

高龄急性前循环大血管闭塞缺血性卒中患者血管内治疗预后的影响因素分析

张洪剑，沈红健，杨鹏飞，邢鹏飞，张磊，张永巍，刘建民

基金项目：上海市卫生系统优秀人才培养计划项目(编号:2017YQ034)；上海市浦江人才计划项目(编号:16PGD003)

作者单位：200433 上海，海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心

作者简介：张洪剑(1988-)，男，医学硕士，住院医师，研究方向：神经外科疾病的诊治。E-mail: chzhanghj@simmu.edu.cn

通讯作者：杨鹏飞(1982-)，男，博士后，副主任医师，副教授，硕士研究生导师，外国留学生导师，研究方向：脑动脉瘤、脑和脊髓血管畸形、脑动脉狭窄等微创治疗。E-mail: 15921196312@163.com



杨鹏飞，上海长海医院神经外科副主任医师、副教授、硕士研究生导师、外国留学生导师，国家公派美国威斯康星大学麦迪逊分校博士后留学人员，现任全军脑血管病研究所、第二军医大学长海医院神经外科主任助理，中国医师协会神经介入专业委员会青年委员兼缺血性脑血管病学组秘书、上海市卒中学会院前急救学组副组长、上海市医学会神经外科学分会神经介入学组秘书，入选国家脑防委脑卒中防治优秀中青年专家，上海市青年拔尖人才，浦江人才计划、优秀青年医学人才培养计划和高校青年教师人才培养资助计划及晨光人才计划人选。担任中国神经介入资讯编委，国家自然科学基金项目、《NEJM》杂志、《World Neurosurgery》杂志、《European Radiology》杂志、《Autoimmunity》杂志、《International Journal of Cardiovascular Imaging》杂志同行评议专家；主持或参与完成 20 多项重大科研任务，获教育部高等学校科学研究优秀成果奖(科技进步奖)一等奖 1 项，上海市科学技术进步一等奖 1 项，上海市医学科技一等奖 1 项，发表论文 110 余篇，出版专著 3 部，执笔撰写诊疗指导规范 3 部。获得专利发明 3 项。荣立三等功 1 次。

[摘要] 目的 分析影响高龄急性大血管闭塞缺血性卒中(AIS-LVO)患者血管内治疗预后的因素。**方法** 选择 2017-01~2018-12 在海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心接受血管内治疗的 AIS-LVO 高龄患者 66 例，以治疗后 3 个月改良 Rankin 量表(mRS)评分作为预后评价指标，mRS 评分≤2 分的患者为预后良好组(20 例)，3~6 分为预后不良组(46 例)。分析两组患者的危险因素、神经功能状况、影像学特征等指标，采用多因素 Logistic 回归分析影响高龄患者血管内治疗预后的影响因素。**结果** 血管内治疗后 3 个月预后良好率为 30.3% (20/66)，预后良好组和预后不良组患者的基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和核心梗死体积比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析表明，核心梗死体积 $> 20 \text{ ml}$ ($OR = 3.458, 95\% CI: 1.033 \sim 11.572, P = 0.044$) 为 AIS-LVO 高龄患者血管内治疗预后不良的危险因素。**结论** 核心梗死是影响 AIS-LVO 高龄患者血管内治疗预后的独立危险因素，核心梗死体积越大，预后越差。

[关键词] 急性缺血性脑卒中；大血管闭塞；预后；血管内治疗；核心梗死

[中图分类号] R 743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0592-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.03

Analysis of factors influencing the prognosis of endovascular therapy in elderly patients with acute ischemic stroke caused by anterior large vessel occlusion ZHANG Hong-jian, SHEN Hong-jian, YANG Peng-fei, et al. Cerebrovascular Diseases Center, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To analysis the prognostic influencing factors of acute ischemic stroke patients with large vessel occlusions(AIS-LVO) who are 80 years old and treated with endovascular therapy. **Methods** From Jan-

