

2022 台灣腦中風學會顱內動脈粥狀硬化疾病處置指引

林浚仁¹、鍾芷萍¹、廖年晨²、陳柏霖²、紀乃方¹、賴彥君³、唐志威⁴、吳嘉紘⁵、張豐基⁵、羅兆寶⁵、費立宇⁶、林俊甫⁶、周中興⁷、李宗海⁸、李俊泰⁷、鄭建興⁹、李怡慧^{1*}；

台灣腦中風學會顱內動脈粥狀硬化疾病處置指引共識小組

¹ 臺北榮民總醫院神經內科

² 臺中榮民總醫院神經內科

³ 亞東紀念醫院放射部

⁴ 亞東紀念醫院神經醫學部&中風中心

⁵ 臺北榮民總醫院放射線部

⁶ 臺北榮民總醫院神經外科

⁷ 三軍總醫院神經科部

⁸ 林口長庚紀念醫院神經內科部

⁹ 臺大醫院神經部暨腦中風中心

1. 前言

顱內動脈粥狀硬化疾病(Intracranial atherosclerotic disease [ICAD])為亞洲常見之缺血性腦中風危險因子。然而，過去國際上發表的腦中風相關指引鮮少針對ICAD這個族群詳加討論。本文將根據最新臨床實證，提出ICAD狹窄之診斷與治療指引。本指引所提出之建議主要是針對ICAD之腦中風預防。然而，臨床實務上仍須考量病患個別身體狀況以及其他心血管疾病的風險來制定每位病患的整體處置方針。

本指引依主題分為六個章節條列如下：

1. ICAD之流行病學與診斷方法
2. ICAD之非藥物處置
3. 症狀性ICAD之藥物治療
4. 急性缺血性腦中風合併ICAD接受血栓移除術

之考量

5. 非急性顱內動脈狹窄之血管內介入治療

6. 慢性顱內動脈狹窄之外科手術治療

文中除了統整最新的文獻實證之外，指引共識小組藉由召開共識會議的方式，討論與擬定各章節之內容，並整理條列式建議供臨床醫師參考。此外，共識小組根據American Heart Association and American Stroke Association (AHA/ASA)之規範分別針對每個條列式建議之建議強度(class of recommendation [COR])以及其背後的證據等級level of evidence [LOE]進行分級。COR依照益處與風險的的差距分為class I、IIa、IIb、III四個等級。LOE則依照實證的品質與數量分為level A、B-R、B-NR、C-LD、C-EO五個等級。詳細說明如表1。

通訊作者：李怡慧醫師，臺北榮民總醫院神經內科
E-mail: ihui_lee@hotmail.com

DOI: 10.6318/FJS.202209_4(3).0001

表1 建議強度(Class of Recommendation, COR)以及證據等級(Level of Evidence, LOE)

建議強度 (Class of Recommendation, COR)	證據等級 (Level of Evidence, LOE)
<p>COR I 益處 >>> 風險</p> <p>條列式建議所使用之字句：建議、是有益的</p>	<p>LOE A</p> <p>1. 來自大於一個RCT的高品質證據 2. 來自高品質RCT之統合分析</p>
<p>COR IIa 益處 > 風險</p> <p>條列式建議所使用之字句：是合理的</p>	<p>LOE B-R</p> <p>1. 來自一個或一個以上RCT的中等品質證據 2. 來自中等品質RCT之統合分析</p>
<p>COR IIb 益處 ≥ 風險</p> <p>條列式建議所使用之字句：可能是合理的、 可以考慮的</p>	<p>LOE B-NR</p> <p>1. 來自一個或一個以上設計良好的非隨機分派試驗、觀察性研究、或登錄研究之中等品質證據 2. 來自上述研究之統合分析</p>
<p>COR III 益處 = 或 < 風險</p> <p>條列式建議所使用之字句：不建議、是有害的</p>	<p>LOE C-LD</p> <p>1. 來自具有設計或執行缺陷之研究的證據 2. 來自上述研究之統合分析</p> <p>LOE C-EO</p> <p>專家建議與共識</p>

EO, expert opinion; LD, limited data; NR, non-randomized; R, randomized; RCT, randomized controlled trial.

2. ICAD之流行病學與診斷方法

2.1 在中風族群與無症狀族群的盛行率

動脈粥狀硬化是血管老化的現象之一，會因為血管危險因子而加速它的進展與嚴重性^{1,2}。全身的動脈包括冠狀動脈、主動脈、周邊動脈、頸部動脈以及顱內動脈，都可能發生此病變²。動脈粥狀硬化佔缺血性腦中風病因約三成，和腦中風相關的動脈粥狀硬化主要是位於顱外頸部動脈(頸動脈與椎動脈顱外部分)以及顱內動脈(頸動脈與椎動脈顱內部分、基底動脈與前中後大腦動脈)(圖1)^{3,4}。在不同的種族，其和缺血性腦中風相關性的動脈粥狀硬化有不同的好發位置，西方人大於50%的大動脈粥狀硬化腦中風(large artery atherosclerosis)是由於顱外的動脈粥狀硬化狹窄(≥50%狹窄)造成，而亞

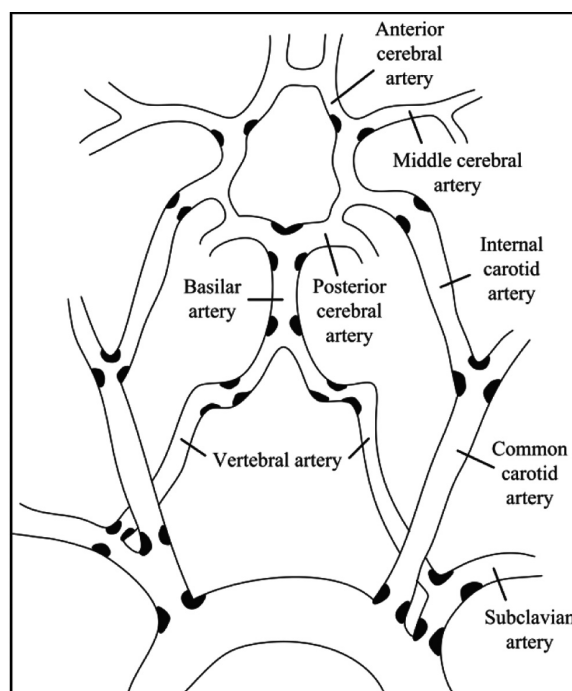


圖1 顱外與顱內動脈粥狀硬化斑塊造成狹窄好發處(黑色病兆)³

洲人、非裔與西班牙裔則相反，絕大多數的大動脈粥狀硬化腦中風是由顱內動脈粥狀硬化狹窄造成⁵。根據台灣2006–2008的腦中風登錄統計，約有八成的大動脈粥狀硬化腦中風是由顱內動脈粥狀硬化狹窄造成⁶。

根據許多大型的中風登錄研究，現在我們知道ICAD是西方人8–16%的缺血性腦中風之成因^{7–11}，而我們亞洲人則有高達25–65%的缺血性腦中風是由ICAD造成^{6, 11–18}。至於在無症狀無中風的一般族群，其ICAD的盛行率較有症狀者低，美國一個大型的社區族群研究(The Atherosclerosis Risk in Communities Study [ARIC])利用腦部磁共振造影，發現顱內動脈粥狀硬化 $\geq 50\%$ 狹窄約佔無症狀族群的9% (白人族群：8%，非裔族群：12%)¹⁹。另外有兩個中國的社區研究利用穿顱超音波，在無症狀的族群中所偵測到顱內動脈狹窄的人數比例則是約4.7–6.9%^{20, 21}。較近期，在亞洲國家利用腦部磁共振造影在無症狀的族群中所偵測到顱內動脈硬化 $\geq 50\%$ 狹窄的人數比例則分別是13% (中國)²²與6% (日本)²³。

2.2 危險因子

除了上述的種族因素，ICAD的危險因子和全身其他地方動脈粥狀硬化的危險因子大致相同，包括了年紀、高血壓、高血脂、糖尿病、代謝症候群與抽菸等²⁴。另外，頭頸癌放射線治療雖大多是加速顱外頸動脈粥狀硬化狹窄，也有機會造成顱內動脈的硬化狹窄²⁵。

