

急性缺血性卒中血管内治疗成功再通后 无复流现象的研究进展

高宗恩 刘文虎 郎野

胜利油田中心医院神经内科, 东营 257034

通信作者: 高宗恩, Email: gaozongen@126.com

【摘要】 大血管闭塞性急性缺血性卒中在血管内治疗成功再通后, 部分患者仍未能获得良好结局, 其中大血管再通后的微血管无复流现象是重要影响因素之一。本文对急性缺血性卒中血管内治疗成功再通后无复流现象(NRP)的发生机制、影像评估及辅助治疗策略等方面的研究进展进行综述, 以期探索 NRP 有效治疗提供依据。

【关键词】 急性缺血性卒中; 血管内治疗; 无复流现象; 再灌注; 血管再通

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250730-00444

Recent advance in no-reflow phenomenon after successful recanalization by endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke

Gao Zong'en, Liu Wenhui, Lang Ye

Department of Neurology, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying 257034, China

Corresponding author: Gao Zong'en, Email: gaozongen@126.com

【Abstract】 Many patients fail to return to independence despite successful recanalization by thrombectomy for acute ischemic stroke with large vessel occlusion. Among them, the phenomenon of tissue no-reflow is an important influencing factor. In this review, we highlight the pathogenesis, imaging evaluation, and adjunctive treatment strategies, such as intra-arterial thrombolysis following thrombectomy, of the no-reflow phenomenon in patients with successful recanalization by thrombectomy for acute ischemic stroke, so as to provide a basis for exploring effective treatment for no-reflow phenomenon.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Endovascular thrombectomy; No-reflow phenomenon; Reperfusion; Recanalization

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250730-00444

对于大血管闭塞(large vascular occlusion, LVO)性急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS), 血管内取栓治疗目前已是标准治疗方案。在部分大面积脑梗死患者或超时间窗患者中, 取栓治疗仍可使患者获益^[1-2]。临床研究显示, LVO-AIS 取栓治疗后血管再通率可达 80%~85%^[3]。然而, 与这一高再通率不匹配的是, 近半数患者的临床预后未能达到预期的良好结局^[4]。这可能是由于大血管完全再通并不意味着完全微循环再灌注, 这种微循环未实现有效再灌注的现象被称为“无复流现象”(no-reflow phenomenon, NRP)^[4]。目前 NRP 的定义一般指取栓后大血管再通但脑组织微血管未得到再灌注^[5]。

1968 年, Ames 等^[6]最早描述了 NRP, 但此后该现象在临床上未获足够关注, 研究重点更多地集中于取栓技术的优化与临床疗效的提升。然而, 尽管取栓器械及取栓技术不断改进, 闭塞大血管的开通率有所提升, 但患者的预后或良好结局并未显著改善。越来越多的研究表明, AIS 患者的临床结

局与再灌注状态的关联性显著高于其与血管再通的关联性^[7]。因此, 增进对 NRP 的认知并优化其治疗方案, 对改善 AIS 患者临床结局有重要意义。本文对近年来关于 NRP 的发生机制、影像评估及治疗策略等的研究进展进行综述, 以期探索 NRP 有效治疗提供依据。

一、NRP 发生率

Mujanovic 等^[8]纳入 248 例取栓后改良脑梗死溶栓分级(modified thrombolysis in cerebral infarction, mTICI) 3 级患者, 采用 CT 灌注成像(CT perfusion, CTP)评价其 24 h 内脑血容量(cerebral blood volume, CBV)和脑血流量(cerebral blood flow, CBF), 结果提示约半数患者存在微血管水平灌注异常, 其中 CBV 及 CBF 均呈低灌注状态占 5.7%, 仅 CBV 或 CBF 呈低灌注状态占 14.9%。Horie 等^[4]对 65 例颈内动脉或大脑中动脉闭塞患者取栓后再通(mTICI≥2b 级) 30 min 后行 CTP 检查, 并定义达峰时间(time-to-maximum, T_{max})>6 s



为 NRP, 结果显示 80% 患者 (52/65) 存在 NRP。因此, Horie 等^[4]认为, 取栓再通后普遍存在 NRP, 血管成功再通后未必能立即实现组织再灌注。但该研究在再通 30 min 后即行 CTP 复查, 时间过短可能是 NRP 过高的主要原因。Nicolini 等^[9]回顾性分析 185 例前循环 LVO-AIS 患者取栓后的数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 资料, 发现 35.1% 患者存在 NRP。Schiphorst 等^[10]对 8 项研究共 636 例前循环卒中患者进行系统分析发现, 取栓后 72 h 内 CTP 检查提示的 NRP 发生率为 12.5%~42.9%。Mujanovic 等^[11]对 13 项临床研究共 719 例患者进行荟萃分析发现, 29% 大血管成功再通患者存在 NRP, 且再通级别越高、再灌注越好, NRP 发生率越低。NRP 发生率在各研究间存在差异 (20%~40%), 推测与各研究对 NRP 的定义标准、测量方法不同, 及伴随因素的多少有关。

