

急性缺血性卒中血管内治疗围手术期抗凝治疗研究进展

■ 许亚宁^{1,2}, 张猛¹

【摘要】 目前急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者在血管内治疗 (endovascular treatment, EVT) 围手术期进行抗凝治疗的安全性和有效性尚未明确。现有研究表明, 在EVT术前使用抗凝药物并不会增加患者出血或不良预后的风险。而EVT术中抗凝虽然无法显著提高血管再通率, 但对于改善患者的长期预后可能有积极作用。此外, EVT术后抗凝可以预防颅内动脉再闭塞的发生, 并可能有改善脑部微循环的作用。因此, 对于抗凝指征更加明确的、伴有心房颤动的AIS患者是否可以尽早开始抗凝值得进一步探索, 今后仍需开展更多临床研究来评估AIS患者EVT围手术期抗凝治疗的安全性和有效性。

【关键词】 卒中; 血管内治疗; 围手术期; 抗凝

【中图分类号】 R74

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2024.02.015

Research Progress of Anticoagulation Therapy during Perioperative Period for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke

XU Yaning^{1,2}, ZHANG Meng¹. ¹Department of Neurology, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China; ²Department of Neurology, 985 Hospital of Joint Logistics Support Force, Taiyuan 030001, China

Corresponding Author: ZHANG Meng, E-mail: zhangmeng@tmmu.edu.cn

【Abstract】 The safety and efficacy of anticoagulation therapy in the perioperative period of endovascular treatment (EVT) in patients with acute ischemic stroke (AIS) are still not well defined. Current studies suggest that the use of anticoagulant drug before EVT does not increase the risk of hemorrhage or poor prognosis in AIS patients. Although anticoagulation therapy during EVT does not significantly increase the efficiency of vascular recanalization, it may have a positive effect on improving the long-term prognosis of patients. In addition, anticoagulation therapy after EVT can prevent the occurrence of intracranial arterial reocclusion while potentially improving cerebral microcirculation. Therefore, the possibility of early initiation of anticoagulation therapy in AIS patients with atrial fibrillation who have a clearer indication for anticoagulation warrants further study. More clinical studies should be conducted to further evaluate the safety and efficacy of anticoagulation therapy during perioperative period of EVT in AIS patients.

【Key Words】 Stroke; Endovascular treatment; Perioperative period; Anticoagulation

卒中是我国第3位死亡原因, 2019年我国新发卒中394万例, 卒中死亡人数为219万例, 其中急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 分别占72.8%和47.0%, 给医疗卫生系统带来了巨大负担^[1]。抗凝治疗作为一种有效抑制血栓形成的方法, 其应用于AIS患者由来已久^[2]。但由于具有较高的出血风险, 抗凝治疗在

AIS急性期救治中的地位一直饱受争议。近年来, 随着血管内治疗 (endovascular treatment, EVT) 的快速发展, 为了预防EVT过程中血管损伤诱发的血栓形成和颅内血管再闭塞, 抗凝治疗再次被神经科医师所重视。然而, 抗凝药物的使用是否会增加严重出血风险, 以及对患者的长期预后具有积极影响等问题仍然存

基金项目

国家自然科学基金面上项目 (82071322)

作者单位

¹重庆 400042

中国人民解放军陆军特色医学中心神经内科

²中国人民解放军联勤保障部队第九八五医院神经内科

通信作者

张猛

zhangmeng@tmmu.edu.cn

在争议。因此,本综述旨在对近年来有关EVT围手术期抗凝治疗的相关研究进行总结,以期提供更清晰的认识,促进AIS患者治疗策略的进一步优化。

1 血管内治疗术前抗凝

2015年之前,多项研究及其荟萃分析的结果表明,AIS发病早期进行抗凝治疗会导致症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)的风险增加^[3-5],故国内外指南均不推荐AIS患者在发病后进行紧急抗凝治疗^[6-7]。此后,随着荷兰急性缺血性卒中血管内治疗多中心随机对照临床试验(multicenter randomized clinical trials of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands, MR CLEAN)等5项重要研究证实EVT相比标准药物治疗可以显著改善急性前循环大血管闭塞患者的预后^[8-12],EVT技术开始迅速发展。相较于接受标准药物治疗的患者,EVT患者颅内梗死病灶的发展和转归过程会发生改变,因此抗凝治疗是否仍会明显增加患者严重出血的风险成为了新的临床问题。但截至目前,针对EVT术前抗凝的研究非常有限。

