

· 标准与规范 ·

颅内动脉粥样硬化性狭窄诊治指南
(2025 版)

中国研究型医院学会 中国医师协会神经介入专业委员会 中国神经科学学会脑血管功能与疾病分会

通信作者:徐蔚海,中国医学科学院北京协和医院神经科,北京 100730, Email: xuwh@pumch.cn; 焦力群,首都医科大学宣武医院介入放射科/神经外科,北京 100053, Email: liqunjiao@sina.cn

【摘要】 颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)是缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)的重要病因,亦可引起认知障碍和痴呆。总体而言,亚洲 ICAS 患病率显著高于西方国家。近年来,关于 ICAS 的流行病学、诊断、评估、预后和治疗方面出现了很多新的证据,国外亦有相关指南或共识发布。为了更好地指导我国各级医疗机构进行 ICAS 的筛查、诊断和治疗工作,中国研究型医院学会、中国医师协会神经介入专业委员会以及中国神经科学学会脑血管功能与疾病分会成立专家组,制订《颅内动脉粥样硬化性狭窄诊治指南(2025 版)》。本指南依据已发表的临床研究证据并结合国内外相关指南或专家共识,拟进一步明确 ICAS 的相关定义、流行病学特征、预后情况及高危人群特征,并基于现有证据就相关筛查、诊断、评估及治疗方法和策略提出 30 条推荐意见,旨在提高相关临床和科研人员对 ICAS 的重视和认知、促进对相关患者的规范化治疗,以期最终降低 ICAS 的患病率及相关的卒中、认知障碍和其他临床事件风险,改善患者的预后。

【关键词】 动脉粥样硬化; 颅内动脉硬化; 卒中; 指南

基金项目: 癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项(2024ZD0521600); 国家杰出青年科学基金(82025013); 北京市自然科学基金(L232130); 香港特别行政区政府医疗卫生局医疗卫生研究基金(10210366); 中央高水平医院临床科研专项基金(2022-PUMCH-C-001、2022-PUMCH-D-007)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN1162)

Guidelines for diagnosis and treatment of intracranial atherosclerotic stenosis (2025 edition)

The Chinese Research Hospital Association; The Neurointerventional Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association; The Branch of Cerebrovascular Function & Disease of the Chinese Neuroscience Society

Corresponding authors: Xu Weihai, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: xuwh@pumch.cn; Jiao Liqun, Department of Interventional Radiology/Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China, Email: liqunjiao@sina.cn

【Abstract】 Intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) is an important cause of ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA), which can also lead to cognitive impairment and dementia. Overall, the prevalence of ICAS is significantly higher in Asian than in Western countries/

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250401-00785

收稿日期 2025-04-01 本文编辑 朱瑶

引用本文:中国研究型医院学会,中国医师协会神经介入专业委员会,中国神经科学学会脑血管功能与疾病分会. 颅内动脉粥样硬化性狭窄诊治指南(2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(29): 2449-2468.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250401-00785.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



regions. In recent years, new evidence has emerged regarding the epidemiology, diagnosis, assessment, prognosis and treatment of ICAS, hence there have been guidelines or consensus statements published on the topic in other countries/regions. To better guide the screening, diagnosis and treatment of ICAS in China, the Chinese Research Hospital Association, the Neurointerventional Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, and the Branch of Cerebrovascular Function & Disease convened an expert panel to develop the Guidelines for Diagnosis and Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis (2025 edition). The guidelines are developed based on published research evidence and in reference to relevant domestic and international guidelines or expert consensus, aiming to further clarify the definition, epidemiology and prognosis of ICAS and profiles of high-risk ICAS patients, and provide 30 recommendations on screening, diagnosis, assessment and treatment strategies based on current evidence. We also aim to enhance awareness and understanding of ICAS among clinical and research professionals, promote standardized patient management, and ultimately reduce the prevalence of ICAS and the subsequent risks of stroke, cognitive impairment and other clinical events, thereby improving patient outcomes.

【Key words】 Atherosclerosis; Intracranial aneurysm; Stroke; Guideline

Fund program: The National Science and Technology Major Special Fund for Research on Prevention and Treatment of Cancer, Cardiovascular, Respiratory and Metabolic Diseases (2024ZD0521600); The National Science Fund for Distinguished Young Scholars (82025013); Beijing Natural Science Foundation (L232130); Health and Medical Research Fund (10210366); Health Bureau of the Government of the Hong Kong Special Administrative Region; The National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-001, 2022-PUMCH-D-007)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN1162)

颅内动脉粥样硬化(ICAD)是动态发展的^[1], 当其引起颅内动脉管腔显著狭窄或闭塞时, 将之称为颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)或颅内动脉粥样硬化性闭塞(ICAS-O)^[2]。总体而言, ICAS在亚洲人群(包括中国人群)中的患病率显著高于西方人群。ICAS是引起缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)的重要病因; 目前, 在规范化的二级预防治疗下, 由ICAS所致缺血性卒中及TIA的患者仍存在较高的卒中复发风险。此外, 越来越多的证据提示, ICAS亦可引起认知障碍和痴呆。

明确ICAS的流行病学和预后特征、识别高危患者、推广标准化临床诊疗规范, 对于降低我国ICAS及相关卒中/TIA/认知障碍的风险具有重要意义。因此, 中国研究型医院学会、中国医师协会神经介入专业委员会以及中国神经科学学会脑血管功能与疾病分会成立专家组, 制订了《颅内动脉粥样硬化性狭窄诊治指南(2025版)》, 以进一步明确ICAS的相关定义、流行病学特征、预后情况及高危人群特征, 并就相关筛查、诊断和评估方法及治疗策略提出建议。

一、指南制订过程和方法学

(一)指南发起机构与专家组成员

本指南制订由中国研究型医院学会、中国医师协会神经介入专业委员会以及中国神经科学学会

脑血管功能与疾病分会发起, 邀请全国神经病学、神经外科、介入放射科等领域的29名资深专家, 通过系统文献检索、证据质量评价, 结合临床医学实践完成。指南制订工作于2024年4月启动, 经过3次线下和2次线上会议对指南进行反馈和修改, 于2025年3月定稿。

(二)指南使用者与应用目标人群

本指南可指导各级医疗机构进行ICAS的诊断和治疗工作; 使用者包括但不限于各级医疗机构的相关医务工作者。指南推荐意见的应用目标人群为ICAS患者。

(三)关键问题的遴选与确定

工作组通过系统检索ICAS流行病学、诊断和治疗领域已发表的指南、共识及综述类文献, 根据我国临床实践中关注的关键临床问题, 确定指南的初步框架, 并根据每一轮会议的讨论和反馈意见, 进一步明确关键方向和问题。

(四)文献检索策略

根据最终纳入的临床问题, 专家组进行了系统的文献检索, 检索数据库包括PubMed、Embase、中国知网、万方知识服务平台和中国生物医学文献数据库。检索关键词包括以下与ICAS、卒中、危险因素、影像、二级预防、治疗、认知障碍等有关的内容: “intracranial atherosclerotic stenosis” “intracranial



atherosclerosis” “ICAS” “prevalence” “epidemiology” “risk factor” “stroke” “prognosis” “functional outcome” “cognitive impairment” “cognition” “comorbidity” “genetic” “stroke mechanism” “cerebral blood flow” “computational fluid dynamics” “collateral circulation or willis or leptomeningeal collaterals” “cerebral autoregulation or cerebral vasoreactivity” “HR-MRI” “vessel wall imaging” “plaque” “management” “secondary prevention” “medical treatment” “antiplatelet therapy” “statin therapy” “lipid-lowering treatment” “interventional treatment” “endovascular treatment” “stent” “drug-coated balloon” “drug eluting stent” “submaximal angioplasty” “direct bypass” “indirect bypass” “remote ischemic conditioning” “颅内动脉粥样硬化性狭窄” “卒中风险” “功能结局” “认知障碍” “脑血流灌注” “血流动力学” “侧支循环” “脑血流自动调节” “颅内动脉高分辨血管壁成像” “二级预防” “药物治疗” “血管内治疗” “远隔缺血适应”等。研究纳入标准为与关键问题有关的任何观察性研究、临床试验及综述。此外,工作组也参考了美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)症状性颅内大动脉粥样硬化的卒中预防实践建议^[3]和欧洲卒中组织(European

Stroke Organisation, ESO)颅内动脉粥样硬化性疾病治疗指南^[2]等相关国际最新指南或共识。初步检索时间从建库起到2024年9月5日,文章返修后再次更新文献检索,检索时间截至2025年6月6日。

(五)证据评级和推荐强度

工作组通过线上及线下会议对现有文献进行系统综述评价,并参考相关国际最新指南或共识,形成推荐意见;制订推荐意见采用专家一致性原则。对存在分歧的推荐意见,工作组集中讨论并分析相关文献的证据级别,形成推荐稿。推荐稿需经超过2/3的专家投票同意,方可确立为最终推荐意见。本指南中的证据评级和推荐等级主要参考美国心脏病学会和美国心脏协会(American College of Cardiology and the American Heart Association, ACC/AHA)制订的有关患者诊疗中的临床策略、干预、治疗或诊断试验的评级系统(表1)^[4]。其中,疾病定义、流行病学、预后、卒中风险人群差异性部分内容不涉及干预或治疗,因此未给予推荐意见。部分推荐虽缺乏高级别证据支持,但经工作组专家充分讨论达成共识,具有实践指导价值,适用于各级医疗机构在ICAS人群中的诊疗实践。

二、疾病的定义

在本指南中,如无特殊说明,ICAS是指由动脉

表1 指南制订的推荐等级和证据水平分类^[4]

级别		详细说明
推荐等级		
1级(强)	获益>>>风险	指南中建议的用词,推荐;表明/有用/有效/有益的;应该执行/管理/其他;比较效果的用词(仅限于来自证据A或B的研究,直接比较不同治疗方式或策略):推荐治疗方式/策略A/优先于治疗B;应该选择治疗方式A而不是治疗B
2a(中等)	获益>>风险	指南中建议的用词,合理;可有用/可有效/可有益的;比较效果的用词(仅限于来自证据A或B,直接比较不同治疗方式或策略):治疗方式/策略A/可推荐或优先于治疗B;选择治疗A而不是治疗B是合理的
2b(弱)	获益≥风险	指南中建议的用词,可能合理的;可以考虑;有用性/有效性未知/不明确或不确定
3 无益(中等)	(通常仅使用于证据A或B)	获益=风险
3 有害(强)	(通常仅使用于证据A或B)	风险>获益
证据水平		
A级		来自1个或多个的RCT的高质量证据 ^a ;高质量RCT研究的荟萃分析;一个或多个经高质量登记研究证实的RCT试验
B级(B-R和B-NR级)		B-R,随机研究,来自1个或多个的RCT的中等质量证据 ^a ;中等质量RCT的荟萃分析。B-NR,非随机研究,来自1个或多个设计、执行良好的非随机研究、观察性研究或注册研究;这些研究的荟萃分析
C级(C-LD级和C-EO级)		C-LD,数据有限,设计或执行缺陷的随机或非随机观察性或注册研究;这些研究的荟萃分析;人体受试者生理或机制研究;C-EO,专家意见,基于临床经验的专家共识

注:推荐等级和证据水平是独立确定的,任何等级可与任何证据相匹配;证据水平C的推荐不意味着该建议强度低。指南中提到的许多重要临床问题不适合临床试验。虽然没有RCT研究,但是可能有一个非常明确的临床共识,特定的检验或治疗是有用或有效的;^a评估研究质量的方法不断发展,包括应用标准化的、广泛使用的、最好是经过验证的证据等级工具;对于系统评价,成立证据审查委员会;RCT为随机对照试验

粥样硬化引起的、颅内动脉管腔狭窄率为 50%~99% 的病变;通常将狭窄率为 50%~69% 和 70%~99% 分别定义为中度和重度狭窄。

根据 ICAS 是否导致受累动脉供血区发生缺血性卒中或相关的 TIA, 将 ICAS 分为症状性 ICAS (sICAS) 和无症状性 ICAS (asICAS)。当通过影像检查发现颅内动脉狭窄或闭塞后, 可根据有无卒中或 TIA 病史、以及病变是否为卒中/TIA 的责任病灶, 区分 sICAS 和 asICAS; 另外, 需要排除其他病因引起的颅内动脉狭窄。其中, ICAS 病变是否为缺血性卒中或 TIA 的责任病灶, 可参考 TOAST 分型^[5] 及中国缺血性卒中亚型 (CISS)^[6] 进行判断。附图 1 中列出了 sICAS 和 asICAS 的几种常见情况(扫描文章首页二维码查看附图 1)。