二、NRP 的发生机制

NRP 的确切发生机制目前尚未完全明确。现有研究认为其可能与微血管堵塞、炎症反应及血流动力学变化等因素相关。

1. 微血管堵塞: 微血管堵塞是引起 NRP 的首要原因, 而微栓塞和血小板聚集是导致微血管堵塞的两个关键因素。Hu 等^[17]研究发现, 微栓塞造成的远端微循环血流阻断, 会引起微血管灌注缺失或不足, 最终导致 NRP 发生。栓子碎裂或迁移是微栓塞的表现形式。Mohammaden 等^[12]对 65 例前循环取栓治疗患者的研究显示, 22 例 (33.8%) 发生远端血栓迁移, 且术前采用静脉溶栓或支架取栓的患者发生远端血栓迁移的风险更高, 更易发生微血管堵塞。另一项对 256 例 LVO-AIS 患者的研究显示, 取栓前接受静脉溶栓的患者, 血栓迁移发生率高达 14.1% (36/256)^[13]。上述研究提示溶栓不充分、血栓碎裂后向远端迁移, 或取栓后残留微栓子迁移, 均可导致微血管堵塞。在 AIS 中, 随着脑缺血时间的延长, 血管内皮细胞因缺氧出现功能损伤, 引起微血管内血小板聚集形成血栓, 加剧血管狭窄, 最终形成不可逆的微血管堵塞; 该过程在 AIS 早期尤为显著^[14]。除上述因素外, 另有研究在小鼠大脑中动脉闭塞模型中观察到, 纤维蛋白沉积与红细胞聚集也是微血管堵塞的重要原因^[15]。有研究表明, 微血管内环境的变化, 如局部血流动力学异常、血管平滑肌反应紊乱等, 与微血管的功能障碍密切相关, 它们共同引起微血管的痉挛收缩, 导致灌注不足, 最终造成 NRP^[14]。

2. 炎症反应: 炎症反应在 NRP 的发生发展中起重要作用。Amki 等^[16]在小鼠大脑中动脉闭塞模型中通过激光散斑对比成像发现, 即使近端大脑中动脉经溶栓治疗后成功再通, 皮层血流仍无法完全恢复; 通过活体双光子成像技术进一步发现, 梗死核心区与半暗带内 20%~30% 的毛细血管被中性粒细胞阻塞, 而使用抗 Ly6G 抗体清除微循环中的中性粒细胞后, 微血管灌注得以恢复, 小鼠脑梗死体积显著缩小, 神经功能缺损症状显著改善。因此, Amki 等^[16]认为, 中性粒细胞滞留毛细血管是导致 NRP 的重要原因。另有研究表明, 炎性介质可以破坏内皮细胞功能、损伤微血管结构, 导致微血管的重塑和功能障碍, 这些病理变化也可能参与 NRP

的发生过程^[5,7,11]。

3. 血流动力学变化: 血流动力学的变化对微循环灌注具有直接影响。脑微循环灌注状态取决于脑灌注压, 而脑灌注压是平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 与颅内压的差值, 因此体循环 MAP 降低, 会显著增加 NRP 的发生风险。近年来越来越多的研究关注到成功取栓后血压管理对患者神经功能预后的影响。Yang 等^[17]的研究显示, 取栓后扩展脑梗死溶栓分级 (expanded thrombolysis in cerebral infarction, eTICI) 2b~3 级的患者中, 接受强化降压治疗 [收缩压目标值 < 120 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa)] 患者早期 (7 d) 神经功能恶化发生率与 90 d 重度残疾率显著高于接受低强化降压治疗 (收缩压目标值 140~180 mmHg) 患者, 提示取栓再通后强化降压不利于维持脑灌注压。Nam 等^[18]的 OPTIMAL-BP 研究也有相似结论: 取栓术后 24 h 内强化降压组 (收缩压目标值 < 140 mmHg) 患者 3 个月神经功能良好 [改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分 0~2 分] 率显著低于常规血压管理组 (收缩压目标值 140~180 mmHg) 患者 [39.4% 比 54.4%, 调整后比值比 (adjusted odds ratio, *aOR*): 0.56, 95% *CI*: 0.33~0.96, *P*=0.03], 2 组患者 36 h 内症状性颅内出血率 (9.0% 比 8.1%) 和 3 个月内卒中相关死亡率 (7.7% 比 5.4%) 比较差异无统计学意义 (*P*>0.05), 提示取栓再通后 24 h 内强化降压不利于患者短期神经功能良好预后。在基底动脉闭塞取栓再通后的血压管理研究中有类似结果: 基底动脉取栓术中将 MAP 维持在 80~110 mmHg 与良好预后显著相关, 而低于 80 mmHg 时患者良好预后率明显降低, 且这一趋势在侧支循环不良的患者中更为显著^[19]。两项针对取栓术后是否需要强化降压的荟萃分析也得出类似结论^[20-21]。这表明血流动力学不足会促进 NRP 的形成。

