究中心)

执笔(按姓氏汉语拼音排序):丁晶;黄立安;冷昕祎;濮月华

参 考 文 献

- [1] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42 (3): 693-699. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595256.
- [2] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11): 1019-1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
- [3] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42 (8): 2235-2239. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.604603.
- [4] Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69 (6): 963-974. DOI: 10.1002/ana.22354.
- [5] Fanou EM, Knight J, Aviv RI, et al. Effect of collaterals on clinical presentation, baseline imaging, complications, and outcome in acute stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36 (12): 2285-2291. DOI: 10.3174/ajnr.A4453.
- [6] 黄家星, 林文华, 刘丽萍, 等. 缺血性卒中侧支循环评估与干预中国专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8 (4): 285-293.
- [7] Liebeskind DS. Collateral circulation [J]. *Stroke*, 2003, 34 (9): 2279-2284.
- [8] Liebeskind DS. Art of expertise in stroke telemedicine: imaging and the collaterome [J]. *Stroke*, 2015, 46 (3): 610-611. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008444.
- [9] McVerry F, Liebeskind DS, Muir KW. Systematic review of methods for assessing leptomeningeal collateral flow [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33 (3): 576-582. DOI: 10.3174/ajnr.A2794.
- [10] Martinon E, Lefevre PH, Thouant P, et al. Collateral circulation in acute stroke: assessing methods and impact: a literature review [J]. *J Neuroradiol*, 2014, 41 (2): 97-107. DOI: 10.1016/j.neurad.2014.02.001.
- [11] Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, et al. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes [J]. *J Neuroimaging*, 2012, 22 (3): 215-224. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00523.x.
- [12] Brunser AM, Mansilla E, Hoppe A, et al. The role of TCD in the evaluation of acute stroke [J]. *J Neuroimaging*, 2016, 26 (4): 420-425. DOI: 10.1111/jon.12334.
- [13] Müller M, Hermes M, Brückmann H, et al. Transcranial Doppler ultrasound in the evaluation of collateral blood flow in patients with internal carotid artery occlusion: correlation with cerebral angiography [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995, 16 (1): 195-202.
- [14] Kim Y, Sin DS, Park HY, et al. Relationship between flow diversion on transcranial Doppler sonography and leptomeningeal collateral circulation in patients with middle cerebral artery occlusive disorder [J]. *J Neuroimaging*, 2009, 19 (1): 23-26. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00242.x.
- [15] Hendrikse J, Klijn CJ, van Huffelen AC, et al. Diagnosing cerebral collateral flow patterns: accuracy of non-invasive testing [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25 (5): 430-437. DOI: 10.1159/000121344.
- [16] Han A, Yoon DY, Chang SK, et al. Accuracy of CT angiography in the assessment of the circle of Willis: comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography [J]. *Acta Radiol*, 2011, 52 (8): 889-893. DOI: 10.1258/ar.2011.110223.
- [17] Smit EJ, Vonken EJ, van Seeters T, et al. Timing-invariant imaging of collateral vessels in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2013, 44 (8): 2194-2199. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000675.
- [18] Smit EJ, Vonken EJ, van der Schaaf IC, et al. Timing-invariant reconstruction for deriving high-quality CT angiographic data from cerebral CT perfusion data [J]. *Radiology*, 2012, 263 (1): 216-225. DOI: 10.1148/radiol.11111068.
- [19] Menon BK, d'Este CD, Qazi EM, et al. Multiphase ct angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke [J]. *Radiology*, 2015, 275 (2): 510-520. DOI: 10.1148/radiol.15142256.
- [20] van den Wijngaard IR, Holswilder G, Wermer MJ, et al. Assessment of collateral status by dynamic CT angiography in acute mca stroke: timing of acquisition and relationship with final infarct volume [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37 (7): 1231-1236. DOI: 10.3174/ajnr.A4746.
- [21] Beyer SE, Thierfelder KM, von Baumgarten L, et al. Strategies of collateral blood flow assessment in ischemic stroke: prediction of the follow-up infarct volume in conventional and dynamic CTA [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36 (3): 488-494. DOI: 10.3174/ajnr.A4131.