需要注意的是, 由其他病因(如动脉夹层、血管炎、烟雾病等)引起的颅内动脉狭窄/闭塞不在本指南的主要讨论范围内。

三、ICAS 的患病率和危险因素

对 ICAS 的患病率进行大规模流行病学调查的难度较大, 而既往相关队列研究的人群特征、确诊 ICAS 的影像方法及对 ICAS 管腔狭窄率的定义等有较大差异; 因此, 目前暂无年龄或人群标化的 ICAS 患病率数据。随着近几十年内全球人口老龄化及不同国家/地区社会经济和医疗卫生等条件的变化, 目前亦有证据提示一些地区或人群中 ICAS 的患病率逐渐出现变化。需要注意的是, 由于部分患者同时存在 sICAS 及 asICAS 病变, 因此人群中“任何 ICAS 的患病率”并不等于“sICAS 的患病率”与“asICAS 的患病率”之和。整体而言, ICAS 患病率随年龄的增长及血管危险因素的增多而升高; 并且存在种族差异, 亚裔、非裔及西班牙裔人群的 sICAS 及 asICAS 患病率高于高加索人群。

在无卒中史的社区人群中, 亚裔、男性、年龄较大、合并常见血管危险因素(如高血压、糖尿病、血脂异常、超重或肥胖、代谢综合征等)的人群为 ICAS 的高危人群(扫描文章首页二维码查看附表 1)。其中, 年龄 ≥ 40 岁, 或有高血压/糖尿病的人群 asICAS 患病率 10%~20%; 超重或肥胖人群的 asICAS 患病率约 10%; 超敏 C 反应蛋白 ≥ 2 mg/L 或总胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L 的人群 asICAS 患病率约 15%; 满足代谢综合征 5 项症状标准的人群, asICAS 患病率高达 25%^[7-10]。在卒中患者中, 30%~50% 的亚洲缺血性卒中/TIA 患者存在 sICAS^[11]; 该比例在非裔患者中高达 1/3, 在西班牙裔中约 15%, 而在高

加索人群中为 5%~10%^[12]。另外, 在全国多中心的大规模队列研究 (CICAS) 中, 急性非心源性缺血性卒中/TIA 患者中任何 ICAS 患病率为 47%, 并未区分 sICAS 和 asICAS^[13]。综上, 我国社区人群及缺血性卒中/TIA 患者中 ICAS 的患病率均较高, 总体疾病负担重大。

需要注意的是, 年龄越小的缺血性卒中患者中大动脉粥样硬化的病因占比越小。例如, 根据一项全球性的大型荟萃分析, 该病因在 46~50、31~35 和 18~25 岁年龄组中分别占 22.8%、9.9% 和 6.1%^[14]。因此, 青年卒中患者的颅内动脉狭窄或闭塞需注意进行病因鉴别。

四、预后

(一) ICAS 患者的卒中和死亡风险

基于一些较大型的社区队列研究(扫描文章首页二维码查看附表 2), 社区中 asICAS 人群的年平均卒中风险明显高于无 asICAS 的社区人群; 由于患者相对年轻, 其长期的卒中和其他血管事件的疾病负担较高^[15-17]。

在近 20 年内关于 sICAS 患者卒中二级预防的随机对照试验(RCT)中, 其卒中复发和死亡风险呈下降趋势。在 20 年前的 WASID 试验中, 接受阿司匹林抗血小板治疗的 sICAS 患者 1 年内卒中复发或死亡风险约 15%^[18]; 其中, 重度狭窄患者 30 d 内任何卒中或死亡及 30 d 至 1 年内同一供血区域的缺血性卒中风险约 22%^[19]。在 10 余年前的 SAMMPRIS 试验中, 接受药物治疗的重度 sICAS 患者的这一风险约 13%^[20]。而在最近发表的来自中国的 CASSISS 和 BASIS 试验中, 接受药物治疗的重度 sICAS 患者的这一风险分别约 7% 和 9%^[21-22] (扫描文章首页二维码查看附表 3)。在大型队列研究 OXVASC 中, sICAS (50%~99% 狭窄) 患者 1 年内同一供血区域内的缺血性卒中复发风险约 6%^[23]; CICAS 研究中并未区分 sICAS 或 asICAS, 而存在任何 ICAS 的急性非心源性缺血性卒中/TIA 患者 1 年内卒中复发风险约 6%^[13] (扫描文章首页二维码查看附表 3)。在临床实践中, 由于患者管理、治疗依从性等与在临床研究中存在差距, sICAS 患者的卒中复发和死亡风险通常更高, 首年内可达 10% 或以上。

(二) ICAS 与认知障碍和痴呆

目前, 已有很多横断面分析和队列研究报道不同人群中 asICAS 与认知障碍和痴呆的相关性(扫描文章首页二维码查看附表 4)。例如, 在社区人群中, 来自美国的 ARIC 研究的横断面分析显示



ICAS(绝大部分为 asICAS)与认知障碍和痴呆相关^[24-25];而在中位随访时间 5.6 年内,ICAS 与痴呆发病风险增加显著且相关^[26]。此外,在涉及记忆门诊患者^[27-28]、存在轻度认知障碍的神经内科住院患者^[29]以及阿尔茨海默病患者^[30]的多项相关研究中,ICAD 或 ICAS 均可增加认知障碍和痴呆的风险。

在卒中患者中,ICAS 可能与卒中后认知障碍和痴呆风险有关。在一项纳入小卒中患者的小型横断面研究中,ICAS 与卒中发病 2 周内出现认知障碍的风险相关^[31]。另外,在 SAMMPRIS 试验中,重度 sICAS 患者在 1 年和研究结束时(平均随访 3.1 年)均有 41% 的患者存在认知障碍^[32],但卒中患者中 ICAS 对认知功能的影响是否独立于卒中或其他危险因素仍需进一步研究。

ICAD/ICAS 对认知功能的影响机制尚未完全明确,可能包括低灌注、栓塞和微梗死、炎症反应、氧化应激、轴突损伤和突触功能障碍以及脑萎缩等;另外,ICAD/ICAS 亦可能介导血管危险因素对脑健康的影响而导致认知下降^[24, 26, 33-34]。

五、影像学评估

影像学手段是目前临床检测及评估 ICAS 的主要方法。影像技术不仅可以准确识别及测量 ICAS 的管腔狭窄程度,显示及评估血管壁及斑块特征,还能实现对动脉血流动力学及侧支循环的分析,为 ICAS 的临床评估、治疗策略的选择及预后评价提供更加全面准确的信息。

临床上有多种针对颅内动脉进行显示及评估的影像检查手段,包括经颅彩色双功能超声(TCCD)/经颅多普勒(TCD)、CT 血管造影(CTA)、磁共振血管造影(MRA)、高分辨磁共振颅内血管壁成像(IVWI)及数字减影血管造影(DSA)等多种影像技术均已广泛应用于 ICAS 的评估。不同的检查技术有其独特的优势与局限性(表 2)。

(一) ICAS 的检出和狭窄程度评价

动脉管腔评估对 ICAD/ICAS 病变的诊断和治疗至关重要。DSA 是颅内动脉狭窄定量测量与诊断的“金标准”。TCD 和 TCCD 对颅内动脉狭窄或闭塞诊断的灵敏度和特异度均较高^[38-39],是进行 ICAS 筛查的简便手段。时间飞跃法 MRA(TOF-MRA)是目前临床常用的颅内动脉检查技术,但可能较 DSA 高估狭窄程度^[40]。IVWI 技术多用于颅内狭窄病变检出后的进一步评估,与 DSA 在测量狭窄的一致性优于 TOF-MRA。CTA 对于颅内动脉闭塞及狭窄≥50% 的病变的检测具备很高的灵敏度及特异度,与 DSA 有很好的的一致性和相关性^[41-42]。

颅内动脉管腔狭窄率可根据 WASID 方法进行计算(图 1)。具体计算公式为:狭窄率 = $[1 - (D_{stenosis}/D_{normal})] \times 100\%$ 。其中, $D_{stenosis}$ 为病变血管最狭窄处直径, D_{normal} 为颅内动脉正常处的直径。 D_{normal} 的选择标准:对大脑中动脉(MCA)、基底动脉等,可选择动脉近端最宽且非屈曲的正常段(第一选择);如动脉起始处病变,可选择动脉远端最宽、平行且非屈曲的正常段

表 2 不同颅内动脉成像技术的优势、局限性及应用指征

颅内动脉成像技术	提供信息	优势	局限性	应用指征
TCCD/TCD	两者均可提供血流动力学信息; TCCD 可大致评估管腔狭窄	无创、操作简单、成本较低; 通过血流动力学变化快速识别 ICAS 病变	结果准确性受患者颅骨声窗情况及操作者经验影响	ICAS 筛查; 多次随访及病变监测
CTA	管腔狭窄; 血管壁钙化; 侧支循环	扫描速度快; 多种重建技术; 准确显示狭窄程度	应用碘对比剂; 电离辐射 ^[35-36]	ICAS 诊断及评估; 侧支循环评估
TOF-MRA	管腔狭窄	无创; 无辐射; 不需应用对比剂	MR 禁忌证; 易受血流伪影影响; 可能高估狭窄程度 ^[37]	ICAS 检出及初步诊断
IVWI	血管壁形态及斑块特征	直接显示动脉管壁及斑块病变; 评估斑块特征	MR 禁忌证; 扫描时间较长; 可能受血流伪影影响	血管性病变鉴别诊断; 动脉粥样硬化斑块易损性评估
DSA	管腔狭窄; 侧支循环	颅内动脉狭窄诊断和狭窄程度评估的金标准	有创性检查; 电离辐射; 应用碘对比剂	ICAS 的诊断及评估; 侧支循环评估; 血管介入治疗

注: TCCD 为经颅彩色双功能超声; TCD 为经颅多普勒; CTA 为计算机断层扫描血管造影; TOF-MRA 为时间飞跃法磁共振血管成像; IVWI 为颅内血管壁成像; DSA 为数字减影血管造影; ICAS 为颅内动脉粥样硬化性狭窄; MR 为磁共振

(第二选择);如颅内动脉整段病变,可选择供血动脉最远端、平行且非屈曲的正常段(第三选择)。如上文所述,通常将ICAS狭窄程度分为中度(50%~69%)和重度(70%~99%)^[43]。

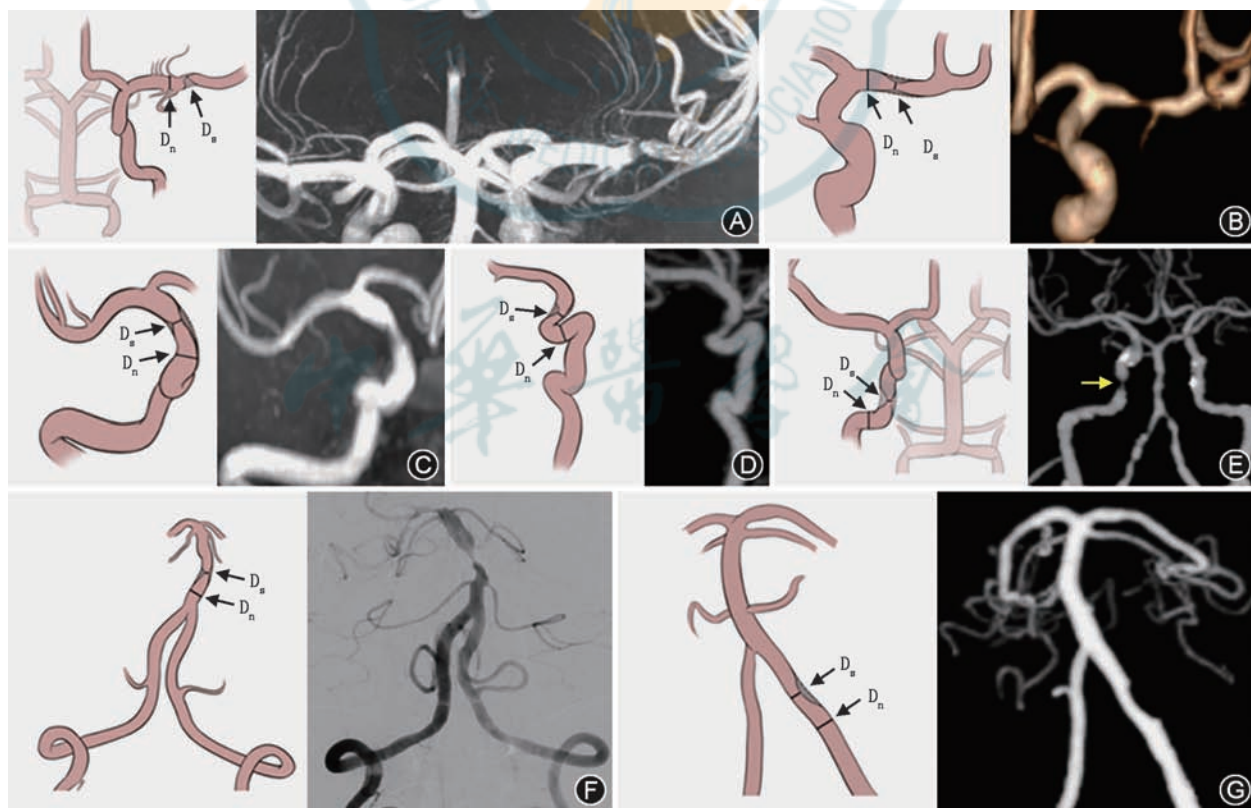
(二)ICAS的斑块评估

1. 颅内血管壁成像技术简介:单一的管腔狭窄率评估不足以满足临床诊断和治疗方案选择的需求。IVWI技术可显示血管壁特征,对管壁病变形态和信号特征进行定性和定量分析,评价斑块的易损性,帮助识别颅内动脉狭窄的病因及鉴别非ICAS病变,为预后评估及风险预测提供有价值的信息。