一项小样本单臂研究分析了发病6 h内接受rt-PA治疗和EVT桥接取栓的患者在术前联合使用阿加曲班(100 μg/kg)的可行性和安全性。研究共纳入10例患者,结果提示在接受rt-PA治疗和EVT桥接取栓的患者中术前联合使用阿加曲班是安全可行的,不会导致EVT延迟,患者的血管有效再通率可达90%,且无患者出现手术并发症或死亡^[13]。分别基于“跟着指南走”卒中项目(get with the guidelines-stroke, GWTG-Stroke)和卒中血管内治疗登记(endovascular stroke treatment registry, ENDOSTROKE-Registry) 2个队列进行的回顾性分析,对正在使用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)的患者接

受EVT的安全性进行了评估,结果提示VKA不会增加EVT围手术期sICH或任何颅内出血的发生率;但亚组分析提示,在INR>1.7的患者中,使用VKA的sICH风险明显高于未使用VKA[8.3% vs. 6.4%,校正比值比(adjusted OR, aOR) 1.88, 95%CI 1.33~2.65]^[14-15]。分别基于德国卒中血管内治疗登记(German stroke registry-endovascular treatment, GSR-ET)和荷兰急性缺血性卒中血管内治疗多中心随机对照临床试验登记(multicenter randomized clinical trials of endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands registry, MR CLEAN Registry) 2个队列进行的回顾性分析,对正在使用口服抗凝药物[包括VKA和非维生素K拮抗剂口服抗凝药物(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)]的患者接受EVT的安全性进行了评估,结果同样提示EVT术前使用抗凝药物不会增加患者围手术期颅内出血的风险和不良预后发生率^[16-17]。针对伴有心房颤动的大血管闭塞(large vessel occlusion, LVO)型AIS患者,来自以色列的一项单中心研究结果提示,EVT术前是否足量使用抗凝药物对于患者的血管再通率和良好预后率均没有显著影响^[18]。

综上所述,对于LVO-AIS患者,EVT术前使用阿加曲班(100 μg/kg)可能是安全的,但仍需更多大样本研究进一步证明其有效性和安全性。对于术前正在口服抗凝药物的患者,其EVT围手术期颅内出血及不良预后的风险并未明显增加,应该按照常规流程进行评估和EVT手术。

