

缺血性卒中血管内治疗后无效再通标志物的研究进展

吕猛 徐率立 戴缤

摘要: 急性缺血性卒中具有高致死率和致残率,严重危害人类的健康。目前,血管内治疗已经成为急性缺血性卒中主要的治疗方式之一。然而,仍有部分患者血管内治疗后血管成功再通(改良脑梗死溶栓分级 2b 级或 3 级),但术后 90 d 神经功能预后不良(改良 Rankin 量表评分 > 2 分),这种现象被称为无效再通。该综述拟对无效再通的机制及其基线特征、血液、影像学等标志物进行总结,以期帮助临床医师早发现、早识别可能发生无效再通患者,为预防和治疗无效再通提供思路。

关键词: 急性缺血性卒中;血管内治疗;无效再通;标志物;综述

doi:10.3969/j.issn.1672-5921.2024.12.008

Research progress on biomarkers of futile recanalization after endovascular thrombectomy in ischemic stroke Lyu Meng*, Xu Shuaili, Dai Bin. *Neurosurgery Department, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: Dai Bin, Email: daibinlhy@163.com

Abstract: Acute ischemic stroke has a high mortality and disability rate, posing a serious threat to human health. Endovascular treatment is now a first-line approach for acute ischemic stroke. However, some patients achieving successful revascularization (modified thrombolysis in cerebral infarction grade 2b or 3) still have poor neurological outcomes (modified Rankin scale score > 2) 90 days after the procedure, a phenomenon known as futile recanalization. This review aims to summarize the mechanisms and baseline characteristics, blood markers, and imaging markers of futile recanalization, helping clinicians identify and detect at-risk patients early. This will provide insights for the prevention and management of futile recanalization.

Key words: Acute ischemic stroke; Endovascular thrombectomy; Futile recanalization; Biomarker; Review

急性缺血性卒中具有高致死率和致残率的特点,对人类生命健康造成巨大威胁^[1]。如何降低急性缺血性卒中的致死率和致残率,改善卒中患者的预后已经成为目前临床研究的热点。对于符合适应证的急性缺血性卒中患者尽早行血管内治疗,已被国内外指南推荐(I 级 A 类证据)^[2-3]。一项荟萃分析结果显示,发病后 24 h 内行血管内治疗血管成功再通的患者占比 81.0% (213/263),但有 54.1%

(144/266)的患者术后 90 d 神经功能预后不良[改良 Rankin 量表(mRS)评分 > 2 分]^[4],这种现象被称为无效再通^[5]。2010 年 Hussein 等^[6]首次提出无效再通这一概念,将其定义为血管内治疗后成功再通[心肌梗死溶栓治疗试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)3 级],但患者术后 90 d mRS 评分 > 2 分,未达到神经功能独立。随着改良脑梗死溶栓(modified thrombolysis in cerebral infarction, mTICI)分级的广泛应用,血管成功再通被定义为血管内治疗术后 mTICI 分级 2b ~ 3 级^[7]。目前,对无效再通的命名仍存在争论,部分研究者将其命名为无效再灌注,但无论何种命名均是描述血管成功开通(mTICI 分级 2b 级或 3 级)术后 90 d 未

基金项目:北京市高层次公共卫生技术人才队伍建设项目(学科带头人-03-25)

作者单位:100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院神经外科(吕猛、戴缤);北京脑重大疾病研究院(徐率立)

通信作者:戴缤,Email:daibinlhy@163.com

能实现神经功能独立这一现象^[8]。如何早期发现、识别无效再通患者已经成为目前研究的难点。笔者对无效再通的机制及其基线特征、血液、影像学等标志物进行总结,以期帮助临床医师早发现、早识别无效再通患者,为预防和治疗无效再通提供思路。

1 无效再通的机制

无效再通的发病机制复杂,受多种因素的影响。再灌注损伤是导致无效再通的机制之一^[5]。急性缺血性卒中血管内治疗后恢复血流灌注时,一方面神经元线粒体过度补偿产生有害的活性氧等自由基,导致神经元损伤^[9];另一方面血管内治疗为有创操作,可能会造成内皮细胞的损伤,引起炎症细胞聚集,阻碍血流,或促进血栓形成,导致继发性血管闭塞,造成无效再通^[10-11]。同时,卒中后神经血管单元遭到破坏,导致血-脑屏障的破坏和内皮细胞损伤,造成炎症加重和脑水肿等,影响血管内治疗的效果^[12]。Sperring 等^[13]认为造成无效再通的原因为大血管成功再通后,微循环仍存在灌注不足,即无复流现象;其中造成无复流现象的主要机制包括原始血栓的栓塞碎片导致微血管堵塞及神经胶质细胞转变为反应型、血管内皮细胞抑制血管活性物质释放、周细胞不可逆收缩导致其死亡、神经元损伤去极化等细胞改变引起的血管重塑和微血管中的白细胞滞留。针对无效再通的机制研究,目前仍然是临床研究的热点问题。

