

· 专家论坛 ·



刘建民 博士, 海军军医大学(第二军医大学)长海医院临床神经医学中心主任、神经外科和脑血管病中心教授、主任医师、博士生导师, 全军脑血管病研究所所长, 上海市脑卒中临床救治中心主任, 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会秘书长, 中国医师协会介入医师分会副会长。长期从事脑血管病、脑肿瘤、癫痫、脑外伤等神经系统疾病的医疗与研究, 以脑卒中诊治为特色, 开展颅内动脉瘤、脑血管狭窄或闭塞、脑(脊髓)动静脉畸形等脑血管病治疗万余例, 首创颅内支架血管成形术等 11 项技术。主持国家重点研发计划重点专项、国家科技支撑计划、国家自然科学基金及军队临床高新技术重大项目等项目 21 项。以第一作者或通信作者发表论文 526 篇, 其中 SCI 收录 115 篇; 主编专著 4 部, 撰写《中国神经外科学学科发展报告》1 部, 主持制定脑血管病相关指南 3 部; 授权国家发明、实用新型专利 21 项。先后应邀在牛津大学、纽约大学、加利福尼亚大学、多伦多大学等 7 所国际知名大学讲学并进行手术演示, 在国际大会专题发言 30 余次。获教育部科学技术进步奖一等奖、上海市科学技术奖一等奖、上海市医学科技奖一等奖、军队医疗成果奖一等奖等 11 项, 获神经外科最高奖项——王忠诚神经外科医师奖, 获总后勤部军队院校育才奖银奖, 先后被评为上海市优秀学科带头人、上海市领军人才、总后勤部优秀共产党员。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.09.0944

跨越静脉途径治疗急性缺血性脑卒中——直接动脉取栓是否可行?

刘建民*, 张磊, 杨鹏飞

海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] 脑卒中是我国国民的第一死因, 新发病例中缺血性脑卒中占有脑卒中的 70%, 急性缺血性脑卒中的救治水平与我国国民的健康密切相关。目前研究已经证实了桥接治疗前循环大血管闭塞急性缺血性脑卒中的安全性及有效性, 而单纯静脉溶栓和桥接治疗的症状性颅内出血发生率无明显差异。这是否提示发生这类并发症的主要原因是静脉溶栓而非动脉取栓? 因此, 能否跨越静脉途径而直接进行动脉取栓是目前临床研究的热点问题。本文将对这一问题进行深入分析。

[关键词] 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓疗法; 动脉取栓术; 桥接疗法

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)09-0944-05

Skip intravenous thrombolysis — is direct intra-artery thrombectomy feasible for acute ischemic stroke?

LIU Jian-min*, ZHANG Lei, YANG Peng-fei

Stroke Center, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Stroke is the first cause of death in China, and ischemic stroke is the most common stroke and accounts for 70% of all new stroke cases. The treatment efficiency of acute ischemic stroke is closely related to the health of people in China. Bridging therapy has been proven safe and effective for acute ischemic stroke with anterior circulation large vessel occlusion. The incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage is similar in the patients with bridging therapy and intravenous thrombolysis, suggesting that the complication is not due to intra-artery thrombectomy, but rather to intravenous

[收稿日期] 2018-09-01 **[接受日期]** 2018-09-12

[基金项目] 国家自然科学基金(31370810, 30973102, 81501008), 上海市自然科学基金(18ZR143850), 2017 年中国脑卒中高危人群干预适宜技术研究及推广项目(GN-2017R0001)。Supported by National Natural Science Foundation of China (31370810, 30973102, 81501008), Natural Science Foundation of Shanghai (18ZR143850), and Project of Research and Application of Effective Intervention Techniques for High-risk Stroke Population of China in 2017 (GN-2017R0001).

[作者简介] 刘建民, 博士, 教授、主任医师, 博士生导师。

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161784, E-mail: chstroke@163.com

thrombolysis. Thus it has become a research focus whether direct intra-artery thrombectomy is feasible for acute ischemic stroke, skipping intravenous thrombolysis. This paper discusses the related issues.