三、NRP 的影像评估

目前, 临床上用于评估 NRP 的影像学方法主要包括 CTP、磁共振灌注成像 (magnetic resonance perfusion, MRP)、DSA、经颅多普勒超声 (transcranial Doppler, TCD) 等。

1. CTP 或 MRP: CTP 是临床评估脑组织灌注状态的常用方法, 其在识别和界定血管再通后微循环低灌注, 即 NRP 方面具有重要价值^[11]。Bai 等^[22]对取栓前后均行 CTP 检查的取栓后血管成功再通 (mTICI ≥ 2b 级) AIS 患者进行分析, 并将组织最佳再灌注 (tissue optimal reperfusion, TOR) 定义为基线与早期随访灌注图像对比中, $T_{max} > 6$ s 显示的病灶体积减少 > 90%: TOR 组 (*n*=44) 90 d 神经功能良好 (mRS 评分 0~2 分) 率显著高于非 TOR 组 (*n*=19, 70.5% 比 31.6%, *aOR*=4.366, 95% *CI*: 1.159~16.445, *P*=0.030), 且 TOR 组美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分下降比率更优 (84.1% 比 52.6%, *aOR*=5.089, 95% *CI*: 1.340~19.322, *P*=0.017); TOR 组 mTICI 2b 级患者占比低于 TOR 组 mTICI 2c~3 级患者占比 (22.7% 比 77.3%, *P*=0.019)。该研究提示, 尽管取栓术后可实现大血管成功再通 (mTICI ≥ 2b 级), 但微循环水平的灌注恢复并不充分, 可导致 NRP 发生。而较高的 mTICI 分级可能预示更有效的微循环再灌注, 从而在一定程度上避免或减轻 NRP。

Mujanovic 等^[8]的研究进一步证实 CTP 显示的低灌注所代表的 NRP 对临床结局的影响:该研究对取栓成功再通(mTICI 3 级)并于术后 24 h 内行 CTP 或 MRP 检查的患者分析发现,与正常灌注组($n=143$, 57.7%, 无灌注异常)相比,低灌注组($n=14$, 5.6%, CBV 和 CBF 均呈低灌注)患者获得神经功能良好(mRS 评分 0~2 分)的比例显著降低(69.3% 比 29.4%, $aOR=0.3$, 95% CI : 0.1~0.9, $P<0.05$),而高灌注组($n=54$, 21.8%, CBV 和 CBF 均呈高灌注)患者神经功能良好的比例显著升高(69.3% 比 85.5%, $aOR=3.3$, 95% CI : 1.3~8.8, $P<0.05$);此外,约半数 mTICI 3 级再通患者存在微循环灌注异常。这表明尽管大血管完全再通,微循环低灌注即 NRP 仍可能导致部分患者预后不良。另有研究采用磁共振动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术评估 NRP,但该技术对小面积低灌注区域的检测敏感性较低,仅适用于对碘对比剂过敏的患者^[23]。

2. DSA: Nicolini 等^[9]在取栓成功再通后的 DSA 原图上,设计了一种改良毛细血管指数评分(modified capillary index score, mCIS),将大脑中动脉灌注区分为 3 个区,依据显示的毛细血管期灌注状况进行评分:充盈正常且无延迟计 2 分、延迟 >1 s 但仍有皮层静脉显影计 1 分、无任何毛细血管充盈显影计 0 分,并采用 mCIS 评分识别取栓后 DSA 图像中的 NRP。其受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析显示, mCIS 评分 3 分是区分 NRP 的最佳临界值。全组共纳入取栓成功再通(mTICI 2c~3 级)患者 185 例,其中 120 例(64.9%) mCIS >3 分, 65 例(35.1%) mCIS ≤ 3 分(被判定为 NRP 病例)。对比分析显示,这 2 组早期(24 h)神经功能无好转(NIHSS 评分不低于基线评分)的发生率分别为 31.7%、47.7% ($P=0.039$),早期(7 d)神经功能无好转的发生率分别为 19.3%、40.0% ($P=0.003$),多变量分析显示 mCIS ≤ 3 分与早期神经功能无好转独立相关(24 h: $aOR=2.914$, 95% CI : 1.310~6.482, $P=0.009$; 7 d: $aOR=2.749$, 95% CI : 0.996~1.068, $P=0.014$),提示 mCIS 评分有助于识别再通后的 NRP,并可有效预测患者的早期神经功能结局。上述结果表明,该评分方法同时考量了毛细血管期显影情况与显影延迟程度,有望成为评估 NRP 的潜在血管造影标志物。此外,该研究提供了即时 DSA 下直接评价微循环的方法,相较于 CTP 或 MRP 更为及时和直观,也为存在 NRP 患者的紧急辅助治疗提供了靶点依据。

