

# 急性缺血性脑卒中侧支循环评估与干预 中国急诊专家共识

中华医学会急诊医学分会 急性缺血性脑卒中侧支循环评估与干预中国急诊专家  
共识组

通信作者: 顾伟, Email: banditgu@163.com; 张国强, Email: zhangchong2003@vip.

sina.com; 马岳峰, Email: 2193017@zju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.003

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 具有高发病率、高致死率、高致残率、高复发率、高花费等特点, 在时间窗内进行早期静脉溶栓、血管内治疗 (endovascular treatment, EVT) 以及开放侧支循环是实现 AIS 血流再灌注的三大主要方式。根据侧支循环代偿情况调整时间窗, 提出了组织窗的概念, 这是卒中再灌注治疗的一种模式转变<sup>[1]</sup>。研究发现, 侧支循环状况是 AIS 预后的预测指标, 血管开通率及预后与侧支循环状况密切相关<sup>[2]</sup>。近年来多项研究推动了血管再通时间窗的延长, 特别是超过时间窗无法静脉溶栓 (醒后卒中) 的 AIS 患者, 侧支循环评估对于静脉溶栓和 EVT 的实施和预后评估都具有重要的意义<sup>[3-4]</sup>。

由于受时间窗及禁忌证的限制, 很多 AIS 患者在急诊并不能进行静脉溶栓和 EVT<sup>[5]</sup>, 因此开通侧支循环就成为实现血流再灌注的主要方式之一。为进一步推动和规范急诊 AIS 患者侧支循环的评估与治疗, 中华医学会急诊分会组织来自国内急诊、神经内科、神经外科、神经介入、神经影像等多学科专家, 结合大量循证医学证据, 参照《中华急诊医学杂志》指南与共识制定的规范与要求<sup>[6]</sup>, 采用德尔菲调查法制定共识, 针对侧支循环评估与干预密切相关问题, 经所有参加共识制定的专家对每项内容表决, 并对有争议问题进行反复讨论、调整和反馈直到达成共识。

## 1 脑侧支循环定义及影响因素

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, 是脑循环代偿机制之一。侧支循环可以维持梗死核心区周围的血液循环, 是决定 AIS 后最终梗死体积和缺血半暗带的主要因素<sup>[7]</sup>。按照血流的代偿途径, 脑侧支循环主要分为三级: 一级为初级脑侧支循环代偿即 Willis 环, 是颅内最重要的侧支循环途径, 是颅内各主要动脉之间互相沟通的桥

梁, 使左、右侧大脑半球以及前、后循环的血流相互沟通; 二级为次级脑侧支循环代偿主要包括眼动脉和一级软脑膜侧支, 当 Willis 环的代偿不能满足供血需求时, 次级代偿通路开始发挥作用; 三级脑侧支循环代偿即新生血管, 当次级代偿仍不能满足供血需求时, 新生血管就成为最终的侧支代偿途径。

影响脑侧支循环开放的因素主要包括: (1) 血管变异性 侧支循环的结构完整性是发挥其一级和二级侧支循环代偿能力的重要前提, 脑动脉重度狭窄和 (或) 闭塞后, 侧支循环建立的程度与 Willis 环的完整性、有效侧支循环的数量密切相关, 多条侧支循环建立可显著缩小梗死区体积; (2) 危险因素 高龄、持续高血压、高脂血症和高血糖均会使血管调节和内皮功能下降, 从而导致三级侧支循环代偿的建立能力下降; (3) 侧支循环血管管径大小和慢性低灌注对侧支循环代偿有重要影响。狭窄程度越重, 发生速度越慢, 侧支循环越好。既往存在同侧颅外颈动脉狭窄的大血管闭塞 AIS 患者往往侧支循环状态较好<sup>[8]</sup>。脑长期低灌注时, 可导致多种促血管生长因子浓度增加, 进而促进新生血管生成和侧支循环建立。研究发现, 与心源性栓塞卒中患者相比, 颈动脉粥样硬化卒中患者的侧支循环更广泛, 90 d 预后更好<sup>[9]</sup>。

**推荐意见 1:** 在条件允许的情况下, 对于高龄、持续血压增高、高脂血症和糖尿病等血管调节能力下降的 AIS 患者, 急诊医师应积极进行脑侧支循环评估。

## 2 脑侧支循环评估方法

影像学在评估 AIS 患者责任血管和脑侧支循环状态发挥着重要的作用。脑血管成像技术包括数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA)、CT 血管造影 (CT angiography, CTA)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和磁共振血管造影 (magnetic

resonance angiography, MRA)等,均可以直接显示责任血管、初级和部分次级侧支循环。

## 2.1 DSA 评估

DSA 是目前应用最为广泛的侧支循环分级评估的影像学方法。作为二级、三级侧支评估的金标准, DSA 主要采用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, ASTIN/SIR) 侧支循环评估系统 (表 1)。研究证实: 侧支血管状态能够独立预测再灌注、最终梗死面积和临床预后; 侧支循环越好, 血管再通率越高, 梗死范围越小, 临床预后越好<sup>[10]</sup>。

表 1 基于 DSA 的侧支循环评分系统

ASITN/SIR 评分系统	评分标准
0 级	缺血区域无侧支血流
1 级	缺血区域可见缓慢的侧支血流, 伴持续灌注不足
2 级	仅部分缺血区域可见快速的侧支血流, 伴持续灌注不足
3 级	静脉晚期, 缺血区域可见缓慢但完全的侧支血流
4 级	全缺血区域可见快速和完全逆向血流灌注所形成的侧支循环血流

注: 0~1 级为侧支循环不足; 2 级为侧支循环一般; 3~4 级为侧支循环良好; ASITN: 美国介入和治疗神经放射学会; SIR: 介入放射学会

DSA 也是目前最直观、分辨率最高的评估侧支循环方法, 能够选择性地检查不同血管, 特别是对于软脑膜侧支循环的评估, 其他方法不能替代。鉴于 DSA 是一种有创性检查, 费用较高, 建议可以与无创影像技术结合形成互补, 发挥对侧支循环评估的重要作用。