- [22] Kaschka IN, Kloska SP, Struffert T, et al. Clot Burden and collaterals in anterior circulation stroke: differences between single-phase CTA and multi-phase 4D-CTA [J]. *Clin Neuroradiol*, 2016, 26 (3): 309-315. DOI: 10.1007/s00062-014-0359-6.
- [23] Rusanen H, Saarinen JT, Sillanpää N. Collateral circulation predicts the size of the infarct core and the proportion of salvageable penumbra in hyperacute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 40 (3-4): 182-190. DOI: 10.1159/000439064.
- [24] Vagal A, Menon BK, Foster LD, et al. Association between CT angiogram collaterals and CT perfusion in the interventional management of stroke III trial [J]. *Stroke*, 2016, 47 (2): 535-538. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011461.
- [25] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11): 1009-1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792.
- [26] Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke [J]. *N Engl*

- J Med, 2012, 366 (12): 1099-1107. DOI: 10. 1056/NEJMoal109842.
- [27] Bang OY, Saver JL, Buck BH, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008,79(6):625-629. DOI: 10. 1136/jnnp. 2007. 132100.
- [28] Lee MJ, Son JP, Kim SJ, et al. Predicting collateral status with magnetic resonance perfusion parameters: probabilistic approach with a tmax-derived prediction model[J]. Stroke, 2015,46(10):2800-2807. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 115. 009828.
- [29] Christensen S, Calamante F, Hjort N, et al. Inferring origin of vascular supply from tracer arrival timing patterns using bolus tracking MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2008,27(6):1371-1381. DOI: 10. 1002/jmri. 21386.
- [30] Campbell BC, Christensen S, Tress BM, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013,33(8):1168-1172. DOI: 10. 1038/jcbfm. 2013. 77.
- [31] Kim SJ, Son JP, Ryoo S, et al. A novel magnetic resonance imaging approach to collateral flow imaging in ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2014,76(3):356-369. DOI: 10. 1002/ana. 24211.
- [32] Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke; report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2010,75(2):177-185. DOI: 10. 1212/WNL. 0b013e3181e7e9dd.
- [33] Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2003, 34(8):e109-137. DOI: 10. 1161/01. STR. 0000082721. 62796. 09.
- [34] Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, et al. Collateral vessels in proximal middle cerebral artery occlusion: the ENDOSTROKE study[J]. Radiology, 2015,274(3):851-858. DOI: 10. 1148/radiol. 14140951.
- [35] Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial[J]. Stroke, 2014,45(3):759-764. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 113. 004072.
- [36] Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, et al. Impact of collaterals on successful revascularization in Solitaire FR with the intention for thrombectomy [J]. Stroke, 2014, 45 (7): 2036-2040. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 114. 004781.
- [37] Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, et al. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005,26(7):1789-1797.
- [38] Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad Y, et al. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke; the role of pial collateral formation [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009,30(1):165-170. DOI: 10. 3174/ajnr. A1276.
- [39] Menon BK, O'Brien B, Bivard A, et al. Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(3):365-371. DOI: 10. 1038/jcbfm. 2012. 171.
- [40] Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke [J]. Brain, 2009,132(Pt 8):2231-2238. DOI: 10. 1093/brain/awp155.
- [41] Seker F, Potreck A, Mühlenbruch M, et al. Comparison of four different collateral scores in acute ischemic stroke by CT angiography[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(11):1116-1118. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2015-012101.
- [42] Maas MB, Lev MH, Ay H, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2009,40(9):3001-3005. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 109. 552513.
- [43] Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009,30(3):525-531. DOI: 10. 3174/ajnr. A1408.
- [44] Menon BK, Smith EE, Modi J, et al. Regional leptomeningeal score on CT angiography predicts clinical and imaging outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32 (9): 1640-1645. DOI: 10. 3174/ajnr. A2564.
- [45] Menon BK, Qazi E, Nambiar V, et al. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the interventional management of stroke III trial [J]. Stroke, 2015,46(5):1239-1244. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 115. 009009.
- [46] Yeo LL, Paliwal P, Teoh HL, et al. Assessment of intracranial collaterals on CT angiography in anterior circulation acute ischemic stroke[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36 (2): 289-294. DOI: 10. 3174/ajnr. A4117.
- [47] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013,44(3):870-947. DOI: 10. 1161/STR. 0b013e318284056a.
- [48] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2015. 04. 002.