uary 2017 to December 2018, 66 elderly patients with AIS-LVO underwent endovascular therapy in Cerebrovascular Diseases Center of Shanghai Hospital of Navy Medical University (Second Military Medical University) were included in this study. The modified Rankin Scale (mRS) Score was used as a prognostic indicator 3 months after therapy. The patients with mRS score ≤ 2 points were chosen as the good prognosis group ($n = 20$) and the patients with mRS score being 3 ~ 6 points were chosen as the poor prognosis group ($n = 46$). The risk factors, neurological function and imaging data of the patients were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the prognosis of the elderly patients undergoing endovascular therapy. **Results** The good prognosis rate was 30.3% (20/66) at 3 months after treatment. There were significant differences in the baseline, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and core infarction volume of the patients between the good and the poor prognosis groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that core infarction > 20 ml ($OR = 3.458$, 95% CI: 1.033 ~ 11.572, $P = 0.044$) was a risk factor for poor prognosis of endovascular therapy in the elderly patients with AIS-LVO. **Conclusion** Core infarction is an independent risk factor affecting the prognosis of endovascular therapy in the elderly patients with AIS-LVO. The larger the volume of core infarction, the worse the prognosis.

[Key words] Acute ischemic stroke; Large vessel occlusion; Prognosis; Endovascular therapy; Core infarction

脑卒中具有高患病率、高致残率和高病死率等特点,其中70%为急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)^[1]。虽然静脉溶栓是治疗AIS的有效方法,但对于急性大血管闭塞性缺血性卒中(AIS with large vessel occlusion,AIS-LVO),静脉溶栓的血管再通率较低,疗效欠佳^[2]。近几年,循证医学逐渐证实早期血管内治疗(endovascular therapy,EVT)是AIS-LVO更为有效的治疗手段^[3,4]。相较于静脉溶栓,EVT能够显著改善50岁以上各年龄段患者的临床预后,尤其是对于>80岁的高龄患者,获益最明显。但值得注意的是,随着患者年龄的增加,总体良好预后率呈下降趋势,>80岁的高龄患者总体临床结局并不理想,良好预后率为25.4%~44.1%^[4~6]。因此,筛选合适的高龄AIS-LVO患者行积极干预显得尤为关键。本研究探讨了高龄AIS-LVO患者EVT预后的影响因素,为临床医师筛选合适的高龄AIS-LVO患者接受EVT提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2017-01~2018-12在海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心接受EVT的AIS-LVO患者66例,其中男28例,女38例,年龄80~90(83.35 ± 2.50)岁。纳入标准:(1)年龄>80岁;(2)发病至股动脉穿刺时间≤8 h;(3)术前完成头颅计算机断层扫描(computed tomography,CT)排除出血,计算机断层扫描血管成像(computed tomography angiography,CTA)及计算机断层扫描灌注成像(computed tomography perfusion imaging,CTP)证实急性前循环大血管闭塞,且与临床表现相符;(4)有术前CTP原始数据传输至RAPID(iSchemaView,

Menlo Park, CA)软件进行自动化量化分析的资料;(5)发病前改良Rankin量表(Modified Rankin Scale,mRS)评分≤2分。排除标准:(1)因各种原因未于本院急诊行多模式CT检查者;(2)发病前mRS评分>2分者;(3)临床资料不完整者;(4)术后3个月失访者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有患者人口学信息和基本资料,包括年龄、性别、烟酒史、高血压病史、糖尿病史及高脂血症、心房颤动等情况。治疗前进行神经功能状况评估,包括基线美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、基线格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分。记录患者发病至股动脉穿刺时间、发病-血管再通时间。

1.2.2 影像学评估 根据治疗前头颅CT平扫检查结果,进行Alberta脑卒中早期计算机断层扫描评分(Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score, ASPECTS)以及判断责任动脉高密度征。CTA图像后处理采用256层CT仪(Brilliance iCT Elite FHD, Philips Healthcare)配套的软件进行重建,分析闭塞血管部位包括颈内动脉(internal carotid artery, ICA)、大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)及大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)M1、M2段;RAPID软件得出脑血流量(cerebral blood flow, CBF)<30%及到达残余函数的延迟时间达峰时间(time to maximum, Tmax)>6 s的脑组织体积(ml),其中CBF<30%的脑组织区判定为核心梗死区,Tmax>6 s为缺血区,而Tmax>6 s与CBF<30%之间体积的比