## 2.2 CTA 评估

与 DSA 的有创性和高费用等缺陷相比, CTA 作为一种快速、无创的血管成像技术, 具有较高的时间和空间分辨率, 可以清楚地显示颅内动脉狭窄或闭塞部位以及一级、二级侧支循环代偿范围。与 DSA 相比, CTA 评估侧支循环更能预测 AIS 预后<sup>[11]</sup>。在 AIS 患者的初始血管评估中, 使用多相 CTA 代替单相 CTA 有重要的益处: 除了弥补病理状态下侧支循环显示的延迟, 还能够检测大血管闭塞的状况、侧支状态的特征等; 在时间、风险和经济效益方面也具有明显优势<sup>[12]</sup>。此外, 多时相 CTA 的优势在于保持快速诊断时间的同时, 还允许对侧支循环进行更简单、更直接的评估, 适合于经验较少的放射科医生<sup>[13]</sup>。

目前基于 CTA 的侧支循环评估方法较多, 包括 Alberta 卒中项目早期 CT 评分 (Alberta stroke program early CT score, ASPECTS)、Mitef 评分、Tan 评分等<sup>[11]</sup>。ASPECTS 被国内外卒中指南广泛推荐, 主要通过 CTA 显示血流供应

情况, 用于筛选 AIS 可能存在缺血半暗带且适合 EVT 的患者 (表 2)。Mitef 评分和 Tan 评分定义的侧支循环均是 AIS 预后的独立预测因素<sup>[14]</sup>。此外, 无创性方法也尝试用于侧支循环评估。研究发现, 软脑膜侧支压力测量值与侧支循环分级量表相关性最好, 比其他的侧支循环分级量表与患者预后的相关性更强, 其值越大, 患者总体预后越好<sup>[15]</sup>。

表 2 基于 CTA 的侧支循环评分系统

ASPECTS 侧支循环评分系统	评分标准
0 级	缺血区域在任何时相都无侧支可见
1 级	缺血区域在任何时相仅有少量侧支可见
2 级	缺血区域远端侧支延迟 2 时相, 血管变细; 或延迟 1 时相, 血管稀疏
3 级	缺血区域远端侧支延迟 2 时相, 血管正常; 或延迟 1 时相, 部分血管变细或稀疏
4 级	缺血区域远端侧支延迟 1 时相, 血管正常
5 级	缺血区域远端侧支无延迟, 血管正常

注: 0~1 级为侧支循环不足; 2~3 级为侧支循环一般; 4~5 级为侧支循环良好

**推荐意见 2:** ASTIN/SIR 和 ASPECTS 评分系统分别是 DSA 和 CTA 评估侧支循环的主要评估方法; ASPECTS 评分系统应用方便, 是 AIS 患者进行侧支循环评估的主要方法。

## 2.3 MRI 评估

MRI 在评估侧支循环上也有其独特之处: 对于前交通动脉的敏感度很高。MRA 多期成像侧支图对 AIS 患者侧支循环的评估具有一定的临床可靠性<sup>[16]</sup>。多模式 MRI 的弥散加权像 (diffusion weighted imaging, DWI) — 液体衰减翻转恢复序列 (fluid-attenuated inversion-recover, FLAIR)、三维动脉自旋标记成像 (arterial spin labeling, ASL) -DWI 的双不匹配技术应用临床, 既能间接评估发病时间, 又能评估有无缺血半暗带, 科学指导不明时间窗 AIS 患者的急性期治疗<sup>[17]</sup>。闭塞动脉远端的 FLAIR 高信号血管征, 代表了软脑膜侧支循环的缓慢逆向血流, 通常认为与血流动力学受损相关。有研究发现, FLAIR 血管高强度评分可作为侧支循环评估的良好指标<sup>[18]</sup>。

**推荐意见 3:** DSA、CTA、MRI 和 MRA 是 AIS 侧支循环评估的主要影像学工具, 在不适用或者不存在 DSA 检查条件时, CTA 是急诊 AIS 患者侧支循环评估的主要方法。

## 3 侧支循环、缺血半暗带与 AIS 预后

### 3.1 侧支循环与 AIS 预后

侧支循环状态与 AIS 的预后密切相关: 侧支循环可预测最终梗死核心、梗死进展速度和 EVT 的疗效; 好的侧支循环状态与较小缺血梗死灶、静脉溶栓和 EVT 后更佳的临床预后密切相关<sup>[1]</sup>。

(1) 预后评估：侧支循环状态是颅内大血管堵塞后缺血核心生长的主要决定因素。侧支循环状态通过 CT 灌注 (CT perfusion, CTP) 低灌注区内严重低灌注容积的比率来评估，侧支循环越差，缺血核心区增长越快<sup>[19]</sup>。初始 Willis 环发育不完全的患者有着较高的卒中量表评分 (NIHSS 评分) 和较低的 ASPECTS 得分，是卒中严重不良后果的独立危险因素<sup>[20]</sup>。

缺血核心增长率 = CTP 时的急性核心体积 / 卒中发作到 CTP 的时间

(2) 疗效评估：侧支循环是影响治疗决策的重要因素，为进一步 EVT 提供辅助依据。一项前循环大血管闭塞的 AIS 患者荟萃分析显示，良好侧支循环与再灌注之间存在密切相关性，良好的侧支循环可以明显提高再灌注的成功率和降低机械取栓后出血的发生率<sup>[21]</sup>。有效的侧支评估有助于更好的选择 EVT 手段。有研究证实近端血管闭塞、梗死核心较小、侧支循环中等至良好的 AIS 患者中，快速的 EVT 可以改善神经功能预后和降低病死率<sup>[2]</sup>。

(3) 风险评估：侧支循环是预测血管粥样硬化患者发生 AIS 的重要决定因素，也是预测 AIS 患者不良预后的基础因素。在伴有大脑中动脉闭塞的 AIS 患者中，CTA 或者 CTP 显示侧支循环不良，往往卒中后发生出血的风险也较高<sup>[22]</sup>。