2.3 導致腦中風的致病機轉與風險預測

ICAD造成缺血性腦中風的機轉有下列幾種^{3, 24}：

- (1) 血栓或栓子機轉(thromboembolism)：動脈粥狀硬化斑塊破裂形成血栓導致狹窄處阻塞(in-situ thrombosis)或飄到下游處造成遠端動脈阻塞(artery-to-artery embolism)。
- (2) 血流或灌流量不足機轉(flow compromised/

flow insufficiency)：顱內動脈粥狀硬化嚴重狹窄在腦部需求量變多或是系統性灌流壓灌流量不足的情形下，如：血壓降低、脫水等等，可能會惡化了腦血流的下降。通常會在腦部大動脈分水嶺的地方形成梗塞。

- (3) 穿通枝阻塞機轉(branch occlusive disease)：許多顱內動脈粥狀硬化病兆的地方也恰好是穿透枝分出去的位置，如：中大腦動脈近端有發出許多條供應基底核或內囊等深部大腦部位的穿通枝(lenticulostriate perforating arteries)，或是基底動脈發出許多供應橋腦的穿通枝(paramedian and circumferential perforating arteries)。當這些大動脈的粥狀硬化斑塊不穩定而破裂產生血栓，即使狹窄程度不嚴重($< 50\%$)，也會因為造成這些穿通枝的開口處阻塞，而形成穿透枝供應位置的腦梗塞。

根據統計，ICAD最常見形成中風的機轉是栓子機轉(artery-to-artery embolism)，約佔一半以上^{24, 26}。第二常見的則是穿通枝阻塞，為約25%顱內動脈粥狀硬化形成腦中風的機轉^{24, 26}。由此可見，顱內動脈粥狀硬化斑塊的穩定性(plaque stability)對於腦中風的重要性並不亞於其造成血管狹窄的程度，根據病理研究發現，會造成缺血事件的不穩定斑塊(vulnerable or unstable plaque)成分有較多比例的脂質、斑塊內出血(intraplaque hemorrhage)以及發炎細胞^{27–29}。

顱內動脈粥狀硬化狹窄造成腦中風的風險要視其有無症狀，“症狀”的定義是指在此狹窄的動脈供應腦區有缺血或是梗塞的症狀。2005年的WASID臨床試驗中，追蹤有共存其他無症狀顱內動脈粥狀硬化狹窄的腦中風或短暫缺血病患時，發現這些無症狀顱內動脈粥狀硬化狹窄未來造成中風的風險為每年3.5%³⁰，需注意的是，當年對於動脈粥狀硬化的藥物治療處置積極度與危險因子控制標準和當今不同。的確，在近年的觀察研究發現，無症狀ICAD造成中風的風險則降至每年0.4–0.6%^{31, 32}。因此

ICAD的治療方針最重要的是要先判斷其是否有症狀。當顱內動脈粥狀硬化狹窄產生短暫腦缺血或是腦梗塞症狀後，其往後中風的風險則從每年7%起跳，甚至可以高達每年31%^{30, 33}。有症狀顱內動脈粥狀硬化狹窄，在下列情形之下再中風的風險是較高的：嚴重狹窄(≥70%)、最近產生的症狀(17天內)、難控制的高血壓或是有較高的血中低密度膽固醇濃度^{24, 30, 33, 34}。

2.4 診斷工具

目前臨床常規使用來診斷ICAD的影像工具，主要是需要用來判斷顱內血管狹窄的情形是否屬於動脈粥狀硬化以及其狹窄程度(luminal stenosis是否有>50–70%的狹窄)，因為治療指引所根據的實證中納入的是顱內動脈粥狀硬化嚴重狹窄(>50–70%)的病患，而且TOAST中風病因分類中的大血管粥狀硬化中風也需要判斷是否有大於50%的動脈粥狀硬化狹窄。這些診斷工具包括了血管攝影、穿顱超音波、電腦斷層血管攝影與磁振造影血管攝影。ICAD的原因除了最常見的動脈粥狀硬化之外，還有其他較少見的成因像是：動脈剝離、動脈炎、或是毛樣毛樣病(moyamoya disease)，需要鑑別診斷。顱內動脈粥狀硬化狹窄的特徵包括：其病

兆常在大動脈分岔處、屬於較短的局部狹窄(相較於動脈剝離屬於較長一段的狹窄)以及會伴隨其他處動脈或輕或重的相同特徵的狹窄(圖1)。顱內動脈狹窄的黃金診斷標準為數位減相血管攝影(digital subtractive angiography; DSA)³⁵，針對DSA影像上的血管狹窄程度量化，較常使用的計算方法為WASID研究所使用的 $[1-(最嚴重狹窄處管徑/正常管徑)] \times 100\%$ ，或者引用顱外頸動脈使用的NASCET研究方法，用 $[(遠端正常管徑-狹窄處管徑)/遠端正常管徑] \times 100\%$ 來測量顱內狹窄病灶³⁶。其他透過ECST等方法來測量顱內的狹窄也可見於少部分研究³⁷。前述二者(NASCET與WASID)在數個小規模研究上顯示其具有較可接受的intra-observer agreements與較小之方法學上之差異^{38, 39}。由於側枝循環(collaterals)對於有症狀的顱內動脈狹窄預後有高度相關⁴⁰，故在術前影像評估時也應將影像範圍盡量包含較大區域，以便觀察側枝循環的程度差異。

雖然血管攝影是顱內動脈粥狀硬化狹窄診斷的黃金標準，但由於它的侵入性與較高的風險，目前臨床上大都由非侵入性的其他工具代替。表2是比較三種非侵入性影像工具的優缺點^{41, 42}。在和血管攝影的比較結果中，電腦斷

表2 診斷顱內動脈粥狀硬化與狹窄程度的影像工具比較

診斷工具	電腦斷層動脈攝影	磁振造影動脈攝影	穿顱超音波
優點	檢查時間短，較低流速的動脈顯影較磁振造影佳。	沒有放射線暴露，不需要顯影劑，可以同時得知最多且解析度最佳的腦組織狀態資料。	沒有放射線暴露，工具容易取得。
缺點	需要注射顯影劑，可能被血管壁的鈣化干擾正常的動脈顯影。	檢查時間長，有密閉恐懼症疑慮，在血流速度較慢或血管走向較水平的位置可能會高估血管狹窄程度。	超過20%的人的顱骨視窗超音波無法穿透獲得訊號，較無法正確定位狹窄的位置與嚴重度，和操作者的因素較有相關性。
顱內動脈粥狀硬化大於50%狹窄的陽性預測率/陰性預測率	93%/99.8%	59%/91%	36%/86%

層動脈攝影在診斷顱內動脈粥狀硬化大於50%狹窄有最高的陽性預測率(93%)與陰性預測率(99.8%)⁴¹。磁振造影動脈攝影的陽性與陰性預測率分別是59%與91%，而穿顱超音波則只有36%的陽性預測率以及86%的陰性預測率⁴²。

前文提到，除了狹窄程度之外，粥狀硬化斑塊的性質也是造成中風的重要因素。因此，目前也有許多新興的影像工具欲用來評估顱內動脈硬化粥狀硬化的血管壁病兆程度(atherosclerotic plaque burden)，甚至分析粥狀硬化斑塊的特性。這些影像工具包括血管內超音波(Endovascular intravascular ultrasound)⁴³、光學同調斷層(optical coherence tomography)⁴⁴、電腦斷層偵測血管鈣化(intracranial artery calcification)^{45, 46}與3T甚至7T的高解析度磁振造影血管壁影像(vessel wall imaging)⁴⁷⁻⁴⁹。前述的穿透枝阻塞機轉，即是利用高解析度磁振造影細切影像得知顱內大動脈壁的粥狀硬化斑塊狀況來診斷。此外，磁振造影血管壁影像(vessel wall imaging)還可以用來鑑別顱內動脈狹窄的其他原因(諸如血管炎或可逆性腦血管收縮症候群等)⁵⁰⁻⁵³。未來，這些影像工具還需要更多研究來證明其影像發現的臨床意義，並接著標準化其診斷的流程與標準數值。

建議：

1. 在缺血性腦中風的病患，建議利用血管影像檢查評估其顱內動脈是否有粥狀動脈硬化及造成的狹窄程度。(COR: I ; LOE: A)