2 血管内治疗术中抗凝

EVT术中使用抗凝药物的主要目的是避免取栓器械在血管内操作时损伤内皮组织导致急性血栓形成,同时期望增加血管开通率,其中最常用的抗凝药物为普通肝素

(unfractionated heparin, UFH)。目前已发表的关于EVT术中使用UFH有效性和安全性的临床研究结果并不一致。

2.1 血管内治疗术中使用普通肝素抗凝的有效性 1998年, del Zoppo等^[19]进行的动脉内重组尿激酶原溶栓治疗急性脑血栓栓塞 (prolyse in acute cerebral thromboembolism, PROACT) 试验分析了EVT术中使用UFH的剂量对血管再通率的影响。此研究中接受高剂量UFH (100 IU/kg推注, 1000 IU/h持续输注4 h) 治疗的患者中有9例 (81.8%) 实现了血管部分或完全再通[心肌梗死溶栓治疗 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 分级2或3级], 接受低剂量UFH (2000 IU推注, 500 IU/h持续输注4 h) 治疗的患者则只有6例 (40.0%) 实现血管再通, 这提示EVT患者的血管再通率可能与术中使用UFH的剂量存在相关性。此后, 随着取栓器械的发展, 机械取栓的效率明显提高, UFH对于血管再通的影响也发生了变化。几项回顾性研究再次分析评估了EVT术中静脉使用UFH的有效性。在脑缺血机械血栓清除多种取栓器械 (multi mechanical embolus removal in cerebral ischemia, Multi MERCI) 试验的一项事后分析中, 24例 (58.5%) AIS患者在EVT术中使用UFH, 中位剂量为3000 IU, 结果提示术中使用UFH对于患者的血管成功再通 (mTICI \geq 2b级) 率无显著影响, 但与患者90 d良好预后 (mRS评分 \leq 2分) 相关 (*OR* 5.89, 95%*CI* 1.34~25.92)^[20]。在急性缺血性卒中大血管闭塞取栓血运重建 (thrombectomy revascularization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke, TREVO 2) 研究的一项事后分析中, 58例 (33.5%) 患者在EVT围手术期静脉使用UFH, 中位剂量同样为3000 IU, 结果提示使用和未使用UFH的两组患者血管成功再通率的差异不具有统计学意义, 而90 d良好预后与使用UFH相关 (*OR* 5.30, 95%*CI* 1.70~16.48)^[21]。

基于MR CLEAN Registry队列的两项回顾性研究分别分析了EVT术中使用UFH及其浓度对AIS患者预后的影响^[22-23]。其中一项研究纳入了1488例患者, 398例 (26.7%) 在EVT术中使用了UFH, 中位剂量为5000 IU, 该研究结果提示使用和未使用UFH的两组患者血管成功再通率和功能预后的差异均不具有统计学意义, 但在使用UFH比例更高的中心, 患者预后更好 [使用UFH的患者比例每增加10%, mRS评分更低的可能性增加7%, 达到良好预后 (mRS评分 \leq 2分) 的可能性增加10%]^[22]。另一项研究纳入了3157例患者, 55.4%的患者在EVT术中使用了UFH, 其中1.8%的患者静脉输入UFH的浓度为2000 IU/L, 26%为5000 IU/L, 22%为10 000 IU/L, 5.6%为25 000 IU/L, 该研究结果提示UFH的浓度与患者血管成功再通率和预后之间均无明确关联^[23]。2022年3月, 一项关于EVT围手术期使用抗栓药物的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) ——荷兰急性缺血性卒中血管内治疗多中心随机对照临床试验: 围手术期肝素或抗血小板药物的使用 (multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: the effect of periprocedural medication: heparin, antiplatelet agents, both or neither, MR CLEAN-MED) 结果发布。该研究最终入组628例患者, 其中UFH组的332例患者在EVT术中首先推注5000 IU UFH, 并继续以500 IU/h (低剂量) 或1250 IU/h (中剂量) 持续给药6 h, 结果显示EVT围手术期抗凝治疗不能增加血管再通率, 且患者预后有更差的趋势[共同比值比 (common *OR*, *cOR*) 0.81, 95%*CI* 0.61~1.08], 这种预后的差异在中剂量肝素组和未使用肝素组患者间具有统计学意义 (*cOR* 0.42, 95%*CI* 0.18~0.99)^[24]。

上述几项回顾性研究的结果提示, 尽管EVT术中使用UFH不能有效提高血管再通率,

但对于改善患者长期预后可能有积极作用。然而,这种效应在证据级别更高的RCT中却没有观察到。不过,MR CLEAN-MED研究中部分患者在使用UFH的同时还使用了阿司匹林抑制血小板聚集,这种联合用药方案可能会增加颅内出血风险并抵消抗凝治疗的获益。因此,EVT术中使用UFH对患者预后的影响还有待更多研究进一步分析评价。

