

# 缺血性卒中侧支循环评估与干预 中国专家共识

■ 执笔者(按姓氏拼音顺序): 黄家星, 林文华, 刘丽萍, 濮月华, 谭泽峰, 徐安定

【关键词】 缺血性卒中; 侧支; 评估; 建议

缺血性卒中是严重危害我国人民健康的常见疾病, 目前被证实有效的治疗方法依然有限, 仅包括超早期血管再通和早期使用抗血小板药物, 而由于治疗时间窗的严格限制, 超过90%的患者因为不能及时赶到医院而丧失从超早期血管再通中获益的机会<sup>[1]</sup>。近年研究发现良好的侧支循环可减少梗死灶容积、改善预后, 减低复发风险<sup>[2-5]</sup>。此外, 准确而完整地评估侧支循环可能是决定缺血性卒中个体化治疗的前提条件之一<sup>[6]</sup>。目前国内对缺血性卒中侧支循环关注度及其临床意义理解不足, 在评估方法、标准和干预措施上也缺乏统一的认识。为此, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会组织国内部分脑血管病专家就上述问题展开讨论, 就上述核心问题达成共识, 以期促进国内同行对缺血性卒中侧支循环的关注及进一步研究和临床应用。

## 1 概述

1.1 定义 侧支是指连接邻近树状动脉群的动脉血管结构, 存在于大多数组织中, 通过改变血流路径而达到对闭塞血管供血区提供逆向血流灌注的作用。脑侧支循环是指当大脑的供血动脉严重狭窄或闭塞时, 血流通过其他血管(侧支或新形成的血管吻合)到达缺血区, 从而使缺血组织得到不同程度的灌注代偿<sup>[5]</sup>。它是决定急性缺血性卒中后最终梗死体积和缺血半暗带的主要因素。

1.2 脑侧支循环的代偿机制 人类脑侧支循环

代偿一般通过三级侧支循环途径来建立<sup>[5]</sup>。一级侧支循环指通过Willis环的血流代偿。它作为最重要的代偿途径, 可迅速使左右大脑半球及前后循环的血流相互沟通。二级侧支代偿指通过眼动脉、软脑膜吻合支以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, 部分病例在缺血后一段时间才可以形成。

脑血管狭窄/闭塞发生后, 侧支循环代偿随之开始建立或开放, 以尽可能满足脑的血液供应, 但不同个体、不同状况下差异较大。一般情况下, 一级侧支循环代偿起主要作用, 如果依然不能满足灌注需求, 二级侧支循环随即开放, 如颅内外动脉之间开放的侧支通过软脑膜动脉的代偿途径等<sup>[7]</sup>。而三级侧支循环代偿因为需要血管新生, 所以需在缺血数天后才能完全建立血流代偿。

### 1.3 影响脑侧支循环的因素

(1) 血管变异性: 侧支循环的结构完整性是发挥其一级和二级侧支循环代偿能力的重要前提, 尤其是Willis环, 而普通人群中Willis环的完整率仅为42%~52%<sup>[8]</sup>。

(2) 危险因素: 高龄、持续血压增高、高脂血症和血糖增高会使血管调节能力和内皮功能下降, 从而导致三级侧支循环代偿的建立能力下降<sup>[9-11]</sup>。

(3) 其他: 侧支循环血管管径大小和压力梯度对侧支循环代偿有重要影响, 一般认为Willis环管径<1 mm, 其代偿能力不良, 但依

通信作者

王拥军

yongjunwang1962@gmail.com

然有一定的代偿作用<sup>[12-13]</sup>；狭窄程度越重，狭窄发生速度越慢，侧支循环越好<sup>[15, 14]</sup>；脑长期低灌注，可导致多种促血管生长因子浓度增加，进而促进新生血管生成和侧支循环建立<sup>[15]</sup>。

**1.4 脑侧支循环与微循环的区别与联系** 脑微循环是与脑侧支循环完全不同的概念，是指外径在300 μm (内径100 μm) 以内的血管系统，即毛细血管及其连接的微动脉及微静脉<sup>[15]</sup>。生理状况下，大脑约有20%的微循环是开放的，每30~60 s开放一次。病理状态下，可以通过一些干预措施来增加微循环的开放，从而改善脑组织灌注。脑缺血时首先出现微循环障碍，此时缺血瀑布机制启动，最后引起神经细胞损伤。微循环结构和功能是否完整，对整个脑血供重建至关重要。侧支循环的改善可带来微循环灌注的改善，保护微循环结构和功能。一方面直接通过增加梗死区微循环的灌注，并提高微循环结构的缺血耐受，从而减轻微循环障碍；另一方面可使干预药物最大限度地抵达缺血区，提高治疗效果。