3. ICAD之非藥物處置

3.1 身體活動度

3.1.1 身體活動度的定義以及研究侷限性

身體活動度本身就是一個廣泛的概念，除了一般人所熟知在休閒時間的運動之外，通

勤，走路，以及工作上的身體活動也可納入在這裡面。目前比較廣為人所接受的定義為“any bodily movement produced by skeletal muscles that results in energy expenditure”⁵⁴，它是為了計劃性的、結構化的、重複性的及有目的性的改善或保持身體健康的組成。雖然說身體活動度有明確的定義，但在大型的流行病學研究中，多半是受試者透過問卷，自行回報有關身體活動度，但並不是每個人都可以了解身體活動以及運動之間的差別。在現今的大型研究中：Framingham Heart Study (FHS)、the Nurse’s Health study，以及the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS)，這些研究都是詢問受試者，在可達到流汗的強度之下的身體活動之頻率⁵⁵⁻⁵⁷，或是在區分低強度(家事，辦公室工作)，中強度(走路，打高爾夫)，以及高強度(慢跑或是騎車)以便更好的區分受試者身體活動度的區別⁵⁸。這些研究有賴於受試者本身的回憶以及報告的正確性，並且也有研究顯示，老年人通常會高估自己的運動時間以及運動強度⁵⁹。所以未來在進行這類研究的時候要特別注意。

3.1.2 Physical inactivity是腦中風的危險因子

在過去有數個橫跨了不同種族、國家及年代的前瞻性世代型研究，在收集了受試者的生活型態以及活動度的資料後，與後續發生中風的機率作比對。對於男性⁶⁰或女性^{56, 61, 62}的受試者來說，相較於不活動的受試者，有活動的受試者可以降低中風的發生率。在中國的一個前瞻性研究中，發現在4年的追蹤，如果受試者有達到理想的身體活動度(中等以上的強度活動高於80分鐘/週)，可以下降24%的中風機率⁶³。另外在2008年的一個美國研究中，活動力強的受試者相較於不活動的受試者，中風或死亡率下降了25-30%⁶⁴。另外兩個統合分析也有相同的結論^{65, 66}。同時我們也發現到這樣的好處可以是多方面的，例如閒暇時候的運動，在工作時

候的活動以及平常的走路。而活動所帶來的好處是普遍性地橫跨不同的性別與年齡層，但有些研究仍發現在不同的族群間，不同的活動強度似乎對於中風的發作有不同的影響⁶⁷⁻⁶⁹。在The Stenting and Aggressive Medical management for prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)試驗，針對顱內動脈70-99%的狹窄病人都嚴格的控制危險因子，分成藥物組以及支架組。結果顯現出積極的藥物合併危險因子控制比上顱內支架的置放會有更好的預後^{33, 70}。在事後的分析我們發現在所有危險因子：包含收縮壓<140 mmHg(如果糖尿病人則<130 mmHg)，LDL<70 mg/dL，HbA1c<7%，是否戒菸，是否減重以及身體活動裡面，身體活動是最可以下降心血管事件以及再次中風機率的一項⁷¹。

3.1.3 Physical activity – 要動多少才能獲得好處？

活動的強度以及多寡至今仍沒有一個確切的標準。在中國有個針對760位缺血性中風過後的患者，請受試者回答自己每週的運動次數以及運動時間，發現每週有固定運動五次以上，運動總時間在3.5小時以上，以及每次運動時間超過40分鐘的病患，會有較低的再次中風的機率⁷²。在另一個而在TIA或是缺血性腦中風過後的族群，只要改變病人久坐的習慣，請病人每半小時起來站立3分鐘，或是作一些輕度的運動對於心血管都有好處⁷³。SAMMPRIS告訴我們如果每週可以中度活動(快走)每次10分鐘一週四次，或是高強度的運動(慢跑)，每次20分鐘一週兩次以上，可以明顯的下降死亡率，再次中風的機率以及心血管事件⁷¹。在SAMMPRIS試驗中進一步的去分析運動的時間以及種類，可以發現到走路是唯一每週運動時間在60分鐘以上且運動時間可以持續增加的運動，其他種類的運動時間每週大約都在15分鐘以下⁷⁴。也因此我們在選擇運動的時候應選擇對病人可持續保持下去的活動。

3.2 飲食及營養

目前研究發現，許多的飲食方式都會容易造成高血壓。而高血壓是公認的中風危險因子。容易造成高血壓的飲食習慣包括：超量的鹽分攝取，鉀攝取不足，體重過重，過量的酒精攝取等⁷⁵。在一個統合分析中發現，每天攝取3-5份或是5份以上的蔬果相較於每天攝取小於3份蔬果，多攝取蔬果的人會有較低的中風機率(RR: 0.88; 95% CI: 0.79-0.98)，而每天攝取5份以上的蔬果則有更低的風險(RR: 0.72; 95% CI: 0.66-0.79)^{76, 77}。並且這些研究發現攝取愈多份蔬果可下降的風險愈多，平均每天多攝取一份蔬果，中風的相對風險可以下降6%。後續的研究也發現多攝取柑橘類中所含有的類黃酮可以下降中風的風險(RR: 0.81; 95% CI: 0.66-0.99; P=0.04)⁷⁸。除了蔬果之外，鈉的攝取增加也會增加中風的風險⁷⁹⁻⁸³。在一個針對台灣老年男性的研究，顯示用低鈉高鉀的鹽可以下降因腦血管疾病所造成的死亡率(RR: 0.50; Absolute Risk Reduction 95% CI: -741.1 - -65.5)⁸⁴。在一個收錄了13個前瞻性的統合分析裡，較高的鈉鹽攝取與較高的腦中風(RR: 1.23; 95% CI: 1.06-1.43; P=0.007)的發生機率有關⁸³。且鈉鹽的攝取對於血壓的影響有直接的關係⁸⁵。在一個跨國的研究顯示，尿液排出的鈉量越高，收縮壓以及舒張壓也會越高。每日增加1g的尿鈉排出，收縮壓就會上升1.46 mmHg，舒張壓也會上升0.54 mmHg。而當尿鈉排出的量增加，每增加1g尿鈉的排出所上升的血壓也就越明顯(>5 g per day: 2.58 mmHg per gram of sodium; 3-5 g per day: 1.74 mmHg per gram; <3 g per day: 0.74 mmHg per gram)⁸⁶。近期有一個中國的研究也是類似之前的實驗結果：在高血壓的病人每日減少1g尿鈉的排出，收縮壓平均可以下降1.4 mmHg，每增加1g尿鉀的排出，收縮壓平均可下降3.05 mmHg⁸⁷。在中國的一個大型研究，收集了20,995位曾經中風過或是大於六十歲且有高血

壓的病人，將病人分成兩組：一組的食用鹽組成為75%的氯化鈉，25%的氯化鉀。另一組為100%的氯化鈉，追蹤4.74年之後，研究團隊發現加入氯化鉀的這群病人的中風率，心血管事件機率，以及死亡率相對於使用100%氯化鈉的這組病人，都有明顯的下降⁸⁸。

其他飲食型態方面，一個隨機性的試驗收集7,447位高風險心血管的病人，研究人員發現：在卡路里沒有特別限制的地中海型飲食受試者(合併食用堅果)(每1,000人年有3.1比5.9次中風； $P = 0.003$)以及合併使用初榨橄欖油(每1,000人年4.1次中風發生； $P = 0.03$)的地中海型飲食受試者，跟一般進行非地中海型的低脂飲食的受試者比起來，有比較低的中風機率⁸⁹。在亞洲族群中，有個日本研究發現：減少動物蛋白質，飽和脂肪和膽固醇的攝取與中風機率的下降有關係，但在西方人的研究就沒有看到這類的趨勢⁹⁰。

3.3 抽煙

許多大型研究都已經證實了抽煙是一個中風增加的獨立危險因子，約莫增加兩倍的機率⁹¹⁻⁹³。抽煙同時也會增加蜘蛛膜下腔出血的機率大約2-4倍⁹⁴⁻⁹⁶。在一個包含了32個臨床試驗的統合分析中，吸煙者相對非吸煙者缺血性中風的相對風險為1.9 (RR：1.9；95% CI：1.7-2.2)；對於蜘蛛膜下腔出血的相對風險為2.9 (RR：2.9；95% CI：2.5-3.5)；對於顱內出血的相對風險為0.74 (RR：0.74；95% CI：0.56-0.98)⁹⁷。近期則有另一個統合分析指出，抽煙會增加1.61倍(95%CI：1.34-1.93； $P < 0.001$)整體中風的機率，並且吸入二手菸也會增加45%的中風機率(OR：1.45；95% CI：1.0-2.11； $P < 0.05$)，並且每天多五根香煙就會增加12%的中風風險。⁹⁸即使是一根香煙也會增加心跳，平均血壓以及心輸出，並且會減少動脈的延展性^{99, 100}。在中國的一個多中心前瞻性分析裡面，他們發現抽菸跟顱外動脈狹窄有較大的關係，但在顱內動脈狹窄沒有看到統計