值为不匹配区比值^[7]。

1.2.3 治疗方法 如在静脉溶栓时间窗内(发病0~4.5 h)的患者均给予阿替普酶(德国勃林格殷格翰,产品批号:国药准字S201100522)标准剂量(0.9 mg/kg)静脉溶栓治疗,静脉溶栓结束前,立刻桥接EVT。EVT根据术中情况选择使用抽吸取栓、支架取栓或支架植入等方式。

1.2.4 观察指标 计算血管成功再通率和症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage,sICH)发生率。血管再通程度按改良脑梗死溶栓(modified thrombolysis in cerebral ischemia,mTICI)再通等级评价^[8],mTICI 2b/3 级定义为成功再通。术后出血转化分型按欧洲协作急性卒中研究(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS) II 分型标准执行^[9]。其中,术后36~48 h 内影像学提示出血转化,且 NIHSS 评分较基线 NIHSS 评分增加≥4 分,定义为 sICH。

1.2.5 随访 主要有效性结局评价指标为治疗后3个月 mRS 评分,mRS 评分≤2 分定义为预后良好,mRS 评分为3~6 分为预后不良^[10]。

1.3 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不满足正态分布或方差不齐,以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 预后良好组 20 例,预后良好率为 30.3%;预后不良组 46 例。死亡 17 例,病死率为 25.8%。预后良好组的基线 NIHSS 评分为 (16.30 ± 5.77) 分,低于预后不良组的 (19.63 ± 5.10) 分,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在年龄、性别、桥接治疗、高血压病史、糖尿病史、高脂血症、房颤、发病-再通时间、发病-穿刺时间、2b/3 级再通、sICH 等方面的比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因 素	预后良好组 (n=20)	预后不良组 (n=46)	t/Z/ χ^2	P
性别(男/女)	9/11	19/27	0.078	0.780
年龄(岁)	83.45 ± 2.63	83.30 ± 2.47	0.216	0.829
基线 NIHSS 评分(分)			5.453	0.065
<10	3	2		
10~19	11	17		
≥20	6	27		

续表 1

因 素	预后良好组 (n=20)	预后不良组 (n=46)	t/Z/ χ^2	P
桥接治疗	5(25.00)	10(21.74)	0.084	0.771
高血压病史	11(55.00)	32(69.57)	1.302	0.254
糖尿病史	6(30.00)	13(28.26)	0.021	0.886
高脂血症	4(20.00)	9(19.57)	0.002	0.967
房颤	14(70.00)	31(67.39)	0.044	0.834
吸烟史	5(25.00)	15(32.61)	0.382	0.536
饮酒史	4(20.00)	11(23.91)	0.281	0.596
发病-穿刺时间(min) $M(Q_L, Q_U)$	269(179,376)	273(210,384)	0.587	0.557
发病-再通时间(min) $M(Q_L, Q_U)$	331(257,409)	348(266,430)	0.844	0.398
2b/3 级再通	19(95.00)	43(93.48)	0.057	0.812
sICH 发生	7(35.00)	21(45.65)	0.648	0.421

2.2 两组患者影像学资料比较 预后良好组的核心梗死体积≤20 ml 者 15 例(75.00%),预后不良组为 19 例(41.30%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在 ASPECTS、高密度征、闭塞血管部位、不匹配区比值方面比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。见表 2。

表 2 两组患者影像学资料比较[n(%)]

因 素	预后良好组 (n=20)	预后不良组 (n=46)	Z/ χ^2	P
ASPECTS 评分(分)			0.939	0.332
≥6 分	18(90.00)	35(76.09)		
<6 分	2(10.00)	11(23.91)		
高密度征	8(40.00)	19(41.30)	0.010	0.921
闭塞血管			1.727	0.786
MCA M1	12(60.00)	20(43.48)		
MCA M2	1(5.00)	3(6.52)		
ACA	1(5.00)	2(4.35)		
ICA	4(20.00)	15(32.61)		
ICA 串联病变	2(10.00)	6(13.04)		
核心梗死体积(ml)			6.337	0.012
≤20 ml	15(75.00)	19(41.30)		
>20 ml	5(25.00)	27(58.70)		
不匹配区比值(>1.8)	1(5.00)	6(13.04)	0.292	0.589

2.3 EVT 3 个月预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果 将表 1、表 2 中单因素分析显示统计学差异 $P < 0.1$ 的变量进行多因素 Logistic 回归分析。其中,基线 NIHSS 评分、核心梗死体积符合纳