### 3.2 缺血半暗带与 AIS 预后

缺血半暗带 (ischemic penumbra) 是指与脑梗死核心相同血管供血区内梗死灶周围的血流低灌注区，该区域神经细胞因缺血引起生理生化异常并导致功能障碍，但尚未死亡，及时改善低灌注可恢复正常，否则可恶化进展为梗死灶而加重脑损害。缺血半暗带是 AIS 患者预后的关键<sup>[2-3]</sup>。第一时间开放侧支循环可以挽救缺血半暗带，增加半暗带体积，减少缺血梗死面积，更好地改善患者预后<sup>[20]</sup>。有研究证实，缺血半暗带与侧支循环密切相关，良好的侧支循环有助于挽救缺血半暗带<sup>[23-24]</sup>；梗死进展速度与侧支评分密切相关<sup>[19,25]</sup>。

**推荐意见 4：**缺血半暗带与侧支循环密切相关，两者均是评估 AIS 临床结局的重要预测指标，也是影响 AIS 治疗决策的重要因素，急诊医师应尽可能对 AIS 患者进行侧支循环和缺血半暗带的评估。

### 3.3 侧支循环和缺血半暗带评估

急诊医师可以利用影像学的不匹配、临床症状和影像学的不匹配、人工智能软件对 AIS 患者的侧支循环和缺血半暗带进行快速评估，筛选出适合进一步溶栓和 EVT 患者。

(1) 影像学不匹配：除了 ASPECTS 评分外，MRI 的 DWI 与 FLAIR 的不匹配 (即 DWI 高信号，而 FLAIR 相应

区域的信号显示不明显) 可以作为发病时间不明确 AIS 患者缺血半暗带评估的主要方法。尽管本方法并不是缺血半暗带评估的影像学方法，但是很多研究证实它可以较准确地间接评估缺血半暗带和侧支循环状况，有效识别起病 4.5 h 以内的 AIS 患者，准确度可达到 87%，用于指导发病时间不明和醒后卒中患者进行安全有效的溶栓治疗<sup>[26-27]</sup>。

(2) 临床症状和影像学不匹配：MRI 的核心梗死病灶 (MRI 或者 ASPECTS 评分) 和患者的神经功能缺失 (NIHSS 评分) 症状不匹配，即当患者存在严重的神经功能缺失 (NIHSS 评分较高) 时，但影像学却显示核心梗死区域较小，如 NIHSS  $\geq 6$  分而 ASPECT  $\geq 6$  分，或 NIHSS  $\geq 8$  分而 DWI 高信号体积  $< 25$  mL 时，提示存在缺血半暗带。这高度提示患者侧支循环状态良好，存在较大的缺血半暗带，在时间窗内可以考虑进一步的 EVT<sup>[7,19,27-28]</sup>。

(3) 人工智能：人工智能辅助分析软件可以指导临床和影像医师快速识别血管闭塞，可以避免主观定量地评估缺血半暗带，例如常用的辅助分析软件 RAPID 已经应用于急性神经功能缺损的溶栓治疗 (thrombolysis in emergency neurological deficits, EXTEND) 和利用缺血性卒中影像学评估后血管内治疗 3 (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3, DEFUSE 3) 研究，并获得良好的结果<sup>[29-30]</sup>。DEFFUSE-3 试验利用人工智能筛选出低灌注体积 / 梗死核心  $> 1.8$ 、梗死核心  $< 70$  mL、缺血半暗带  $> 15$  mL 作为血管内取栓的标准，结果显示以此为依据的 EVT 具有很好的有效性和安全性<sup>[30]</sup>。

**推荐意见 5：**急诊医师可以利用影像学的不匹配、临床症状和影像学的不匹配、人工智能软件对 AIS 患者缺血半暗带和侧支循环进行快速评估，筛选出适合进一步溶栓和 EVT 患者。

## 4 AIS 实现血流再灌注方法

AIS 急性期以恢复灌注为核心的各种治疗措施，主要是挽救梗死灶周围因缺血性损伤而发生功能异常但尚未死亡的神经细胞，使其恢复正常并促进神经功能恢复。急诊最有效的恢复血流的方法包括静脉溶栓、EVT、开放侧支循环 (流程图 1)。

### 4.1 静脉溶栓

静脉溶栓是 AIS 的一线治疗，历经 1995 年欧洲协作性急性卒中研究 (European Collaborative Acute Stroke Study, ECASS) 到美国国立神经系统疾病和卒中研究 (National Institute of Neurological dDiseases and Stroke, NINDS)，再到 2008 年 ECASS III 研究的发表终于证实 3~4.5 h 的静脉溶栓依然能够让患者获益<sup>[31]</sup>。2012 年，第 3 次国际卒中试验

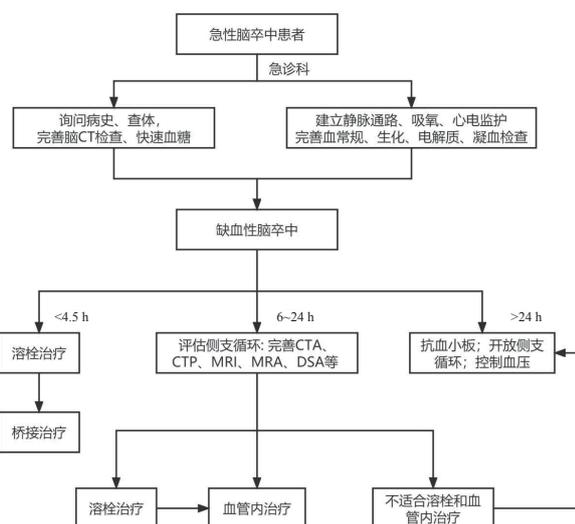


图 1 急性缺血性脑卒中血流再灌注急诊处理流程

(the Third International Stroke Trial, IST-3) 试图将阿替普酶静脉溶栓的时间窗扩展至 6 h, 虽以失败告终, 但发现对部分超适应证患者 (包括更高龄、扩大时间窗及更严重卒中) 的溶栓治疗并未增加不良预后风险<sup>[32]</sup>。随后的醒后卒中 (wake-up stroke, WAKE UP) 研究利用影像学筛选出从静脉溶栓治疗中获益的患者<sup>[26]</sup>。EXTEND 研究在多模影像学指导下, 4.5~9.0 h 的静脉溶栓显著增加了患者良好预后<sup>[33]</sup>。基于各项研究证据, 4.5 h 内静脉溶栓仍然是 A 级推荐; 对于超时间窗且存在 CT 或 MRI 核心/灌注不匹配、MRI 中 DWI-FLAIR 不匹配的患者, 不适合或未计划机械取栓, 建议阿替普酶静脉溶栓治疗<sup>[34]</sup>。