上的關聯¹⁰¹。然而在後續韓國的一個針對症狀性頭部血管狹窄病人的研究，研究團隊發現，抽煙在小於50歲的男性族群中是發現ICAD的獨立危險因子¹⁰²。社團法人台灣腦中風學會也在近期發現抽菸者的中風年紀中位數比上非吸煙者的年紀還小了11.4歲(60.2歲對比71.6歲)。除此之外，抽菸者跟非吸煙者比起來在缺血性中風以及出血性中風後的死亡率大約是兩倍左右¹⁰³。雖然說戒菸是一件困難的事情，研究指出，若能合併尼古丁替代療法和認知行為療法可以增加成功率¹⁰⁴。

3.4 遠端缺血適應性 (Remote ischemic conditioning)

Remote ischemic Conditioning是一個訓練大腦習慣缺血的想法。透過暫時性，不造成永久神經缺損的狀況下進行缺血的訓練。從動物實驗開始，就發現到remote limbs preconditioning可以減少中風的size與腦部水腫的嚴重度¹⁰⁵⁻¹⁰⁷。在2012在中國有個小型試驗收集了68個ICAD且有中風過的病人，透過在上肢加壓的方式來進行remote ischemic conditioning，結果發現進行ischemic conditioning的組別在90天(5%比7.9%)以及300 (23.3%比26.7%； $p < 0.01$ each)天時再次中風的機率都較低¹⁰⁸。後續也有許多臨床試驗正在進行中，期待未來能看到更多的實驗結果。

建議：

1. 暫時性缺血性中風或是缺血性腦中風的病人，若身體狀況允許，建議每週四次，每次至少10分鐘的中等強度有氧活動；或是每週兩次，每次至少20分鐘的激烈有氧活動，會有較低的中風風險，心血管事件，以及心血管造成的死亡機率。(COR: I；LOE: C-LD)
2. 對於長時間不活動的暫時性缺血性中風或是缺血性腦中風的病人，若身體狀況允許，每30分鐘站立3分鐘或是作一些輕度的運動，對於心血管的健康可能是有益的。(COR:

Ila ; LOE: B-NR)

3. 食用富含蔬菜水果的飲食是有益處的，並且可以下降中風的風險。(COR: I ; LOE: B-R)
4. 降低鈉鹽的攝取，可以降低血壓，並可以降低中風的風險。(COR: I ; LOE: A)
5. 地中海型飲食加上堅果可能可以降低中風的風險。(COR: Ila ; LOE: B-R)
6. 在各項研究都發現吸菸與缺血性中風和蜘蛛網膜下出血都有高度相關，因此建議吸煙者戒菸以及非吸煙者避免吸菸。(COR: I ; LOE: B-NR)
7. 於吸菸者建議合併諮商以及尼古丁替代藥物治療以提高戒菸的成功率。(COR: I ; LOE: A)

4. 症狀性ICAD之藥物治療

4.1 抗血栓藥物

4.1.1 抗血小板及抗凝血藥物的比較

使用抗血栓藥物(包括抗血小板和抗凝血藥物)可減低缺血性中風的再發生率。由於症狀性ICAD病人的中風再發率較非ICAD病人高¹⁰⁹，一般認為需要更積極的風險控制，所以過去曾有觀念認為症狀性ICAD的病人應考慮使用抗凝血藥物預防中風。

然而，在ICAD引起的中風，WASID trial顯示warfarin比起aspirin有較高的出血性併發症(每100人年5.0比1.8； $P = 0.01$)以及死亡率(每100人年5.2比2.4； $P = 0.02$)，而缺血性再中風率則無顯著差異(1年後14%比15%，2年後17%比20%； $P = 0.29$)³⁰。雖然新型抗凝血藥物(New Oral Anticoagulant, NOAC)的出血風險比warfarin低，但目前並沒有臨床試驗證實NOAC在症狀性ICAD病人中風預防的安全性和有效性。在冠狀動脈疾病的試驗COMPASS trial的2年觀察期中，單獨使用rivaroxaban (5 mg，1天2次)和aspirin相比，雖然缺血性中風發生率較低(1.0%比1.4%； $P = 0.006$)，但並非限定於ICAD

相關中風，而綜合血管事件發生率並無顯著差異(4.9%比5.4%； $P = 0.12$)且嚴重出血風險較高(2.8%比1.9%； $P < 0.001$)¹¹⁰。和抗血小板藥物相比，抗凝血藥物的嚴重出血風險常超過非心因性中風的預防效益。因此，目前建議症狀性ICAD的抗血栓藥物主要使用抗血小板藥物。

4.1.2 單種抗血小板藥物間的比較

使用抗血小板藥物對於預防非心因性缺血性中風復發，其安全性和有效性已在過去的許多臨床試驗中得到證實¹¹¹⁻¹¹⁵，因此在症狀性ICAD病人也應使用抗血小板藥物預防中風復發。目前預防中風的抗血小板藥物以aspirin為主。其他的抗血小板藥物包括ticlopidine，clopidogrel，ticagrelor，prasugrel，以及cilostazol都不曾針對症狀性ICAD和aspirin進行比較性的試驗。Ticagrelor和aspirin單獨比較的臨床試驗SCORATES trial雖未在主要臨床指標(綜合血管事件)達到顯著差異，但次分析發現了有同側顱外或顱內動脈狹窄的缺血性中風病人，ticagrelor比aspirin有更低的90天後中風再發率(6.4%比8.5%； $P = 0.02$)¹¹⁶。然而單一個研究次分析的證據力較弱，尚待更多研究證實。

由於東亞人有50-60%的血管疾病患者是CYP2C19 loss-of-function allele帶因者¹¹⁷⁻¹²⁰，在CHANCE-2 trial中顯示CYP2C19 loss-of-function allele帶因者合併使用ticagrelor和aspirin預防缺血性中風復發的效果比合併使用clopidogrel和aspirin好^{121, 122}。但雙抗血小板藥物的設計並不確定是否能推論到單用ticagrelor比單用clopidogrel在CYP2C19 loss-of-function allele帶因者更好。然而從這些結果來看，東亞人在選用P2Y₁₂抑制劑的抗血小板藥物時可以考慮參考CYP2C19 loss-of-function allele的檢測結果。

4.1.3 二種以上抗血小板或抗凝血藥物合併使用

雙抗血小板藥物(dual antiplatelet therapy, DAPT)，尤其是併用aspirin和clopidogrel，比

起單獨使用aspirin在預防冠狀動脈疾病復發有更好的效果¹²³。然而，CHARISMA trial顯示有血管疾病史或多種動脈硬化危險因子的病人長期(28個月)併用aspirin和clopidogrel比起單用aspirin有更大的出血風險(2.1%比1.3%； $P < 0.001$)，但兩組的血管事件復發率卻無顯著差異(6.8%比7.3%； $P = 0.22$)。因此即便是症狀性ICAD病人，長期使用DAPT的效果和安全性是有疑慮的。此外，輕度缺血性中風的復發事件常在病後數天內就發生¹²⁴，因而後續的中風次級預防試驗轉向在發病後短期使用DAPT。

4.1.3.1 併用Aspirin和Clopidogrel

SAMMPRIS trial是在症狀性ICAD病人比較藥物治療以及藥物再加上血管成型術及支架置放的中風預防效果³³。病人的藥物治療包括併用aspirin和clopidogrel使用90天(在發病後30天內開始使用)，積極的血壓和低密度膽固醇控制(目標收縮壓 < 140 mmHg，若有糖尿病 < 130 mmHg，目標低密度膽固醇 < 70 mg/dL)。在SAMMPRIS trial中的藥物治療組其1年中風復發及死亡率為12.2%。若從WASID trial的資料中選出和SAMMPRIS trial納入條件相同的受試者做次分析，則其1年中風復發及死亡率為23%¹²⁵。這顯示了併用了aspirin及clopidogrel以及積極控制血壓和低密度膽固醇可以進一步減低症狀性ICAD病人的復發率，因此在症狀性ICAD病人發病後使用90天的aspirin及clopidogrel可能是有好處的。

CHANCE和POINT trial顯示了輕度缺血性中風(NIHSS score ≤ 3)或高風險TIA (ABCD² score ≥ 4)，在發病後12至24小時內合併使用aspirin及clopidogrel比單獨使用aspirin有較低的90天缺血性中風再發率(CHANCE：7.9%比11.4%， $P < 0.001$ ；POINT：4.6%比6.3%， $P = 0.01$)且嚴重出血風險雖較高但並未超過中風預防效果(CHANCE：0.2%比0.2%， $P = 0.94$ ；POINT：0.9%比0.4%， $P = 0.02$)。^{126, 127} 然而CHANCE和POINT trials並非針對ICAD設計，