3. TCD: Ng 等^[24]对 53 例急性大脑中动脉闭塞取栓后实现成功再通(TICI 2b/3 级)患者进行研究,并与年龄和性别相匹配的对照组比较,发现患者组大脑中动脉 TCD 搏动指数(比阻力指数)更易出现双侧不对称升高(27.9% 比 4.9%, $P=0.007$),且患者组超出正常参考范围的比例更高(46.7% 比 22.0%, $P=0.016$);进一步分析提示,无论梗死体积大小,大脑中动脉 TCD 搏动指数升高与 90 d 神经功能预后不良有关(mRS ≤ 1 分的比率: 18.2% 比 58.1%, $P=0.035$)。TCD 搏动指数异常升高提示成功再通后缺血区域存在微血管阻力升高,这一指标有望成为识别 NRP 的便捷且具临床相关性的生物标志物^[25]。

综上所述,在检测 NRP 中,CTP 应用最为广泛且准确性

较高,但临床实践中取栓术后 24 h 复查 CTP 并不易实施;DSA 准确性最高,且“即时可见”,对及时制定临床治疗决策具有重要指导价值;TCD 为无创检测方法,床旁即可开展,简便易行,但检测结果的可靠性在一定程度上受操作者技术水平的影响。在将来的研究中,DSA 上 NRP 的界定和应用可能成为关注重点,CTP 的应用也会相对多见。

四、NRP 的治疗策略

LVO-AIS 患者经取栓治疗实现血管再通后,并不等同于脑组织获得有效再灌注,NRP 的存在提示需进一步开展辅助治疗。目前,针对 NRP 的治疗策略主要包括反桥接治疗(intra-arterial thrombolysis following thrombectomy, IATT)及其他辅助治疗手段。

1. IATT: IATT 是指取栓治疗成功开通闭塞血管后,经责任动脉给予适量溶栓药物,即取栓术后的动脉内溶栓治疗。鉴于微血管堵塞是 NRP 的主要发生机制,以微血管堵塞为靶点的 IATT 治疗逐渐成为研究热点,并在部分研究中获得积极结果。2022 年 Renú 等^[26]的 CHOICE 研究开启了 IATT 研究的先河:该研究纳入 113 例发病 24 h 内接受取栓治疗且成功再通(eTICI 2b/3 级)患者,其中 61 例阿替普酶组患者接受动脉内阿替普酶治疗(0.225 mg/kg,为静脉溶栓标准剂量的 1/4,输注 15~30 min,最大剂量 22.5 mg),而 52 例安慰剂组接受安慰剂治疗,结果显示阿替普酶组患者 90 d 最佳神经功能结局(mRS 评分 0~1 分)率(59.0%)显著高于安慰剂组(40.4%,绝对风险差 18.4%, $P=0.047$),2 组患者 24 h 内症状性颅内出血率(0% 比 3.8%)及 90 d 死亡率(8% 比 15%)的差异无统计学意义($P>0.05$)。该研究提示,对于取栓成功再通的 AIS-LVO 患者,相比安慰剂,加用动脉内小剂量阿替普酶溶栓治疗可显著改善 90 d 神经功能预后。Hou 等^[27]开展的 DATE 研究探索了替奈普酶(tenecteplase, TNK)的梯度剂量[分别为静脉溶栓标准剂量(0.25 mg/kg)的 1/8、1/4、1/2、3/4]的临床效果,结果提示在取栓成功再通(eTICI 2b~3 级)后,辅助性动脉内给予 TNK 0.03125 mg/kg(静脉溶栓剂量的 1/8)或 0.0625 mg/kg(静脉溶栓剂量的 1/4)是安全的,未增加症状性颅内出血等严重不良事件风险,但如果进一步增加剂量则会增加症状性颅内出血的风险;就预后结局而言,尽管 IATT 组与对照组间的临床效益及风险差异均无统计学意义,但 0.0625 mg/kg 组在关键疗效终点[90 d 良好预后率(mRS 评分 0~2 分)]呈现出获益趋势[调整后相对危险度(adjusted relative risk, aRR)=1.12, 95% CI : 0.80~1.56, $P=0.52$],提示该剂量能更有效地改善脑组织微循环灌注,从而促进更优的神经功能恢复。该研究是首项针对动脉溶栓剂量滴定的研究,提示静脉溶栓标准剂量的 1/4 可能为临床最佳剂量。Miao 等^[28]的 ANGEL-TNK 研究也取得较优结果:为评估动脉内给予 TNK 溶栓是否能通过改善远端组织灌注进而改善功能预后,该研究纳入 255 例发病 4.5~24 h 内均经取栓成功再通血管(eTICI 2b~3 级)的 AIS 患者,结果显示治疗组(接受动脉内 0.125 mg/kg TNK 注射,静脉溶栓标准剂量的 1/2)患者 90 d 最佳神经功能结局率(mRs 评分 0~1 分)显著高于对照组(接受标准药物治疗)患者[40.5% 比 26.4%,相