2 无效再通的标志物

2.1 基线临床特征与无效再通

卒中患者的基线临床特征如年龄、性别、入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分等在患者入院时临床医师即可获得,通过对患者的基线临床特征进行分析,寻找可预测无效再通的基线特征,有利于在入院时筛选出易发生无效再通的患者,制定个性化治疗措施,合理联合应用神经保护剂^[14],减少无效再通的发生。一项多中心回顾性研究纳入 403 例行血管内治疗成功再通的缺血性卒中患者,其中 200 例患者发生无效再通,多因素 Logistic 回归分析结果显示,高龄(>74 岁; $OR = 2.41$, $95\% CI: 1.31 \sim 4.44$)、高基线 NIHSS 评分(>21 分; $OR = 2.52$, $95\% CI: 1.21 \sim 5.28$)是血管内治疗后无效再通的预测因素^[15]。另一项纳入 2 138 例行血管内治疗的缺血性卒中患者的荟萃分析显示,女性($OR = 1.40$, $95\% CI: 1.16 \sim 1.68$)、高血压病史($OR = 1.73$, $95\% CI: 1.43 \sim 2.09$)、糖尿病史($OR = 1.78$,

$95\% CI: 1.41 \sim 2.24$)、心房颤动史($OR = 1.24$, $95\% CI: 1.01 \sim 1.51$)、颈内动脉闭塞($OR = 1.84$, $95\% CI: 1.17 \sim 2.95$)是术后即刻血管成功再通患者发生无效再通的预测因素^[16]。

良好侧支循环的建立可以维持缺血性卒中后受影响血管区域的脑组织存活并有利于缺血半暗带存在,防止进一步发生缺血性脑损伤^[17]。一项回顾性研究纳入 140 例血管内治疗后成功再通的缺血性卒中患者,使用基于 DSA 的美国介入与治疗神经放射学会/介入放射学会(American Society of Intervention and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology, ASITN/SIR)分级评估血管内治疗前卒中患者的脑侧支循环状态,ASITN/SIR 分级包括 5 个等级(0~4 级),级别越高,表示侧支循环越好;多因素 Logistic 回归分析结果显示,血管内治疗前良好侧支循环(ASITN/SIR 分级 >3 级)与无效再通的发生呈负相关($OR = 0.34$, $95\% CI: 0.20 \sim 0.58$),ASITN/SIR 分级预测无效再通的曲线下面积为 0.73 ($95\% CI: 0.64 \sim 0.81$),提示对脑侧支循环建立情况的评估有利于对无效再通的预测^[18]。但 DSA 下的脑侧支循环评估仍存在有创、不便利等缺点,一些无创评估侧支循环的方法如增强磁共振血管成像^[19],为未来评价脑侧支循环建立情况提供了新的方法,也为预测无效再通提供了新的工具。

目前针对无效再通尚无特别的预防方法,筛选出易发生无效再通患者的基线特征,有利于临床医师早期关注这些易发生无效再通的患者,针对患者特点制定合理的围手术期管理方案,以尽可能减少无效再通发生。

2.2 无效再通的血液标志物

2.2.1 炎症因子与炎症细胞:炎症细胞(白细胞等)聚集可阻碍血流,同时炎症因子造成的内皮细胞肿胀,可阻碍血管内治疗后的血流恢复,造成卒中患者血管内治疗后的无效再通^[5]。临床上缺血性卒中患者的血液样本具有易收集、操作可行性高的特点,筛选围手术期可预测无效再通的外周血中的炎症因子或炎症细胞的水平具有重要价值。一项回顾性研究纳入 164 例血管内治疗后成功再通的缺血性卒中患者,结果显示,机械取栓 24 h 后的白细胞介素 6(IL-6)水平与无效再通呈正相关($OR = 6.15$, $95\% CI: 1.71 \sim 22.10$),可以作为预测无效再通的标志物^[20]。另一项单中心回顾性研究检测了 238 例缺血性卒中患者入院时及血管内治疗术后第 1、3、