2.2 血管内治疗术中使用普通肝素抗凝的安全性 TREVO 2的事后分析以及基于MR CLEAN Registry队列的两项回顾性研究结果提示,EVT术中患者是否使用UFH与sICH无明确关联,但随着UFH浓度的增加,sICH的发生风险会逐渐升高(aOR 1.15, 95% CI 1.02~1.29)^[21-23]。日本超急性脑栓塞血管内治疗恢复登记(recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism-Japan registry, RESCUE-Japan Registry)研究的一项亚组分析中,409例(30.1%)患者在EVT术中静脉推注3000~5000 IU UFH并以1000 IU/h维持,结果显示全身肝素化与非症状性颅内出血的发生无明确关联,但可降低sICH发生率(aOR 0.405, 95% CI 0.205~0.801)^[25]。一项基于法国缺血性卒中血管内治疗(endovascular treatment in ischemic stroke, ETIS)多中心登记研究队列的回顾性分析得到了类似结论,该研究共纳入751例患者,其中223例在EVT术中使用了2500~5000 IU UFH,结果显示,相较于未使用UFH的对照组,UFH组患者任何颅内出血(aOR 0.48, 95% CI 0.34~0.68)和脑实质血肿型出血(aOR 0.48, 95% CI 0.27~0.85)的发生率均更低^[26]。对于这种看似“反常”的现象,上述研究的作者认为,“当颅内大血管闭塞时下游的微血管床内血流量减少,这导致血小板和中性粒细胞黏附于血管壁,进而造成微循环内的血栓形成,此时如果发生再灌注,则会使颅内出血的风险增大。EVT术中使用肝素可以抑制微循环内的血栓形成,从

而降低颅内出血风险”^[25-27]。针对前循环大血管串联病变的AIS患者,意大利一项多中心回顾性研究结果显示,入院ASPECTS \leq 7分的患者在EVT术中使用UFH剂量 \geq 3000 IU与sICH风险增加有关^[28]。基于串联病变取栓(thrombectomy in tandem lesions, TITAN)登记研究队列的倾向得分匹配分析结果则进一步表明,对于前循环大血管串联病变患者,EVT术中使用UFH在1500~2500 IU剂量范围内是安全的;与对照组相比,UFH组任何颅内出血、脑实质血肿型出血和sICH的发生率均无显著升高^[29]。

综上所述,EVT术中使用UFH在2500~5000 IU剂量范围内应该是安全的,且有可能降低颅内出血的发生率。但对于已经有较大梗死核心的患者,EVT术中使用UFH应当更加谨慎,剂量不应超过3000 IU。目前的研究主要为回顾性研究,证据级别不高,今后仍需更多前瞻性研究来进一步评估EVT术中使用UFH的安全性和有效性,并确定UFH的最佳使用剂量。

3 血管内治疗术后抗凝

尽管EVT已经可以使AIS患者的大血管再通率提高到接近90%,但只有36%~61%的患者可以获得良好预后^[30-35],卒中复发和微循环障碍是导致血管再通患者预后不良的重要因素^[36]。因此,EVT术后抗凝治疗的主要目的是预防血管再闭塞和改善脑部微循环。

3.1 血管内治疗术后24 h内静脉抗凝 2019年,韩国一项研究评价了EVT术后使用阿加曲班抗凝的安全性和有效性,患者首先在3 min内静脉给予负荷剂量(100 μ g/kg)的阿加曲班,此后以3 μ g/(kg·min)持续静脉泵入24 h,使活化部分凝血活酶时间维持在基线水平的1.75~2.25倍,结果表明EVT术后直接给予阿加曲班可以减少患者短期(24 h或7 d)内血管再闭塞的发生率(24 h, 2.5% vs. 6.0%,