次分析沒有足夠的統計力證明ICAD病人合併使用aspirin和clopidogrel比單用aspirin有更好的中風預防效果¹²⁸。

雖然目前並沒有試驗直接證實症狀性ICAD病人合併使用aspirin和clopidogrel比單種抗血小板藥物更能預防缺血性症狀復發，但綜合前述各試驗的結果來看，短期合併使用aspirin和clopidogrel的中風預防效果優於安全上的顧慮。因此在症狀性ICAD的病人中風後短期(< 90 天)合併使用aspirin和clopidogrel是合理的。

4.1.3.2 併用Aspirin和Ticagrelor

THALES trial顯示NIHSS score ≤ 5 或高風險TIA病人(ABCD² score ≥ 6 或因 $> 50\%$ 顱內外動脈狹窄造成TIA)，在發生症狀後24小時內合併使用aspirin及ticagrelor比單獨使用aspirin有較低的30天缺血性中風再發率(5.0%比6.2%； $P = 0.004$)且嚴重出血風險雖較高但並未超過中風預防效果(0.5%比0.1%； $P = 0.001$)；¹²⁹ 它的次分析顯示症狀性ICAD的病人併用aspirin和ticagrelor比單獨使用aspirin在30天後有較低的缺血性中風再發率(10.3%比15.2%； $P = 0.016$)¹³⁰。

CHANCE-2 trial顯示NIHSS score ≤ 3 或高風險TIA病人(ABCD² score ≥ 4)，若為CYP2C19 loss-of-function allele帶因者，在發病24小時內併用21天的aspirin和ticagrelor比起併用21天的aspirin和clopidogrel有更低的90天中風復發率(6.0%比7.6%； $P = 0.008$)，且嚴重出血風險沒有顯著差異(0.3%比0.3%； $P = 0.66$)¹²²。CHANCE-2 trial的受試者中有28%屬於症狀性ICAD，但還沒有發表次分析結果。

綜合前述各試驗的結果來看，短期合併使用aspirin和ticagrelor的中風預防效果優於安全上的顧慮。因此在症狀性ICAD的病人中風後短期(< 30 天)合併使用aspirin和ticagrelor是合理的。

4.1.3.3 併用Cilostazol和其他抗血小板藥物

CSPS.com trial顯示在有ICAD或顱外動脈狹窄或有多種血管疾病風險因子的中風病人，在中風後使用cilostazol再加上aspirin或clopidogrel，比起只用aspirin或clopidogrel有更低的中風復發率(每100人年2.2比4.5； $P = 0.001$)且重大出血風險無明顯差異(每100人年0.6比0.9； $P = 0.35$)¹³¹。它的次分析顯示ICAD病人使用cilostazol加上aspirin或clopidogrel，比單用aspirin或clopidogrel有更低的中風復發率(HR：0.47； $P = 0.031$)且重大出血風險無明顯差異(HR：0.72； $P = 0.72$)¹³²。CSPS.com trial和CHANCE、POINT、THALES trials不一樣的是它開始使用DAPT的時間是中風後8到180天，並且持續較久的時間(至少半年，最長3.5年)。因此，它適用的時機是中風後亞急性到慢性期，和aspirin加clopidogrel或aspirin加ticagrelor用在預防急性期中風復發有所不同。此外，CSPS.com trial是open-label試驗，只在日本進行，且它的ICAD病人包含症狀性及非症狀性，它的結果仍可能存在偏差。

4.1.3.4 三種抗血小板藥物和兩種抗血小板藥物的比較

TARDIS trial顯示在缺血性中風或高風險TIA (ABCD² score ≥ 4)，在發病48小時內併用30天的三種抗血小板藥物(包括aspirin、clopidogrel及dipyridamole)，比起併用aspirin和clopidogrel的病人有更大的出血風險(20%比9%； $P < 0.001$)，但90天中風復發率沒有顯著差異(6%比7%； $P = 0.47$)¹³³。雖然這個試驗並不是針對症狀性ICAD，但使用三種抗血小板藥物即便時間不長，其出血風險很可能超過疾病預防效益。

4.1.3.5 併用Aspirin和Rivaroxaban

在冠狀動脈疾病的試驗COMPASS trial，針對中風病因的次分析顯示使用低劑量rivaroxaban (2.5 mg，1天2次)加上aspirin和單獨使用aspirin相比，心源性中風和來源不明栓塞

性中風(embolic stroke of undetermined source, ESUS)的風險較低(hazard ratio分別為0.40和0.30； P 值分別為0.005和0.006)，但動脈粥狀硬化中風的風險並無顯著差異(hazard ratio：0.85； $P = 0.61$)¹³⁴。因此目前並無足夠證據建議ICAD病人併用aspirin和rivaroxaban來預防中風。

4.2 血壓控制

高血壓是動脈粥狀硬化的重要危險因子。臨床試驗顯示降血壓可以改善動脈粥狀硬化程度¹³⁵，也可以降低頸動脈內膜中層厚度¹³⁶。因此，症狀性ICAD的病人應控制高血壓。目前並沒有臨床試驗專門探討症狀性ICAD病人的血壓控制目標。台灣心臟及高血壓學會2017版指引以及台灣腦中風學會2020版指引建議腦中風的次級預防血壓目標為 $<140/90$ mmHg (不限定腦中風病因)¹³⁷。但在European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension 2018版指引，American College of Cardiology 2017版指引，以及American Heart Association/ American Stroke Association 2021版指引則建議目標為 $<130/80$ mmHg (不限定腦中風病因)¹³⁸⁻¹⁴⁰。RESPECT trial and meta-analysis的結果顯示，積極控制血壓到 $<120/80$ mmHg比起 $<140/90$ mmHg有更低的腦出血風險(0.04比0.46人/年； $P = 0.02$)，但預防缺血性中風的效果則無顯著差異(1.60比1.76人/年； $P = 0.69$)，在大血管粥狀硬化造成缺血性中風的預防效果也無顯著差異(0.16比0.37人/年， $P = 0.17$)¹⁴¹。

一直有爭議關於ICAD病人降血壓是否會導致腦灌流量不足反而昇高中風的風險。從WASID和SAMMPRIS trial的資料分析顯示，雖然病人有症狀性ICAD，但病人的血壓仍和中風復發風險呈正相關(WASID：舒張壓 ≥ 90 mmHg和 ≤ 79 mmHg相比，HR: 5.1, $P < 0.001$ ；SAMMPRIS：血壓未達標和達標相比，發生心血管事件的OR：2.1； $P < 0.05$)^{71, 142}。但在VERiTAS觀察性研究($>50\%$ 症狀性椎動脈或基

底動脈狹窄，血壓控制目標 $<140/90$ mmHg，糖尿病患者 $<130/80$ mmHg)中，椎基底後循環動脈流量不足(磁振血流量法測得的血流量比參考正常值下限低20%定義為不足)的病人若血壓 $<140/90$ mmHg則中風風險反而比 $\geq 140/90$ mmHg的病人高(HR: 4.5; $P = 0.02$)¹⁴³。而另一個關於ICAD病人的血壓控制臨床試驗(收縮壓控制目標 <120 mmHg對比 <140 mmHg)顯示，收縮壓目標 <120 mmHg的病人，24週後的腦部白質病變增加程度可能比收縮壓目標 <140 mmHg的病人更大(出現新的腦白質病變人數為16.9%比9.6%，不劣性檢驗 $P = 0.26$ ，無法證明收縮壓 <120 mmHg不劣於 <140 mmHg)¹⁴⁴。

因此，症狀性ICAD病人仍有必要積極控制血壓。從過去研究結果來看，將血壓目標設為 $<130/80$ mmHg雖不能比 $<140/90$ mmHg有更低的缺血性中風復發率，但在整體血管事件(包括腦出血)的預防效果仍優於安全上的疑慮。不過必需注意病人降血壓時是否發生低血壓與低腦灌流的副作用，有必要時可調整血壓控制目標。