7 天的白蛋白、球蛋白、C 反应蛋白水平并计算全身性炎症蛋白指数 (systemic inflammatory protein index, SIPI), 计算公式为 C 反应蛋白 \times 球蛋白/白蛋白, 结果显示, 取栓后 3 d 的 SIPI 预测无效再通的受试者工作特征曲线下面积为 0.719 (95% CI: 0.630 ~ 0.808)^[21]。此外, 有研究表明, 血管成功再通后的缺血性卒中患者术后 24 h 的高纤维蛋白原与白蛋白的比值 >0.4 也与无效再通的发生相关 ($OR = 2.40$, 95% CI: 1.18 ~ 4.87)^[22]。除炎症因子外, 炎症细胞也在预测行血管内治疗的缺血性卒中患者的无效再通中发挥作用, 一项研究检测了血管内治疗后成功再通的 170 例缺血性卒中患者入院时、术后 24 h 及术后 3 ~ 7 d 的中性粒细胞与淋巴细胞比率 (neutrophil to lymphocyte ratios, NLR), 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 术后 24 h ($OR = 1.070$, 95% CI: 1.012 ~ 1.131) 和术后 3 ~ 7 d ($OR = 1.129$, 95% CI: 1.032 ~ 1.236) 的 NLR 均可独立预测无效再通^[23]。

2.2.2 其他卒中后脑损伤相关蛋白:除了炎症细胞和炎症因子外, 一些与血-脑屏障破坏、神经细胞损伤、炎症调节等脑损伤相关的蛋白也可能在预测缺血性卒中患者血管内治疗术后无效再通中发挥作用。2020 年的一项研究运用蛋白组学分析和 Logistic 回归等研究方法对 61 例血管内治疗成功再通的缺血性卒中患者进行分析, 结果显示, 血管内治疗术后 18 ~ 24 h 基质金属蛋白酶 9 ($OR = 2.285$, 95% CI: 1.301 ~ 4.014)、肌腱蛋白 C ($OR = 2.744$, 95% CI: 1.180 ~ 6.384)、硫氧还蛋白 ($OR = 2.972$, 95% CI: 1.292 ~ 6.839) 水平升高, 整合素样金属蛋白酶与凝血酶 13 型抗体 ($OR = 0.042$, 95% CI: 0.002 ~ 0.794) 和凝溶胶蛋白 ($OR = 0.068$, 95% CI: 0.005 ~ 0.932) 水平降低是无效再通的独立预测因子^[24]。研究表明, 基质金属蛋白酶 9^[25]、硫氧还蛋白^[26]、肌腱蛋白 C^[27] 水平升高与血-脑屏障的破坏相关, 可使血液中有有害物质进入脑组织, 影响神经元的正常功能, 导致无效再通的发生。而整合素样金属蛋白酶与凝血酶 13 型抗体^[28]和凝溶胶蛋白^[29] 水平的升高可以避免血栓再次形成, 维持正常血流灌注, 对神经元起到保护作用, 减少无效再通的发生。使用基质金属蛋白酶 9 和硫氧还蛋白与临床基线数据 (年龄、入院 NIHSS 评分) 共同构建新的模型预测无效再通的曲线下面积为 0.908, 具有较高的预测价值^[24]。