IVWI常要求3 T或更高场强的磁共振(MR)设备,推荐32通道以上头线圈。高质量的IVWI要求高空间分辨率、高信噪比以及实现最佳的血液和脑脊液信号抑制。目前常用三维可变翻转角的快速自旋回波技术进行黑血成像^[44],推荐IVWI序列应至少包括三维平扫+增强T₁WI黑血成像,采用0.5~0.6 mm各项同性的空间分辨率^[45]。可同时结合

T₂WI,对出血更加敏感的MP-RAGE及SNAP序列为可选序列。超高场7 T MR可提供更高信噪比及超高分辨率成像,可实现对斑块及穿支动脉更精准的评价^[46],可能提供更多信息帮助颅内动脉病变的评价。

2. 基于IVWI的动脉粥样硬化斑块评估:IVWI可对斑块特征及易损性进行综合评估^[47]。典型的ICAS病变表现为局限性管腔狭窄伴偏心性血管壁增厚。基于IVWI的斑块评估可针对定性与定量指标进行评价^[48],其观察者间、观察者内的可重复性均较好^[49-51]。通过针对不同时间点IVWI定性和定量指标的分析,可对斑块进展和治疗效果进行评价。具体评估标准如下^[52-53]:(1)斑块位置:斑块分布的血管定位,至少定位到二级血管分支;(2)斑块表面形态:表面不规则(斑块表面不连续)和规则(斑块表面连续、光滑)^[54];(3)斑块累及象限:在垂直于血管长轴的横断面上,将管壁平均分为四个象限,斑块累及象限为受累>50%以上的象限;(4)平扫T₁WI斑块内高信号:T₁信号>150%邻近肌肉/脑



注:Ds为Dstenosis,即颅内动脉最狭窄处管径;Dn为Dnormal,即颅内动脉正常处管径;TOF-MRA为时间飞跃法磁共振血管成像;CTA为计算机断层扫描血管造影;DSA为数字减影血管造影

图1 颅内动脉管腔狭窄程度计算方法示意图 A:大脑中动脉狭窄示意图及7 T TOF-MRA图像;B:大脑中动脉狭窄示意图及CTA重建图像;C:颈内动脉虹吸段狭窄示意图与3 T TOF-MRA图像;D:颈内动脉虹吸段狭窄示意图与CTA重建图像;E:颈内动脉破裂孔段狭窄示意图与CTA重建图像(箭头示狭窄部位);F:基底动脉狭窄示意图及DSA图像;G:椎动脉狭窄示意图及CTA重建图像



灰质信号,提示斑块内出血;(5)管壁增厚方式:向心性或偏心性;偏心指数=(最大管壁厚度-最小管壁厚度)/最大管壁厚度,偏心指数 ≥ 0.5 为偏心性增厚,否则为向心性增厚;(6)斑块强化分级:0级为无强化,强化程度低/等于邻近正常管壁,1级为轻度强化,强化程度高于邻近正常管壁但低于垂体柄,2级为明显强化,强化程度等/高于垂体柄;(7)管壁重构方式:重构指数(RI)=病变处血管面积与邻近正常血管面积的比值,按RI分为正性重构(RI ≥ 1.05)、负性重构(RI ≤ 0.95),无重构(0.95<RI<1.05);(8)斑块负荷:可通过标准化管壁指数[NWI,NWI=管壁面积/(管腔面积+管壁面积)^[55]],最大管壁厚度及斑块累及长度等指标进行评估。

3. 基于IVWI的颅内动脉狭窄性病变鉴别诊断要点:动脉夹层、中枢神经系统血管炎、烟雾病、可逆性血管收缩综合征(RCVS)等均可导致颅内动脉狭窄/闭塞,而这些少见病因在青年卒中患者中的比例较高(在35岁及以下的缺血性卒中患者中可超过1/3)^[14]。如在动脉粥样硬化危险因素少、存在其他系统性疾病或病因不明的青年卒中患者中发现颅内动脉狭窄/闭塞,推荐应用IVWI结合其他检查进行病因鉴别。

IVWI成像可为颅内动脉狭窄性疾病提供鉴别诊断依据^[56-57]。中枢神经系统血管炎通常表现为光滑、均匀、同心性的动脉壁增厚^[57-58],活动期常可见明显环形管壁强化。RCVS可见血管不规则收缩及扩张,伴均匀同心性管壁增厚,常不强化或呈轻微强化^[59],多数病例随访可见管壁强化消失^[60]。对颅内动脉夹层(IAD),IVWI成像是DSA检查的必要补充,其特征包括动脉偏心性狭窄伴外管径扩张、串珠征或节段性狭窄、壁内血肿、双腔征、内膜瓣以及夹层动脉瘤形成^[61];IVWI是明确壁内血肿最敏感准确的方法,对内膜瓣也显示较好。烟雾病的IVWI成像特征为典型的负性重构模式,血管外径缩小,偏心性管壁增厚及管壁强化少见^[62-63],伴颅底部位异常增生血管流空信号;平扫和增强T₁WI显示受累动脉管腔完全闭塞伴收缩,闭塞部位呈点状无强化,称为烟雾病点征。年龄、血管外径缩窄、点征和大脑前动脉受累是鉴别烟雾病与动脉粥样硬化的关键因素^[64]。

(三)ICAS患者的血流灌注及血流动力学评估

脑血流灌注可以通过CT灌注成像(CTP)或MR灌注成像(PWI)进行评估;其中,临床常用的PWI方法包括动态磁敏感增强成像(DSC)及动脉

自旋标记(ASL)。临床主要评估指标包括局部血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、平均通过时间(MTT)、达峰时间(TTP)、残余功能达峰时间(Tmax)及表面通透性等^[65]。ASL最大优势是不需应用外源性对比剂,但临床常用的3D ASL成像仅能得到CBF一个参数。ASL和CTP在评估ICAS轻、中度管腔狭窄患者脑血流灌注的一致性较高^[66];而对于重度管腔狭窄,标记后延迟时间(PLD)较短(2.0 s)的ASL成像较CTP会高估灌注缺损情况,这可能受侧支循环的慢速血流影响。

四维血流磁共振成像(4D Flow MRI)能够在体实时测量随时间变化的三维血流速度,并计算包括血流率、压力、壁面剪切力等血流动力学参数^[67]。该技术在颅内血管评估中存在一定局限性,但已显示出潜在的应用前景。此外,计算流体力学(CFD)技术可基于影像方法提供的形态学数据,结合血流或压力数据,模拟脑血流并计算血流动力学参数。研究显示基于CFD获取的血流动力学参数与狭窄严重程度、侧支循环和灌注状态及卒中机制有关^[68]。

(四)ICAS患者的侧支循环评估

侧支循环为颅内外动脉狭窄或闭塞后的生理性代偿。按照不同血流代偿途径,脑侧支循环可分成三级途径^[69]。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水平的血流代偿。临床上有多种影像技术可实现颅内侧支循环的评估^[69],下文将简要描述。

DSA是评价侧支循环的金标准,能够准确显示颅内不同级别侧支循环,动态显示颅内血管代偿情况^[70]。除DSA之外,临床常用CTA评估一级、二级侧支循环及代偿范围。TCD、TCCD、TOF-MRA也可较准确地反映前/后交通动脉的开放,但TOF-MRA对于二级侧支循环的显示存在一定局限性,可能低估侧支循环状态^[71]。近年来发展的多时相CTA、动态或四维CTA及高时间分辨率的动态对比增强MRA包括对比剂循环周期中毛细血管期及静脉期的信息,可更好地显示慢速侧支循环血管,评估侧支循环^[72-74]。

目前针对颅内侧支循环的分级方法多应用于急性缺血性卒中评估。其中ASITN/SIR侧支分级系统是目前应用最为广泛的软脑膜侧支循环分级方法^[75]。基于CTA的侧支循环评估量表有Tan、



Miteff、Maas 评分系统、区域软脑膜侧支循环等^[76]。这些评分也可应用于 MRA。具体评分方法及标准可参见《缺血性卒中侧支循环评估与干预中国指南(2017)》^[69]。

灌注成像也可间接反映侧支循环状态。CTP 成像显示 CBV 升高, CBF 正常, 而 TTP 延迟常提示缺血区域侧支血流存在^[77]。由于侧支循环血流速度较慢, ASL 成像中设置较长的 PLD 时间(如 > 2.5 s), 可更好地反映脑血流灌注中侧支循环供血的参与^[78]。若 PLD 时间短于动脉通过时间, ASL 图上可观察到缺血区域内线状或血管状高信号, 称为动脉通过伪影(ATA), 提示局部存在慢速二级侧支血流^[79]。此外, 在磁共振 T₂ 液体衰减反转恢复序列(T₂ FLAIR)序列上, 软脑膜侧支循环开放可显示为沿脑沟和蛛网膜下腔的线性高信号, 称为 FLAIR 血管高信号征(FVH), 但目前此征象对侧支循环显示的准确性及与预后的相关性还存在争议。

推荐意见 1: 对于年龄 ≥ 40 岁且伴有多种血管危险因素(如高血压、糖尿病、血脂异常、超重或肥胖、代谢综合征等)的社区人群, 可首选 TCD、TCCD 进行颅内动脉狭窄的筛查, 也可应用 TOF-MRA 对颅内动脉进行检查, 检出狭窄并进行狭窄程度评估。(2a 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 2: 对于 asICAS 患者, 不建议进行 DSA 评价。(3 级推荐, C-EO 级证据)

推荐意见 3: DSA 是评估颅内动脉管腔狭窄的金标准。CTA 对于 > 50% 狭窄及闭塞的评估与 DSA 一致性较好。对于 TOF-MRA 显示重度狭窄的 sICAS 患者, 如果涉及到治疗策略的选择, 推荐进一步应用 CTA 或 DSA 明确血管的狭窄情况。(2a 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 4: 对于无创影像评估已明确诊断且不涉及治疗策略选择的 sICAS 患者, 不需进一步 DSA 评价。(3 级推荐, C-EO 级证据)

推荐意见 5: 针对病因不明的颅内动脉狭窄患者, 推荐应用 MR-IVWI 平扫+增强成像帮助进行颅内动脉狭窄的病因鉴别, 尤其是青年卒中、动脉粥样硬化危险因素少、存在其他系统性疾病的患者。(2a 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 6: 针对明确诊断的 sICAS 患者, 如需评价脑组织血流灌注情况, 可应用 CTP 或 PWI。(2a 级推荐, B-R 级证据)

推荐意见 7: 针对明确诊断的 sICAS 患者, 如需评价侧支循环状态, 可应用 MRA、CTA 或 DSA 检查

评估。对于无法应用对比剂成像的患者, 可应用 TOF-MRA 或 TCD 方法进行评估。(2a 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 8: 已接受目前指南推荐的规范药物治疗的 sICAS 患者, 推荐以年度为单位进行影像随访, 首选无创性影像检查 TCD 或 TOF-MRA。(2b 级推荐, C-LD 级证据)