## 2 临床意义

**2.1 预后评估** 接受溶栓治疗缺血性卒中患者的研究显示，Willis环结构完整者更容易获得早期神经功能的改善和3个月的生活自理的机会，是3个月较好的功能结局的独立预测因素 [比值比 (odds ratio, OR) =2.32,  $P=0.01$ ]<sup>[2]</sup>，而软脑膜侧枝代偿较好的患者接受溶栓后有更好的疗效<sup>[3]</sup>。对于颅内或颈部动脉严重狭窄或闭塞所致的急性缺血性卒中患者，数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 显示有侧支循环者的预后明显优于无侧支循环者<sup>[3]</sup>。华法林和阿司匹林治疗症状性颅内狭窄疾病 (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, WASID) 研究资料也发现，侧支循环的程度是症状性颅内动脉狭窄供血区内发生卒中事件的独立预测因

素<sup>[4]</sup>。在急性前循环闭塞的患者中，侧支循环 [应用计算机断层扫描血管造影 (computed tomography angiography, CTA) 评价的区域软脑膜评分 (regional Leptomeningeal Score, rLMC)] 与90 d功能预后密切相关，侧支循环越好，临床结局越好<sup>[5]</sup>。

**2.2 疗效评估** 在评估血管内治疗的疗效方面，Bang等发现DSA显示的侧支循环的程度可帮助进行血管内治疗决策。在222例接受血管内治疗 [包括动脉内溶栓和 (或) 机械取栓] 的急性脑缺血患者中，治疗前侧支循环非常好、较好、较差 [神经介入和治疗神经放射学会/介入放射学会 (American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology, ASITN/SIR) 侧枝血流分级评分分别为4分, 2~3分, 0~1分] 的患者中，血管再通率分别为41.5%、25.2%和14.1%。而且，血管再通后，侧支循环较差的患者更容易发生梗死体积的扩大<sup>[6]</sup>。Marc等<sup>[7]</sup>运用基于CTA的软脑膜侧支评分对61例接受血管内治疗的患者进行评估，发现具有较好的软脑膜侧支循环的患者接受动脉内治疗的时间窗可适当延长。

**2.3 风险预后评估** 在评估出血转化风险方面，侧支循环的程度是血管内治疗血管再通后出血转化的较强的影响因素 [OR=2.666, 95%可信区间 (confidence interval, CI) 1.163~6.113,  $P=0.021$ ]<sup>[18]</sup>。在Willis环不完整的患者中，症状性颅内出血 [美国国立卫生研究院卒中评分 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 增加≥4分] 的比例比Willis环完整组高3倍<sup>[2]</sup>。同时，侧支循环也是动脉内溶栓后出血转化的预测因素<sup>[9]</sup>。

### 专家共识性意见

侧支循环是评估缺血性卒中临床结局的重要预测指标，是影响治疗决策的重要因素之一，推荐尽可能对缺血性脑血管病患者进行全面的

侧支循环评估。

### 3 侧支循环评估方法

3.1 一级侧支 (Willis环) 目前普遍使用的评估方法包括经颅多普勒超声 (transcranial doppler, TCD)、CTA、磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 和DSA, 各有优势和不足。国际上多数临床研究仍使用DSA作为判断Willis环完整性的金标准。然而, DSA为有创性检查, 费用较高, 临床使用率较低, 而且注射对比剂的剂量和压力的差异可影响远端血管的显示。此外, 结合无创的影像技术可以形成互补, 同时对预测预后发挥重要作用<sup>[20]</sup>。

TCD在评估颈内动脉 (internal carotid artery, ICA) 狭窄或闭塞患者的侧支循环时是一个可靠的工具, 其评估前交通动脉的敏感性和特异性高于后交通动脉<sup>[21]</sup>。经颅彩色双功能超声 (transcranial color-coded duplex sonography, TCCD) 是一种相对较新的显示脑实质和颅内血管结构实时情况的无创性技术。由于它可显示小动脉分支和静脉结构, 因此与传统TCD相比, 能更准确地显示血管解剖结构<sup>[22]</sup>。对比增强TCCD可增加检查的敏感性。这些检查无创、便捷、廉价, 可用于人群筛查或基层医院初步诊断, 其主要缺陷是由于颅骨肥厚导致经颅超声束穿透不充分及检查结果易受到操作者的主观影响等。