#### 4.2 EVT

EVT 是开通 AIS 患者血流灌注的又一利器。2015 年荷兰一项急性缺血性卒中血管内治疗的多中心随机临床研究 (multicenter randomized clinical study of intravascular therapy for acute ischemic stroke in the Netherlands, MR CLEAN) 证实了 6 h 内 EVT 可以显著改善 AIS 患者预后<sup>[35]</sup>。EXTEND-IA 研究证实, 对于近端大血管闭塞并且 CT 灌注提示有可能挽救脑组织的卒中患者, 早期进行机械取栓, 较单独阿替普酶治疗更能改善灌注并促进早期神经功能恢复<sup>[29]</sup>。我国急性大血管闭塞性缺血性卒中直接动脉治疗 (direct arterial therapy for acute large vessel occlusive ischemic stroke, DIRECT) 研究结果显示, 与直接机械取栓相比, 联合静脉注射阿替普酶桥接机械取栓在治疗颅内前循环大血管导致的 AIS 疗效方面, 差异无统计学意义<sup>[36]</sup>。一项 EVT 最大限度缩短 CT 扫描到血管再通时间 (endovascular treatment for small core and anterior circulation proximal occlusion with emphasis on minimizing CT to recanalization time, ESCAPE)

研究则证实, 对于梗死核心较小、颅内动脉近端闭塞且有中等至较好侧支循环的 AIS 患者, EVT 可改善其神经功能预后<sup>[37]</sup>。上述研究取得阶段性成果主要在于选择可能获益的患者, 运用多模式影像学技术排除较大梗死中心区或侧支循环状况不良情况, 实施对患者早期血流再灌注。

#### 4.3 开放侧支循环

开放侧支循环是实现血流再灌注的另一条重要途径。第一时间建立侧支循环, 可以恢复和改善血流灌注, 挽救半暗带, 改善患者神经功能预后<sup>[38]</sup>。首先开放侧支循环的关注点并非是导致血管闭塞的栓子或斑块, 而是缺血区血流的恢复, 增加脑缺血中心区域周围血供, 改善血流灌注; 其次是延长患者治疗时间窗, 减缓 AIS 发展; 此外, 开放侧支循环还可以影响早期临床症状的改善或恶化。多因素分析证实, 与侧支循环差的患者相比, 侧支循环好的患者最终梗死体积更小, 缺血半暗带挽救率更高<sup>[39]</sup>。

**推荐意见 6:** AIS 急性期实现血流再灌注的方法主要包括静脉溶栓、EVT 和开放侧支循环。对于非再通患者, 尽早开放侧支循环可增加缺血区血流灌注, 挽救缺血半暗带, 是提高 AIS 患者血流再灌注成功率的主要途径之一。

### 5 侧支循环在 AIS 静脉溶栓中的意义

由于 AIS 的治疗时间窗很短, 因此及时评估病情和快速诊断至关重要<sup>[34]</sup>。急诊应畅通卒中救治绿色通道, 对于有静脉溶栓指征的患者应积极进行溶栓治疗。对于超过溶栓时间窗或者时间窗不确定的患者, 可以实施血管检查行侧支循环评估, 这有助于了解 AIS 发病机制及病因, 指导选择正确的治疗方法, 但应注意避免因侧支循环评估行血管检查而延误溶栓治疗的时机<sup>[40]</sup>。

侧支循环状态是评估 AIS 患者接受静脉溶栓治疗疗效的主要因素。侧支循环状态良好的患者半暗带较大, 对静脉溶栓治疗反应较好。一项回顾性队列研究显示, 良好的侧支循环评分与适度收缩压的升高、ASPECTS 评分、神经系统的良好预后密切相关; 在接受静脉溶栓的患者中, 侧支循环良好的患者预后更好<sup>[41]</sup>。一项包括 42 项研究的荟萃分析显示, 具有良好侧支的 AIS 患者接受溶栓治疗后, 3 个月和 6 个月的神经功能表现更优, 良好的侧支循环也与基线时较小的梗死面积、较低的颅内出血率和早期较高的神经功能改善率密切相关<sup>[42]</sup>。此外, 侧支循环可能是溶栓前考虑的变量, 低 ASPECTS 评分往往与早期大面积梗死、较差的神经功能预后相关, 是血管再通治疗的相对禁忌证。一项关于 AIS 患者侧支循环对溶栓预后影响的研究显示, 在传统定义下不适合溶栓的大面积脑梗死患者中, 通过 ASPECTS 评分证实存在良好侧支循环, 给予溶栓后患者的

预后出现明显的改善, 这证明溶栓前进行侧支循环评估有助于更加合理科学地选择溶栓患者<sup>[43]</sup>。

**推荐意见 7:** 侧支循环状态与溶栓疗效的预后密切相关。在超时间窗溶栓前进行侧支循环评估有助于急诊医师合理科学地选择溶栓患者, 改善患者预后和减少并发症的发生。

## 6 侧支循环在 AIS 血管再通治疗中的意义

EVT 是治疗大血管闭塞引起的 AIS 的一线治疗方法<sup>[44]</sup>, 良好的侧支循环对于 EVT 的疗效具有很好的评估作用。一项研究表明, 侧支循环良好, 再灌注率越高, 预后越好<sup>[45]</sup>。2021 年的一项单中心回顾性研究共纳入 626 例接受 EVT 的大血管闭塞 AIS 患者, 旨在评估良好的侧支血流能否改善 EVT 的疗效。结果显示侧支血流良好的患者能以更少的 EVT 操作次数达到更高的再灌注水平<sup>[46]</sup>。