推荐意见 9: 接受血管内治疗的 sICAS 患者, 可按照临床要求进行定期随访, 基线与随访影像推荐应用同一影像方法以保证一致性和可比性。(2b 级推荐, C-LD 级证据)

六、sICAS 患者卒中复发风险的人群差异性

在过去 20 年里, 有大量研究提示多方面因素可影响 sICAS 患者的卒中风险, 相关证据简要总结如下, 并列于附表 5 中(扫描文章首页二维码查看附表 5)。

除高血压、低密度脂蛋白升高、高血糖等血管危险因素^[80]可能影响 sICAS 患者的卒中复发风险外, sICAS 病变和患者的影像学特征, 如 sICAS 病变管腔狭窄程度高^[81]、卒中机制为动脉到动脉栓塞和(或)低灌注^[82-83]、IVWI 上显示较高的斑块负荷/斑块内出血/斑块强化^[84]、灌注成像或其他成像方法显示病变下游低灌注或灌注延迟^[85-87]及 CFD 建模提示病变前后压力梯度较大及病变局部壁面剪切力显著升高^[88]均与药物治疗下患者卒中复发风险高相关。而脑血流自动调节功能^[89-90]及侧支循环状态^[91-93]、遗传学因素^[94-96]等亦可能影响 sICAS 患者的卒中风险, 但需进一步研究。另外, TIA 或小卒中患者合并 ICAS^[97-98]和 ICAS 合并其他血管床病变(多血管疾病)^[99]的患者卒中复发风险亦较高。总之, sICAS 患者的卒中风险存在人群差异性, 通过临床和影像学评估有助于识别高危病变和患者。

七、ICAS 患者的生活方式管理

在普通人群中, 适度的体育活动可降低卒中的发生率^[100]。SAMMPRIS 的一项事后分析显示, 在 sICAS 患者中, 每周未进行至少 3~5 次适度体育活动与较高的卒中复发和血管事件风险相关($OR=6.7, 95\%CI: 2.5\sim 18.1$)^[101]。根据 AHA 和世界卫生组织的建议, 普通成年人目标是每周至少完成 150 min 中等强度的有氧运动, 或 75 min 高强度有氧运动, 或等量的中等和高强度运动^[100]。

关于健康饮食, 地中海饮食包括丰富的蔬菜、水果、豆类、谷物和鱼类, 同时减少红肉和加工肉类



的摄入。江南饮食与地中海饮食相似,但更符合中国人的饮食习惯。虽然已有多项队列研究证实地中海饮食在缺血性卒中一级预防中的作用^[102],但目前心脑血管疾病二级预防方面的高质量循证医学证据仍然有限。

吸烟已被证实是 ICAS 进展及卒中发生的危险因素^[103]。尽管目前尚无明确证据表明戒烟能够在 ICAS 人群中有效预防缺血性卒中的发生或复发,但流行病学研究显示,戒烟者的卒中风险较吸烟者显著降低^[104-105]。基于吸烟对整体心血管系统的负面影响,戒烟应作为 ICAS(包括 asICAS 和 sICAS)生活方式管理的重要组成部分。

推荐意见 10: 应建议有安全运动能力的 sICAS 患者至少进行适度的体育活动,以减少复发性卒中和血管事件的风险。(1 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 11: 建议有安全运动能力的 asICAS 患者每周至少进行 150 min 的中等强度体育活动,或等效组合的活动,以降低首次卒中的风险。(2a 级推荐, C-EO 级证据)

推荐意见 12: 建议 ICAS 患者调整饮食习惯,可适当增加蔬菜、水果、豆类、谷物、鱼类摄入,减少红肉和加工肉类摄入。(2a 级推荐, C-EO 级证据)

推荐意见 13: 对于仍在吸烟的 ICAS 患者,建议戒烟以降低卒中风险。(1 级推荐, C-EO 级证据)

八、药物治疗

(一) 抗血小板治疗

1. asICAS 患者的抗栓治疗: 目前缺乏针对社区 asICAS 人群抗栓治疗的研究。对于仅有单一或多种血管危险因素的人群,阿司匹林对卒中一级预防的作用在多项研究中都是阴性结果。ARRIVE 研究纳入了 12 546 例中等血管事件风险的患者,显示每日服用 100 mg 阿司匹林或安慰剂致死性或非致死性卒中的发生率差异无统计学意义(1.20% 比 1.07%)^[106]。JPPP 研究则招募了 60~85 岁、伴有高血压、糖尿病或高脂血症病史的患者;60 个月内主要终点(卒中、心肌梗死以及血管死亡)发生率在阿司匹林和安慰剂组无显著差异(2.77% 比 2.96%)^[107]。

2. sICAS 患者的抗血小板治疗: (1) 单药抗血小板治疗: 在 WASID 研究中,经过 1.8 年随访,接受华法林和阿司匹林治疗的 sICAS 患者的主要终点事件(任何卒中和死亡)发生率未见明显差异(均为 22%),但是华法林组出血风险(8.3% 比 3.2%, $P=0.01$)及死亡风险(9.7% 比 4.3%, $P=0.02$)显著高于

阿司匹林组(扫描文章首页二维码查看附表 3)^[18]。

(2) 阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗: 目前没有针对 sICAS 患者单药抗血小板与双联抗血小板治疗的 RCT 研究,临床上常使用的双联抗血小板治疗方案主要来源于较大型 RCT 的事后分析和小型 RCT 研究。在 SAMMPRIS 研究^[20]和 VISSIT 研究中^[108],重度狭窄(70%~99%)的 sICAS 患者接受阿司匹林和氯吡格雷联合治疗 90 d 后单用阿司匹林,1 年血管事件发生率分别为 12.6% 和 15.1%,显著低于 WASID 研究中单用阿司匹林的 25% 复发率^[18]。CLAIR 研究共纳入了 100 例症状性颅外或颅内动脉粥样硬化性狭窄($\geq 50\%$)的患者,以 sICAS 患者为主(93%);结果显示,与单用阿司匹林相比,阿司匹林和氯吡格雷联合抗血小板治疗组 7 d 时病灶同侧 MCA 的微栓子数量明显较低(23% 比 51%, $P=0.006$),但缺血性卒中复发率没有显著差异(0 比 3.8%)^[109]。根据 CHANCE 研究的亚组分析,在 608 例轻型缺血性卒中[美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS) ≤ 3 分]或高危 TIA(ABCD₂ ≥ 4 分)且合并 ICAS(并未区分是否为责任血管)的患者中,发病 24 h 内启用氯吡格雷联合阿司匹林治疗 21 d 后单用氯吡格雷,其 90 d 内卒中发生率低于单用阿司匹林(11.3% 比 13.6%),但差异无统计学意义^[97]。INSPIRES 研究的亚组分析显示,仅存在 sICAS 的患者,氯吡格雷联合阿司匹林相较阿司匹林单药抗血小板治疗的 HR 为 0.80(95%CI: 0.62~1.02),而同时存在同侧颅内和颅外动脉狭窄的患者 HR 为 0.69(95%CI: 0.46~1.03)。虽然双联抗血小板治疗显示出获益的趋势,但可能由于亚组分析统计效能不足而差异无统计学意义,因此无法得出确切的结论^[110]。(3) 替格瑞洛联合阿司匹林抗血小板治疗: 根据 THALES 研究的 ICAS($\geq 30\%$;并未区分是否为责任血管)患者亚组分析($n=516$),与单用阿司匹林相比,替格瑞洛联合阿司匹林治疗显著降低了 30 d 内卒中或死亡的发生率(9.9% 比 15.2%; $HR=0.66$, 95%CI: 0.47~0.93; $P=0.016$)^[111]。CHANCE-2 亚组分析显示,携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的 sICAS 患者使用替格瑞洛联合阿司匹林治疗较氯吡格雷联合阿司匹林可能降低卒中复发,但其差异无统计学意义($HR=0.76$, 95%CI: 0.55~1.04)^[112]。(4) 西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗: 西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷用于 sICAS 的研究结果并不一致。TOSS 和 TOSS-2 研究发现,西洛他唑(200 mg/d)联合阿司匹林与单用阿司匹

林或氯吡格雷联合阿司匹林一样安全,但对 ICAS 患者的卒中和死亡预防效果并不好^[113-114]。在 CSPS 研究的 sICAS 患者亚组分析中($n=547$),西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷治疗相比单用阿司匹林或氯吡格雷治疗显著降低缺血性卒中复发(4%比 9.2%, $P=0.031$)及血管事件(5.1%比 11.4%, $P=0.020$)^[115]。在 CATHARSIS 研究中(165 例 sICAS 患者),西洛他唑联合阿司匹林相比单用阿司匹林在预防所有血管事件方面并无显著差异;但该研究观察到西洛他唑联合治疗显著减少了新发无症状性脑梗死($OR=0.37$, 95% CI : 0.14~0.97; $P=0.04$),提示这种联合方案可能具有一定的潜在优势^[116]。

推荐意见 14: 对于 asICAS 患者,目前尚无明确证据支持阿司匹林用于首次卒中的预防。(3 级推荐, B-R 级别证据)

推荐意见 15: 对于重度 sICAS(70%~99% 狭窄)患者,推荐给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21~90 d,此后阿司匹林或氯吡格雷单药可作为长期二级预防用药。(1 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 16: 对于存在中度(50%~69% 狭窄) ICAS 的轻型缺血性卒中或高风险 TIA(ABCD2 评分 ≥ 4 分)患者,发病 72 h 内给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 d,后改为氯吡格雷单药治疗是合理的。(2a 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 17: 西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷用于治疗 sICAS 可能是合理的。(2b 级推荐, B-R 级证据)

(二)降脂治疗

1. asICAS 患者的降脂治疗:目前尚缺乏针对 asICAS 降脂治疗的高质量循证医学证据。在针对 asICAS 的研究中,强化他汀治疗显示出随时间减轻狭窄度的趋势^[117-118]。另外,关于卒中一级预防的两项荟萃分析提示,针对符合降脂治疗标准并处于高心血管风险的成年人,使用他汀类药物可显著降低首次卒中的风险[两项荟萃分析中 RR 分别为 0.78 (95% CI : 0.68~0.89) 和 0.81 (95% CI : 0.75~0.87)]^[119-120]。

2. sICAS 患者的降脂治疗:SPARCL 研究的结果提示,每日 80 mg 阿托伐他汀治疗可使大动脉粥样硬化性卒中的患者卒中复发的相对风险下降 30%($HR=0.70$, 95% CI : 0.49~1.02)^[121]。此后,高强度他汀类药物的应用得到了 sICAS 患者的单中心 RCT 研究的支持,结果表明高强度他汀类药物降低了脑血管事件的发生率^[122]。

近年来,有多项使用前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂进一步降低低密度脂蛋白(LDL)并进行心脑血管事件二级预防的研究发表。阿利西尤单抗和依洛尤单抗是目前批准用于抑制 PCSK9 的全人源单克隆抗体。在 FOURIER 的卒中亚组分析中,5 337 例既往有非出血性卒中史的患者使用他汀类药物联合依洛尤单抗组主要终点事件的相对风险下降 15%($HR=0.85$, 95% CI : 0.72~1.00)^[123]。近期我国一项多中心、前瞻性队列研究进一步验证了 PCSK9 抑制剂在 sICAS 二级预防中的疗效:联合 PCSK9 抑制剂治疗较他汀类药物和(或)依折麦布治疗显著降低了 1 个月内的卒中复发率(5.6%比 2.2%; $HR=0.34$, 95% CI : 0.11~0.99)^[124]。其他 PCSK9 抑制剂研究并未将卒中或 ICAS 患者群体纳入,但把缺血性卒中作为终点事件。例如,在 ODYSSEY OUTCOMES 研究中,联合阿利西尤单抗较对照组显著降低急性冠脉综合征患者的终点事件风险(6.4%比 8.5%; $HR=0.71$, 95% CI : 0.52~0.98, $P=0.039$)^[125]。