CTA在评估Willis环的解剖变异时准确性较高 (敏感性和特异性均大于90%), 但在描述发育不良的结构时存在一定局限性 (敏感性52.6%, 特异性98.2%)<sup>[23]</sup>。

MRA是探测Willis环解剖结构敏感性较高的技术。在MRA原始图像上, 最小显示血管直径1 mm, 而最大密度投影方法较原始图像特异性更高<sup>[24]</sup>。研究显示, MRA评估前交通动脉的敏感性为89.2%, 评估后交通动脉的敏感性

为81.3%<sup>[25]</sup>。

3.2 二级、三级侧支的评估方法 二级、三级侧支的直观评估方法包括TCD、CTA、MRA和DSA, 目前仍以DSA作为二级、三级侧支评估的金标准。非侵入性的检测方法分辨率有限, 妨碍了其对软脑膜侧支和其他二级侧支的评估<sup>[24]</sup>。CTA原始图像可获得关于侧支循环的有价值信息, 但一项系统回顾的结果显示其仍存在一定局限性<sup>[26]</sup>。与原始图像相比CTA后处理图像能提供更多信息。MRA速度编码在图像采集时允许在三个垂直平面上进行血流敏感成像, 由于受到解剖分辨率的限制, 只能用于Willis环近端血管的评价<sup>[27]</sup>。

间接评估方法包括: TCD血流储备功能测定、氙增强CT、单光子发射CT、正电子成像术、CT灌注、MR灌注及磁共振动脉自旋标记灌注成像。这些技术通过评估脑血流状态间接提供侧支循环的信息。然而当父级动脉闭塞时, 维持灌注的动脉来源是无法证实的。在灌注的相关研究中, 动脉血流的通过时间延长通常提示存在侧支血供。

运用TCD对脑血流储备功能的测定可提供自动调节和侧支循环状态的信息。血管扩张刺激方法包括: 二氧化碳吸入、乙酰唑胺注射和窒息<sup>[28]</sup>。这些血管扩张刺激方法可对血流动力学产生不同程度影响, 每种方法都存在一定风险<sup>[29-30]</sup>。其理论依据是, 血流储备功能受损与侧支循环的程度存在相关性。但是TCD的操作和解释主观变异性较大, 且其诊断的可靠性仍不太理想<sup>[31]</sup>。

更细微的研究发现, 在CT和MRI平扫图像中血管增强影的出现也可代表侧支血流<sup>[32]</sup>, 且这种征象可能持续到缺血发作后数周。磁共振液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 上血管高信号为另外一个提示侧支血流的间接征象。虽然这些侧支循环的间接征象可存在于多种影像技术中,

但仅有一部分可准确地提示侧支循环的存在。

3.3 侧支循环评估分级及描述 侧支循环的常用评估分级为ASITN/SIR血流分级系统<sup>[33]</sup>,此方法为基于DSA的评估方法,具体为:0级:没有侧支血流到缺血区域;1级:缓慢的侧支血流到缺血周边区域,伴持续的灌注缺陷;2级:快速的侧支血流到缺血周边区域,伴持续的灌注缺陷,仅有部分到缺血区域;3级:静脉晚期可见缓慢但是完全的血流到缺血区域;4级:通过逆行灌注血流快速而完全的灌注到整个缺血区域。

另外,还有基于CTA的rLMC评分<sup>[4]</sup>和软脑膜侧支评分(Pial Collateral Score)<sup>[5]</sup>。rLMC评分基于对软脑膜动脉和豆纹动脉的分级(0分:无;1分:较少;2分:等于或多于对侧相应区域),评估的区域包括:6个Alberta卒中项目早期CT评分(Alberta Stroke Program Early CT Score, ASPECTS)区域(M1-6)及大脑前动脉区域和底节区。外侧沟的软脑膜动脉评分为0、2或4。软脑膜侧支评分基于在延迟血管造影图像上闭塞动脉支配区内血管的逆行对比模糊效应。侧支循环的分级如下:

1分:闭塞血管的远端部分有侧支循环重建(例如:若大脑中动脉M1段闭塞,则M1闭塞远端的部分被重建);2分:侧支重建血管出现在与闭塞血管相邻的近端部分(例如:若大脑中动脉M1段闭塞,血流重建出现在M2近端);3分:侧支重建血管出现在与闭塞血管相邻的远端部分(例如:如果大脑中动脉M1段闭塞,重建血管与M2段远端相连);4分:侧支重建血管出现在闭塞血管两段远端(例如:如果大脑中动脉M1段闭塞,侧支重建血管与M3段的分支相连);5分:闭塞血管支配区无或仅有较少的侧支血管重建。

#### 专家共识性意见

(1) TCD或TCCD可用于对卒中患者侧支循环初步的评估与诊断。

(2) 各级侧支循环评价的金标准为DSA,在不适于或无条件进行此项检查情况下,CTA可用于评估软脑膜侧支,MRA可用于评估Willis环。

(3) 目前,针对各项检查的优劣及检查时机与侧支循环的状况的关系,仍缺乏大规模的对照研究。

## 4 增加缺血性卒中侧支循环干预措施

### 4.1 直接干预性措施:颅外-颅内动脉搭桥术

颅外-颅内动脉搭桥术始于1969年Yasargil等<sup>[34]</sup>将颞浅动脉与大脑中动脉吻合。但早期的随机临床试验未能显示搭桥手术优于药物治疗<sup>[35]</sup>,失败原因之一被认为是缺少血流动力学和侧支循环的评估。近年来随着影像学技术的发展,圣路易斯颈动脉闭塞研究(St Louis Carotid Occlusion Study, STLCOS)利用定量的正电子发射断层扫描,通过氧摄取指数评价脑侧支循环及灌注。接受药物治疗的症状性颈动脉闭塞患者,脑灌注差的患者(即氧摄取指数增高)相对脑灌注好的患者有较高的卒中复发风险<sup>[36]</sup>。基于STLCOS,研究颅内外动脉搭桥术的颈动脉闭塞研究(The Carotid Occlusion Surgery Study, COSS)将高危患者(闭塞颈动脉大脑半球同侧与对侧的氧摄取指数比值高于1.13)进行随机分组<sup>[37]</sup>。计划入组372例患者的COSS实验在入组195例后提前结束,原因是手术组两年的同侧卒中复发率无异于药物对照组,但亚组分析发现手术组术后的两侧大脑半球氧摄取指数比值有显著改善<sup>[38]</sup>。另一大型临床试验为日本颅外-颅内动脉搭桥实验(Japanese EC-IC bypass Trial, JET),用基线脑血流及脑血流对扩血管药的反应来选择患者,尽管实验中期报道手术组的卒中复发率低于药物组,但未有数据报道其最终结果<sup>[39-40]</sup>。尽管颅外-颅内动脉搭桥术术后的脑血流证实有所改善,但其是否长期有效仍



需进一步研究,如何选择合适的患者可能是获得显著疗效的关键。

#### 4.2 间接干预措施

##### 4.2.1 体外反搏术

体外反搏 (external counterpulsation, ECP) 是一种类似于主动脉搏气囊泵的无创性的新方法。体外反搏的概念是由美国哈佛大学的Soroff博士和Birtwell博士创立的<sup>[41]</sup>。现代流行的带气囊的体外反搏系统是在1983年由科学家研制的,称为改良体外反搏术 (enhanced external counterpulsation, EECP)<sup>[42]</sup>。EECP有三对气囊分别绑在患者的小腿、大腿及臀部,系统启动是由患者的心电导联触发的,在心脏舒张早期向气囊充入250~300 mmHg气体,充气向下肢血管床加压且充气由肢体远端向近端有序进行以促进静脉血回流,在心脏收缩期前放气,减少心脏的后负荷。舒张早期有序的气囊充气可使血液由下肢向主动脉转移,同时产生一个逆行的压力波增加舒张期血压及平均动脉压。舒张末期的放气取消之前外加的压力,提供较空的下肢血管床以接受收缩期的心脏输出,减少外周血管阻力。ECP能提高心输出量,增加体内重要器官的血流,如大脑、肾脏、肝脏及心肌<sup>[43-46]</sup>。

国内有学者研究发现通过上肢缺血预适应技术增加颅内血流灌注后能显著降低一年卒中复发率(由26.7%降至7.9%)<sup>[47]</sup>。

NeuroFlo导管是一个有两个可充气气囊的导管系统,气囊放置在降主动脉,分别位于肾动脉上方及下方。充气的气囊部分阻断主动脉,增加脑血流。大型的多中心随机对照试验——NeuroFlo技术对缺血性卒中安全性和有效性研究 (Safety and Efficacy of NeuroFlo Technology in Ischemic Stroke, SENTIS) 表明NeuroFlo治疗在缺血性卒中急性期是安全的,亚组分析提示尤其在发病后6 h内,中等程度神经系统功能损伤 (NIHSS为