随着对再灌注损伤、无复流现象等引起无效再

通的机制深入的研究, 多种参与神经血管损伤、血-脑屏障破坏、炎症调节的蛋白分子被发现在预测无效再通方面具有潜在价值。半胱氨酸蛋白酶抑制物 C 是一种炎症调节因子, 可以介导炎症反应, 加重再灌注损伤, 引起无效再通^[30]。入院时高水平的半胱氨酸蛋白酶抑制物 C 与血管内治疗后再通患者 90 d 不良预后相关, 多变量校正 Logistic 模型显示, 半胱氨酸蛋白酶抑制物 C 是无效再通的独立预测因子 ($OR = 4.111$, 95% CI: 1.427 ~ 11.840), 半胱氨酸蛋白酶抑制物 C 预测无效再通的受试者工作特征曲线下面积为 0.674, 截断值为 0.94 mg/L^[31]。血浆中的血管内皮生长因子通过血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 2 通路参与血-脑屏障的破坏和脑水肿, 引发无效再通^[32]。多因素 Logistic 回归分析显示, 缺血性卒中患者血管内治疗后第 3 天血浆高血管内皮生长因子水平是其无效再通的独立预测因子 ($OR = 1.111$, 95% CI: 1.015 ~ 1.215), 曲线下面积为 0.718^[33]。神经胶质纤维酸性蛋白是星形胶质细胞中间丝蛋白, 神经丝轻链是神经细胞骨架组成部分, Tau 蛋白是主要存在于神经元中的微管相关蛋白, 上述 3 种蛋白均与神经系统损伤相关^[34]。Varela 等^[35] 分析了 78 例血管内治疗后达到完全再通 (mTICI 分级 3 级) 的缺血性卒中患者入院时血浆中的神经胶质纤维酸性蛋白、神经丝轻链、总 Tau 蛋白水平, 结果显示, 3 种蛋白均可以预测缺血性卒中患者血管内治疗后的无效再通 (曲线下面积分别为 0.66、0.68、0.73)。该研究还提出, 与上述 3 种蛋白相比, 入院时患者脑源性 Tau 蛋白 (主要来源于中枢神经系统的 Tau 蛋白) 具有更加精准的预测功能 (曲线下面积为 0.76); 根据入院时的脑源性 Tau 蛋白水平、年龄和术后 24 h 的 Alberta 卒中项目早期 CT 评分构建的预测模型预测血管内治疗缺血性卒中患者无效再通的受试者工作特征曲线下面积为 0.89, 该模型在验证队列中也获得较好的预测能力, 曲线下面积为 0.82。入院时的脑源性 Tau 蛋白水平以及联合年龄和术后 24 h 的 Alberta 卒中项目早期 CT 评分构建的预测模型为预测缺血性卒中患者血管再通后的无效再通提供了新的思路。

2.3 无效再通的影像学标志物

如何通过影像学技术在术前较为准确的识别可能发生无效再通的患者是目前研究的难点。Nawabi 等^[36] 纳入 72 例缺血性卒中行血管内治疗后血管成功再通的患者, 检测入院时非增强 CT 下的

梗死核心密度和对侧镜像区域正常脑组织密度,并计算病灶净吸水量(net water uptake, NWU): $1 - \text{梗死核心密度} / \text{正常脑组织密度}$,结果显示,NWU 可以作为影像学标志物预测无效再通(曲线下面积为 0.85),且 $\text{NWU} > 10\%$ 是术前识别无效再通患者的最佳截断值。此外,Uniken Venema 等^[37]通过对荷兰急性缺血性卒中血管内治疗的多中心随机对照试验(multicenter randomized controlled trial of endovascular treatment for acute ischaemic stroke in the Netherlands, MR CLEAN)的数据进行分析,使用非增强 CT 结合简化版 Fazekas 评分系统评估入院时缺血性卒中患者(3 046 例)大脑白质病变情况,结果显示,中重度脑白质病变(Fazekas 评分 2 ~ 3 分)与无效再通有关($OR = 1.67, 95\% CI: 1.39 \sim 2.01$)。

另一项多中心回顾性研究认为,脑微循环灌注水平是动静脉共同作用的结果,该研究采用 CT 血管成像下的皮质静脉显影评分(cortical vein opacification score, COVES)评估卒中患者入院时大脑中动脉区域主要静脉血流,定义不良静脉血流为 $\text{COVES} \leq 2$ 分,结果显示,血管内治疗术后成功再通的患者(539 例)中,59% (320/539) 的患者术后 90 d 出现了神经功能预后不良,其中 80% 的患者(253/316)存在不良的静脉血流,多因素 Logistic 回归分析显示,不良静脉血流与无效再通具有相关性($OR = 4.79, 95\% CI: 2.48 \sim 9.23$)^[38]。

运用机器学习的技术与非增强 CT 相结合是预测卒中患者血管内治疗后无效再通的一种新方法。通过血管内治疗术后 24 h 的非增强 CT 的影像学资料,可以建立集成机器学习模型,运用受试者工作特征曲线分析,其预测无效再通的曲线下面积为 0.61;结合患者的基线资料(年龄、性别、心房颤动史、高血压病史、高血压药物治疗史、糖尿病史、高胆固醇血症史、吸烟史、酗酒史、缺血性心脏病史、周围血管疾病史、卒中或短暂性脑缺血发作史)的集成机器学习模型预测无效再通的曲线下面积为 0.84,准确率为 76%,特异度为 69%,敏感度为 88%,较单纯非增强 CT 影像学资料构建的模型(曲线下面积 0.61)有进一步提升^[39]。