入标准。多因素 Logistic 回归分析显示,核心梗死体积 $>20 \text{ ml}$ ($OR = 3.458, 95\% CI: 1.033 \sim 11.572, P = 0.044$) 为 EVT 治疗急性前循环大血管闭塞性缺血性卒中预后不良的危险因素。见表 3。

表 3 EVT 3 个月预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

变 量	B	SE	Wald	OR(95% CI)	P
基线 NIHSS 评分	0.809	0.465	3.024	2.245 (0.902, 5.587)	0.082
核心梗死体积($>20 \text{ ml}$)	1.241	0.616	4.052	3.458 (1.033, 11.572)	0.044

3 讨论

3.1 EVT 现已成为 AIS-LVO 首选治疗方式。研究^[4]显示,高龄 AIS-LVO 患者虽能从 EVT 中获益,但总体临床预后差于低龄患者。Son 等^[6]研究发现在血管再通率无差异的前提下, >80 岁年龄组良好预后率为 44.1%, 低于 ≤ 80 岁年龄组的 62.4%。因此,闭塞血管的有效再通并非都能获得良好预后,选择合适的患者是治疗预后优劣的关键。对于高龄 AIS-LVO 患者来说,其存在基础合并症多,心源性脑栓塞常见,血管扭曲或狭窄病变多导致再通困难等情况。上述情况均可能为治疗预后不良的因素。本研究纳入病例中,高血压病、糖尿病、房颤等基础疾病患病率较高,但在两组间的比较未体现出统计学差异。因此,常见合并症不能成为不实施 EVT 的理由。此外,一般认为,血管成功再通是 EVT 取得疗效的前提,既往 RCT 研究中 EVT 治疗的血管再通情况虽远优于静脉溶栓,但 2b/3 级再通比例并不理想,高龄患者尤其存在这方面问题。但随着 EVT 技术的日益成熟,血管再通有效率和成功率显著提高,本研究中两组患者血管再通率均在 90% 以上,当前在 EVT 前对血管能否再通考虑相对较少。

3.2 脑卒中严重程度是影响脑卒中预后的重要因素。研究^[4]表明,NIHSS 评分与患者预后呈线性相关,随着基线 NIHSS 评分的增加,3 个月良好预后的患者比例明显减少。MR-CLEAR 和基于 4 项 RCT 研究的分析^[11,12]显示,NIHSS >20 分是 EVT 预后不良的独立危险因素。本研究中,虽然预后不良组的基线 NIHSS 评分明显高于预后良好组,但回归分析基线 NIHSS 评分对高龄患者 EVT 预后并不具备预测能力。分析可能原因为高龄患者以心源性脑栓塞多见,大血管发生急性闭塞,侧支循环代偿能力差,多数患者在短时间内即可出现严重神经功能障碍^[13]。而从本研究来看,两组患者 NIHSS 评分均较高,低 NIHSS 评分病例数很少,症状严重度差异性小。另

外,相近的 NIHSS 评分分数并不代表相似的组织灌注状态。本中心于 2016-05 开始在 EVT 前常规进行多模式 CT 影像学检查,除通过 CTA 了解可能闭塞责任血管外,还通过 CTP 显示脑组织灌注情况,从而指导 EVT 病例筛选。对于高龄患者,由于总体预后较差,实践中病例选择需更加谨慎,选择的偏倚也会影响 NIHSS 评分。