缺血半暗带是 AIS 患者 EVT 的基础及获益关键, 保护缺血半暗带能让更多的患者符合血管开通纳入标准, 改善临床预后<sup>[7]</sup>, 而侧支循环状态是缺血半暗带的主要决定因素<sup>[19]</sup>。研究发现在接受 EVT 的 AIS 患者中, 更好的侧支状态与更好的功能结果及更大的治疗效益相关, 但却与治疗时间窗无关<sup>[47]</sup>。因此, 早期通过侧支循环对缺血半暗带进行评估, 不机械性地依赖时间窗, 做到科学合理的选择患者进行 EVT, 可以提高救治成功率并减少并发症。2021 年的一项研究发现, 无论临床 - 影像不匹配组还是灌注 - 梗死不匹配组, EVT 均能改善神经功能预后; 当时间窗在 6~24 h 内 AIS 患者出现临床 - 影像不匹配时, EVT 明显获益<sup>[48]</sup>。

**推荐意见 8:** 侧支循环对接受 EVT 的 AIS 患者预后具有显著的预测价值, 急诊医师对于拟接受 EVT 的患者应行侧支循环评估。

## 7 开放侧支循环药物与非药物治疗

### 7.1 开放侧支循环非药物治疗

开放侧支循环的非药物干预主要包括颅外 - 颅内动脉搭桥; 体外反搏 (external counterpulsation, ECP) 和 Neuroflo 技术; 低头位; 下半身正压 (lower body positive pressure, LBPP)。

(1) 颅外 - 颅内动脉搭桥手术: 仅对于脑血流储备能力下降明显的患者, 在谨慎评估效益和风险后方可采用; 对于 AIS 伴有颅内大动脉狭窄患者疗效不佳。有研究发现在近期有症状的动脉粥样硬化性颈内动脉闭塞脑缺血患者中, 颅外 - 颅内旁路手术加药物治疗与单纯药物治疗相比, 并不能降低 2 年后同侧缺血性卒中复发的风险<sup>[49]</sup>。

(2) ECP 和 NeuroFlo 技术: ECP 是一种改善重要器官

灌注的非侵入性方法, 它可以增加舒张期血流量和减少收缩期后负荷, 增加心脏、大脑和肾脏的血流量, 特定人群可能受益, 但目前尚缺乏大型随机对照临床试验证实。有研究发现在 AIS 患者中, ECP 可通过增加血压和脑血流速度来改善脑灌注和侧支血流供应, 且与神经功能良好预后相关<sup>[50]</sup>。ECP 为患者提供了一种安全增加脑血流的方法, 可能通过优化血流动力学, 获得可能更好的治疗效果<sup>[51]</sup>。使用 NeuroFlo 导管部分阻断主动脉可以增加脑灌注, 是一种新的侧支治疗策略, 有研究证实 AIS 患者症状出现后 8~24 h 内进行 NeuroFlo 导管治疗是安全可行的<sup>[52]</sup>。在某些特定的人群, 如年龄大于 70 岁, 发病 6 h 内, 中等程度神经功能损伤 (NIHSS 为 8~14 分) 者, 临床疗效更为显著<sup>[53]</sup>。

(3) 低头位: 尽管平躺低头位理论上可以增加脑部血流, 但是一项纳入 11 093 例 AIS 患者的研究表明, 这种方式目前来说是无效的。该项研究干预措施是平躺位和半卧位, 观察第 90 天的残疾程度; 结果显示, 急性卒中后的残疾程度在 24 h 平躺位和 24 h 抬头至少 30° 坐起位的患者之间差异无统计学意义<sup>[54]</sup>。

(4) LBPP: 此方法易于使用, 是非药物性的无创治疗。LBPP 可以使静脉血快速从下半身转移到上半身, 进而改善心脏前负荷和输出量, 增加脑部血流和侧支循环。尽管有回顾性研究发现, LBPP 显著改善了有症状和无症状的大脑中动脉以及基底动脉的血流速度, 但是 LBPP 是否对颅内循环长期有益, 尚需随机对照试验进一步确定<sup>[55]</sup>。

**推荐意见 9:** 不推荐对 AIS 伴有颅内大动脉狭窄患者进行颅外 - 颅内动脉搭桥手术; ECP、NeuroFlo 治疗和 LBPP 仅对某些特定 AIS 患者可能有效; 低头位虽然可以增加脑血流, 但不推荐应用于 AIS 患者。

### 7.2 开放侧支循环药物治疗

药物干预主要包括他汀类药物、丁苯酞、尤瑞克林、控制血压药物。

(1) 他汀类药物: 是 AIS 治疗的一线用药, 在 AIS 前后使用均可以降低病死率和改善远期结局, 特别是对非心源性 AIS 和心房颤动心源性卒中患者也是有效的。除了降脂、稳定斑块的作用, 其多效性也起了重要的作用, 包括开放侧支循环, 促进、诱导血管内皮一氧化氮合成和血管新生等<sup>[56-57]</sup>。一项 Meta 分析研究证实, 他汀类药物预处理与 AIS 患者侧支循环状态改善、最终梗死体积缩小和神经功能预后改善可能相关<sup>[58]</sup>。还有研究表明在大脑中动脉闭塞的 AIS 患者中, 卒中前他汀类药物的使用与良好的软脑膜侧支循环和临床预后相关, 但与较低的卒中严重程度 (NIHSS 评分 ≤ 14) 无关, 需进一步研究来证实这一说法<sup>[59]</sup>。此外, 他汀类药物对 AIS 患者 EVT 后侧支循环的开放也有