关于降脂治疗的目标值, TST 研究显示,缺血性卒中患者以 LDL 1.8 mmol/L 作为目标值,与 2.3~2.8 mmol/L 的目标相比可再降低 22% 的卒中复发风险^[126]。SAMMPRIS 及 SPARCL 研究也表明,将 LDL 水平控制在 <1.8 mmol/L 对 sICAS 患者具有显著益处^[101, 127]。近年来,随着新型降脂药物依折麦布和 PCSK9 抑制剂的使用, LDL 水平可降至更低,达到 1.4 mmol/L 或 1.0 mmol/L 以下。关于降脂药物的选择及治疗时机,若部分患者在强化他汀治疗和健康生活方式管理后 LDL 已达推荐目标值,则无需进一步调整治疗方案。然而,对于最大耐受剂量的他汀类药物治疗 4~6 周后仍未达到目标值的患者,建议加用依折麦布或 PCSK9 抑制剂以进一步降低 LDL^[128]。

推荐意见 18: 对于 asICAS 患者,建议参照心血管疾病一级预防的降脂治疗,接受他汀治疗以降低首次卒中的风险。(1 级推荐, A 级证据)

推荐意见 19: 对于 sICAS 患者,推荐将 LDL 水平至少控制在 1.8 mmol/L 及以下且将 LDL 水平降低 50% 及以上,以降低卒中和心血管事件风险。(2a 级推荐, B-R 级证据)

推荐意见 20: 推荐给予高强度他汀治疗,需要时联合依折麦布。在最大耐受他汀类药物和依折麦布治疗后重新评估血脂水平和安全问题,如未达到 LDL 目标,推荐加用 PCSK9 抑制剂治疗。(2a 级



推荐, B-NR 级证据)

(三) 降压治疗

1. asICAS 患者的降压治疗: 目前缺乏针对社区 asICAS 人群降压治疗目标的研究。STEP 研究纳入了 8 511 例老年原发性高血压患者, 相比于标准降压组 (收缩压 < 140 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa), 在中位随访 3.34 年内强化降压组 (收缩压 < 130 mmHg) 的卒中风险显著降低 ($HR=0.67$, $95\%CI: 0.47\sim0.97$)^[129]。荟萃分析显示强化降压 (收缩压 < 130 mmHg) 与更高目标相比可进一步降低卒中风险, 对于既往没有心血管事件的人群进行分析也得到一致的结果^[130]。然而, 这些研究并不是在 asICAS 的人群中进行的, 研究结果需要谨慎解读。

2. sICAS 患者的降压治疗: 关于 sICAS 患者二级预防的降压目标值主要来自 RCT 及队列研究的事后分析; 目前大部分证据支持将收缩压降至 < 140 mmHg, 而是否应将血压降至更低水平尚无高水平证据支持。例如, 来自 WASID ($n=567$, sICAS) 和 SAMMPRIS ($n=227$, 重度 sICAS) 试验及 CICAS 队列研究 ($n=2\ 426$; 并未区分 sICAS 或 asICAS) 的事后分析显示, ICAS 患者在随访期间平均收缩压 < 140 mmHg 与卒中和血管事件发生风险降低相关^[101, 131-132]。尽管大多数 sICAS 患者可能受益于较低的血压, 但一些小型研究表明, 有血流动力学障碍的患者^[133]或卒中后早期收缩压 < 120 mmHg 的患者可能无法受益, 但与卒中风险增加相关的最低阈值尚不清楚^[134]。

推荐意见 21: 对于 asICAS 患者, 生活方式干预联合降压治疗以达到 < 130/80 mmHg 的目标血压用于预防卒中可能是合理的。(2b 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 22: 对于 sICAS 患者, 长期血压目标为 < 140/90 mmHg, 以减少复发性卒中和血管事件的风险。(1 级推荐, B-NR 级证据)

(四) 降糖治疗

糖尿病及血糖异常是 ICAS 的危险因素^[8]。目前尚缺乏控制血糖以预防 ICAS 患者卒中发生、复发的研究。美国糖尿病学会建议将 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白 (HbA1c) 控制在 7.0% 以下^[135]。sICAS 患者血糖控制可参考该建议, 但控制血糖的具体靶目标应综合患者的身体状况决定。

推荐意见 23: asICAS 或 sICAS 伴糖尿病的患者, 推荐血糖控制靶目标为 HbA1c < 7%。(1 级推荐,

B-R 级证据)

九、血管内治疗

对于合并持续低灌注的 sICAS 患者, 药物治疗的效果可能有限, 卒中复发风险仍然较高。例如, SAMMPRIS 研究的亚组分析显示, 在接受药物治疗的重度 sICAS 患者中, 合并分水岭梗死和侧支循环代偿不良者 1 年内卒中复发率高达 37%^[83]。类似地, 在 VERiTAS 研究中, 椎-基底动脉 sICAS 伴低灌注/血流动力学障碍的患者 1 年卒中复发率显著高于血流动力学正常的患者 (22% 比 4%)^[87]。因此, 对于合并血流动力学障碍的药物难治性 sICAS 患者, 血管内治疗 (包括单纯球囊扩张术、自膨支架植入术和球囊扩张支架植入术) 可能是极具潜力的干预措施。近年来, sICAS 治疗器械和理念不断进步: 药物涂层球囊 (DCB) 和药物洗脱支架 (DES) 相继研发并投入应用, 有望降低支架内再狭窄 (ISR) 的风险; 此外, 亚满意球囊扩张 (SMA) 理念逐步兴起, 特别适用于富含穿支部位的 sICAS, 有助于减少围手术期卒中风险。

(一) 单纯球囊扩张

1980 年, Thoralf M. Sundt 首次报道单纯球囊扩张在 sICAS 中的应用^[136]。尽管该技术迄今为止发展 40 余年, 已经较为成熟, 但其围手术期并发症及远期再狭窄风险仍需关注 (扫描文章首页二维码查看附表 6)。2006 年, Marks 等^[137]研究表明, 单纯球囊扩张治疗 sICAS 的围手术期卒中或死亡率为 5.8%, 2 年卒中发生率为 4.4%, 但再狭窄率高达 23.9%。此后多项研究表明, 与支架相比, 单纯球囊扩张具有更高的安全性 (扫描文章首页二维码查看附表 6)。根据 2023 年的荟萃分析, 在药物、单纯球囊扩张、球囊扩张支架和自膨支架四组中, 单纯球囊扩张的短期 (≤ 3 个月) 卒中/死亡发生率最低 (3.5%), 长期 (≥ 6 个月) 卒中/死亡发生率四组间无显著差异^[138]。2024 年 BASIS 研究进一步证实, 单纯 SMA 联合药物治疗的 1 年主要终点事件发生率显著低于药物治疗 (4.4% 比 13.5%, $P < 0.001$), 低灌注型患者获益更为显著^[22]。随着技术进步和围手术期药物管理优化, 单纯球囊扩张在重度 sICAS 治疗中表现出高安全性和较好疗效, 为 sICAS 患者提供了重要干预选择。

(二) 颅内支架置入术

1. 球囊扩张支架: 球囊扩张支架作为 sICAS 的重要治疗方式, 在改善血管狭窄程度和临床预后方面表现出较高的技术成功率和良好的疗效 (扫描文



章首页二维码查看附表 7)。2009 年, Miao 等^[139]纳入 113 例症状性 MCA 狭窄患者, 支架治疗的技术成功率为 96.6%, 术后狭窄从 80.8% 降至 3.7%, 30 d 卒中/死亡率为 4.4%。长期随访显示, 卒中率为 2.2%, ISR 率为 20.3%, 其中 75% 为无症状 ISR。研究提示, 尽管球囊扩张支架在通过性上不及自膨支架, 但其术后残余狭窄更低且疗效相当。此后的研究发现, 球囊扩张支架的 30 d 卒中/死亡率显著低于自膨支架 (2.3% 比 14.0%, $P=0.049$), 在术后残余狭窄率 (18% 比 32%, $P<0.001$) 和 6 个月 ISR 率 (10% 比 44%, $P=0.327$) 方面也有一定优势^[140]。2015 年, 全球首个球囊扩张支架治疗 sICAS 的多中心 RCT VISSIT 研究发表; 结果显示, 球囊扩张支架组围手术期卒中/TIA 率 (24.1% 比 9.4%, $P=0.05$) 和 12 个月卒中/TIA 率 (36.2% 比 15.1%, $P=0.02$) 均显著高于药物组, 研究因较高并发症率而提前终止^[108]。此后, 来自中国的多项登记研究严格筛选低灌注患者、进行充分药物准备并延长手术时间窗 (卒中后 3 周以上), 将球囊扩张支架的围手术期卒中/TIA/死亡率降至 4.3%, 1 年卒中率为 8.9%, 低于 VISSIT 研究^[141-142]。综上所述, 球囊扩张支架在严格适应证选择及优化治疗方案后, 可显著提高技术成功率并降低并发症, 为重度 sICAS 患者提供了重要的治疗选择, 但仍需关注围手术期手术风险并进一步验证其长期优效性。

2. 自膨支架: 自膨支架是治疗 sICAS 运用最为广泛的支架, 具有良好的顺应性和通过性, 易通过迂曲的颅内动脉到达病变 (扫描文章首页二维码查看附表 8)。2007 年, Bose 等^[143]首次报道了球囊扩张联合自膨式支架 (Wingspan) 在 45 例 sICAS 患者中的应用, 术后狭窄程度从 74.9% 降至 31.9%, 30 d 和 6 个月卒中/死亡率分别为 4.5% 和 7.1%, 显示了较高的安全性和长期有效性。然而, 2011 年 SAMMPRIS 研究显示, 自膨支架组 30 d (14.7% 比 5.8%, $P=0.002$) 和 12 个月 (20.0% 比 12.2%, $P=0.009$) 主要终点事件发生率显著高于药物组, 该研究因高并发症率提前终止^[144]。主要原因可能包括术者经验不足、非药物难治性患者比例较高 (64%) 以及治疗时间窗较短 (中位 7 d)。针对上述局限性, 后续研究对患者筛选及手术时机进行了优化。2019 年多中心的 WEAVE 研究 (Wingspan 支架上市后监察试验, $n=152$) 观察到, Wingspan 支架围手术期 (72 h) 卒中/死亡率仅为 2.6%; 随后的 WOVEN 研究显示, 术后 1 年卒中/死亡率为 8.5%, 显著低于

SAMMPRIS 研究^[145-146]。这些改进得益于严格筛选药物难治性患者、延长手术时间窗 (中位 22 d) 及术者经验的提升。2021 年一项荟萃分析证实症状发作 21 d 后进行支架置入可显著降低围手术期卒中发生率, 进一步支持延长手术治疗时间窗的观点^[147]。在 2022 年发表的 CASSISS 研究 ($n=380$) 中, 支架组和药物组的 sICAS 患者 3 年内主要终点事件发生率无显著差异 (8.0% 比 7.2%, $P=0.82$); 首次证明在严格术者和患者筛选后, 自膨支架治疗不劣于药物治疗^[21]。在 CASSISS 研究的长期随访 (中位随访时间 7.4 年) 结果中, 两组主要终点事件发生率仍差异无统计学意义 (14.8% 比 14.3%, $P=0.97$)^[148]。综上, 自膨式支架治疗 sICAS 具有较高的技术成功率及潜在临床获益, 但需通过严格的患者选择和手术规范优化其安全性和有效性。未来研究应进一步探索筛选策略及个性化治疗方案。

(三) 新型治疗方式

1. DES: ISR 是颅内支架治疗后常见问题, WOVEN 研究中, Wingspan 支架置入术后 6 个月 ISR ($\geq 70\%$) 率为 17.6%^[146]。DES 通过抑制内皮和平滑肌细胞增殖显著降低 ISR 风险, 在冠状动脉狭窄治疗中已被确立为一线方案^[149]。针对 sICAS 的研究表明, DES 在降低 ISR 和远期卒中率方面展现潜力, 同时围手术期安全性可控 (扫描文章首页二维码查看附表 9)。例如, 2022 年发表的 NOVA 研究发现, DES 组 1 年 ISR 发生率显著低于裸金属支架组 (9.5% 比 30.2%, $P<0.001$), 31 d 至 1 年缺血性卒中率亦显著降低 (0.8% 比 6.9%, $P=0.03$), 而围手术期卒中/死亡率无显著差异 (7.6% 比 5.3%, $P=0.46$)^[150]。尽管初步研究显示 DES 在降低 ISR 和改善预后方面具有优势, 但其相较于药物治疗的优效性尚无 RCT 证据支持。未来研究应聚焦于 RCT 和多维度探索, 以进一步验证 DES 在 sICAS 治疗中的长期价值。