- [49] Kim YS, Meyer JS, Garami Z, et al. Flow diversion in transcranial Doppler ultrasound is associated with better improvement in patients with acute middle cerebral artery occlusion [J]. Cerebrovasc Dis, 2006,21(1-2):74-78. DOI: 10. 1159/000090006.
- [50] Leng X, Lan L, Liu L, et al. Good collateral circulation predicts favorable outcomes in intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Neurol, 2016,23(12):1738-1749. DOI: 10. 1111/ene. 13111.
- [51] 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. DOI: 10. 1161/STR. 0000000000000074.
- [52] 中国卒中学会,中国卒中学会神经介入分会,中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2015 [J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(7):590-606. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-5765. 2015. 07. 011.
- [53] Liebeskind DS. Collateral lessons from recent acute ischemic stroke trials[J]. Neurol Res, 2014,36(5):397-402. DOI: 10. 1179/1743132814Y. 0000000348.
- [54] Leng X, Fang H, Leung TW, et al. Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87 (5): 537-544. DOI: 10. 1136/jnnp-2015-310965.
- [55] Leng X, Fang H, Leung TW, et al. Impact of collateral status on successful revascularization in endovascular treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 41(1-2):27-34. DOI: 10. 1159/000441803.
- [56] Liggins JT, Mlynash M, Jovin TG, et al. Interhospital variation in reperfusion rates following endovascular treatment for acute

- ischemic stroke[J]. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7(4):231-233. DOI: 10.1136/neurintsurg-2014-011115.
- [57] 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(1):11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.
- [58] 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(24):2285-2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061.
- [59] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780.
- [60] Liebeskind DS. Big and bigger data in endovascular stroke therapy [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(4):335-337. DOI: 10.1586/14737175.2015.1018893.
- [61] Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke[J]. *Neurology*, 1998, 50(3):812-813.
- [62] Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis[J]. *Int J Stroke*, 2006, 1(3):158-159. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2006.00045.x.
- [63] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China; the Chinese intracranial atherosclerosis (cias) study[J]. *Stroke*, 2014, 45(3):663-669. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003508.
- [64] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1):11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
- [65] Liu L, Wong KS, Leng X, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: subgroup analysis of CHANCE[J]. *Neurology*, 2015, 85(13):1154-1162. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001972.
- [66] Lau AY, Wong EH, Wong A, et al. Significance of good collateral compensation in symptomatic intracranial atherosclerosis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(6):517-524. DOI: 10.1159/000337332.
- [67] Liu D, Li Y, Shi Z, et al. Presence of anterior temporal artery associates with good outcome in acute atherosclerotic M1-middle cerebral artery occlusion [J]. *Neuroradiology*, 2014, 56(12):1023-1030. DOI: 10.1007/s00234-014-1422-3.
- [68] Song J, Ma Z, Meng H, et al. Distal hyperintense vessels alleviate insula infarction in proximal middle cerebral artery occlusion[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(11):1030-1035. DOI: 10.3109/00207454.2015.1102139.
- [69] Kim KM, Kang HS, Lee WJ, et al. Clinical significance of the circle of Willis in intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(3):251-255. DOI: 10.1136/neurintsurg-2014-011439.
- [70] Liu J, Yan Z, Pu Y, et al. Functional assessment of cerebral artery stenosis: a pilot study based on computational fluid dynamics[J/OL]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016[2017-03-01]. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0271678X16671321>. [published online ahead of print October 4, 2016]. DOI: 10.1177/0271678X16671321.
- [71] Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(19):1191-1200. DOI: 10.1056/NEJM198511073131904.
- [72] Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia; the carotid occlusion surgery study randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 306(18):1983-1992. DOI: 10.1001/jama.2011.1610.
- [73] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [74] Ogasawara K, Ogawa A. JET study (Japanese EC-IC Bypass Trial)[J]. *Nihon Rinsho*, 2006, 64 Suppl 7:524-527.
- [75] Kataoka H, Miyamoto S, Ogasawara K, et al. Results of prospective cohort study on symptomatic cerebrovascular occlusive disease showing mild hemodynamic compromise [Japanese extracranial-intracranial bypass trial (jet)-2 study] [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015, 55(6):460-468. DOI:10.2176/nmc.oa.2014-0424.