4.3 低密度膽固醇控制

在中風病人的治療相關研究顯示，血液低密度膽固醇和中風再發率以及頸動脈內膜-中層厚度呈現正相關¹⁴⁵。SPARCL trial顯示在4.9年的追蹤期間，中風病人使用高劑量(80 mg/天)的atorvastatin比起安慰劑能減少中風再發率(11.2%比13.1%; $P = 0.03$)¹⁴⁶。它的次分析顯示有頸動脈狹窄的病人和沒有頸動脈狹窄的病人相比，atorvastatin有更降低中風復發風險的趨勢(HR: 0.67比0.90; $P = 0.151$)¹⁴⁷。雖然知道降低血液低密度膽固醇可以減低動脈硬化相關的中風復發率，但因為SPARCL trial顯示atorvastatin每日80 mg會增加腦出血的風險，因此低密度膽固醇要降到多低才能效果及安全性兼顧一直有爭議。

過去並沒有針對症狀性ICAD病人探索低密度膽固醇治療目標的臨床試驗。SAMMPRIS

trial的低密度膽固醇治療目標設定為 <70 mg/dL，但並不能回答這是否為最佳的治療目標。TST trial顯示在3.5年的追蹤中，合併有動脈硬化的缺血性中風或TIA病人，將低密度膽固醇降至70 mg/dL以下比維持在90-110 mg/dL更能減少綜合血管事件的風險(8.5%比10.9%; $P = 0.04$)。但若單獨挑出缺血性中風復發事件，則無法達到統計顯著差異(5.9%比7.4%)，而腦出血事件在兩組間也沒有顯著差異(1.3%比0.9%)¹⁴⁸。此外，TST trial雖由法國及南韓一起進行，但南韓只佔受試者人數25%且追蹤時間較法國受試者短(2.0比5.3年)，它的結果仍可能存在偏差。

從這些研究結果來看，雖仍不能確定症狀性ICAD病人的低密度膽固醇最佳目標為何，但將目標設在 <70 mg/dL在血管事件的預防效果優於安全上的疑慮。

建議：

1. 於症狀性顱內動脈粥狀硬化疾病患者建議使用抗血小板藥物以預防缺血症狀復發。(COR: I; LOE: A)
2. 血管70–99%狹窄的患者，在發病後30天內開始使用90天的aspirin + clopidogrel是合理的。(COR: IIa; LOE: B-NR)
3. 若症狀嚴重度較輕或屬於高風險暫時性腦缺血，在發病後24小時內開始使用21–90天的aspirin + clopidogrel是合理的(COR: IIa; LOE: B-NR); 也可考慮使用30天的aspirin + ticagrelor (COR: IIb; LOE: B-NR)。
4. 若需長期使用雙抗血小板藥物(>90天)，使用aspirin + cilostazol或clopidogrel + cilostazol是合理的。(COR: IIa; LOE: B-NR)
5. 缺血症狀急性期過後，建議以目標血壓 $<140/90$ mmHg開始進行治療。(COR: I; LOE: B-NR)
6. 缺血症狀急性期過後，以目標血壓 $<130/80$ mmHg進行治療來預防所有類型腦中風(缺血與出血性腦中風)是合理的。(COR: IIa;

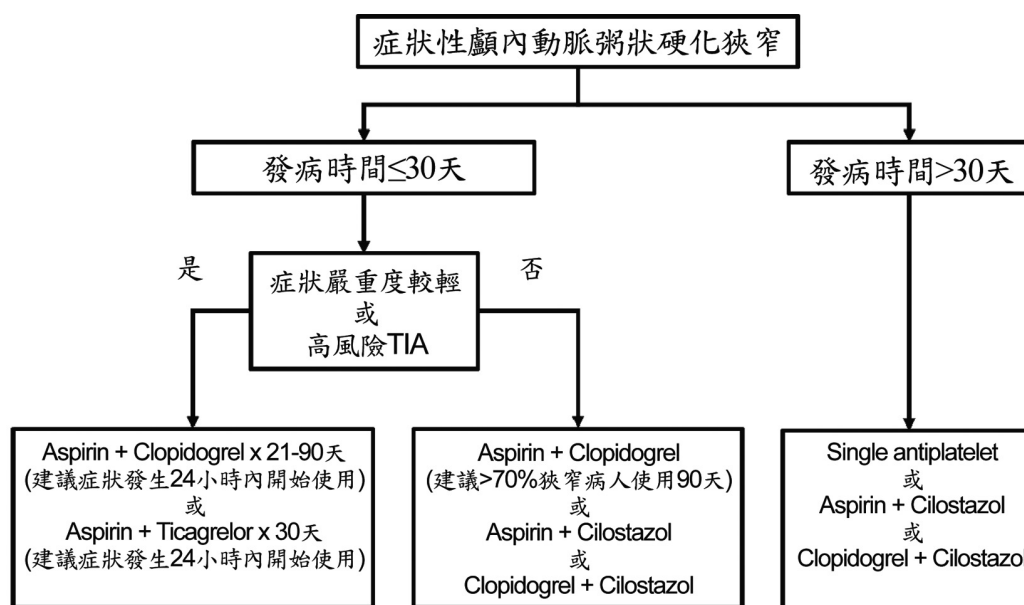


圖2 症狀性顱內動脈粥狀硬化狹窄使用抗血小板藥物的選擇

LOE: B-NR)

- 在血壓控制的過程中，注意病人降血壓時是否發生低血壓與低腦灌流的副作用，並按照病人狀況調整血壓控制目標可能是合理的。(COR: IIb ; LOE: B-NR)
- 於症狀性顱內動脈粥狀硬化疾病患者以血液低密度膽固醇目標<70 mg/dL進行治療是合理的。(COR: IIa ; LOE: B-NR)

5. 急性缺血性腦中風合併ICAD接受血栓移除術之考量

5.1 背景

先前各大隨機前瞻性研究，奠定了急性腦中風血管內取栓再通治療的基礎，但大多數的研究個案，其血管阻塞多源於漂流的血栓，阻塞(emboli occlusion)顱內血管所致，少部分才是顱內動脈硬化狹窄(ICAD stenosis)所導致的血管阻塞。一般而言，若是血栓塞住血管，不論使用取栓支架(stent retriever)或血栓抽吸導管(aspiration catheter)，皆能達到七成甚至八成以上的血管成功再通率；然而，若是動脈硬化狹窄，造成血管阻塞，則往往無法達到預期的

血管再通¹⁴⁹。除此之外，有時即便血管再通，也容易短時間內發生再度阻塞的狀況。本文將針對執行血管內取栓再通治療，遇到顱內動脈硬化狹窄時，一路從臨床診斷到血管內介入治療，可能面對的各種特殊考量，進行文獻整理與實證醫學建議。

5.2 臨床表現特性

一般認為亞洲東方人、非洲裔黑人與西班牙裔人種，ICAD的發生率，統計上明顯高於歐美白種人^{14, 150, 151}。回顧亞洲所發表的文獻，接受血管內取栓再通治療的病人，被歸因於動脈硬化狹窄阻塞的比例介於7%-35%^{149, 152, 153}，明顯高於歐美西方族群的發生率^{154, 155}。不過，可以發現到，不同的研究所得出的統計數據差異大。推測可能源自於回溯型研究本身，因為收錄對象的異質性及定義上缺乏客觀的標準，造成數據的差異^{149, 153}。另一方面，東方人在毛毛樣血管病變、顱內的血管炎及血管剝離的發生率，也較白種人來得高，由於這些疾病在臨床實務上，影像表現常相類似，診斷上難以客觀區分，許多案例可能會被誤認是動脈硬化狹窄¹⁵¹。

顱內大血管阻塞無法達到成功再通的原

因很多，除了血管本身因動脈硬化狹窄阻塞之外，還包括血管內有殘餘的血栓、合併血管剝離、血管攣縮和發炎性血管病灶…等，非動脈硬化狹窄造成的血管阻塞。所以如何在與時間賽跑的治療過程中，確認血管阻塞的成因，會是一項重要的課題。在目前尚未有明確的診斷工具之前，我們或許可以從流行病學與疾病臨床表現上，做進一步的分析整理，增加我們對於這類疾病的瞭解。

根據文獻資料，ICAD男性可能較女性多，年紀比較輕^{151, 156}，和慢性疾病(如糖尿病、高血脂、高血壓…等)相關。更進一步分析，發現高血糖與高血壓和ICAD關係較密切；而高血脂則與顱外的動脈硬化狹窄較有關。這類患者大多無心臟肥大或心律不整的問題。生活上相關的危險因子，包括抽菸、肥胖…等，臨床表現一開始NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, 美國國家衛生研究院中風量表)分數較低¹⁵⁶，病程易表現出時好時壞，或是呈現症狀緩慢進展。影像上，可發現實質梗塞範圍較小，腦部灌注不足(perfusion impairment)的面積或半影區(penumbra)範圍較大。有時軟腦膜上會出現許多細小的側支循環血管。有研究統計發現，好發部位以後循環血管(脊椎與基底動脈)較多，前循環血管(內頸動脈與中大腦動脈)比較少。