促进作用。前瞻性的研究显示,每天服用 20 mg 阿托伐他汀对脑梗膜浅动脉血管融通术诱导的术后侧支循环的形成是安全有效的<sup>[60]</sup>。此外,也有研究发现,AIS 患者接受 EVT 后会出现缺血-再灌注损伤和血管再闭塞,导致预后不良,而长期使用他汀类药物可能会阻止或者减少术后再灌注损伤和血管再闭塞,达到保护神经功能的目的<sup>[61]</sup>。

(2) 丁苯酞:丁苯酞是我国自主研发的化学 I 类新药,可促进侧支循环开放,改善血流灌注,挽救缺血半暗带<sup>[62]</sup>。多项多中心、随机、双盲临床试验验证其对 AIS 的治疗安全有效,可改善患者的神经功能<sup>[63-65]</sup>。此外,丁苯酞还可以增强静脉溶栓和 EVT 的疗效。有研究证实丁苯酞可减缓 AIS 患者静脉溶栓后的早期神经功能恶化,EVT 后早期联用丁苯酞也可显著改善患者 90 d 功能预后,降低症状性颅内出血和病死率<sup>[66-67]</sup>。

(3) 尤瑞克林:是从人尿中分离精制的高纯度激肽原酶,水解体内的激肽原,选择性扩张缺氧和缺血区域的微血管,促进血管内皮功能的作用<sup>[68-69]</sup>。有研究发现尤瑞克林可以通过开放侧支循环,降低 AIS 的病死率和残疾率,改善患者神经功能。

(4) 控制血压:绝大多数 AIS 患者发病时血压都明显升高,过高的血压会导致过度灌注和颅内压升高<sup>[70]</sup>,特别是溶栓患者血压应控制在  $<180/110$  mmHg ( $1$  mmHg=0.133 kPa);不溶栓患者降压应谨慎,当收缩压  $>220$  mmHg 或舒张压  $>120$  mmHg,可以控制性降压,1 h 内平均动脉压 (MAP) 下降 15%,但收缩压不低于 160 mmHg<sup>[71]</sup>。AIS 伴有低血压时,会导致脑灌注不足,影响侧支循环开放和缺血半暗带存在时间,因此在 AIS 患者接受血管内取栓治疗后,如血压低于 100/60 mmHg 时,适当升高血压 (MAP  $>80$  mmHg) 是可行的,也可能是安全的,有助于侧支循环开放和保护缺血半暗带,改善某些患者神经系统功能<sup>[72-73]</sup>。有研究发现升高血压可增加侧支脑血流量和氧合,并改善核心和半影区的脑氧代谢率<sup>[74]</sup>。2019 年一项研究显示,对于不适合静脉溶栓或血管成形术治疗或病情进展的非心源性卒中患者,药物诱导高血压治疗是安全的,能够改善早期神经功能和提高长期功能独立。但是这种干预方式对入组人群有一定的条件要求,需根据患者自身情况进行个体化应用<sup>[75]</sup>。相反低血压也会导致不良的结果。2015 年一项研究发现,大血管闭塞 AIS 患者接受 EVT 后,镇静期间的低血压会对侧支循环产生负面影响,随后的升压治疗可能会防止侧支循环恶化并减少梗死灶面积的增长<sup>[76]</sup>。

**推荐意见 10:**改善侧支循环的药物主要治疗主要包括他汀类药物、丁苯酞和控制血压。他汀类药物可以改善非心源

性 AIS 的脑血流灌注;丁苯酞可以促进侧支循环开放,改善血流灌注,挽救缺血半暗带,改善神经系统功能;控制血压可作为改善 AIS 患者侧支循环的一种无创性治疗。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**执笔者:** 顾伟

**专家组成员 (按姓名拼音字母为序):** 陈兵 (天津医科大学第二医院) 陈凤英 (内蒙古医科大学附属医院) 柴艳芬 (天津医科大学总医院) 蔡艺灵 (中国人民解放军战略支援部队特色医学中心) 崇巍 (中国医科大学附属第一医院) 丁宁 (首都医科大学附属北京同仁医院), 董士民 (河北医科大学第三医院) 范西真 (中国科学技术大学附属第一医院) 顾伟 (清华大学附属垂杨柳医院) 郭伟 (首都医科大学附属北京天坛医院) 何小军 (中华急诊医学杂志) 韩小彤 (湖南省人民医院) 康健 (大连医科大学附属第一医院) 李长罗 (长沙市中心医院) 刘波 (首都医科大学附属北京佑安医院) 刘赫 (首都医科大学附属北京朝阳医院) 刘俊艳 (河北医科大学第三医院) 吕菁君 (武汉大学人民医院) 马岳峰 (浙江大学医学院附属第二医院) 彭鹏 (新疆医科大学附属第一医院) 潘曙明 (上海交通大学医学院附属新华医院) 邱峰 (中国人民解放军总医院第八医学中心) 秦历杰 (河南省人民医院) 孙传政 (中南大学湘雅三医院) 孙璇 (武汉大学人民医院) 石进 (中国人民解放军空军特色医学中心) 邵菊芳 (中华急诊医学杂志) 童朝阳 (复旦大学附属中山医院) 温伟 (北京医院) 徐玢 (首都医科大学附属北京天坛医院) 田英平 (河北医科大学第二医院) 徐峰 (山东大学齐鲁医院) 徐科 (新疆巴州人民医院) 谢苗荣 (首都医科大学附属北京友谊医院) 邢吉红 (吉林大学第一医院) 赵斌 (北京积水潭医院) 张国强 (中日友好医院) 曾红科 (广东省人民医院) 朱继红 (北京大学人民医院) 张劲松 (江苏省人民医院) 张瑛琪 (河北医科大学附属第一医院) 郑奎宏 (中国人民解放军总医院第六医学中心) 赵性泉 (首都医科大学附属北京天坛医院) 张拥波 (首都医科大学附属北京友谊医院)