- [76] Hänggi D, Steiger HJ, Vajkoczy P. The role of MCA-STA bypass surgery after COSS and JET; the european point of view[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2014, 119:77-78. DOI: 10.1007/978-3-319-02411-0_13.
- [77] Low SW, Teo K, Lwin S, et al. Improvement in cerebral hemodynamic parameters and outcomes after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass in patients with severe stenooclusive disease of the intracranial internal carotid or middle cerebral arteries [J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(3):662-669. DOI: 10.3171/2014.11.JNS141553.
- [78] Lee JI, Jander S, Oberhuber A, et al. Stroke in patients with occlusion of the internal carotid artery: options for treatment [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(10):1153-1167. DOI: 10.1586/14737175.2014.955477.
- [79] Hwang G, Oh CW, Bang JS, et al. Superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass in acute ischemic stroke and stroke in progress[J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(3):723-729; discussion 729-730. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318207a9de.
- [80] Alexandrov AW, Ribo M, Wong KS, et al. Perfusion augmentation in acute stroke using mechanical counter-pulsation-phase IIa: effect of external counterpulsation on middle cerebral artery mean flow velocity in five healthy subjects [J]. *Stroke*, 2008, 39(10):2760-2764. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.512418.
- [81] Han JH, Leung TW, Lam WW, et al. Preliminary findings of external counterpulsation for ischemic stroke patient with large artery occlusive disease [J]. *Stroke*, 2008, 39(4):1340-1343. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.500132.
- [82] Lin W, Xiong L, Han J, et al. Increasing pressure of external counterpulsation augments blood pressure but not cerebral blood flow velocity in ischemic stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(7):1148-1152. DOI:10.1016/j.jocn.2013.09.023.
- [83] Lin W, Xiong L, Han J, et al. External counterpulsation augments blood pressure and cerebral flow velocities in ischemic stroke patients with cerebral intracranial large artery occlusive disease [J]. *Stroke*, 2012, 43(11):3007-3011. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.659144.
- [84] Xiong L, Lin W, Han J, et al. A retrospective pilot study of correlation of cerebral augmentation effects of external counterpulsation with functional outcome after acute ischaemic stroke [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(9):e009233. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009233.
- [85] Guluma KZ, Liebeskind DS, Raman R, et al. Feasibility and safety of using external counterpulsation to augment cerebral blood flow in acute ischemic stroke-the counterpulsation to upgrade forward flow in stroke (cuffs) trial [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11):2596-2604. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.013.
- [86] Lin S, Liu M, Wu B, et al. External counterpulsation for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 1:CD009264. DOI: 10.1002/14651858.CD009264.pub2.
- [87] Shuaib A, Bornstein NM, Diener HC, et al. Partial aortic

- occlusion for cerebral perfusion augmentation: safety and efficacy of NeuroFlo in acute ischemic stroke trial [J]. *Stroke*, 2011, 42 (6):1680-1690. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.609933.
- [88] Shuaib A, Schwab S, Rutledge JN, et al. Importance of proper patient selection and endpoint selection in evaluation of new therapies in acute stroke: further analysis of the SENTIS trial [J]. *J Neurointerv Surg*, 2013, 5 Suppl 1:i21-24. DOI: 10.1136/neurintsurg-2012-010562.
- [89] Schellinger PD, Köhrmann M, Liu S, et al. Favorable vascular profile is an independent predictor of outcome: a post hoc analysis of the safety and efficacy of NeuroFlo technology in ischemic stroke trial [J]. *Stroke*, 2013, 44 (6):1606-1608. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000709.
- [90] Schellinger PD, Shuaib A, Köhrmann M, et al. Reduced mortality and severe disability rates in the SENTIS trial [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34 (12):2312-2316. DOI: 10.3174/ajnr.A3613.
- [91] Hunter AJ, Snodgrass SJ, Quain D, et al. HOBEO (head-of-bed optimization of elevation) study: association of higher angle with reduced cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke [J]. *Phys Ther*, 2011, 91 (10):1503-1512. DOI: 10.2522/ptj.20100271.
- [92] Olavarria VV, Arima H, Anderson CS, et al. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37 (6):401-408. DOI: 10.1159/000362533.