在血管取栓的過程中，可發現動脈硬化狹窄阻塞的部位，有機會發生在血管主幹中段，非血管分岔處的位置¹⁴⁹。不論是支架取栓或抽吸血栓後，血管狹窄的病灶位置多半是固定的¹⁵³，經驗上相較於漂移血栓造成血管阻塞，能取出的血栓量也較少…等¹⁵⁷，上述的特性可以作為鑑別診斷的參考。其實，若病人有之前腦部血管的影像參考，得知阻塞的位置，血管早已有明顯的狹窄，在診斷上可以更有信心，有助於擬定適當的血管再通策略。

5.3 藥物及血管再通的策略

因ICAD導致血管阻塞，若僅以支架取栓

或血栓抽吸的方式，經常無法立即達到有效的血管再通；而且即便當下血管再通，也容易因為血管狹窄合併血管內皮損傷或斑塊碎裂等因素，產生血小板快速聚集，隨即造成血管再阻塞(re-occlusion)的窘境¹⁵⁸。此時直接經由血管內給予低劑量Tirofiban (GPIIb-IIIa受器抑制劑)的治療方式，逐漸受到重視^{159, 160}。Zhang等人在一項632位中風患者的回溯性研究³⁵中，將所有血管內再通治療失敗的病人分成兩組，實驗組是接受低劑量的Tirofiban (0.25–1.0 mg)注射的病人，對照組則是未給予Tirofiban藥物的病人。研究發現實驗組出現有徵性顱內出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)的比例(OR: 0.69; 95% CI: 0.36–1.31; P=0.26)及90天的死亡率(OR: 0.66; 95% CI: 0.36–1.31; P=0.15)並未明顯增加。

但我們也發現已發表的眾多研究，所得出的結果並不一致。2020的一項臨床研究³⁶，經動脈給予Tirofiban不但會增加顱內出血(19.1%比0%; P<0.001)的機會，也會增加住院中的死亡率(23.6%比0%; P<0.001)；而且經由動脈給予Tirofiban的效果，還比經由靜脈給予Tirofiban的效果差。這些多屬於回溯型的臨床病例研究，本身有許多先天的限制，難以直接比較彼此的差異。另一項在J.-H. Baek等人的研究中¹⁴⁹，在總數318位腦中風大血管阻塞並接受治療的病人中，有56位病人占比為17.6%，因為血管在主幹非分岔處阻塞，被認定是動脈硬化狹窄阻塞。這56位病人中有45位達到成功再通(再通率約80.4%)，其中11位(24.4%)病人，僅僅使用GPIIb-IIIa受器抑制劑即達到血管再通。其他數據包括13位病人(28.9%)使用取栓支架，15位病人(33.3%)使用顱內支架，達到血管再通的結果。這56位病人與另一組因血栓造成血管阻塞的病人相比，兩組病人在90天後臨床預後良好(mRS < 3)的比率(46.4%比46.9%; P=0.944)、死亡率(19.6%比15.3%; P=0.418)與症狀性顱內出血的比率(5.4%比5.0%; P=0.902)，皆無明顯差異。

雖然目前為止，缺乏證據等級較高，前瞻性隨機對照臨床試驗結果的支持，Tirofiban在血管再通治療的角色，尚待進一步實證。但綜合文獻與我們的臨床經驗，若血栓成功取出後，遇到血管狹窄處再度阻塞或血管成形與支架置放後，發生急性血栓形成時，當下經由動脈給予低劑量的Tirofiban (0.25–1.0 mg)是可以考慮的方法。

當懷疑顱內血管阻塞，可能是因為動脈硬化狹窄造成時，可以考慮使用取栓支架，藉由支架釋放張開後，有機會達到暫時性的血流再通，讓遠端缺血的腦組織，獲得血流供應¹⁶¹。除此之外，有些取栓支架能在x-光透視下清楚顯示，有助於進一步評估血管狹窄的位置與長度。不過，即便使用抽吸導管，並無文獻指出會影響最後的血管再通率。無論如何，開發能準確分辨動脈硬化狹窄阻塞或血栓栓塞的工具，是目前熱門的研究課題。這當中以高解析磁共振血管影像(MR vessel wall imaging)及直接血栓成像(direct thrombus imaging)的診斷工具，值得我們持續關注¹⁵⁷。

5.4 血管成形術與顱內支架置放的角色

ICAD若以支架取栓、血栓抽吸或合併使用這兩種方式後，仍無法達到有效的血管再通時，除藥物之外，血管成形術及顱內支架置放是常見的處置選項。動脈取栓的過程中，緊急救援性地置放顱內支架，與選擇性(elective)顱內支架置放，治療時機與目標全然不同，但治療前同樣要謹慎考量。建議需思考的面向如下：

- (1) 操作程序繁複，增加治療時間，操作醫師也須有充分的訓練；
- (2) 血管彎曲，囊球導管或支架不易到達遠端血管狹窄處；
- (3) 可能造成鄰近血管穿透支阻塞；
- (4) 囊球擴張可能會造成血管剝離與斑塊碎裂剝落；

- (5) 急性支架內血栓形成，導致血管再阻塞；
- (6) 術後需繼續使用抗血小板的藥物，恐增加腦出血的風險…等。

使用囊球擴張於血管成形術和血管支架置放，作為血管再通治療的效果與風險，目前尚未有大規模前瞻性的臨床試驗可供參考。有些回溯性臨床研究顯示，囊球導管或支架的使用能有效提高血管再通的成功率，且不會增加腦出血的風險^{37, 149, 153}。這樣的觀察結果，有可能的解釋是，由於長時間血管狹窄，使得腦部血管隨著時間，逐漸建立起側枝循環有關。良好的側枝循環被認為可以延長血管內再通治療的時間窗；有助於降低血管再通後，腦組織過度灌注(hyperperfusion)的風險，減少腦出血的機會；並且提高良好預後的機會³⁸。不過也有研究呈現不同的結果，例如Dobrocky等人¹⁵⁵及Kasab等人¹⁵⁴的回溯性臨床研究發現，動脈硬化狹窄阻塞的病人，接受血管內取栓再通治療，雖然再通成功率與血栓栓塞的病人無明顯差異，但治療花費的時間較長，90天後臨床預後良好的比例較低，而且死亡率較高。

Zhang等人曾整理發表一系統回顧與綜合分析研究³⁹，蒐集截至2020年3月共10篇文獻，總計1,639位患者，實驗組是動脈硬化狹窄阻塞的病人，接受囊球擴張、支架置放或合併兩者方式，對照組是一般血栓阻塞的病人，接受常規取栓支架或血栓抽吸治療。研究發現實驗組的病人，即便用了球擴或支架置放，與對照組的病人比較起來，成功血管再通率(OR：0.67；95% CI：0.26–1.76；P=0.419)及90天後良好臨床復原比例(OR：1.01；95% CI：0.64–1.58；P=0.97)並沒有顯著改善。還好統計分析的結果，也顯示球擴或血管支架的使用，並未增加患者病徵性顱內出血(OR：0.99；95% CI：0.59–1.68；P=0.983)及死亡率(OR：1.26；95% CI：0.87–1.83；P=0.225)。綜合上述，血管成形術與顱內支架置放，在無法有效達成血管再通時，或許可以考慮，但哪些患者能真正受益，則需要更多的研究分析。

我們可以從先前的研究^{149, 153}發現，動脈硬化狹窄阻塞的病人，有七成到九成最終會使用藥物、囊球導管或血管支架，來達到血管再通的目的。所以盡早確認血管阻塞成因，採取有效的再通策略，有助於縮短再通血管的時間。關於血管再通治療的過程中，使用血管支架的時機，建議可以將以下幾種情況列入考量^{37, 153}：

- (1) 取栓支架置放後，血管雖可維持暢通達數分鐘以上，但是取栓支架回收後，血管又立即再阻塞。
- (2) 血栓取出後，血管多次呈現狹窄又再度阻塞。
- (3) 使用囊球擴張並搭配Tirofiban等GPIIb-IIIa受器抑制劑的藥物使用後，血管仍然呈現70%以上的高度狹窄，同時造成血流流速遲緩，影像上有腦部血液供給區域不足的現象。