$P=0.018$; 7 d, 4.2% vs. 8.2%, $P=0.020$), 同时也没有增加脑出血等各种并发症的发生率^[37]。2022年, 一项基于日本超急性脑栓塞血管内治疗恢复登记2 (recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism-Japan registry 2, RESCUE-Japan Registry 2) 的回顾性分析评价了EVT术后24 h内静脉使用UFH的安全性和有效性, UFH的中位剂量为10 000 IU/d (平均416.7 IU/h), 研究结果表明, EVT术后使用UFH抗凝治疗对患者良好预后和颅内出血的发生率均无显著影响, 但对血管再闭塞的情况未做报道^[38]。MR CLEAN-MED研究结果提示, 持续使用UFH会增加sICH发生率 (aOR 1.98, 95% CI 1.14~3.46), 但这种效应主要与使用中等剂量UFH有关 (aOR 4.88, 95% CI 1.55~15.35), 在低剂量UFH组患者中sICH风险的增加不具有统计学意义 (aOR 1.71, 95% CI 0.98~3.00)^[24]。

3.2 心房颤动患者血管内治疗术后抗凝 对于伴有心房颤动的AIS患者, 抗凝治疗是二级预防的基石。目前国内外指南中对这部分患者的建议是在发病后4~14 d开始口服抗凝药物治疗^[7], 或者根据卒中的严重程度和出血风险分时段进行抗凝^[39-40]。但是, 对于接受了EVT的伴有心房颤动的AIS患者, 指南并没有给予更有针对性的建议, 仍然参考上述抗凝方案可能并不合理。2023年, 来自首都医科大学宣武医院的一项前瞻性登记研究分析了心房颤动相关的AIS患者EVT术后抗凝开始时间与预后的关系。该研究共入组234例患者, 所使用的抗凝药物包括低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)、NOAC和VKA, 结果显示EVT至开始抗凝时间间隔过长与患者不良预后相关 (OR 0.923, 95% CI 0.858~0.994), 时间间隔过短是sICH (aOR 0.454, 95% CI 0.219~0.940)、颅内出血 (aOR 0.778, 95% CI 0.654~0.926) 和全身出血 (aOR 0.889, 95% CI 0.818~0.965) 的

独立危险因素, 开始抗凝的最佳时间为EVT术后第4.5天^[41]。同年, 一项基于急重症缺血性卒中血管再通治疗后监测与管理的队列研究 (a registration study for critical care of acute ischemic stroke after recanalization, RESCUE-RE) 的回顾性分析对伴有心房颤动且血管成功再通的AIS患者何时开始抗凝治疗也做出了探索。该研究共入组257例患者, 其中141例 (54.9%) 在EVT术后72 h内开始使用UFH或LMWH (111例患者在24 h内开始), UFH的剂量范围为300~1000 IU/h, LMWH的剂量范围为2000~4250 IU (2次/d); 研究结果显示早期 (72 h内) 抗凝与更好的功能预后相关 (cOR 2.08, 95% CI 1.27~3.41), 且不会增加sICH风险; 通过比较不同抗凝方案, 该研究还发现超早期 (24 h内) 抗凝与更好的功能预后间相关性更加明确^[42]。考虑到微循环功能障碍在血管再通后的前24 h内就已经出现^[36], 在EVT术后尽早使用UFH或LMWH进行抗凝治疗可能更有意义。

综上所述, 在EVT术后24 h内持续给予阿加曲班或低剂量UFH可能是安全的, 但其对于患者长期预后的影响仍需更多研究进一步评估。对伴有心房颤动的AIS患者, 在EVT术后72 h内予以UFH或LMWH治疗或许能改善患者预后且不增加颅内出血转化的风险, 而4 d后过渡为口服抗凝药物可能是合理的。今后, 仍需开展RCT来进一步验证LVO-AIS患者EVT术后早期抗凝的安全性和有效性。

4 小结与展望

AIS患者EVT围手术期抗凝治疗可能会减轻血栓负荷, 预防术后血管再闭塞的发生, 进而改善患者长期预后。随着EVT技术的不断发展, 很多LVO-AIS患者最终核心梗死的体积较取栓时代以前有了明显减小, 术后NIHSS评分也可能显著降低, 这些改变均可降低患者出血转化的风险, 对AIS后早期抗凝治疗起到了积