2. DCB: DCB 的操作较 DES 更为简便快捷, 其在 sICAS 患者中的安全性、有效性及对再狭窄的抑制效果也得到了多项临床研究的证实 (扫描文章首页二维码查看附表 10)^[151-157]。DCB 的围手术期严重不良事件率为 2.6%~13.0%, 远期再狭窄率 3.2%~16.7%, 且远期卒中再发率仅为 0~6.7%。因此, 在较为简易的操作前提下, DCB 有较好的应用前景。但目前 sICAS 相关的 DCB 研究样本量较小, 多为单中心回顾性研究, 且仍然没有一项 RCT 研究能够证实 DCB 相较于金属裸支架或药物治疗的优效性。



未来关于 DCB 的应用,还需要更多循证医学证据支持。

推荐意见 24: 对于 asICAS 或轻中度狭窄 (<70%) 的 sICAS, 不推荐血管内治疗。(3 级推荐, B-NR 级证据)

推荐意见 25: 对于药物治疗无效且合并持续低灌注的重度 (70%~99%) 狭窄 sICAS 患者, 排除单纯穿支病变梗死, 可考虑血管内治疗联合药物治疗。根据病变特征, 选择不同血管内治疗方式, 如单纯球囊扩张、球囊扩张支架、自膨式支架、DES 和 DCB。(2b 级推荐, B-R 级证据)

推荐意见 26: 相较于支架, 单纯球囊扩张治疗具有良好的围手术期安全性, 对于复杂狭窄病变, 可作为血管重建首选, 需注意围手术期并发症预防 and 远期再狭窄风险。(2a 级推荐, B-R 级证据)

推荐意见 27: 对适合介入治疗的 sICAS 患者, 介入治疗在合适的手术时间窗 (通常 ≥ 21 d) 内进行, 围手术期的并发症风险可降低。(2b 级推荐, C-LD 级证据)

推荐意见 28: DES 可显著降低 ISR 率, DCB 在操作简便性方面具有潜力, 建议在特定患者中合理选择并开展进一步研究。(2b 级推荐, B-R 级证据)

十、患者的依从性行为管理

与 WASID 研究中存在重度 sICAS 的患者相比, SAMMPRIS 研究中类似患者的结局事件发生率较低, 其中一个重要原因为两项研究之间医疗管理的差异-SAMMPRI 研究使用短期双联抗血小板治疗、强化危险因素控制及生活方式管理, 并进行严格随访以保证治疗的依从性, 突显了针对 sICAS 患者采取多模式二级预防策略的重要性^[19]。然而, 在观察性研究或临床实践中, 患者对治疗方案的依从性可能欠佳, 治疗目标可能无法达到, 从而增加了复发事件的风险^[158]。因此有必要加强患者行为管理, 提高治疗的依从性。

制定有计划的门诊随访安排有助于改善患者长期预后。SMART 研究是一项由国内卒中专家参与的结构化随访研究, 结果表明院内干预未对长期危险因素控制产生显著影响, 且未减少复发性血管事件^[159]。INSPIRE-TMS 研究采用了一项患者支持计划, 最多安排 8 次门诊随访以提高用药依从性, 研究对象为 TIA 和轻型卒中患者, 尽管实现了推荐的预防目标, 但未能有效减少复发事件^[160]。STROKE-CARD 研究将多学科卒中团队的职责延伸至事件后 3 个月, 重点关注残余功能缺损、额外

的康复需求、卒中并发症筛查与治疗、高危患者的管理、病因的重新评估、危险因素控制以及护理咨询^[161]; 此研究显著减少了复发性血管事件, 并改善了 12 个月时的生活质量和功能结果。此外, 一项荟萃分析表明, 包括患者药物依从性教育的多模式干预措施可显著提高患者对抗栓 ($OR=1.45$, $95\%CI: 1.21\sim1.75$) 和他汀类药物 ($OR=2.53$, $95\%CI: 2.15\sim2.97$) 的依从性^[162]。

推荐意见 29: 推荐加强 sICAS 患者的依从性行为管理, 制定有计划的门诊随访安排, 提高多模式二级预防策略的依从性。(2a 级推荐, B-R 级证据)

十一、其他治疗

目前亦有研究在探索 ICAS 患者的其他治疗方法。例如, 远隔缺血适应 (RIC) 是一种系统保护策略, 通过反复的、短暂的局灶性缺血后再灌注, 提高远端器官对缺血的耐受力^[163]。RIC 通常通过在四肢使用可阻断血液灌注的充气袖带来完成, 具有无创、易于操作、成本低廉的特点。小样本 RCT 证实, 相较于单独药物治疗, 双臂 RIC 联合药物治疗可有效降低 sICAS 患者卒中后 180~300 d 内缺血性卒中复发的风险^[2, 164-165], 这可能与改善脑灌注并促进脑侧支血管形成有关, 但 RIC 保护大脑的机制尚未完全明确^[163]。近期发表的大型多中心 RCT (RICA 试验) 显示, RIC 未能显著降低 sICAS 患者 3.5 年内的卒中复发风险, 这可能与 12 个月干预期间超过 50% 的患者依从性差有关。而在依从性良好的患者的亚组分析中, RIC 可显著降低 sICAS 患者的卒中复发风险^[166]。因此, 长期的 RIC 干预可能降低 sICAS 患者的卒中复发风险, 但其效果受患者依从性影响。

推荐意见 30: 长期的 RIC 干预可能降低 sICAS 患者的卒中复发风险, 但其效果与患者的依从性密切相关。(2b 级推荐, B-NR 级证据)

十二、结语与展望

目前, 关于 ICAS 的流行病学、影像评估、预后、风险分层等方面仍有很多未解答或未完全解答的问题。例如, ICAS 患病率种族差异的相关原因, 社区人群或卒中患者中 ICAS 对认知功能的影响程度、作用机制和可能的干预措施等, 均有待进一步探究。另外, IVWI、灌注成像、侧支循环评价等影像技术对 ICAS 的评估价值仍需进一步研究, 以提供针对不同风险人群的影像规范方案。此外, 亦需大量研究揭示具有高卒中发生或复发风险的 ICAS 患者特征及病变特征, 并探索这些因素影响卒中发



生/复发的协同作用和机制,以对患者进行更加准确的危险分层。关于 ICAS 患者的治疗,目前亦有很多未解决的问题。首先,目前 sICAS 二级预防相关研究纳入的人群主要为轻型卒中或 TIA 患者,其结果在推广至真实世界时需谨慎对待。未来的研究可选择贴近真实世界的研究人群,以提升研究结论的外部适用性和临床转化价值。另外,现有的关于 asICAS 患者一级预防和 sICAS 患者二级预防中血管危险因素控制的主要证据多来源于亚组分析和事后分析,未来可能需要进行针对 ICAS 的相关研究,以进一步明确患者血管危险因素控制的最佳目标值。sICAS 的介入治疗在 SAMMPRIS 研究后进入低谷,但随着 CASSIS 和 BASIS 研究的陆续发表,介入治疗对于 sICAS 的疗效又展现了一缕曙光。精准筛选可从介入治疗获益的 sICAS 患者以及新型介入器械的探索将是未来 sICAS 介入治疗及相关研究的主旋律。本指南是基于文献和专家讨论制订,指南内容可为 ICAS 患者的临床诊治提供参考和指导,但不具有法律约束性质。指南内容是该领域的阶段性认识,今后会根据新的证据随时更新。

本指南制订专家委员会名单

指南制订组长:徐蔚海(中国医学科学院北京协和医院神经内科);焦力群(首都医科大学宣武医院介入放射科/神经外科)

执笔专家:冷昕祎(香港中文大学内科及药物治疗学系);隋滨滨(北京医院放射科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院);刘彩燕(中国医学科学院北京协和医院神经内科);王韬(首都医科大学宣武医院神经外科)

专家组成员(以姓氏汉语拼音排序):范玉华(中山大学附属第一医院神经内科);顾宇翔(复旦大学华山医院神经外科);黄立安(暨南大学附属第一医院神经内科);姜宏佳(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科);焦力群(首都医科大学宣武医院介入放射科/神经外科);冷昕祎(香港中文大学内科及药物治疗学系);李明利(中国医学科学院北京协和医院放射科);梁慧康(香港中文大学内科及药物治疗学系);刘彩燕(中国医学科学院北京协和医院神经内科);刘慧慧(苏州大学附属第二医院神经内科);刘丽萍(首都医科大学附属北京天坛医院神经重症医学科);史怀璋(哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科);宋波(郑州大学第一附属医院神经内科);隋滨滨(北京医院放射科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院);孙钦建(山东第一医科大学附属省立医院神经内科);孙伟平(北京大学第一医院神经内科);孙瑄(首都医科大学附属北京天坛医院介入神经病学);田成林(解放军总医院第一医学中心神经内科);王贺波(河北省人民医院神经内科);王丽娟(吉林大学

第一医院神经超声中心);王韬(首都医科大学宣武医院神经外科);吴波(四川大学华西医院神经内科);吴士文(解放军总医院第一医学中心神经内科);邢英琦(首都医科大学宣武医院血管超声科);徐蔚海(中国医学科学院北京协和医院神经内科);杨鹏飞(上海长海医院脑血管病中心);杨弋(吉林大学第一医院神经内科);张越伦(北京协和医院);郑洪波(四川大学华西医院神经内科)

文献检索与整理(以姓氏汉语拼音排序):白晓燕(首都医科大学附属北京友谊医院放射科);刘玉莹(香港中文大学内科及药物治疗学系);罗继昌(首都医科大学宣武医院神经外科);田璇(香港中文大学内科及药物治疗学系);杨宜璠(首都医科大学宣武医院神经外科);袁伟壮(中国医学科学院北京协和医院神经内科);张雪(首都医科大学附属北京天坛医院放射科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 《中国脑血管病杂志》编辑部焦晓天协助绘制图 1

参 考 文 献

- [1] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(5): 1262-1275. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1262.
- [2] Psychogios M, Brehm A, López-Cancio E, et al. European stroke organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease[J]. *Eur Stroke J*, 2022, 7(3): III-IV. DOI: 10.1177/23969873221099715.
- [3] Turan TN, Zaidat OO, Gronseth GS, et al. Stroke prevention in symptomatic large artery intracranial atherosclerosis practice advisory: report of the AAN guideline subcommittee[J]. *Neurology*, 2022, 98(12): 486-498. DOI: 10.1212/WNL.00000000000020030.
- [4] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
- [5] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [6] Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification[J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006.
- [7] Wang A, Li Z, Luo Y, et al. Asymptomatic intracranial arterial stenosis and metabolic syndrome: the APAC study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113205. DOI: 10.1371/journal.pone.0113205.
- [8] Sun Q, Wang Q, Wang X, et al. Prevalence and cardiovascular risk factors of asymptomatic intracranial arterial stenosis: the Kongcun Town Study in Shandong, China[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(4): 729-735. DOI: 10.1111/ene.14144.