对危险度 (relative risk, RR) = 1.44, 95% CI : 1.06~1.95, P = 0.02], 而 2 组间 48 h 内症状性颅内出血率 (5.6% 比 6.2%, P = 0.92) 及 90 d 死亡率 (21.4% 比 21.7%, P = 0.780) 的差异均无统计学意义。该研究证实, 采用 0.125 mg/kg TNK 的 IATT 有良好有效性与较高安全性, 较 DATE 研究中所用 TNK 剂量 (0.0625 mg/kg) 高^[27], 后续临床研究值得关注。Wang 等^[29]对接受 IATT 治疗的 7 项随机对照研究的荟萃分析显示, 对 AIS-LVO 取栓后血管成功再通患者辅助性 IATT 可显著改善患者 90 d 的最佳神经功能结局, 且不增加症状性颅内出血或死亡风险。这一结果进一步增强了临床使用 IATT 治疗的信心。

然而, 2025 年中国开展的 POST-UK 研究^[30]和 POST-TNK 研究^[31]未观察到 IATT 的显著有效性。这两项研究的入组标准、评价指标相同, 仅所用溶栓药物不同。POST-UK 研究根据入组标准[发病 24 h 内, 术前未接受静脉溶栓治疗, 取栓后实现成功再通 (eTICI \geq 2c 级)], 共完成 532 例入组 (治疗组与对照组各 266 例), 治疗组在取栓再通后经原闭塞动脉导管内一次性给予尿激酶 10 万单位和 0.9% 生理盐水 10 mL, 持续注输 10~15 min, 结果显示 2 组间 90 d 最佳神经功能结局 (mRS 评分 0~1 分) 率 [45.1% 比 40.2%, 调整后风险比 (adjusted hazard ratio, aHR) = 1.13, P = 0.19]、48 h 内症状性颅内出血率 (4.1% 比 4.1%, aHR = 1.05, P = 0.91) 及 90 d 死亡率 (18.4% 比 17.3%, aHR = 1.06, P = 0.77) 差异均无统计学意义。POST-TNK 研究与 POST-UK 研究方案相似, 采用 TNK (剂量为 0.0625 mg/kg), 结果也提示治疗组与对照组间效益及风险差异均无统计学意义 (P > 0.05)。Dippel 等^[32]在对这两项研究的分析中指出, 尽管研究结果未显示出统计学差异, 仅表明当前治疗方案下未观察到阳性结果, 而不能排除 IATT 治疗的潜在获益, 换言之, 若调整某些变量 (如优化病例筛选标准、调整溶栓药物剂量等), 可能会得出不同结论。Hu 等^[33]开展的 ATTENTION-IA 研究, 也探索了后循环取栓成功再通后动脉内 TNK 溶栓的疗效, 结果显示 TNK 组与对照组在效益及风险方面同样差异无统计学意义, 提示在后循环的研究中, 亦未呈现出 IATT 治疗有效的阳性结果。

当前关于 IATT 的随机对照研究结果不尽一致, 推测与各研究采用的溶栓药物种类、剂量, 以及血管开通级别等因素存在差异有关。但相对一致的是, 各研究均提示 IATT 安全性较高, 未显著增加出血和死亡风险, 这为将来的研究提供了安全依据。

2. 其他辅助治疗: Zhong 等^[34]对前循环 AIS 取栓成功再通后接受替罗非班 (负荷剂量为 0.4 μ g/(kg \cdot min), 静脉推注持续 30 min, 随后 0.1 μ g/(kg \cdot min), 静脉输注持续 24 h) 治疗的 145 例患者进行回顾分析, 结果显示替罗非班组的 90 d 神经功能良好预后 (mRS 评分 0~2 分) 率显著高于对照组 (47.1% 比 24.5%, aOR = 3.75, 95% CI : 1.41~10.02, P = 0.008), 24 h 内发生症状性颅内出血率低于对照组 (15.7% 比 23.4%, aOR = 0.74, 95% CI : 0.23~2.05, P = 0.563), 90 d 死亡率低于对照组 (23.5% 比 37.2%, aOR = 0.51, 95% CI : 0.21~1.25, P = 0.142), 推测取栓成功再通后联合替罗非班治疗可显著提高患者良好预后率, 且未增加 24 h 症状性颅内出血率及 90 d 死

亡率。但该研究为回顾性设计, 其结论尚需进一步通过随机对照试验验证。与之相似, Tao 等^[35]开展了一项静脉溶栓后早期 (60 min 内) 应用替罗非班治疗的随机对照研究, 结果显示替罗非班组 90 d 神经功能最佳神经功能结局 (mRS 评分 0~1 分) 率显著高于安慰剂组 (65.9% 比 54.9%, RR = 1.20, 95% CI : 1.07~1.34, P = 0.001), 而 36 h 内症状性颅内出血及 90 d 死亡率 2 组间比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 提示静脉溶栓后早期应用替罗非班可显著提高患者获得最佳神经功能结局的可能性。Zhao 等^[36]的 TREND 研究表明, 卒中后 24 h 内静脉注射替罗非班可有效预防急性非心源性卒中患者的早期神经功能恶化。以上关于替罗非班的相关研究提示, 该药物可通过抗血小板作用, 对微血管的再通产生积极促进作用。