2.4 无效再通的其他标志物

除了患者的基线临床特征、血液标志物、影像学标志物以外,通过其他手段也可以在一定程度上预测缺血性卒中患者血管内治疗后的无效再通。一项回顾性研究纳入了 332 例急性前循环大血管闭塞性

血管内治疗后再通成功的卒中患者,分成了推导组(199 例)和验证组(133 例),根据是否接受静脉溶栓治疗、侧支循环状态、入院时血糖水平、NLR 以及基线 NIHSS 评分 5 个因素,制作血管内治疗再通成功不良预后量表(poor outcome of endovascular treatment with successful recanalization, PREDICT)用于预测无效再通,总分为 0 ~ 19 分,定义 ≤ 5 分为非常低风险,6 ~ 8 分为低风险,9 ~ 11 分为中风险, ≥ 12 分为高风险,结果显示,推导组中高风险的患者术后 90 d 神经功能不良预后的比例为 78.9% (95% $CI: 62.7\% \sim 90.4\%$),而在验证组(133 例)为 83.3% (95% $CI: 65.3\% \sim 94.4\%$)。在全部患者中,高风险患者为 20.5% (68/332),即使血管成功再通,但其达到术后 90 d 神经功能预后良好的概率仅为 19.1% (95% $CI: 10.6\% \sim 30.4\%$)。对推导组 PREDICT 评分进行统计学分析,其预测无效再通的受试者工作特征曲线下面积为 0.76 (95% $CI: 0.70 \sim 0.83$),在验证组中的曲线下面积为 0.74 (95% $CI: 0.65 \sim 0.82$)^[40]。PREDICT 可行性高、易评估,具有一定的临床应用价值。

多普勒超声在预测无效再通方面展示了其独有的优势,Gómez-Escalonilla 等^[41]一项前瞻性单中心观察研究纳入血管内治疗后血管成功再通的 91 例颈内动脉末端或大脑中动脉 M1 闭塞导致卒中的患者,在血管成功再通后的 6 h 内行经颅多普勒超声,评估大脑中动脉血流速度,结果显示,血管成功再通的大脑中动脉平均流速较对侧增加 50% 与术后 90 d 不良功能预后相关($P = 0.009$)。此外,Qi 等^[42]使用经颅多普勒超声检测 37 例血管内治疗后血管成功再通的卒中患者入院 72 h 内的搏动指数,Logistic 回归分析结果显示,卒中半球搏动指数和非卒中半球搏动指数均与无效再通相关(分别为 $OR = 1.059, 95\% CI: 1.018 \sim 1.102$; $OR = 1.073, 95\% CI: 1.019 \sim 1.130$),多普勒超声检测为预测无效再通提供了新的思路。

3 总结与展望

随着血管再通技术的发展,许多缺血性卒中患者血管内治疗后达到了血管成功再通,但是仍有部分患者术后 90 d 预后不良,笔者针对目前预测无效再通的标志物进行了归纳总结。未来希望可以结合各标志物的优点,发现新的预测标志物或者构建新的预测模型,使其具有快速、准确、方便操作的特点,帮助临床医生更早的识别无效再通。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吕猛:论文构思、撰写及修订,文献收集及整理;徐率立:对文章的知识性内容和格式作批评性审阅;戴缤:对文章的知识性内容作批评性审阅,指导文章撰写