#### 参 考 文 献

- [1] Ginsberg MD. The cerebral collateral circulation: relevance to pathophysiology and treatment of stroke[J]. Neuropharmacology, 2018, 134(Pt B): 280-292. DOI:10.1016/j.neuropharm.2017.08.003.
- [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] Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet*, 2020, 396(10262): 1574-1584. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32163-2.
- [4] 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*, 2018, 378(1): 11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1706442.
- [5] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China Stroke Statistics 2019: A report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239. DOI: 10.1136/svn-2020-000457.
- [6] 何小军, 马岳峰, 张国强. 《中华急诊医学杂志》指南与共识制定规范与要求[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(6): 661-662. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.06.003.
- [7] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病学组. 急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(6): 312-329. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.06.002.
- [8] Hassler E, Kneihl M, Deutschmann H, et al. Relationship between stroke etiology and collateral status in anterior circulation large vessel occlusion[J]. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3362-3370. DOI:10.1007/s00415-020-10009-z.
- [9] Guglielmi V, LeCoffe NE, Zinkstok SM, et al. Collateral circulation and outcome in atherosclerotic versus cardioembolic cerebral large vessel occlusion[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3360-3368. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.026299.
- [10] 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.
- [11] Jansen IGH, Berkhemer OA, Yoo AJ, et al. Comparison of CTA- and DSA-based collateral flow assessment in patients with anterior circulation stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(11): 2037-2042. DOI:10.3174/ajnr.A4878.
- [12] Dundamadappa S, Iyer K, Agrawal A, et al. Multiphase CT angiography: a useful technique in acute stroke imaging-collaterals and beyond[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42(2): 221-227. DOI:10.3174/ajnr.A6889.
- [13] Verdolotti T, Pilato F, Cottonaro S, et al. ColorViz, a new and rapid tool for assessing collateral circulation during stroke[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(11): E882. DOI:10.3390/brainsci10110882.
- [14] 王国防, 李刚, 孔岩, 等. 基于 CT 血管造影的侧支循环评分方法比较研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(1): 19-24. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.01.003.
- [15] Tahir RA, Affan M, Marin H, et al. Quantification of pial collateral pressure in acute large vessel occlusion stroke: basic concept with patient outcomes[J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(8): 1313-1323. DOI:10.1007/s00234-021-02641-x.
- [16] Kim HJ, Lee SB, Choi JW, et al. Multiphase MR angiography collateral map: functional outcome after acute anterior circulation ischemic stroke[J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 192-201. DOI:10.1148/radiol.2020191712.
- [17] 温宏峰, 金迪, 李继来, 等. 3D ASL-DWI 与 FLAIR-DWI 双 MISMATCH 技术对不明发病时间急性脑梗死患者再灌注治疗评估[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(8): 695-698. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2018.08.004.
- [18] Derraz I, Pou M, Labreuche J, et al. Clot burden score and collateral status and their impact on functional outcome in acute ischemic stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42(1): 42-48. DOI:10.3174/ajnr.A6865.
- [19] Lin LT, Yang JH, Chen CS, et al. Association of collateral status and ischemic core growth in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2021, 96(2): e161-e170. DOI:10.1212/WNL.00000000000011258.
- [20] Lee SJ, Hwang YH, Hong JM, et al. Predictors and prognoses of Willisian collateral failure during mechanical thrombectomy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20874. DOI:10.1038/s41598-020-77946-7.
- [21] Qian JC, Fan L, Zhang WQ, et al. A meta-analysis of collateral status and outcomes of mechanical thrombectomy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 142(3): 191-199. DOI:10.1111/ane.13255.
- [22] Li CC, Hao XZ, Lin LY, et al. Prognostic value of a new integrated parameter-both collateral circulation and permeability surface-in-hemorrhagic transformation of middle cerebral artery occlusion acute ischemic stroke: retrospective cohort study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 703734. DOI:10.3389/fnagi.2021.703734.
- [23] Vagal A, Aviv R, Sucharew H, et al. Collateral clock is more important than time clock for tissue fate[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2102-2107. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021484.
- [24] Seo WK, Liebeskind DS, Yoo B, et al. Predictors and functional outcomes of fast, intermediate, and slow progression among patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(8): 2553-2557. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030010.
- [25] Cheripelli BK, Huang XY, McVerry F, et al. What is the relationship among penumbra volume, collaterals, and time since onset in the first 6 h after acute ischemic stroke? [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(3): 338-346. DOI:10.1177/1747493015620807.
- [26] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 611-622. DOI:10.1056/NEJMoa1804355.
- [27] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the

- American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418. DOI:10.1161/STR.0000000000000211.
- [28] Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, et al. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction[J]. *Neurology*, 2004, 62(12): 2187-2192. DOI:10.1212/01.wnl.0000130570.41127.ea.
- [29] Campbell BCV, 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.
- [30] 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*, 2018, 378(1): 11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1706442.
- [31] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329. DOI:10.1056/NEJMoa0804656.
- [32] IST- collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial[IST-3]): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2352-2363. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
- [33] Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1795-1803. DOI:10.1056/nejmoa1813046.
- [34] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(1): I-LXII. DOI: 10.1177/2396987321989865.
- [35] 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.
- [36] Yang PF, Zhang YW, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21): 1981-1993. DOI: 10.1056/NEJMoa2001123.
- [37] 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.
- [38] Ravindran AV, Killingsworth MC, Bhaskar S. Cerebral collaterals in acute ischaemia: implications for acute ischaemic stroke patients receiving reperfusion therapy[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(4): 1238-1261. DOI: 10.1111/ejn.14955.
- [39] Vagal A, Aviv R, Sucharew H, et al. Collateral clock is more important than time clock for tissue fate[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2102-2107. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021484.
- [40] 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, 彭斌, 等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [41] Rusanen H, Saarinen JT, Sillanpää N. The association of blood pressure and collateral circulation in hyperacute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(2): 130-137. DOI:10.1159/000371339.
- [42] 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.
- [43] Tan BYQ, Wan-Yee K, Paliwal P, et al. Good intracranial collaterals trump poor ASPECTS (Alberta stroke program early CT score) for intravenous thrombolysis in anterior circulation acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2292-2298. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013879.
- [44] 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.
- [45] Kim BM, Baek JH, Heo JH, et al. Collateral status affects the onset-to-reperfusion time window for good outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(9): 903-909. DOI:10.1136/jnnp-2017-317627.
- [46] García-Tornel Á, Ciolli L, Rubiera M, et al. Leptomeningeal collateral flow modifies endovascular treatment efficacy on large-vessel occlusion strokes[J]. *Stroke*, 2021, 52(1): 299-303. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.031338.
- [47] Jansen IG, Mulder MJ, Goldhoorn RB, et al. Impact of single phase CT angiography collateral status on functional outcome over time: results from the MR CLEAN Registry[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(9): 866-873. DOI:10.1136/neurintsurg-2018-014619.
- [48] Albers GW, Lansberg MG, Brown S, et al. Assessment of optimal patient selection for endovascular thrombectomy beyond 6 hours after symptom onset: a pooled analysis of the AURORA database[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(9): 1064-1071. DOI:10.1001/jamaneurol.2021.2319.
- [49] Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, 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.
- [50] Liu JY, Xiong L, Stinear CM, et al. External counterpulsation enhances neuroplasticity to promote stroke recovery[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(3): 361-363. DOI:10.1136/jnnp-2018-318185.
- [51] Li B, Wang WX, Mao BY, et al. Hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation on cerebral arteries: a multiscale study[J]. *Biomed Eng Online*, 2019, 18(1): 91. DOI:10.1186/s12938-019-0710-x.