8~14分),年龄高于70岁的人群临床效果较显著<sup>[48-49]</sup>。但SENTIS研究的主要终点事件在两组中没有显著差异,同时在操作上对NeuroFlo技术有一定要求,所以在临床选择上需要谨慎。

##### 4.2.2 升高系统血压

脑自主调节机制是脑血流的主要调节机制之一。当平均动脉压处于50~150 mmHg,在脑自主调控下可保持脑血流相对稳定。但在缺血性卒中患者,大脑自主调节机制受损,脑血流随系统血压的变化而改变,因而适当升高血压(不导致恶性高血压的情况下)可增加脑血流,开放侧支循环,提高脑灌注<sup>[50-52]</sup>。临床试验表明急性卒中升高系统血压是相对安全的,且能有效改善神经系统功能缺损,改善预后<sup>[53-54]</sup>。血管升压剂的临床效果在具有颅内或颅外血管狭窄患者更加明显<sup>[55]</sup>。一般应用的血管升压剂包括脱氧肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺等。其中脱氧肾上腺素是临床证据最多的升压药,它选择性作用于 $\alpha_1$ 受体,脑血管收缩和快速性心律失常等副作用较少。

升高系统血压治疗临床应用仍在研究中,很多问题仍不清楚。例如理论上治疗越早开始效果越好,可以在脑缺血早期挽救缺血半暗带,目前表明临床有效的升压药试验,其开始用药始于卒中发作后数小时至7 d不等,用药持续时间长短不一,具体的最佳治疗时机及长度仍待定;其次用药的基线血压值及目标血药值不统一,治疗基线收缩压120~150 mmHg不等,多数实验目标是维持收缩压高于160 mmHg或平均动脉压升高10%~20%;血压的升高水平和脑血流增加量的关系未知。升高系统血压治疗仍需大型随机对照临床试验确定具体的治疗方案。

##### 4.2.3 药物治疗

他汀类药物对卒中中的一级预防及二级预防都起重要作用。大型临床试验——强化降低胆固醇预防卒中研究 (The Stroke Prevention by Aggressive

Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) 证实他汀类药物可显著降低卒中复发率、改善患者预后<sup>[56-57]</sup>。他汀类药物不仅可降低血脂,其作用机制还包括稳定动脉粥样硬化斑块、改善内皮功能、增加脑血流和促进侧支循环等<sup>[58]</sup>。他汀治疗可上调内皮型一氧化氮合成酶表达,促进内皮原始细胞分化,在动物卒中模型上可体现剂量依赖性神经保护作用<sup>[59-60]</sup>。脑血管闭塞的急性缺血性卒中患者血管内治疗前血管造影表明,卒中发作前就使用他汀的患者血管侧支开放程度较非他汀治疗组高,而且使用他汀治疗是卒中后侧支循环开放的独立影响因素<sup>[61-62]</sup>。

尤瑞克林是从人尿中分离精制的高纯度激肽原酶。激肽原酶水解体内的激肽原,产生激肽,激肽作用于血管内皮细胞上的激肽受体后,通过第二信使转导途径生成一氧化氮和前列环素,在机体内产生广泛的生物学效应,如舒张血管、促进血管新生、抑制细胞凋亡和抑制氧化应激等<sup>[63]</sup>。动物实验研究表明,尤瑞克林能促进神经母细胞增生、转移及分化,舒张缺血区皮质软脑膜血管,提高皮层梗死周围的血管密度,提高缺血侧脑血流储备能力<sup>[64]</sup>。对于卒中患者的研究,国内有报道从临床和影像学角度证明人尿激肽原酶可增加缺血区脑血流灌注,改善脑血流储备能力<sup>[65-66]</sup>,促进侧支循环,减少神经元死亡,改善患者预后<sup>[67-68]</sup>。

有研究发现白蛋白能够通过增加血容量和脑灌注而达到改善颅内局部循环的作用<sup>[69-71]</sup>。国内有来自临床和基础研究提示丁苯酞能够改善卒中后局部循环、缩小梗死面积、减轻脑组织损伤,最终达到最大程度地恢复神经功能的目的,其中可能通过解除微血管痉挛、改善血管内皮及线粒体功能、保护血脑屏障等环节,而起到改善微循环的作用<sup>[72-73]</sup>。但目前有关这些治疗方法的研究和可以参考的证据仍然很有限,在国际指南中也只是较低级别的推荐。有待于更多的临床和基础研究来证实其有效性