3.3 DWAN^[14] 和 DEFUSE-3^[15] 的研究显示,除将取栓时间窗延长至 16~24 h 外,利用神经影像学技术评估组织窗的概念被强化,可以利用 RAPID 软件对患者的不可逆梗死区和低灌注区的体积进行定量评估以指导取栓。目前指南对于时间窗内脑组织影像评估仅要求进行 ASPECTS 评分,ASPECTS ≥ 6 分者 AIS-LVO 能够从 EVT 中获益,<6 分者获益仍不明确^[3,16]。本研究中预后良好组 ASPECTS 评分要高于预后不良组,与国外 RCT 研究结果^[4]一致。但 ASPECTS 评分对高龄 AIS-LVO 患者预后不具备预测价值。本研究借鉴 DWAN 研究中 >80 岁患者的影像组织窗筛选标准^[14],以核心梗死体积 20 ml 为界,发现高龄患者核心梗死体积 $>20 \text{ ml}$ 是预后不良的独立危险因素。与 ASPECTS 评分相比,核心梗死体积在预测 EVT 临床结局方面具有优势。但目前对于 EVT 患者的术前筛选,CTP 是否优于头颅 CT 平扫仍有争议。Raza 等^[17]回顾性研究发现,与 CTP 核心梗死体积相比,ASPECTS 评分对患者预后的预测价值并未体现出优势,同时发现,基于 CTP 检查筛选的患者预后更好。我们研究认为高龄患者侧支代偿差,时间窗内核心梗死体积普遍较大,有条件的单位在 EVT 前进行脑灌注检查可以改善患者的临床结局。但是,核心梗死体积获益与风险最优值需要在未来研究中进一步探讨。

3.4 EVT 效果表现出明显的时间依赖性,即越早开始治疗其疗效越好。值得注意的是,本研究组间发病-穿刺时间、发病-再通时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。这可能与研究纳入病例数量较少有关。基于磁共振评价的研究^[18]发现,脑组织坏死体积存在个体差异性,但高龄患者的进展速度要明显快于低龄患者。因此,对高龄患者 EVT 应该具有更加严格的时间窗要求。这提示在临床中对高龄患者更需要加强 EVT 的流程操作,缩短救治时间。本研究不足之处在于样本量较少,弱化了部分因素对预后的预测价值,但同时充分考虑了脑组织灌注状态对结局的影响。运用目前普遍认可的 RAPID 软件计算核心梗死体积,可以为临床医师筛选合适

的高龄急性前循环大血管闭塞缺血性卒中患者进行EVT治疗提供有力依据。

参考文献

- 1 Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480687 Adults [J]. *Circulation*, 2017, 135 (8) : 759 - 771.
- 2 Alexandrov AV. Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke [J]. *J Intern Med*, 2010, 267 (2) : 209 - 219.
- 3 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会, 中华医学会神经外科学分会神经介入学组, 中华医学会放射学分会介入学组, 等. 急性大血管闭塞性缺血性卒中血管内治疗中国专家共识(2017) [J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33 (9) : 869 - 877.
- 4 Goyal M, Menon BK, Zwam WH, 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.
- 5 Kastrup A, Brunner F, Hildebrandt H, et al. Endovascular therapy versus thrombolysis in patients with large vessel occlusions within the anterior circulation aged ≥ 80 years [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10 (11) : 1053 - 1056.
- 6 Son S, Kang DH, Hwang YH, et al. Efficacy, safety, and clinical outcome of modern mechanical thrombectomy in elderly patients with acute ischemic stroke [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159 (9) : 1663 - 1669.
- 7 田冰, 王铁功, 杨鹏飞, 等. 大动脉粥样硬化与心源性栓塞急性缺血性脑卒中特征差异对比研究 [J]. 第二军医大学学报, 2018, 39 (9) : 1047 - 1051.
- 8 Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What is meant by "TICI"? [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34 (9) : 1792 - 1797.
- 9 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9136) : 1245 - 1251.
- 10 Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis [J]. *Stroke*, 2007, 38 (3) : 1091 - 1096.
- 11 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (1) : 11 - 20.
- 12 Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials [J]. *Stroke*, 2016, 47 (3) : 798 - 806.
- 13 廖翠芳, 钟维章. 侧支循环与缺血性脑卒中关系研究新进展 [J]. 中国临床新医学, 2015, 8 (7) : 680 - 683.
- 14 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.
- 15 Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (8) : 708 - 718.
- 16 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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*, 2018, 49 (3) : e46 - e110.
- 17 Raza SA, Barreira CM, Rodrigues GM, et al. Prognostic importance of CT ASPECTS and CT perfusion measures of infarction in anterior emergent large vessel occlusions [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11 (7) : 670 - 674.
- 18 Ay H, Koroshetz WJ, Vangel M, et al. Conversion of ischemic brain tissue into infarction increases with age [J]. *Stroke*, 2005, 36 (12) : 2632 - 2636.

[收稿日期 2019-04-15] [本文编辑 吕文娟 余军]