Yang 等^[37]开展的 MARVEL 研究观察了 1 680 例发病 24 h 内前循环 AIS 取栓治疗后连续 3 d 行静脉注射 2 mg/(kg \cdot min) 甲泼尼龙的患者, 结果提示甲泼尼龙组 (n = 839) 90 d 良好预后 (mRS 评分 0~2 分) 率与安慰剂组 (n = 841) 的差异无统计学意义 (44.1% 比 40.9%, aRR = 1.07, P = 0.26), 但甲泼尼龙组死亡率显著低于安慰剂组 (23.2% 比 28.5%, aRR = 0.84, P = 0.03), 症状性颅内出血率显著低于安慰剂组 (8.6% 比 11.7%, aRR = 0.74, P = 0.04), 推测取栓后加用甲泼尼龙虽未显著改善患者整体致残率, 但可显著降低死亡及症状性颅内出血风险, 仍具有临床价值。对 MARVEL 研究中 579 例颅内动脉闭塞患者的事后分析提示, 治疗组 90 d mRS 评分 0~3 分比例显著高于安慰剂组 (53.2% 比 42.7%, aRR = 1.27, P = 0.007), 去骨瓣减压术发生率显著低于安慰剂组 (5.6% 比 9.9%, aRR = 0.54, P = 0.04), 死亡率低于安慰剂组 (32.4% 比 37.9%, aRR = 0.84, P = 0.13)^[38]。基于此, 笔者推测静脉注射甲泼尼龙可作为取栓的辅助治疗, 有望成为颈内动脉闭塞患者的潜在治疗选择。

中药在 NRP 治疗中也展现出一定潜力。实验研究提示, 在模型小鼠中, 通心络胶囊可通过调节多种白细胞亚型、抑制多种炎性介质表达及白细胞-内皮细胞相互作用等改善微循环灌注, 进而在多靶点层面抑制 NRP 发生^[39]。这提示通心络胶囊这类中药在改善 NRP 方面具有潜在治疗价值。

值得注意的是, LVO-AIS 取栓血管再通后, 神经功能预后不良的原因, 并不仅限于 NRP, 诸如恶性脑水肿、再灌注损伤、长时间窗治疗时已形成的不可逆脑损伤等因素也不容忽视, 未来研究需综合考量这些因素对患者预后的影响^[40-43]。

五、总结与展望

LVO-AIS 取栓后血管成功再通, 并不意味着微血管再灌注同步恢复。目前关于 NRP 的研究虽取得一定进展, 但仍存在诸多未解决的问题: (1) NRP 的发生机制尚未完全阐明, 现有研究多聚焦于微循环堵塞、炎症反应等单一因素, 缺乏对多因素相互作用的系统探索; (2) NRP 的评估方法缺乏统一标准, CTP、DSA、TCD 等各类影像技术的适用场景与诊断阈值尚未明确, 尚未形成规范化的评估流程; (3) 临床治疗靶点不明确, 现有辅助治疗方案 (如 IATT、替罗非班应用等) 的疗效存在争议, 尚未形成公认的最佳治疗策略。