和作用环节。

### 专家共识性意见

应根据不同病变情况给予个体化治疗,包括直接增加侧支循环方法如颅外-颅内动脉搭桥术;间接增加侧支循环技术包括体外反搏术、升高系统血压、选择性药物等。

缺血性卒中后对侧支循环的评估对于制订治疗策略、预测病灶大小及预后具有重要意义,尽管肯定地改善缺血性卒中后侧支循环治疗仍然不明确,许多方法有待于大型临床试验进一步探讨及验证,但对于侧支循环的干预、改善内皮功能、促进侧支开放和新生血管形成,在缺血性脑血管病的治疗中值得关注和有待更深入的研究。

### 参加讨论专家:(按姓氏拼音顺序)

董强(复旦大学附属华山医院)

杜怡峰(山东省立医院)

冯加纯(吉林大学第一医院)

郭力(河北医科大学第二医院)

何志义(中国医科大学附属第一医院)

贺茂林(北京世纪坛医院)

胡学强(中山大学附属第三医院)

黄家星(香港中文大学威尔斯亲王医院)

林文华(香港中文大学威尔斯亲王医院)

刘鸣(四川大学华西医院)

刘丽萍(首都医科大学附属北京天坛医院)

罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院)

缪中荣(首都医科大学附属北京天坛医院)

濮月华(首都医科大学附属北京天坛医院)

谭利明(中南大学湘雅二医院)

谭泽峰(暨南大学附属第一医院)

滕军放(郑州大学第一附属医院)

王少石(上海市第一人民医院分院)

王伊龙(首都医科大学附属北京天坛医院)

王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)

徐运 (南京大学医学院附属鼓楼医院)

徐安定 (暨南大学附属第一医院)

张杰文 (河南省人民医院)

张黎明 (哈尔滨医科大学附属第一医院)

张苏明 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)

赵钢 (第四军医大学附属西京医院)

赵性泉 (首都医科大学附属北京天坛医院)

朱遂强 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)

曾进胜 (中山大学附属第一医院)

#### 参考文献

- Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in china: Analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry(CNSR)[J]. *Stroke*, 2011, 42:1658-1664.
- Chuang YM, Chan L, Lai YJ, et al. Configuration of the circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *J Crit Care*, 2013, 28:166-172.
- Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, et al. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26:1789-1797.
- Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69:963-974.
- Liebeskind DS. Collateral circulation[J]. *Stroke*, 2003, 34:2279-2284.
- 缪中荣. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 53:1-5.
- Lee RM. Morphology of cerebral arteries[J]. *Pharmacol Ther*, 1995, 66:149-173.
- Okahara M, Kiyosue H, Mori H, et al. Anatomic variations of the cerebral arteries and their embryology: a pictorial review[J]. *Eur Radiol*, 2002, 12:2548-2561.
- Omura-Matsuoka E, Yagita Y, Sasaki T, et al. Hypertension impairs leptomenigeal collateral growth after common carotid artery occlusion: restoration by antihypertensive treatment[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89:108-116.
- Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction[J]. *Cell Metab*, 2008, 7:476-484.
- van WV, de Vries M, Voshol PJ, et al. Hypercholesterolemia reduces collateral artery growth more dominantly than hyperglycemia or insulin resistance in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26:1383-1390.
- Orosz L, Hoksbergen AW, Molnar C, et al. Clinical applicability of a mathematical model in assessing the functional ability of the communicating arteries of the circle of Willis[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 287:94-99.
- Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, et al. Collateral circulation in symptomatic intracranial atherosclerosis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31:1293-1301.
- Kitagawa K, Yagita Y, Sasaki T, et al. Chronic mild reduction of cerebral perfusion pressure induces ischemic tolerance in focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2005, 36:2270-2274.
- del ZGJ, von KR, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 65:1-9.
- Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42:693-699.
- Ribo M, Flores A, Rubiera M, et al. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation[J]. *Stroke*, 2011, 42:3465-3469.
- Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42:2235-2239.
- Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad YP, et al. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation[J]. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30:165-170.
- Bang OY, Saver JL, Buck BH, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:625-629.
- Müller M, Hermes M, Brückmann H, et al. Transcranial Doppler ultrasound in the evaluation of collateral blood flow in patients with internal carotid artery occlusion: correlation with cerebral angiography[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995, 16:195-202.
- Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2004, 62:1468-1481.