- [9] Huang HW, Guo MH, Lin RJ, et al. Prevalence and risk factors of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic residents in Rongqi County, Guangdong[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(1): 111-115. DOI: 10.1159/000103125.
- [10] Shen Y, Wang J, Wu J, et al. Elevated plasma total cholesterol level is associated with the risk of asymptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101232. DOI: 10.1371/journal.pone.0101232.
- [11] Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(11): 1106-1114. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70195-9.
- [12] Krasteva MP, Lau KK, Mordasini P, et al. Intracranial atherosclerotic stenoses: pathophysiology, epidemiology, risk factors and current therapy options[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5): 1829-1865. DOI: 10.1007/s12325-020-01291-4.
- [13] 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 (CICAS) study[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 663-669. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003508.
- [14] Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, et al. Global differences in risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults-a worldwide meta-analysis: the GOAL initiative[J]. *Neurology*, 2022, 98(6): e573-e588. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013195.
- [15] Li S, Tang M, Zhang D, et al. The prevalence and prognosis of asymptomatic intracranial atherosclerosis in a community-based population: results based on high-resolution magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(12): 3761-3771. DOI: 10.1111/ene.16057.
- [16] Gutierrez J, Gil-Guevara A, Ramaswamy S, et al. Classification of covert brain infarct subtype and risk of death and vascular events[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 90-98. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026068.
- [17] Planas-Ballvé A, Crespo AM, Aguilar LM, et al. The Barcelona-asymptomatic intracranial atherosclerosis study: subclinical intracranial atherosclerosis as predictor of long-term vascular events[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282: 132-136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.022.
- [18] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(13): 1305-1316. DOI: 10.1056/NEJMoa043033.
- [19] Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, et al. Do patient characteristics explain the differences in outcome between medically treated patients in SAMMPRIS and WASID? [J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2562-2567. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009656.
- [20] Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9914): 333-341. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62038-3.
- [21] Gao P, Wang T, Wang D, et al. Effect of stenting plus medical therapy vs medical therapy alone on risk of stroke and death in patients with symptomatic intracranial stenosis: the CASSISS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(6): 534-542. DOI: 10.1001/jama.2022.12000.
- [22] Sun X, Deng Y, Zhang Y, et al. Balloon angioplasty vs medical management for intracranial artery stenosis: the BASIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 332(13): 1059-1069. DOI: 10.1001/jama.2024.12829.
- [23] Hurford R, Wolters FJ, Li L, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 413-421. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30079-X.
- [24] Suri M, Zhou J, Qiao Y, et al. Cognitive impairment and intracranial atherosclerotic stenosis in general population [J]. *Neurology*, 2018, 90(14): e1240-e1247. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005250.
- [25] Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, et al. Intracranial atherosclerosis and dementia: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Neurology*, 2017, 88(16): 1556-1563. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003837.
- [26] Zhao D, Guallar E, Qiao Y, et al. Intracranial atherosclerotic disease and incident dementia: the ARIC study (atherosclerosis risk in communities) [J]. *Circulation*, 2024, 150(11): 838-847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067003.
- [27] Hilal S, Mutsaerts H, Ferro DA, et al. The Effects of intracranial stenosis on cerebral perfusion and cognitive performance[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(3): 1369-1380. DOI: 10.3233/JAD-201131.
- [28] Lim MJR, Tan CS, Gyanwali B, et al. The effect of intracranial stenosis on cognitive decline in a memory clinic cohort[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 1829-1839. DOI: 10.1111/ene.14788.
- [29] Zhu J, Wang Y, Li J, et al. Intracranial artery stenosis and progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2014, 82(10): 842-849. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000185.
- [30] Kim TW, Song IU, Jeong DS, et al. Clinical effect of cerebrovascular atherosclerosis on cognition in Alzheimer's disease[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 63: 55-58. DOI: 10.1016/j.archger.2015.11.009.
- [31] Gong L, Wang H, Dong Q, et al. Intracranial atherosclerotic stenosis is related to post-stroke cognitive impairment: a cross-sectional study of minor stroke[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(2): 177-184. DOI: 10.2174/1567205017666200303141920.
- [32] Turan TN, Al Kasab S, Smock A, et al. Impact of baseline features and risk factor control on cognitive function in the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 47(1-2): 24-31. DOI: 10.1159/000497245.
- [33] Rajeev V, Chai YL, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 93. DOI: 10.1186/s40478-023-01590-1.
- [34] Iadecola C. Revisiting atherosclerosis and dementia[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(6): 691-692. DOI: 10.1038/s41593-020-0626-6.
- [35] Kim SJ, Schneider DJ, Feldmann E, et al. Intracranial atherosclerosis: review of imaging features and advances



- in diagnostics[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(6):599-607. DOI: 10.1177/17474930211066427.
- [36] Wang Y, Meng R, Liu G, et al. Intracranial atherosclerotic disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124: 118-132. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.11.008.
- [37] You SH, Kim B, Yang KS, et al. Development and validation of visual grading system for stenosis in intracranial atherosclerotic disease on time-of-flight magnetic resonance angiography[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(4): 2781-2790. DOI: 10.1007/s00330-021-08319-5.
- [38] Assarzadegan F, Mohammadi F, Safarpour Lima B, et al. Evaluation of neurosonology versus digital subtraction angiography in acute stroke patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 91:378-382. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.07.030.
- [39] Mattioni A, Cenciarelli S, Eusebi P, et al. Transcranial doppler sonography for detecting stenosis or occlusion of intracranial arteries in people with acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2): CD010722. DOI: 10.1002/14651858.CD010722.pub2.
- [40] Tian X, Tian B, Shi Z, et al. Assessment of intracranial atherosclerotic plaques using 3D black-blood MRI: comparison with 3D time-of-flight MRA and DSA[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 53(2): 469-478. DOI: 10.1002/jmri.27341.
- [41] Duffis EJ, Jethwa P, Gupta G, et al. Accuracy of computed tomographic angiography compared to digital subtraction angiography in the diagnosis of intracranial stenosis and its impact on clinical decision-making[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7):1013-1017. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.02.016.
- [42] Lee SJ, Liu B, Rane N, et al. Correlation between CT angiography and digital subtraction angiography in acute ischemic strokes[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 200: 106399. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106399.
- [43] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(4):643-646.
- [44] Eiden S, Beck C, Venhoff N, et al. High-resolution contrast-enhanced vessel wall imaging in patients with suspected cerebral vasculitis: prospective comparison of whole-brain 3D T1 SPACE versus 2D T1 black blood MRI at 3 Tesla[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213514. DOI: 10.1371/journal.pone.0213514.
- [45] 中华医学会放射学分会MR学组. 颅内MR血管壁成像技术与应用中国专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(12):1045-1059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.12.006.
- [46] Fakih R, Roa JA, Bathla G, et al. Detection and quantification of symptomatic atherosclerotic plaques with high-resolution imaging in cryptogenic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3623-3631. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031167.
- [47] Song JW, Pavlou A, Xiao J, et al. Vessel wall magnetic resonance imaging biomarkers of symptomatic intracranial atherosclerosis: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2021, 52(1): 193-202. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031480.
- [48] Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, et al. Intracranial vessel wall MRI: principles and expert consensus recommendations of the American society of neuroradiology[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(2): 218-229. DOI: 10.3174/ajnr.A4893.
- [49] Mossa-Basha M, Watase H, Sun J, et al. Inter-rater and scan-rescan reproducibility of the detection of intracranial atherosclerosis on contrast-enhanced 3D vessel wall MRI[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1097):20180973. DOI: 10.1259/bjr.20180973.
- [50] Yang WQ, Huang B, Liu XT, et al. Reproducibility of high-resolution MRI for the middle cerebral artery plaque at 3T[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(1):e49-55. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.10.003.
- [51] Zhao DL, Li C, Chen XH, et al. Reproducibility of 3.0T high-resolution magnetic resonance imaging for the identification and quantification of middle cerebral arterial atherosclerotic plaques[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7): 1824-1831. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.020.
- [52] Bai X, Fan P, Li Z, et al. Evaluating middle cerebral artery plaque characteristics and lenticulostriate artery morphology associated with subcortical infarctions at 7T MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2024, 59(3): 1045-1055. DOI: 10.1002/jmri.28839.
- [53] Liu S, Tang R, Xie W, et al. Plaque characteristics and hemodynamics contribute to neurological impairment in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(4): 2062-2072. DOI: 10.1007/s00330-020-07327-1.
- [54] Wu F, Song H, Ma Q, et al. Hyperintense plaque on intracranial vessel wall magnetic resonance imaging as a predictor of artery-to-artery embolic infarction[J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 905-911. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020046.
- [55] Wang M, Wu F, Yang Y, et al. Quantitative assessment of symptomatic intracranial atherosclerosis and lenticulostriate arteries in recent stroke patients using whole-brain high-resolution cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1):35. DOI: 10.1186/s12968-018-0465-8.
- [56] Mossa-Basha M, Shibata DK, Hallam DK, et al. Added value of vessel wall magnetic resonance imaging for differentiation of nonocclusive intracranial vasculopathies [J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3026-3033. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018227.
- [57] Destrebecq V, Sadeghi N, Lubicz B, et al. Intracranial vessel wall MRI in cryptogenic stroke and intracranial vasculitis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(5):104684. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104684.
- [58] Mossa-Basha M, Hwang WD, De Havenon A, et al. Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes[J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1567-1573. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009037.
- [59] Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, et al. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: preliminary results[J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 860-862. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.626184.
- [60] Obusez EC, Hui F, Hajj-Ali RA, et al. High-resolution MRI vessel wall imaging: spatial and temporal patterns of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(8):1527-1532. DOI: 10.3174/ajnr.A3909.
- [61] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 中华医学会神经外科学分会脑血管病学组, 中国医师协会神



- 经介入专业委员会,等.重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2023)[J].中国脑血管病杂志,2023,20(2):126-144,封3.DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2023.02.009.
- [62] Kim YJ, Lee DH, Kwon JY, et al. High resolution MRI difference between moyamoya disease and intracranial atherosclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(9): 1311-1318. DOI: 10.1111/ene.12202.
- [63] Lu M, Zhang H, Liu S, et al. Long-term outcomes of moyamoya disease versus atherosclerosis-associated moyamoya vasculopathy using high-resolution MR vessel wall imaging[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(7):567-574. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330542.
- [64] Chong Z, Zhang S, Yue X, et al. Nomogram based on high-resolution vessel wall MRI features to differentiate moyamoya disease from atherosclerosis-associated moyamoya vasculopathy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2025, 61(1):394-403. DOI: 10.1002/jmri.29407.
- [65] 国家卫生健康委员会卒中防治工程委员会神经影像专业委员会,中华医学会放射学分会神经学组.脑血管病影像规范化应用中国指南[J].中华放射学杂志,2019,53(11):916-940. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.11.002.
- [66] Tian B, Liu Q, Wang X, et al. Chronic intracranial artery stenosis: comparison of whole-brain arterial spin labeling with CT perfusion[J]. *Clin Imaging*, 2018, 52: 252-259. DOI: 10.1016/j.clinimag.2018.08.005.
- [67] Ha H, Kim GB, Kweon J, et al. Hemodynamic measurement using four-dimensional phase-contrast MRI: quantification of hemodynamic parameters and clinical applications[J]. *Korean J Radiol*, 2016, 17(4): 445-462. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.4.445.
- [68] Liu Y, Li S, Liu H, et al. Clinical implications of haemodynamics in symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis by computational fluid dynamics modelling: a systematic review[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2025, 10(1):16-24. DOI: 10.1136/svn-2024-003202.
- [69] 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.
- [70] 中国医师协会神经介入专业委员会.颅内动脉粥样硬化性狭窄影像学评价专家共识[J].中国脑血管病杂志,2021,18(8):575-584. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2021.08.008.
- [71] Tsui B, Nour M, Chen I, et al. MR angiography in assessment of collaterals in patients with acute ischemic stroke: a comparative analysis with digital subtraction angiography[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(9): 1181. DOI: 10.3390/brainsci12091181.
- [72] Menon BK, d'Esterre 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.
- [73] Frölich AM, Wolff SL, Psychogios MN, et al. Time-resolved assessment of collateral flow using 4D CT angiography in large-vessel occlusion stroke[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(2): 390-396. DOI: 10.1007/s00330-013-3024-6.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] Cheng XQ, Tian JM, Zuo CJ, et al. Quantitative perfusion computed tomography measurements of cerebral hemodynamics: correlation with digital subtraction angiography identified primary and secondary cerebral collaterals in internal carotid artery occlusive disease[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(6): 1224-1230. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.02.046.
- [78] Lyu J, Duan Q, Xiao S, et al. Arterial spin labeling-based MRI estimation of penumbral tissue in acute ischemic stroke[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 57(4):1241-1247. DOI: 10.1002/jmri.28364.
- [79] Zaharchuk G. Arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(4):1202-1207. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003612.
- [80] Wabnitz AM, Turan TN. Optimal medical management of atherosclerotic intracranial stenosis[J]. *Stroke*, 2024, 55(2):335-343. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.043633.
- [81] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *Circulation*, 2006, 113(4): 555-563. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578229.
- [82] Feng X, Chan KL, Lan L, et al. Stroke mechanisms in symptomatic intracranial atherosclerotic disease: classification and clinical implications[J]. *Stroke*, 2019, 50(10):2692-2699. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025732.
- [83] Wabnitz AM, Derdeyn CP, Fiorella DJ, et al. Hemodynamic markers in the anterior circulation as predictors of recurrent stroke in patients with intracranial stenosis[J]. *Stroke*, 2019, 50(1): 143-147. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020840.
- [84] Shi X, Tao T, Ling H, et al. High-risk plaque characteristics associated with recurrent stroke in patients with intracranial stenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2025, 272(2): 173. DOI: 10.1007/s00415-025-12924-5.
- [85] de Havenon A, Khatrri P, Prabhakaran S, et al. Hypoperfusion distal to anterior circulation intracranial atherosclerosis is associated with recurrent stroke[J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30(4): 468-470. DOI: 10.1111/jon.12710.
- [86] Lan L, Leng X, Ip V, et al. Prolonged perfusion predicts recurrent ischemic stroke but not transient ischemic attack in patients with symptomatic intracranial stenosis [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(2): 149-157. DOI: 10.2174/1567202614666170413143203.
- [87] Amin-Hanjani S, Pandey DK, Rose-Finnell L, et al. Effect of hemodynamics on stroke risk in symptomatic atherosclerotic vertebrobasilar occlusive disease[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(2): 178-185. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3772.
- [88] Leng X, Lan L, Ip HL, et al. Hemodynamics and stroke risk in intracranial atherosclerotic disease[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5):752-764. DOI: 10.1002/ana.25456.
- [89] Liu Y, Li S, Tian X, et al. Cerebral haemodynamics in