尽管如此,当前研究已证实,取栓再通后的早期管理措施(如优化血压控制,合理应用IATT、甲泼尼龙、替罗非班及中药治疗等)对改善患者预后具有一定积极作用。未来研究可从以下方向深入探索:(1)在机制研究层面,探讨微血管堵塞与神经炎症之间的相互作用,为精准治疗提供理论依据;(2)在评估方法层面,开展多中心、大样本研究,比较不同影像技术的诊断效能,建立标准化的NRP评估体系,并探索可用于早期识别NRP的影像或血清生物标志物;(3)在治疗策略层面,基于NRP发生机制的新发现,开发靶向性更强的药物(如中性粒细胞清除剂、炎性介质抑制剂等),并通过随机对照试验验证新型治疗方案的有效性与安全性;同时,针对不同病因、不同分型的NRP患者开展个体化治疗研究,实现精准医疗。未来,临床研究者将持续推动治疗方案的优化升级,进一步把取栓再通技术的优势转化为患者切实的临床获益,从而改善LVO-AIS患者的神经功能预后,有效降低致残率与死亡率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 高宗恩:选题、提纲设计及论文撰写;刘文虎、郎野:文献检索、论文修改、支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Sarraj A, Abraham MG, Hassan AE, et al. Endovascular thrombectomy plus medical care versus medical care alone for large ischemic stroke: 1-year outcomes of the SELECT2 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10428): 731-740. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00050-3.
- [2] Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10385): 1371-1380. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00575-5.
- [3] Nogueira RG, Jovin TG, Liu X, et al. Endovascular therapy for acute vertebrobasilar occlusion (VERITAS): a systematic review and individual patient data Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2025, 405(10472): 61-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01820-8.
- [4] Horie N, Inoue M, Morimoto T, et al. Recanalization does not always equate to reperfusion: no-reflow phenomenon after successful thrombectomy[J]. *Stroke*, 2025, 56(1): 183-189. DOI: 10.1161/STROKEAHA.124.048994.
- [5] Jia M, Jin F, Li S, et al. No-reflow after stroke reperfusion therapy: an emerging phenomenon to be explored[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2): e14631. DOI: 10.1111/cns.14631.
- [6] Ames A, Wright RL, Kowada M, et al. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon[J]. *Am J Pathol*, 1968, 52(2): 437-453.
- [7] Hu J, Nan D, Lu Y, et al. Microcirculation no-reflow phenomenon after acute ischemic stroke[J]. *Eur Neurol*, 2023, 86(2): 85-94. DOI: 10.1159/000528250.
- [8] Mujanovic A, Imhof A, Zheng S, et al. Perfusion abnormalities on 24-hour perfusion imaging in patients with complete endovascular reperfusion[J]. *Stroke*, 2024, 55(9): 2315-2324. DOI: 10.1161/STROKEAHA.124.047441.
- [9] Nicolini E, Iacobucci M, De Michele M, et al. No-reflow phenomenon in acute ischemic stroke: an angiographic evaluation [J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(11): 3939-3948. DOI: 10.1007/s10072-023-06879-6.
- [10] Schiphorst AT, Turc G, Hassen WB, et al. Incidence, severity and impact on functional outcome of persistent hypoperfusion despite large-vessel recanalization, a potential marker of impaired microvascular reperfusion: systematic review of the clinical literature[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2024, 44(1): 38-49. DOI: 10.1177/0271678X231209069.
- [11] Mujanovic A, Ng F, Meinel TR, et al. No-reflow phenomenon in stroke patients: a systematic literature review and Meta-analysis of clinical data[J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(1): 58-67. DOI: 10.1177/17474930231180434.
- [12] Mohammaden MH, Stapleton CJ, Brunozzi D, et al. Risk factors for distal clot migration during mechanical thrombectomy of anterior circulation large vessel occlusion[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(2): 185-191. DOI: 10.1159/000507341.
- [13] García-Alcántara G, Moreno-López C, López-Rebolledo R, et al. Clot migration in patients treated with tenecteplase versus alteplase before mechanical thrombectomy[J]. *Eur Stroke J*, 2025, 10(1): 92-99. DOI: 10.1177/23969873241263201.
- [14] Deng G, Chu Y, Xiao J, et al. Risk factors, pathophysiologic mechanisms, and potential treatment strategies of futile recanalization after endovascular therapy in acute ischemic stroke [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(6): 2096-2112. DOI: 10.14336/AD.2023.0321-1.
- [15] Chen X, Wang J, Ge L, et al. A fibrin targeted molecular imaging evaluation of microvascular no-reflow in acute ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(2): e2474. DOI: 10.1002/brb3.2474.
- [16] Amki ME, Glück C, Binder N, et al. Neutrophils obstructing brain capillaries are a major cause of no-reflow in ischemic stroke[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(2): 108260. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108260.
- [17] Yang P, Song L, Zhang Y, et al. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10363): 1585-1596. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01882-7.
- [18] Nam HS, Kim YD, Heo J, et al. Intensive vs conventional blood pressure lowering after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: the OPTIMAL-BP randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(9): 832-842. DOI: 10.1001/jama.2023.14590.
- [19] Luo C, Nguyen TN, Li R, et al. Association between collateral status, blood pressure during thrombectomy, and clinical outcomes in patients with basilar artery occlusion[J]. *Neurology*, 2025, 104(9): e213504. DOI: 10.1212/WNL.00000000000213504.
- [20] Neto EPdS, Ferreira LF, de Cardozo Hernandez ALC, et al. Blood pressure targets after successful reperfusion in mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: an updated systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(8): 3879-3886. DOI: 10.1007/s10072-024-07458-z.
- [21] Bao QJ, Li YM, Wu X, et al. Meta-analysis of the safety and