参考文献

- [1] Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. 2024 Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2024, 149(8): e347-e913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209.
- [2] 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 2023[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(6): 684-711. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010.
- [3] 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. DOI: 10.1161/STR.000000000000158.
- [4] Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10321): 249-258. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01341-6.
- [5] Nie X, Leng X, Miao Z, et al. Clinically ineffective reperfusion after endovascular therapy in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2023, 54(3): 873-881. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.038466.
- [6] Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, et al. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(3): 454-458. DOI: 10.3174/ajnr.A2006.
- [7] Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement[J]. *Stroke*, 2013, 44(9): 2650-2663. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001972.
- [8] 魏娜, 陈嘉平, 刘丽萍. 重视急性缺血性卒中血管开通后的无效再通[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(13): 939-945. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221227-02704.
- [9] Al-Mufti F, Amuluru K, Roth W, et al. Cerebral ischemic reperfusion injury following recanalization of large vessel occlusions[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(6): 781-789. DOI: 10.1093/neuros/nyx341.
- [10] Kühn AL, Vardar Z, Kraitem A, et al. Biomechanics and hemodynamics of stent-retrievers[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(12): 2350-2365. DOI: 10.1177/0271678X20916002.
- [11] Pasarikovski CR, Keith J, da Costa L, et al. Optical coherence tomography imaging after endovascular thrombectomy: a novel method for evaluating vascular injury in a swine model[J]. *J Neurosurg*, 2020, 134(3): 870-877. DOI: 10.3171/2019.12.JNS192881.
- [12] Staehr C, Giblin JT, Gutiérrez-Jiménez E, et al. Neurovascular uncoupling is linked to microcirculatory dysfunction in regions outside the ischemic core following ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(11): e029527. DOI: 10.1161/JAHA.123.029527.
- [13] Sperring CP, Savage WM, Argenziano MG, et al. No-reflow post-recanalization in acute ischemic stroke: mechanisms, measurements, and molecular markers[J]. *Stroke*, 2023, 54(9): 2472-2480. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.044240.
- [14] Xu J, Wang A, Meng X, et al. Edoxaban dextran versus edoxaban alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 772-780. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031197.
- [15] Xu H, Jia B, Huo X, et al. Predictors of futile recanalization after endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke in a multicenter registry study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(10): 105067. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105067.
- [16] Deng G, Xiao J, Yu H, et al. Predictors of futile recanalization after endovascular treatment in acute ischemic stroke: a Meta-analysis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2022, 14(9): 881-885. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017963.
- [17] Uniken Venema SM, Dankbaar JW, van der Lugt A, et al. Cerebral collateral circulation in the era of reperfusion therapies for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2022, 53(10): 3222-3234. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037869.
- [18] Pan H, Lin C, Chen L, et al. Multiple-factor analyses of futile recanalization in acute ischemic stroke patients treated with mechanical thrombectomy[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 704088. DOI: 10.3389/fneur.2021.704088.
- [19] Roh HG, Kim EY, Kim IS, et al. A novel collateral imaging method derived from time-resolved dynamic contrast-enhanced MR angiography in acute ischemic stroke: a pilot study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(6): 946-953. DOI: 10.3174/ajnr.A6068.
- [20] Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, et al. Association of interleukin-6 levels and futile reperfusion after mechanical thrombectomy[J]. *Neurology*, 2021, 96(5): e752-e757. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011268.
- [21] Xiao M, Zhao X, Luo J, et al. High systemic inflammatory protein index is associated with clinically ineffective reperfusion in acute anterior circulation ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment[J]. *Mol*