极的推动作用。未来应当开展更多RCT以进一步评估AIS患者EVT围手术期抗凝治疗的安全性与有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] WANG Y J, LI Z X, GU H Q, et al. China stroke statistics; an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7 (5) : 415-450.
- [2] WRIGHT I S, MCDEVITT E. Cerebral vascular diseases: their significance, diagnosis and present treatment, including the selective use of anticoagulant substances[J]. *Ann Intern Med*, 1954, 41 (4) : 682-698.
- [3] SANDERCOCK P A, COUNSELL C, KANE E J. Anticoagulants for acute ischaemic stroke [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015 (3) : CD000024[2022-10-01]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000024>. pub4.
- [4] SANDERCOCK P A, LEONG T S. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4 (4) : CD000119[2022-10-01]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000119>. pub4.
- [5] SMYTHE M A, PARKER D, GARWOOD C L, et al. Timing of initiation of oral anticoagulation after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40 (1) : 55-71.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9) : 666-682. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51 (9) : 666-682.
- [7] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2019, 50 (12) : e344-e418[2022-10-01]. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- [8] BERKHEMER O A, FRANSEN P S, BEUMER D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (1) : 11-20.
- [9] CAMPBELL B C, MITCHELL P J, KLEINIG T J, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11) : 1009-1018.
- [10] GOYAL M, DEMCHUK A M, MENON B K, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11) : 1019-1030.
- [11] JOVIN T G, CHAMORRO A, COBO E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (24) : 2296-2306.
- [12] SAVER J L, GOYAL M, BONAFE A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (24) : 2285-2295.
- [13] BEREKASHVILI K, SOOMRO J, SHEN L, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA study) [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (12) : 3647-3651.
- [14] MAC GRORY B, HOLMES D N, MATSOUKA R A, et al. Recent vitamin K antagonist use and intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. *JAMA*, 2023, 329 (23) : 2038-2049.
- [15] UPHAUS T, SINGER O C, BERKEFELD J, et al. Safety of endovascular treatment in acute stroke patients taking oral anticoagulants[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12 (4) : 412-415.
- [16] KÜPPER C, FEIL K, WOLLENWEBER F A, et al. Endovascular stroke treatment in orally anticoagulated patients: an analysis from the German stroke registry-endovascular treatment[J]. *J Neurol*, 2021, 268 (5) : 1762-1769.
- [17] GOLDHOORN R B, VAN DE GRAAF R A, VAN REES J M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke in patients on oral anticoagulants: results from the MR CLEAN Registry[J]. *Stroke*, 2020, 51 (6) : 1781-1789.
- [18] LEKER R R, FARRAJ A, SACAGIU T, et al. Atrial fibrillation treatment adequacy and outcome after endovascular thrombectomy[J/OL]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (8) : 104948[2022-10-