- 23 Hoksbergen AW, Fülesdi B, Legemate DA, et al. Collateral configuration of the circle of Willis:transcranial color-coded duplex ultrasonography and comparison with postmortem anatomy[J]. *Stroke*, 2000, 31:1346-1351.
- 24 Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients[J]. *Stroke*, 1995, 26:2061-2066.
- 25 Stolz E, Mendes I, Gerriets T, et al. Assessment of intracranial collateral flow by transcranial color-coded duplex sonography using a temporal and frontal axial insonation plane[J]. *J Neuroimaging*, 2002, 12:136-143.
- 26 Baumgartner RW, Baumgartner I, Mattle HP, et al. Transcranial color-coded duplex sonography in the evaluation of collateral flow through the circle of Willis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18:127-133.
- 27 Koga M, Kimura K, Minematsu K, et al. Relationship between findings of conventional and contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography and angiography in patients with basilar artery occlusion[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23:568-571.
- 28 Han A, Yoon DY, Chang SK, et al. Accuracy of CT angiography in the assessment of the circle of Willis:comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography[J]. *Acta Radiol*, 2011, 52:889-893.
- 29 Stock KW, Wetzel S, Kirsch E, et al. Anatomic evaluation of the circle of Willis:MR angiography versus intraarterial digital subtraction angiography[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996, 17:1495-1499.
- 30 Patruş B, Laissy JP, Jouini S, et al. Magnetic resonance angiography(MRA) of the circle of Willis:a prospective comparison with conventional angiography in 54 subjects[J]. *Neuroradiology*, 1994, 36:193-197.
- 31 Grond M, Rudolf J, Schneweis S, et al. Feasibility of source images of computed tomographic angiography to detect the extent of ischemia in hyperacute stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13:251-256.
- 32 Patrick JT, Fritz JV, Adamo JM, et al. Phase-contrast magnetic resonance angiography for the determination of cerebrovascular reserve[J]. *J Neuroimaging*, 1996, 6:137-143.
- 33 Gur AY, Bornstein NM. TCD and the Diamox test for testing vasomotor reactivity:clinical significance[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2001, 35 Suppl 3:51-56.
- 34 Yasargil MG, Krayenbuhl HA, Jacobson JH. Microneurosurgical arterial reconstruction[J]. *Surgery*, 1970, 67:221-233.
- 35 Hofmeijer J, Klijn CJM, Kappelle LJ, et al. Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14:22-26.
- 36 The EC/IC bypass study group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313:1191-1200.
- 37 Grubb RL, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion[J]. *JAMA*, 1998, 280:1055-1060.
- 38 Derdeyn CP, Gage BF, Grubb RL, et al. Cost-effectiveness analysis of therapy for symptomatic carotid occlusion:PET screening before selective extracranial-to-intracranial bypass versus medical treatment[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41:800-807.
- 39 Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia:The carotid occlusion surgery study randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 306:1983-1992.
- 40 Ogasawara K, Ogawa A. JET study(Japanese EC-IC bypass trial)[J]. *Nihon Rinsho*, 2006, 64, Suppl 7:524-527.
- 41 Amin-Hanjani S, Barker FG, Charbel FT, et al. Extracranial-intracranial bypass for stroke-is this the end of the line or a bump in the road?[J]. *Neurosurgery*, 2012, 71:557-561.
- 42 Zheng ZS, Li TM, Kambic H, et al. Sequential external counterpulsation(SECP) in China[J]. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1983, 29:599-603.
- 43 Werner D, Schneider M, Weise M, et al. Pneumatic external counterpulsation:A new noninvasive method to improve organ perfusion[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84:950-952.
- 44 Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation(MUST-EECP):Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33:1833-1840.
- 45 Lin W, Xiong L, Han J, et al. External counterpulsation augments blood pressure and cerebral flow velocities in ischemic stroke patients with cerebral intracranial large artery occlusive disease[J]. *Stroke*, 2012, 43:3007-3011.
- 46 Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina:evaluation by(13)n-ammonia positron emission tomography[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22:1451-1458.
- 47 Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis[J]. *Neurology*, 2012, 79:1853-1861.
- 48 Shuaib A, Bornstein NM, Diener HC, et al.