- [93] Favilla CG, Mesquita RC, Mullen M, et al. Optical bedside monitoring of cerebral blood flow in acute ischemic stroke patients during head-of-bed manipulation [J]. *Stroke*, 2014, 45 (5):1269-1274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004116.
- [94] Brunser AM, Muñoz VP, Lavados PM, et al. Head position and cerebral blood flow in acute ischemic stroke patients: protocol for the pilot phase, cluster randomized, head position in acute ischemic stroke trial (HeadPoST pilot) [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11 (2):253-259. DOI: 10.1177/1747493015620808.
- [95] Meng R, Ding Y, Asmaro K, et al. Ischemic Conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment [J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12 (3):667-677. DOI: 10.1007/s13311-015-0358-6.
- [96] Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis [J]. *Neurology*, 2012, 79 (18):1853-1861. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318271f76a.
- [97] Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (5):727-738. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419.
- [98] Henninger N, Fisher M. Stimulating circle of Willis nerve fibers preserves the diffusion-perfusion mismatch in experimental stroke [J]. *Stroke*, 2007, 38 (10):2779-2786. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.485581.
- [99] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (6):549-559.
- [100] Ovbiagele B, Saver JL, Starkman S, et al. Statin enhancement of collateralization in acute stroke [J]. *Neurology*, 2007, 68 (24):2129-2131. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264931.34941.f0.
- [101] Lee MJ, Bang OY, Kim SJ, et al. Role of statin in atrial fibrillation-related stroke: an angiographic study for collateral flow [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37 (2):77-84. DOI: 10.1159/000356114.
- [102] Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review [J]. *J Stroke*, 2015, 17 (3):282-301. DOI: 10.5853/jos.2015.17.3.282.
- [103] 李昌盛, 闵喆, 湛彦强, 等. 利用激光散斑成像技术观察尤瑞克林对脑梗死大鼠脑血流的影响 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43 (10):732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.10.016.
- [104] Li J, Chen Y, Zhang X, et al. Human urinary kallidinogenase improves outcome of stroke patients by shortening mean transit time of perfusion magnetic resonance imaging [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (8):1730-1737. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.032.
- [105] Zhang C, Tao W, Liu M, et al. Efficacy and safety of human urinary kallidinogenase injection for acute ischemic stroke: a systematic review [J]. *J Evid Based Med*, 2012, 5 (1):31-39. DOI: 10.1111/j.1756-5391.2012.01167.x.
- [106] Liu CL, Liao SJ, Zeng JS, et al. dl-3-n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260 (1-2):106-113. DOI: 10.1016/j.jns.2007.04.025.
- [107] Zimmer S, Grebe A, Bakke SS, et al. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8 (333):333ra50. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad6100.
- [108] Zhao H, Yun W, Zhang Q, et al. Mobilization of circulating endothelial progenitor cells by dl-3-n-butylphthalide in acute ischemic stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (4):752-760. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.018.
- [109] 王德任, 刘鸣, 吴波, 等. 丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照试验的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10 (2):189-195. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2010.02.016.
- [110] Cui LY, Zhu YC, Gao S, et al. Ninety-day administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (18):3405-3410.
- [111] Shin HK, Nishimura M, Jones PB, et al. Mild induced hypertension improves blood flow and oxygen metabolism in transient focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2008, 39 (5):1548-1555. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.499483.
- [112] Wityk RJ. Blood pressure augmentation in acute ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 261 (1-2):63-73. DOI: 10.1016/j.jns.2007.04.033.
- [113] Koenig MA, Geocadin RG, de Grouchy M, et al. Safety of induced hypertension therapy in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurocrit Care*, 2006, 4 (1):3-7. DOI: 10.1385/NCC.4:1:003.
- [114] Cole DJ, Drummond JC, Patel PM, et al. Hypervolemic-hemodilution during cerebral ischemia in rats: effect of diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) on neurologic outcome and infarct volume [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1997, 9 (1):44-50.
- [115] Rudolf J, HES in Acute Stroke Study Group. Hydroxyethyl starch for hypervolemic hemodilution in patients with acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled phase II safety study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14 (1):33-41. DOI: 10.1159/000063721.
- [116] Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) Part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (11):1049-1058. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70223-0.

(收稿日期:2017-03-09)

(本文编辑:沈志伟)