[Key words] acute ischemic stroke; intravenous thrombolytic therapy; intra-artery thrombectomy; bridging therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(9): 944-948]

中国最新的脑卒中流行病学调查 (NESS-China) 结果显示, 2013 年我国脑卒中标准化患病率、发病率和死亡率分别为 1 114.8/10 万人年、246.8/10 万人年和 114.8/10 万人年^[1]。而 1985 年, 我国脑卒中患病率仅为 365/10 万人年^[2], 在欧美国家脑卒中发病率和死亡率逐渐下降的情况下, 我国国民发病率却以每年 8.7% 的速度增加, 显著高于世界脑卒中总体年发病率^[3-5]。近年来, 脑卒中成为我国国民的第一死因^[6], 新发病例中缺血性脑卒中占所有脑卒中的 70%^[1], 因此急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 的救治水平密切关系着我国国民的健康。

目前已有多项研究证实了桥接治疗前循环大血管闭塞 AIS 的安全性及有效性, 同时有研究发现单纯静脉溶栓和桥接治疗 AIS 患者的症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, SICH) 发生率无明显差异^[7-12], 这是否提示 AIS 患者发生 SICH 的主要原因是静脉溶栓而非动脉取栓。因此, 能否跨越静脉溶栓, 通过直接动脉取栓减少并发症发生率、提高救治效率是目前临床研究的热点问题。

1 动脉取栓的春天

2015 年初, AIS 的前景在数月内发生了戏剧性变化。研究发现, 对于前循环大血管闭塞 AIS 患者, 桥接治疗效果优于单纯静脉溶栓治疗。通过可回收支架进行动脉取栓, 可使发病 6 h 内接受治疗患者的良好功能性结局增加 15%~25%^[7-12]。荷兰急性缺血性脑卒中血管内治疗多中心随机对照试验 (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands, MR CLEAN) 研究首次报告此获益, 之后在另外 5 项试验中得到证实。动脉取栓和静脉溶栓一样, 成为了 AIS 治疗的“金标准”。自 2015 年起各国指南纷纷改写, 指出对于前循环大动脉闭塞 AIS 加用血管内取栓治疗会获得更好的预后; 取栓治疗需尽可能快速并在发病 6 h 内执

行 (I 类推荐, A 级证据)^[13-16]。

2 真实世界的疑惑

AIS 的随机试验显示, 阿替普酶静脉溶栓治疗可有效降低预后不良风险^[17-18]。但是, 在这些试验中发病 3 h 内接受静脉溶栓治疗的患者, 有 2/3 在随访结束时死亡或生活不能自理。MR CLEAN 研究^[10]血管内治疗组 67% 的患者在随访 3 个月时死亡或生活不能自理, 即使已采用静脉溶栓、动脉取栓等紧急血管再通策略, 但无效复流可能还是导致较差结局的原因。无效复流可能与组织坏死导致的远端微血管损伤或功能障碍有关, 或仅是介入手术实施太晚所致。

多项临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究结果固然振奋人心, 但基于我国现状的急性前循环缺血性脑卒中血管内治疗登记 (Endovascular Treatment for Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke Registry, ACTUAL) 研究结果显示, 2014 年 1 月至 2016 年 6 月我国 21 家卒中中心 407 例符合静脉溶栓治疗的前循环 AIS 病例中, 仅 201 例 (49.4%) 接受了静脉溶栓治疗^[19]。是什么原因导致了目前临床实际与指南推荐的差异?

目前尚不清楚静脉溶栓在大血管闭塞 AIS 治疗中的作用。MR CLEAN 研究^[10]中静脉溶栓治疗颅内出血发生率 (6.4%), 与美国国立神经疾病及卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) 的组织型纤溶酶原激活剂治疗 AIS 研究^[20]和脑卒中溶栓安全实施-监测研究 (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, SITS-MOST)^[21]结果 (分别为 6.6% 和 7.3%) 相似。MR CLEAN 研究中, 桥接治疗与单纯静脉溶栓治疗 AIS 患者的 SICH 发生率相似 (7%, 其中 65% 为致命性事件)^[10]。这是否提示造成 SICH 的主要原因是静脉溶栓本身而非动脉取栓? 6 项 RCT 研究纳入患者大部分采用了桥接治疗, MR CLEAN 研究中仅