- Partial aortic occlusion for cerebral perfusion augmentation: Safety and efficacy of Neuroflo in acute ischemic stroke trial[J]. *Stroke*, 2011, 42:1680-1690.
- 49 Shuaib A, Schwab S, Rutledge JN, et al. Importance of proper patient selection and endpoint selection in evaluation of new therapies in acute stroke: Further analysis of the sentis trial[EB/OL]. (2013-1-3), [2013-2-5]. <http://jn.bmj.com/search?fulltext=+Importance+of+proper+patient+selection+and+endpoint+selection+in+evaluation+of+new+therapies+in+acute+stroke&submit=yes&x=10&y=10>.
  - 50 Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, et al. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:467-472.
  - 51 Smith HA, Thompson-Dobkin J, Yonas H, et al. Correlation of xenon-enhanced computed tomography-defined cerebral blood flow reactivity and collateral flow patterns[J]. *Stroke*, 1994, 25:1784-1787.
  - 52 Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, et al. Effects of induced hypertension on intracranial pressure and flow velocities of the middle cerebral arteries in patients with large hemispheric stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33:998-1004.
  - 53 Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: Effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16:236-246.
  - 54 Rordorf G, Cramer SC, Efir JT, et al. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety[J]. *Stroke*, 1997, 28:2133-2138.
  - 55 Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, et al. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke[J]. *Neurology*, 2001, 56:1210-1213.
  - 56 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355:549-559.
  - 57 Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Stroke*, 2007, 38:3198-3204.
  - 58 Reeves MJ, Gargano JW, Luo Z, et al. Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes[J]. *Stroke*, 2008, 39:1779-1785.
  - 59 Liao JK. Beyond lipid lowering: The role of statins in vascular protection[J]. *Int J Cardiol*, 2002, 86:5-18.
  - 60 Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors[J]. *Circulation*, 1998, 97:1129-1135.
  - 61 Ovbiagele B, Saver JL, Starkman S, et al. Statin enhancement of collateralization in acute stroke[J]. *Neurology*, 2007, 68:2129-2131.
  - 62 Sargento-Freitas J, Pagola J, Rubiera M, et al. Preferential effect of pre-morbid statins on atherothrombotic strokes through collateral circulation enhancement[J]. *Eur Neurol*, 2012, 68:171-176.
  - 63 Chen ZB, Huang DQ, Niu FN, et al. Human urinary kallidinogenase suppresses cerebral inflammation in experimental stroke and downregulates nuclear factor-kappaB[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30:1356-1365.
  - 64 Ling L, Hou Q, Xing S, Yu J, et al. Exogenous kallikrein enhances neurogenesis and angiogenesis in the subventricular zone and the peri-infarction region and improves neurological function after focal cortical infarction in hypertensive rats[J]. *Brain Res*, 2008, 1206:89-97.
  - 65 李昌盛, 闵喆, 湛彦强, 等. 利用激光散斑成像技术观察尤瑞克林对脑梗死大鼠脑血流的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43:732-736.
  - 66 王晓云, 贾支俊, 申景涛, 等. 人尿激肽原酶对兔缺血后脑血管储备的影响[J]. *中国卒中杂志*, 2007, 2:659-663.
  - 67 龚浠平, 司丽萍, 白亚秋, 等. 注射用尤瑞克林对急性缺血性卒中患者脑血流储备能力的影响[J]. *中国卒中杂志*, 2009, 4:581-584.
  - 68 辛秀峰, 杨万勇. 人尿激肽原酶对急性脑梗死侧枝循环的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37:54-56.
  - 69 Belayev L, Liu Y, Zhao W, et al. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: Marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window[J]. *Stroke*, 2001, 32:553-560.
  - 70 Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. The ALIAS pilot trial: A dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke--II: Neurologic outcome and efficacy analysis[J]. *Stroke*, 2006, 37:2107-2114.
  - 71 Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD. The ALIAS (albumin in acute stroke) phase III randomized multicentre clinical trial: Design and progress report[J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34:1323-1326.
  - 72 黄如训, 李常新, 陈立云, 等. 丁苯酞对实验性动脉血栓形成性脑梗死的治疗作用[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14:985-988.
  - 73 殷建瑞, 张波, 谭丽华, 等. 丁苯酞对缺血缺糖条件下血管内皮细胞VEGF和HIF 1a表达的影响[J]. *中国病理生理*, 2011, 27:643-647.

(收稿日期: 2013-03-20)