- symptomatic intracranial atherosclerotic disease: a narrative review of the assessment methods and clinical implications[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8(6): 521-530. DOI: 10.1136/svn-2023-002333.
- [90] Papassin J, Heck O, Condamine E, et al. Impaired cerebrovascular reactivity is associated with recurrent stroke in patients with severe intracranial arterial stenosis: a C02 BOLD fMRI study[J]. *J Neuroradiol*, 2021, 48(5): 339-345. DOI: 10.1016/j.neurad.2020.04.005.
- [91] 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.
- [92] Leng X, Leung TW. Collateral flow in intracranial atherosclerotic disease[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(1): 38-52. DOI: 10.1007/s12975-022-01042-3.
- [93] 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.
- [94] Okazaki S, Yoshimoto T, Ohara M, et al. Effect of the RNF213 p. R4810K variant on the progression of intracranial artery stenosis: a 15-year follow-up study[J]. *Neurol Genet*, 2022, 8(5): e200029. DOI: 10.1212/NXG.0000000000200029.
- [95] Arenillas JF, Massot A, Alvarez-Sabín J, et al. C-reactive protein gene C1444T polymorphism and risk of recurrent ischemic events in patients with symptomatic intracranial atherostenoses[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(1): 95-102. DOI: 10.1159/000222660.
- [96] Li XQ, Ma N, Li XG, et al. Association of PON1, P2Y12 and COX1 with recurrent ischemic events in patients with extracranial or intracranial stenting[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148891. DOI: 10.1371/journal.pone.0148891.
- [97] 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.
- [98] Wang C, Jia W, Jing J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in minor stroke or transient ischemic attack with intracranial artery stenosis: a post hoc analysis of CHANCE-2[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(21): e031611. DOI: 10.1161/JAHA.123.031611.
- [99] 中国医师协会心血管内科医师分会. 泛血管疾病抗栓治疗中国专家共识(2024 版)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(12): 906-923. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231101-00959.
- [100] Bushnell C, Kernan WN, Sharrief AZ, et al. 2024 guideline for the primary prevention of stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2024, 55(12): e344-e424. DOI: 10.1161/STR.0000000000000475.
- [101] Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial[J]. *Neurology*, 2017, 88(4): 379-385. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003534.
- [102] Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(4): 580-591. DOI: 10.1002/ana.23944.
- [103] Kim DE, Lee KB, Jang IM, et al. Associations of cigarette smoking with intracranial atherosclerosis in the patients with acute ischemic stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(9): 1243-1247. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.03.012.
- [104] Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, et al. Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2019, 322(7): 642-650. DOI: 10.1001/jama.2019.10298.
- [105] Liang T, Xie C, Lv B, et al. Age at smoking initiation and smoking cessation influence the incidence of stroke in China: a 10-year follow-up study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 56(1): 175-187. DOI: 10.1007/s11239-023-02812-y.
- [106] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10152): 1036-1046. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- [107] Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2510-2520. DOI: 10.1001/jama.2014.15690.
- [108] Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313(12): 1240-1248. DOI: 10.1001/jama.2015.1693.
- [109] Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 489-497. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70060-0.
- [110] Gao Y, Chen W, Pan Y, et al. Dual antiplatelet treatment up to 72 hours after ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(26): 2413-2424. DOI: 10.1056/NEJMoa2309137.
- [111] Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. Ticagrelor added to aspirin in acute ischemic stroke or transient ischemic attack in prevention of disabling stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 78(2): 1-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4396.
- [112] Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520-2530. DOI: 10.1056/NEJMoa2111749.
- [113] Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *Stroke*, 2005, 36(4): 782-786. DOI: 10.1161/01.STR.0000157667.06542.b7.
- [114] Kwon SU, Hong KS, Kang DW, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2883-2890. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.609370.
- [115] Uchiyama S, Toyoda K, Omae K, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol in patients with stroke and intracranial arterial stenosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(20): e022575. DOI: 10.1161/JAHA.121.022575.



- [116] Uchiyama S, Sakai N, Toi S, et al. Final results of cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis (CATHARSIS) [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2015, 5(1):1-13. DOI: 10.1159/000369610.
- [117] Miao H, Yang Y, Wang H, et al. Intensive lipid-lowering therapy ameliorates asymptomatic intracranial atherosclerosis [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(2): 258-266. DOI: 10.14336/AD.2018.0526.
- [118] Kim BS, Lim JS, Jeong JU, et al. Regression of asymptomatic intracranial arterial stenosis by aggressive medical management with a lipid-lowering agent [J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2019, 21(3): 144-151. DOI: 10.7461/jcen.2019.21.3.144.
- [119] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(1): CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
- [120] Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5):453-463. DOI: 10.1016/S1474-4422(9)70058-4.
- [121] Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes [J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1405-1409. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.534107.
- [122] Zhou P, Lu Z, Gao P, et al. Efficacy and safety of intensive statin therapy in Chinese patients with atherosclerotic intracranial arterial stenosis: a single-center, randomized, single-blind, parallel-group study with one-year follow-up [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 120:6-13. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.02.001.
- [123] Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2020, 51(5): 1546-1554. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027759.
- [124] Wu L, Zhang B, Li C, et al. PCSK9 inhibitors reduced early recurrent stroke in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(6): 529-535. DOI: 10.1136/jnnp-2023-332392.
- [125] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
- [126] Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial) [J]. *Circulation*, 2017, 136(25): 2440-2450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095.
- [127] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
- [128] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [129] Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14):1268-1279. DOI: 10.1056/NEJMoa2111437.
- [130] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 957-967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- [131] Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis [J]. *Circulation*, 2007, 115(23): 2969-2975. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622464.
- [132] Yu DD, Pu YH, Pan YS, et al. High blood pressure increases the risk of poor outcome at discharge and 12-month follow-up in patients with symptomatic intracranial large artery stenosis and occlusions: subgroup analysis of the CICAS Study [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(6):530-535. DOI: 10.1111/cns.12400.
- [133] Amin-Hanjani S, Turan TN, Du X, et al. Higher stroke risk with lower blood pressure in hemodynamic vertebrobasilar disease: analysis from the VERITAS Study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(2):403-410. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.044.
- [134] Park JM, Kim BJ, Kwon SU, et al. Intensive blood pressure control may not be safe in subacute ischemic stroke by intracranial atherosclerosis: a result of randomized trial [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(9): 1936-1941. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001784.
- [135] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(3):298-304. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.008.
- [136] Sundt TM Jr, Smith HC, Campbell JK, et al. Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 1980, 55(11): 673-680.
- [137] Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, et al. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome [J]. *Stroke*, 2006, 37(4): 1016-1020. DOI: 10.1161/01.STR.0000206142.03677.c2.
- [138] Wang T, Yang K, Zhang X, et al. Endovascular therapy for symptomatic intracranial artery stenosis: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(5): 676-685. DOI: 10.1007/s12975-022-00996-8.
- [139] Miao ZR, Feng L, Li S, et al. Treatment of symptomatic middle cerebral artery stenosis with balloon-mounted stents: long-term follow-up at a single center [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64(1):79-84; discussion 84-85. DOI: 10.1227/01.NEU.0000335648.31874.37.
- [140] Park S, Kim JH, Kwak JK, et al. Intracranial stenting for severe symptomatic stenosis: self-expandable versus balloon-expandable stents [J]. *Interv Neuroradiol*, 2013, 19(3):276-282. DOI: 10.1177/159101991301900303.
- [141] Miao Z, Zhang Y, Shuai J, et al. Thirty-day outcome of a multicenter registry study of stenting for symptomatic intracranial artery stenosis in China [J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2822-2829. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010549.



- [142] Ma N, Zhang Y, Shuai J, et al. Stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis in China: 1-year outcome of a multicentre registry study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(3):176-184. DOI: 10.1136/svn-2017-000137.
- [143] Bose A, Hartmann M, Henkes H, et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study [J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1531-1537. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.477711.
- [144] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):993-1003. DOI: 10.1056/NEJMoa1105335.
- [145] Alexander MJ, Zauner A, Chaloupka JC, et al. WEAVE trial: final results in 152 on-label patients[J]. *Stroke*, 2019, 50(4):889-894. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023996.
- [146] Alexander MJ, Zauner A, Gupta R, et al. The WOVEN trial: wingspan one-year vascular events and neurologic outcomes[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(4): 307-310. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-016208.
- [147] Yu Y, Wang T, Yang K, et al. Timing and outcomes of intracranial stenting in the post-SAMMPRIS era: a systematic review[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 637632. DOI: 10.3389/fneur.2021.637632.
- [148] Gao P, He X, Wang H, et al. Stenting versus medical therapy for symptomatic intracranial artery stenosis: long-term follow-up of a randomized trial[J]. *Stroke*, 2025, 56(5): 1128-1137. DOI: 10.1161/STROKEAHA.124.049602.
- [149] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- [150] Jia B, Zhang X, Ma N, et al. Comparison of drug-eluting stent with bare-metal stent in patients with symptomatic high-grade intracranial atherosclerotic stenosis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 176-184. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4804.
- [151] Vajda Z, Güthe T, Perez MA, et al. Neurovascular in-stent stenoses: treatment with conventional and drug-eluting balloons[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(10): 1942-1947. DOI: 10.3174/ajnr.A2644.
- [152] Gruber P, Garcia-Esperon C, Berberat J, et al. Neuro Elutax SV drug-eluting balloon versus Wingspan stent system in symptomatic intracranial high-grade stenosis: a single-center experience[J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10(12):e32. DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013699.
- [153] Han J, Zhang J, Zhang X, et al. Drug-coated balloons for the treatment of symptomatic intracranial atherosclerosis: initial experience and follow-up outcome[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(6): 569-573. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014237.
- [154] Gruber P, Braun C, Kahles T, et al. Percutaneous transluminal angioplasty using the novel drug-coated balloon catheter SeQuent Please NEO for the treatment of symptomatic intracranial severe stenosis: feasibility and safety study[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(7):719-722. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014378.
- [155] Zhang J, Zhang X, Zhang J, et al. Drug-coated balloon dilation compared with conventional stenting angioplasty for intracranial atherosclerotic disease[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(5):992-998. DOI: 10.1093/neuros/nyaa191.
- [156] Tang Y, Li T, Liu W, et al. Comparison of drug-coated balloon with conventional balloon for angioplasty in symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(e3): e369-e374. DOI: 10.1136/jnis-2022-019685.
- [157] Luo J, Yang R, Wang T, et al. First-in-human experience of sirolimus coated balloon for symptomatic intracranial artery stenosis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2024, 17(1): 63-69. DOI: 10.1136/jnis-2023-021177.
- [158] Boehme C, Toell T, Mayer-Suess L, et al. The dimension of preventable stroke in a large representative patient cohort[J]. *Neurology*, 2019, 93(23): e2121-e2132. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008573.
- [159] Peng B, Ni J, Anderson CS, et al. Implementation of a structured guideline-based program for the secondary prevention of ischemic stroke in China[J]. *Stroke*, 2014, 45(2):515-519. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001424.
- [160] Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 49-60. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30369-2.
- [161] Willeit P, Toell T, Boehme C, et al. STROKE-CARD care to prevent cardiovascular events and improve quality of life after acute ischaemic stroke or TIA: a randomised clinical trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 25: 100476. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100476.
- [162] Lawrence M, Pringle J, Kerr S, et al. Multimodal secondary prevention behavioral interventions for TIA and stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0120902. DOI: 10.1371/journal.pone.0120902.
- [163] Zhao W, Li S, Ren C, et al. Remote ischemic conditioning for stroke: clinical data, challenges, and future directions [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(1): 186-196. DOI: 10.1002/acn3.691.
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] Hou C, Lan J, Lin Y, et al. Chronic remote ischaemic conditioning in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (the RICA trial): a multicentre, randomised, double-blind sham-controlled trial in China [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(12): 1089-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00335-0.