30例(13%)患者接受了单纯动脉取栓治疗,小脑梗死核心和前循环近端血管闭塞卒中快速血管内治疗(the Endovascular Treatment for Small Infarct Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times, ESCAPE)研究中有45例(27%),8h内前循环大血管闭塞支架取栓和最佳药物治疗比较试验(Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within 8 Hours of Symptom Onset, REVASCAT)研究中有33例(32%),动脉治疗-延长急性脑卒中溶栓时间窗(EXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits: Intra-Arterial, EXTEND-IA)研究和血管内支架取栓治疗(Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment, SWIFT PRIME)研究中因强制要求使用静脉溶栓而没有相关数据^[7-12]。对上述研究中的数据进行分析,接受单纯动脉取栓治疗和桥接治疗AIS患者的临床预后并无明显差异^[22]。因此,越来越多的学者提出,对于大血管闭塞AIS患者是否可以跳过静脉溶栓直接进行动脉取栓治疗,这个问题也是目前治疗AIS亟待明确的热点问题。

3 直接动脉取栓和桥接治疗的优劣

目前,关于直接动脉取栓和桥接治疗对于大血管闭塞AIS疗效方面的意见尚无定论。

支持桥接治疗的学者认为静脉溶栓存在以下优势:(1)静脉溶栓能使部分AIS患者在动脉取栓前获得血流再灌注。ESCAPE研究^[7]中桥接治疗组仅6.7%的患者在第1次造影时发现闭塞血管达到了脑梗死溶栓2b或3级再通。MR CLEAN研究^[10]、REVASCAT研究^[8]和SWIFT PRIME研究^[9]中早期再通比例为7.1%~7.9%,和ESCAPE研究结果类似。文献报道静脉溶栓治疗后大血管闭塞自发再通率为6%~30%,其中大脑中动脉M2段闭塞自发再通率最高,可达44%^[23]。Mishra等^[24]研究表明,血栓的长度、部位以及闭塞血管内是否存在残余流量是评价静脉溶栓后血管能否自发再通的重要因素。(2)静

脉溶栓可软化血栓,提高血管内治疗的血管再通率。多项研究表明,桥接治疗能够减少取栓次数、缩短再通时间、提高取栓效率^[25-27]。(3)静脉溶栓能够对下游小血管内血栓产生持续溶解效应,从而更好地恢复脑血流。(4)对某些动脉取栓失败的病例,静脉溶栓可能是实现血管再通唯一可尝试的方法^[11]。2015—2016年发表的6项RCT研究结果显示,虽然AIS患者接受了桥接治疗,但仍有2%~9%的患者没有实现血管再通^[7-12],静脉溶栓可能会给予患者再通机会。

还有一部分学者支持直接取栓,他们认为静脉溶栓存在以下劣势:(1)静脉溶栓可能增加颅内出血并发症的发生率。颅内出血是治疗AIS最受关注的并发症之一。既往研究证实静脉溶栓治疗颅内出血风险增加^[20-21]。ACTUAL研究^[19]结果显示,桥接治疗组无症状性颅内出血的发生率高于直接动脉取栓组(44.9% vs 28.3%, $P=0.01$),但两组间SICH发生率的差异无统计学意义(13.0% vs 13.8%, $P=1.00$)^[15]。5项RCT研究的meta分析结果也显示,桥接治疗组与直接动脉取栓组之间SICH发生率差异无统计学意义^[22]。这是否间接说明动脉取栓不增加颅内出血风险?如果跳过静脉溶栓,直接动脉取栓治疗理论上可以降低出血风险。(2)静脉溶栓可延迟动脉取栓的开始时间。ACTUAL研究^[28]结果显示,直接动脉取栓组患者的中位就诊至股动脉穿刺时间为106 min,而桥接治疗组为147 min,二者之间差异有统计学意义。(3)静脉溶栓可能导致血栓破碎,进一步造成远端血管闭塞。(4)静脉溶栓会限制早期其他抗血栓药物的应用。(5)静脉溶栓可能存在一定的过敏反应和神经毒性,从而导致血管痉挛^[29]。(6)静脉溶栓可能增加AIS患者的治疗费用等。针对有学者提出的静脉溶栓可使部分AIS患者动脉取栓之前实现血管再通,近期一项瑞士的单中心研究结果提示,在颈内动脉颅内段及大脑中动脉M1近段闭塞AIS患者中,术前血流改善比例仅分别为0.7%和2%^[30]。在这类患者中,静脉溶栓与术前灌注进一步恶化相关(校正比值比为4.3,95%置信区间为1.1~16.8)。因此他们提出这类患者更合适跳过静脉溶栓直接进行动脉取栓治疗,当然,这一结论需要前瞻性研究进一步证实。