- Neurobiol, 2024, 61(10): 7707-7716. DOI: 10. 1007/ s12035-024-04068-w.
- [22] Tang T, Li D, Fan TP, et al. Postoperative fibrinogen-to-albumin ratio acting as an indicator of futile recanalization in patients with successful thrombectomy [J]. Brain Behav, 2023, 13(12): e3301. DOI: 10. 1002/brb3. 3301.
- [23] Feng Y, Bai X, Li W, et al. Postoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts unfavorable outcome of acute ischemic stroke patients who achieve complete reperfusion after thrombectomy [J]. Front Immunol, 2022, 13: 963111. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 963111.
- [24] Zang N, Lin Z, Huang K, et al. Biomarkers of unfavorable outcome in acute ischemic stroke patients with successful recanalization by endovascular thrombectomy [J]. Cerebrovasc Dis, 2020, 49(6): 583-592. DOI: 10. 1159/000510804.
- [25] Sifat AE, Vaidya B, Abbruscato TJ. Blood-brain barrier protection as a therapeutic strategy for acute ischemic stroke [J]. AAPS J, 2017, 19(4): 957-972. DOI: 10. 1208/ s12248-017-0091-7.
- [26] Chi OZ, Barsoum S, Grayson J, et al. Effects of the thioredoxin-1 inhibitor PX-12 on blood-brain barrier permeability in the early stage of focal cerebral ischemia [J]. Pharmacology, 2013, 92(3/4): 175-181. DOI: 10. 1159/000354583.
- [27] Fujimoto M, Shiba M, Kawakita F, et al. Deficiency of tenascin-C and attenuation of blood-brain barrier disruption following experimental subarachnoid hemorrhage in mice [J]. J Neurosurg, 2016, 124(6): 1693-1702. DOI: 10. 3171/2015. 4. JNS15484.
- [28] Fujioka M, Hayakawa K, Mishima K, et al. ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating postischemic hypoperfusion [J]. Blood, 2010, 115(8): 1650-1653. DOI: 10. 1182/blood-2009-06-230110.
- [29] Le HT, Hirko AC, Thinschmidt JS, et al. The protective effects of plasma gelsolin on stroke outcome in rats [J]. Exp Transl Stroke Med, 2011, 3(1): 13. DOI: 10. 1186/ 2040-7378-3-13.
- [30] Yang B, Zhu J, Miao Z, et al. Cystatin C is an independent risk factor and therapeutic target for acute ischemic stroke [J]. Neurotox Res, 2015, 28(1): 1-7. DOI: 10. 1007/ s12640-015-9522-3.
- [31] Su M, Zhou Y, Chen Z, et al. Cystatin C predicts futile recanalization in patients with acute ischemic stroke after endovascular treatment [J]. J Neurol, 2022, 269(2): 966-972. DOI: 10. 1007/s00415-021-10680-w.
- [32] Liu J, Chen L, Zhang X, et al. The protective effects of juglanin in cerebral ischemia reduce blood-brain barrier permeability via inhibition of VEGF/VEGFR2 signaling [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 3165-3175. DOI: 10. 2147/DDDT. S250904.
- [33] Xu B, Wu Z, Lin Y, et al. Association of plasma VEGF with futile recanalization and intracranial angiogenesis in ischemic stroke post-endovascular treatment [J]. J Clin Neurosci, 2024, 129: 110831. DOI: 10. 1016/j. joen. 2024. 110831.
- [34] Correia M, Silva I, Gabriel D, et al. Early plasma biomarker dynamic profiles are associated with acute ischemic stroke outcomes [J]. Eur J Neurol, 2022, 29(6): 1630-1642. DOI: 10. 1111/ene. 15273.
- [35] Varela R, Gonzalez-Ortiz F, Dias A, et al. Plasma brain-derived tau in prognosis of large vessel occlusion ischemic stroke [J]. Stroke, 2024, 55(9): 2353-2358. DOI: 10. 1161/ STROKEAHA. 123. 046117.
- [36] Nawabi J, Flottmann F, Kemmling A, et al. Elevated early lesion water uptake in acute stroke predicts poor outcome despite successful recanalization-when "tissue clock" and "time clock" are desynchronized [J]. Int J Stroke, 2021, 16(7): 863-872. DOI: 10. 1177/1747493019884522.
- [37] Uniken Venema SM, Postma AA, van den Wijngaard IR, et al. White matter lesions and outcomes after endovascular treatment for acute ischemic stroke: MR CLEAN registry results [J]. Stroke, 2021, 52(9): 2849-2857. DOI: 10. 1161/ STROKEAHA. 120. 033334.
- [38] Heitkamp C, Winkelmeier L, Heit JJ, et al. Unfavorable cerebral venous outflow is associated with futile recanalization in acute ischemic stroke patients [J]. Eur J Neurol, 2023, 30(9): 2684-2692. DOI: 10. 1111/ene. 15898.
- [39] Da Ros V, Cavallo A, Di Donna C, et al. Ensemble machine learning to predict futile recanalization after mechanical thrombectomy based on non-contrast CT imaging [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2024, 33(11): 107890. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2024. 107890.
- [40] Wang H, Zhang M, Hao Y, et al. Early prediction of poor outcome despite successful recanalization after endovascular treatment for anterior large vessel occlusion stroke [J]. World Neurosurg, 2018, 115: e312-e321. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2018. 04. 042.
- [41] Gómez-Escalonilla C, Simal P, García-Moreno H, et al. Transcranial Doppler 6 h after successful reperfusion as a predictor of infarct volume [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(1): 106149. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2021. 106149.
- [42] Qi Y, Xing Y, Wang Q, et al. Analyzing post-endovascular treatment stroke prognosis with transcranial Doppler and quantitative electroencephalography [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2024, 11(9): 2417-2425. DOI: 10. 1002/acn3. 52157.

(收稿日期: 2024-10-24)

(本文编辑: 肖倩倩)