- 01]. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104948>.
- [19] DEL ZOPPO G J, HIGASHIDA R T, FURLAN A J, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke[J]. *Stroke*, 1998, 29 (1) : 4-11.
- [20] NAHAB F, WALKER G A, DION J E, et al. Safety of periprocedural heparin in acute ischemic stroke endovascular therapy: the Multi MERCI trial[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21 (8) : 790-793.
- [21] WINNINGHAM M J, HAUSSEN D C, NOGUEIRA R G, et al. Periprocedural heparin use in acute ischemic stroke endovascular therapy: the TREVO 2 trial[J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10 (7) : 611-614.
- [22] VAN DE GRAAF R A, CHALOS V, VAN ES A C G M, et al. Periprocedural intravenous heparin during endovascular treatment for ischemic stroke: results from the MR CLEAN Registry[J]. *Stroke*, 2019, 50 (8) : 2147-2155.
- [23] BENALI F, HINSEVELD W H, VAN DER LEIJ C, et al. Effect of heparinized flush concentration on safety and efficacy during endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: results from the MR CLEAN Registry[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44 (5) : 750-755.
- [24] VAN DER STEEN W, VAN DE GRAAF R A, CHALOS V, et al. Safety and efficacy of aspirin, unfractionated heparin, both, or neither during endovascular stroke treatment (MR CLEAN-MED) : an open-label, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2022, 399 (10329) : 1059-1069.
- [25] ENOMOTO Y, YOSHIMURA S, EGASHIRA Y, et al. The risk of intracranial hemorrhage in Japanese patients with acute large vessel occlusion; subanalysis of the RESCUE-Japan Registry[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (5) : 1076-1080.
- [26] HEBERT S, CLAVEL P, MAIER B, et al. Benefits and safety of periprocedural heparin during thrombectomy in patients contra-indicated for alteplase[J/OL]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (10) : 105052[2022-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105052>.
- [27] DESILLES J P, SYVANNARATH V, DI MEGLIO L, et al. Downstream microvascular thrombosis in cortical venules is an early response to proximal cerebral arterial occlusion[J/OL]. *JAMA*, 2018, 7 (5) : e007804 [2022-10-01]. <https://doi.org/10.1161/JAMA.117.007804>.
- [28] DA ROS V, SCAGGIANTE J, SALLUSTIO F, et al. Carotid stenting and mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke and tandem occlusions: antithrombotic treatment and functional outcome[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41 (11) : 2088-2093.
- [29] ZHU F, PIOTIN M, STEGLICH-ARNHOLM H, et al. Periprocedural heparin during endovascular treatment of tandem lesions in patients with acute ischemic stroke: a propensity score analysis from TITAN registry[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42 (8) : 1160-1167.
- [30] GOYAL M, MENON B K, VAN ZWAM W H, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387 (10029) : 1723-1731.
- [31] ALBERS G W, MARKS M P, KEMP S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (8) : 708-718.
- [32] NOGUEIRA R G, JADHAV A P, HAUSSEN D C, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (1) : 11-21.
- [33] YANG P F, ZHANG Y W, ZHANG L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (21) : 1981-1993.
- [34] LECOUFFE N E, KAPPELHOF M, TREURNIET K M, et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (20) : 1833-1844.
- [35] MITCHELL P J, YAN B, CHURILOV L, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4.5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400 (10346) : 116-125.
- [36] NG F C, CHURILOV L, YASSI N, et al. Prevalence and significance of impaired microvascular tissue reperfusion despite macrovascular angiographic reperfusion (no-reflow) [J/OL]. *Neurology*, 2022, 98 (8) : e790-e801[2022-10-01]. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013210>.
- [37] KIM J, YI H J, LEE D H, et al. Safety and feasibility of using argatroban immediately after mechanical thrombectomy for large artery occlusion[J/OL]. *World Neurosurgery*, 2019, 132: e341-e349[2022-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.151>.
- [38] MATSUBARA H, ENOMOTO Y, EGASHIRA Y, et al. The safety and efficacy of periprocedural intravenous anticoagulants for acute ischemic stroke patients who underwent endovascular treatment: sub-analysis

- of the RESCUE-Japan Registry 2[J/OL]. *J Neurol Sci*, 2022, 442: 120390[2022-10-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120390>.
- [39] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (38) : 2893-2962.
- [40] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (10) : 1071-1110.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2022[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55 (10) : 1071-1110.
- [41] MA H R, CHE R W, ZHANG Q H, et al. The optimum anticoagulation time after endovascular thrombectomy for atrial fibrillation-related large vessel occlusion stroke: a real-world study[J]. *J Neurol*, 2023, 270 (4) : 2084-2095.
- [42] XU Y N, LIU C C, LI W, et al. Efficacy and safety of early anticoagulation after endovascular treatment in patients with atrial fibrillation[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8 (5) : 405-412.
- 收稿日期: 2022-11-04
本文编辑: 李昱龙



【点睛】 现有的临床研究结果表明, EVT围手术期抗凝治疗并不会明显增加颅内出血风险, 且对于减少血管再闭塞和改善患者长期预后可能有积极作用。期待临床提供更多的循证证据, 明确最佳抗凝药物及其治疗剂量, 从而持续优化EVT围手术期抗凝治疗策略。