除了上述总结归纳的桥接治疗和直接动脉取

栓的优劣之外, 亚洲人群缺血性脑卒中颅内动脉粥样硬化狭窄比例高达 30%~50%, 显著高于欧美人群^[31-33]。而颅内动脉粥样硬化狭窄发生率高意味着颅内动脉支架置入和糖蛋白 II b/III a 抑制剂使用比例显著升高。ACTUAL 研究^[19]中, 直接动脉取栓组和桥接治疗组支架置入比例分别为 22.5% 和 23.2%, 糖蛋白 II b/III a 抑制剂使用比例为 20.3% 和 10.9%。ACTUAL 研究^[28]中直接动脉取栓组和桥接治疗组 SICH 发生率均高于既往动脉取栓的 RCT 研究结果^[7-11]。颅内动脉粥样硬化狭窄是否会影响静脉溶栓的疗效, 支架置入比例高及糖蛋白 II b/III a 抑制剂的使用是否会增加静脉溶栓后颅内出血的发生率目前尚无高级别循证医学证据。

因此, 是否可以跳过静脉溶栓直接动脉取栓已成为 AIS 治疗领域最受关注的焦点, 我们迫切需要开展针对性的 RCT 研究。SWIFT PRIME 团队、EXTEND-IA 团队和 MR CLEAN 团队正在筹备或已有序展开多项针对性的 RCT 研究。为了能够更好地针对亚洲人群卒中发病特点进行治疗, 海军军医大学(第二军医大学)长海医院团队与 MR CLEAN 团队深入合作, 在中国启动了“中国急性大血管闭塞性缺血性脑卒中直接动脉取栓疗效评估: 多中心随机对照临床试验(Direct Intra-arterial thrombectomy in order to Revascularize AIS patients with large vessel occlusion Efficiently in Chinese Tertiary hospitals: a Multicenter randomized clinical Trial, DIRECT-MT)”, 期待研究结果的发布能够为进一步提高 AIS 治疗效率提供理论依据。

[参考文献]

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, RU X, SUN D, WANG L, et al; NESS-China Investigators. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135: 759-771.
- [2] 王忠诚, 程学铭, 李世倬, 王文志, 吴升平, 王可嘉, 等. 中国六城市居民神经系统疾病的流行病学调查[J]. *中华神经外科杂志*, 1985, 1: 2-7.
- [3] FEIGIN V L, LAWES C M, BENNETT D A, BARKER-COLLO S L, PARAG V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-369.
- [4] THRIFT A G, THAYABARANATHAN T, HOWARD G, HOWARD V J, ROTHWELL P M, FEIGIN V L, et al. Global stroke statistics[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12: 13-32.
- [5] KOCHANNEK K D, MURPHY S L, XU J, TEJADAVERA B. Deaths: final data for 2014[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2016, 65: 1-122.
- [6] ZHOU M, WANG H, ZHU J, CHEN W, WANG L, LIU S, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2016, 387: 251-272.
- [7] GOYAL M, DEMCHUK A M, MENON B K, EESA M, REMPEL J L, THORNTON J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1019-1030.
- [8] JOVIN T G, CHAMORRO A, COBO E, DE MIQUEL M A, MOLINA C A, ROVIRA A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2296-2306.
- [9] SAVER J L, GOYAL M, BONAFE A, DIENER H C, LEVY E I, PEREIRA V M, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2285-2295.
- [10] BERKHEMER O A, FRANSEN P S, BEUMER D, VAN DEN BERG L A, LINGSMA H F, YOO A J, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 11-20.
- [11] CAMPBELL B C, MITCHELL P J, KLEINIG T J, DEWEY H M, CHURILOV L, YASSI N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1009-1018.
- [12] BRACARD S, DUCROCQ X, MAS J L, SOUDANT M, OPPENHEIM C, MOULIN T, et al; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 1138-1147.
- [13] POWERS W J, DERDEYN C P, BILLER J, COFFEY C S, HOH B L, JAUCH E C, et al; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46: 3020-3035.
- [14] CASAUBON L K, BOULANGER J M, BLACQUIERE D, BOUCHER S, BROWN K, GODDARD T, et al;

- Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee. Canadian stroke best practice recommendations: hyperacute stroke care guidelines, update 2015[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 924-940.
- [15] TONI D, MANGIAFICO S, AGOSTONI E, BERGUI M, CERRATO P, CICCONE A, et al. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 1119-1129.
- [16] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会,中华医学会神经外科学分会神经介入学组,中华医学会放射学分会介入学组,中国医师协会介入医师分会神经介入专业委员会,中国医师协会神经外科医师分会神经介入专业委员会,中国卒中学会神经介入分会. 急性大血管闭塞性缺血性卒中血管内治疗中国专家共识(2017)[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 9: 869-877.
- [17] EMBERSON J, LEES K R, LYDEN P, BLACKWELL L, ALBERS G, BLUHMKI E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384: 1929-1935.
- [18] WARDLAW J M, MURRAY V, BERGE E, DEL ZOPPO G, SANDERCOCK P, LINDLEY R L, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379: 2364-2372.
- [19] HAO Y, YANG D, WANG H, ZI W, ZHANG M, GENG Y, et al; ACTUAL Investigators (Endovascular Treatment for Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke Registry). Predictors for symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48: 1203-1209.
- [20] NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1997, 28: 2109-2118.
- [21] MAZYA M, EGIDO J A, FORD G A, LEES K R, MIKULIK R, TONI D, et al; SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1524-1531.
- [22] GOYAL M, MENON B K, VAN ZWAM W H, DIPPEL D W, MITHCELL P J, DEMCHUK A M, et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387: 1723-1731.
- [23] ALEXANDROV A V. Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke[J]. *J Intern Med*, 2010, 267: 209-219.
- [24] MISHRA S M, DYKEMAN J, SAJOBI T T, TRIVEDI A, ALMEKHLAFI M, SOHN S I, et al. Early reperfusion rates with IV tPA are determined by CTA clot characteristics[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35: 2265-2272.
- [25] GUEDIN P, LARCHER A, DECROIX J P, LABREUCHE J, DREYFUS J F, EVRARD S, et al. Prior IV thrombolysis facilitates mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24: 952-957.
- [26] KAESMACHER J, KLEINE J F. Bridging therapy with i. v. rtPA in MCA occlusion prior to endovascular thrombectomy: a double-edged sword?[J]. *Clin Neuroradiol*, 2018, 28: 81-89.
- [27] BEHME D, KABBASCH C, KOWOLL A, DORN F, LIEBIG T, WEBER W, et al. Intravenous thrombolysis facilitates successful recanalization with stent-retriever mechanical thrombectomy in middle cerebral artery occlusions[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25: 954-959.
- [28] WANG H, ZI W, HAO Y, YANG D, SHI Z, LIN M, et al; ACTUAL Investigators. Direct endovascular treatment: an alternative for bridging therapy in anterior circulation large-vessel occlusion stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24: 935-943.
- [29] HIRSCH J A, GONZALEZ R G. Understanding IMS III: old data shed new light on a futile trial[J]. *J Neurointerv Surg*, 2014, 6: 3-4.
- [30] KAESMACHER J, GIARRUSSO M, ZIBOLD F, MOSIMANN P J, DOBROCKY T, PIECHOWIAK E, et al. Rates and quality of preinterventional reperfusion in patients with direct access to endovascular treatment[J/OL]. *Stroke*, 2018 Jul 9. pii: STROKEAHA.118.021579. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021579. [Epub ahead of print].
- [31] HUANG Y N, GAO S, LI S W, HUANG Y, LI J F, WONG K S, et al. Vascular lesion in Chinese patients with transient ischemic attacks[J]. *Neurology*, 1997, 48: 524-525.
- [32] ARENILLAS J F. Intracranial atherosclerosis: current concepts[J]. *Stroke*, 2011, 42 (1 Suppl): S20-S23.
- [33] HOLMSTEDT C A, TURAN T N, CHIMOWITZ M I. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 1106-1114.