- efficacy of intensive blood pressure control after thrombectomy [J]. *Brain Behav*, 2025, 15(2): e70211. DOI: 10.1002/brb3.70211.
- [22] Bai X, Yu F, Tian Q, et al. Clinical significance and influencing factors of microvascular tissue reperfusion after macrovascular recanalization[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(4): 446-454. DOI: 10.1007/s12975-022-01053-0.
- [23] Schiphorst AT, Charron S, Hassen WB, et al. Tissue no-reflow despite full recanalization following thrombectomy for anterior circulation stroke with proximal occlusion: a clinical study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(2): 253-266. DOI: 10.1177/0271678X20954929.
- [24] Ng FC, Coulton B, Chambers B, et al. Persistently elevated microvascular resistance postrecanalization[J]. *Stroke*, 2018, 49(10): 2512-2515. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021631.
- [25] Shahripour RB, Azarpazhooh MR, Akhuanzada H, et al. Transcranial doppler to evaluate postreperfusion therapy following acute ischemic stroke: a literature review[J]. *J Neuroimaging*, 2021, 31(5): 849-857. DOI: 10.1111/jon.12887.
- [26] Renú A, Millan M, San Roman L, et al. Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(9): 826-835. DOI: 10.1001/jama.2022.1645.
- [27] Hou X, Huang J, Wang L, et al. Intra-arterial tenecteplase after successful reperfusion in large vessel occlusion stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(9): 895-904. DOI: 10.1001/jamaneurol.2025.2036.
- [28] Miao Z, Luo G, Song L, et al. Intra-arterial tenecteplase for acute stroke after successful endovascular therapy: the ANGEL-TNK randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2025, 334(7): 582-591. DOI: 10.1001/jama.2025.10800.
- [29] Wang Z, Ji K, Fang Q. Adjunctive intra-arterial thrombolysis following successful endovascular reperfusion in acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis of seven randomized controlled trials[J]. *J Neurol*, 2025, 272(5): 345. DOI: 10.1007/s00415-025-13092-2.
- [30] Liu C, Guo C, Li F, et al. Intra-arterial urokinase after endovascular reperfusion for acute ischemic stroke: the POST-UK randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2025, 333(7): 589-598. DOI: 10.1001/jama.2024.23480.
- [31] Huang J, Yang J, Liu C, et al. Intra-arterial tenecteplase following endovascular reperfusion for large vessel occlusion acute ischemic stroke: the POST-TNK randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2025, 333(7): 579-588. DOI: 10.1001/jama.2024.23466.
- [32] Dippel DWJ, Khan CF, Schoon BA. Intra-arterial thrombolytics during thrombectomy for ischemic stroke-end of the story or a new beginning?[J]. *JAMA*, 2025, 333(7): 571-573. DOI: 10.1001/jama.2024.27100.
- [33] Hu W, Tao C, Wang L, et al. Intra-arterial tenecteplase after successful endovascular recanalisation in patients with acute posterior circulation arterial occlusion (ATTENTION-IA): multicentre randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2025, 388: e080489. DOI: 10.1136/bmj-2024-080489.
- [34] Zhong H, Zhou T, He Y, et al. Safety and efficacy of adjunct tirofiban treatment following mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion (LVO) resulting in successful reperfusion[J]. *Interv Neuroradiol*, 2024, 30(5): 657-662. DOI: 10.1177/15910199221138883.
- [35] Tao C, Liu T, Cui T, et al. Early tirofiban infusion after intravenous thrombolysis for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(12): 1191-1201. DOI: 10.1056/NEJMoa2503678.
- [36] Zhao W, Li S, Li C, et al. Effects of tirofiban on neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(6): 594-602. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.0868.
- [37] Yang QW, Guo CW, Yue CS, et al. Methylprednisolone as adjunct to endovascular thrombectomy for large-vessel occlusion stroke: the marvel randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 331(10): 840-849. DOI: 10.1001/jama.2024.0626.
- [38] Zheng C, Li R, Shen C, et al. Methylprednisolone as adjunct to thrombectomy for acute intracranial internal carotid artery occlusion stroke: post hoc secondary analysis of the marvel randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(2): e2459945. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.59945.
- [39] Liu S, Zhang Z, He Y, et al. Inhibiting leukocyte-endothelial cell interactions by Chinese medicine tongxinluo capsule alleviates no-reflow after arterial recanalization in ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(10): 3014-3030. DOI: 10.1111/cns.14242.
- [40] 程丽萍, 王瀚, 高宗恩, 等. 缺血性脑卒中后恶性脑水肿的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(7): 741-745. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20200323-00212.
- Cheng LP, Wang H, Gao ZE, et al. Recent advance in malignant cerebral edema after ischemic stroke[J]. 2020, 19(7): 741-745. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20200323-00212.
- [41] Zhou Y, He Y, Yan S, et al. Reperfusion injury is associated with poor outcome in patients with recanalization after thrombectomy [J]. *Stroke*, 2023, 54(1): 96-104. DOI: 10.1161/strokeaha. 122.039337.
- [42] 高宗恩, 郎野, 刘文虎. 急性缺血性脑卒中血管开通治疗时间窗的演变及发展趋势[J]. *中华神经医学杂志*, 2024, 23(7): 741-747. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20240605-00331.
- Gao ZE, Lang Y, Liu WH. Evolution and development trend of the time window for vascular reperfusion therapy in acute ischemic stroke[J]. *Chin J Neuromed*, 2024, 23(7): 741-747. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20240605-00331.
- [43] Xu X, Nguyen TN, Qiu Z, et al. Incidence, predictors, and outcomes of malignant cerebral edema after acute basilar artery occlusion thrombectomy[J]. *J Neurointerv Surg*, 2025, Online ahead of print. DOI: 10.1136/jnis-2025-023620.

(收稿日期:2025-07-30)

(本文编辑:凌桂芳)