- [52] Hammer MD, Schwamm L, Starkman S, et al. Safety and feasibility of NeuroFlo use in eight- to 24-hour ischemic stroke patients[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(8): 655-661. DOI:10.1111/j.1747-4949.2011.00719.x.
- [53] Schellinger PD, Köhrmann M, Liu SL, 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.
- [54] Anderson CS, ARIMA H, Lavados P, et al. Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2437-2447. DOI:10.1056/NEJMoa1615715.
- [55] Crassard I, Berthet K, Lavallée P, et al. Temporary application of lower body positive pressure improves intracranial velocities in symptomatic acute carotid occlusion or tight Stenosis: a pilot study[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(3): 308-314. DOI:10.1177/17474930211008003.
- [56] 中国卒中学会脑血流与代谢分会. 缺血性卒中脑侧支循环评估与干预中国指南(2017)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(6): 460-471. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.016.
- [57] Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y, et al. Cumulative effects of LDL cholesterol and CRP levels on recurrent stroke and TIA[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(5): 432-441. DOI:10.5551/jat.45989.
- [58] Malhotra K, Safouris A, Goyal N, et al. Association of statin pretreatment with collateral circulation and final infarct volume in acute ischemic stroke patients: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282: 75-79. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.006.
- [59] Zhu JY, Ma MM, Fang JH, et al. Prestroke statin use enhances collateralization in acute ischemic stroke patients[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, 38(4): 311-321. DOI:10.3233/RNN-201012.
- [60] Wang QN, Bao XY, Zou ZX, et al. The role of atorvastatin in collateral circulation formation induced by encephaloduroarteriosy angiogenesis: a prospective trial[J]. *Neurosurg Focus*, 2021, 51(3): E9. DOI:10.3171/2021.6.FOCUS21112.
- [61] Li XY, Gu FR, Ding JY, et al. The predictors and prognosis for unexpected reocclusion after mechanical thrombectomy: a meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(23): 1566. DOI:10.21037/atm-20-3465.
- [62] Zhao HR, Yun WW, Zhang QY, 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.
- [63] 朱以诚, 崔丽英, 高山, 等. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(2): 113-118. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02.010.
- [64] 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.
- [65] 李姝雅, 王伊龙, 郑华光, 等. 丁苯酞氯化钠注射液治疗急性缺血性卒中安全性及有效性研究: 多中心、前瞻性、开放标签Ⅳ期临床试验[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(5): 450-455. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2019.05.009.
- [66] 郑晶, 左靖. 阿替普酶联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化影响的研究[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2020, 14(5): 281-285. DOI:10.11817/j.issn.1673-9248.2020.05.006.
- [67] 刘帅, 资文杰, 邱忠明, 等. 急性基底动脉闭塞患者早期血管内治疗联用丁苯酞的多中心、前瞻性队列研究[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(2): 124-130. DOI:10.16016/j.1000-5404.202008058.
- [68] Chen ZB, Huang DQ, Niu FN, et al. Human urinary kallidinogenase suppresses cerebral inflammation in experimental stroke and downregulates nuclear factor-kappaB[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(7): 1356-1365. DOI:10.1038/jcbfm.2010.19.
- [69] 汪进丁, 万姗姗, 刘芳琼, 等. 人尿激肽原酶对急性脑梗死侧支循环及脑血流灌注影响的多模态CT研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(10): 597-602. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2017.10.005.
- [70] Tikhonoff V, Zhang HF, Richart T, et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(10): 938-948. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70184-X.
- [71] 中华急诊医学教育学院, 北京市心肺脑复苏重点实验室, 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊医学临床研究中心. 中国高血压急症诊治规范[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(9): 1154-1161. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.09.003.
- [72] Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, et al. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke[J]. *Neurology*, 2001, 56(9): 1210-1213. DOI:10.1212/wnl.56.9.1210.
- [73] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组, 急性缺血性脑卒中介入诊疗指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(5): 356-361. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.05.002.
- [74] 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.
- [75] Bang OY, Chung JW, Kim SK, et al. Therapeutic-induced hypertension in patients with noncardioembolic acute stroke[J]. *Neurology*, 2019, 93(21): e1955-e1963. DOI:10.1212/WNL.00000000000008520.
- [76] Raychev R, Liebeskind DS, Yoo AJ, et al. Physiologic predictors of collateral circulation and infarct growth during anesthesia - Detailed analyses of the GOLIATH trial[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(6): 1203-1212. DOI:10.1177/0271678X19865219.

(收稿日期: 2022-08-24)

(本文编辑: 何小军)