值得提醒的是，置放支架之前，最好利用血管攝影機，執行頭部類斷層影像掃描(AngioCT or Cone-beam CT)，來確認腦部無出血及明顯腫脹的現象。至於支架的選擇上，建議以自張式顱內專用支架(self-expandable intracranial stent)為主，如SolitaireAB, Neuroform Atlas和Enterprise stent…等。少數情況，也有可能使用到球擴張式支架(balloon-mounted stent)。而專為顱內動脈硬化狹窄設計的溫斯班支架(Wingspan stent)，由於使用上需搭配300公分長的導線，操作上不方便，較少在緊急的情況下使用。

建議：

1. 若懷疑顱內血管動脈硬化合併血管阻塞，使用支架取栓或血栓抽吸後，即便當下血管開通，因隨後血管再阻塞比率高。建議等待10–20分鐘後，利用血管攝影再確認一次血流是否依然保持暢通。(COR: I ; LOE: C-EO)
2. 顱內血管動脈硬化合併血管阻塞，取栓後若遇到血管再度阻塞或顱內支架內血栓立即形成時，排除顱內出血後，經由動脈給予低劑

量Tirofiban (0.25–1.0 mg)幫助血管再通是合理的。(COR: IIa ; LOE: B-NR)

3. 顱內血管動脈硬化合併血管阻塞，當使用支架取栓或血栓抽吸的方式，於血管狹窄處難維持通暢或再阻塞時，排除顱內出血後，使用血管成形術、顱內支架或合併兩種方式，達到血管再通的目的是可以考慮的。(COR: IIb ; LOE: B-NR)

6. 非急性顱內動脈狹窄之血管內介入治療

6.1 血管介入治療

非急性顱內動脈狹窄(70%以上)的血管介入治療包括囊球擴張術以及支架置入術，大部分顱內動脈狹窄治療以同時施作兩者為主。部分文獻認為僅做血管成形術而不放置支架能有較低的術中風險與中風機率^{40, 50}，然而此治療方式(僅做血管成形術不放置支架)在文獻上較不具共識，雖有統合分析(meta-analysis)認為單獨使用囊球擴張術與支架置入術的病患，針對高度狹窄(>70%)的病灶兩者中風再發生機率無明顯差異(囊球擴張術13.0%比支架置入術10.7%)，但目前尚無相關隨機對照試驗足以證明單獨使用囊球擴張術，對於二次中風是否具有預防效益¹⁶²。對於長期追蹤的結果也相對略顯分歧^{40, 50, 51, 52}，應審慎評估病患臨床狀況進行。

在近年數個隨機對照試驗中(Randomized control試驗，RCT)及大型研究中顯示，在有症狀患者中的安全性與藥物治療相差並不明顯^{53, 163}，根據Stenting vs. Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS試驗)¹⁶⁴，血管介入治療合併積極性藥物治療的病患群體，相較單獨使用藥物治療群體，在三十天與十二個月雖然有較高的中風發生率(針對有症狀且大於70%顱內血管狹窄者)，然而於兩年以上的追蹤

在部分亞群體病患中，兩者差異並未顯著(該次缺血性事件時有服用aspirin與clopidogrel者 $p = 0.78$ ；該次中風時無服用aspirin與clopidogrel者 $p = 0.31$)¹⁶⁵。另外幾個重要的臨床試驗(諸如SAMMPRIS試驗¹⁶⁴或Wingspan Stent System Post Market Surveillance; WEAVE試驗⁵³)，都有追蹤時間相對較短、多中心進行造成介入執行經驗分歧或者病患納入準則較嚴苛等不足之處，以致顱內動脈支架較難執行。

在The China Angioplasty and Stenting for Symptomatic Intracranial Severe Stenosis Trial (CASSISS試驗)¹⁶⁶中則顯示，於適當藥物治療(低密度膽固醇 <100 mg/dL或 2.58 mmol/L；糖尿病患者收縮壓 <130 mmHg，非糖尿病患者收縮壓 <140 mmHg；舒張壓 <90 mmHg)後進行顱內支架置入術(Wingspan Stent System)，其三十天內中風與死亡發生或三十天至一年內中風發生率(8.0%)，與藥物治療無進行支架置入者(7.2%)相比，無顯著之差異。然而值得注意的是，此試驗並未強調支架置入術應於藥物治療後二次中風執行，但現行臺灣全民健康保險規範之適應症(2021年7月版本，詳見附錄1)與美國食品藥物管理局針對Wingspan stent system之適應症(詳見附錄2)，皆有此相關規範。

根據美國食品藥物管理署(U.S. Food and Drug Administration; FDA)核准之Wingspan支架系統於post-market surveillance一年的資料可知(包括Wingspan Stent System Post Market Surveillance; WEAVE試驗以及Wingspan One Year Vascular Imaging Events and Neurologic Outcomes; WOVEN試驗)^{53, 167}，對於有症狀的非急性嚴重顱內動脈狹窄，支架後一年期的中風發生率為8.5%，遠低於SAMMPRIS的支架治療(20.0%)以及積極性藥物治療(12.2%)者。由於SAMMPRIS試驗的支架手術不良事件(periprocedural events)為14.7%，遠高於WEAVE試驗的2.6%。雖然兩者無法直接統計上相比，且兩試驗的背景條件有許多相異之處(例如缺血性事件至血管介入時間，前者為1至34日，中位

數為8日；後者為8至371日，中位數為22日。另外基底動脈狹窄的病患比例前者為23%，後者為14%等都可能同時造成支架手術不良事件的統計結果差異)，但支架手術不良事件的發生率差異，確實可能進一步造成較高的介入治療風險。回顧過去其他使用Wingspan支架系統(即SAMMPRIS試驗中血管介入群體使用的支架系統)的研究，可以發現術後三十天同側中風發生率大約在4.5%至9.6%左右^{125, 168, 169}皆低於SAMMPRIS試驗的14.7%¹⁶⁵，由於血管介入手術後三十日內的同側腦部再中風，在多中心研究中¹⁷⁰被認為與執行介入手術之中心其已執行過相關治療手術經驗有相關(小於10例被定義為少量，而SAMMPRIS試驗則每中心平均為9.3例¹⁷¹)。透過以上描述之試驗背景以及考量亞洲人顱內動脈狹窄比例遠高於西方病患群體，或許支架手術不良事件若能大幅降低，且執行之醫療機構有相當經驗基礎下，則支架治療應仍是顱內動脈狹窄的重要且有效降低長期中風發生率的治療方法之一。

6.2 病患篩選

目前並無專門針對顱內支架病患篩選準則的較大規模的研究。但根據前述針對顱內動脈狹窄的臨床試驗可知，顱內動脈狹窄應以積極的危險因子控制以及藥物治療為主，治療後仍有缺血症狀者，進一步可使用顱內支架進行治療。臺灣全民進康保險給付標準(2021年7月版本)，也採行類似的邏輯編列支架置入術的適應症[附錄1]。然而進行治療時也應參酌臨床狀況評估個體之差異，其中也包括病灶型態，諸如嚴重狹窄的節段長度較長等因素都可能增加支架治療的難度^{172, 173}。

6.3 術前藥物建議

對於術前藥物使用雖然沒有固定規範，但絕大多數顱內支架(包含動脈瘤等支架治療)相關研究都採用合併aspirin與clopidogrel之術前藥物給予¹⁷⁴。給予藥物的劑量可能因為不同

臨床況而有所差異，較常見的術前劑量為每日75 mg口服clopidogrel三日或術前單日225 mg口服clopidogrel；同時搭配每日300或325 mg口服aspirin三日或術前單日300至650 mg口服aspirin^{165, 171}。關於藥物與內科藥物具有抗性之患者，詳見藥物治療之相關章節。

6.4 手術準備與過程

血管成形術透過囊球擴張術來達成，除顱內使用之氣球外，若有臨床需要，也可能透過其他部位(如冠狀動脈)使用之氣球來達到類似之效果^{163, 175}。雖然沒有大型針對顱內支架手術中麻醉與否的比較研究，但根據普遍經驗，顱內血管成形術與支架置入術常規於全身麻醉下進行會有較好的影像品質與術中監測。若參考中風機械性取栓的隨機分派研究，對比清醒狀況下執行治療，全身麻醉並未造成中風的臨床狀況更差¹⁷⁶。建議可使用靜脈注射bolus heparin於術式準備時，以維持術中足夠之activated clotting time^{169, 171, 177, 178}。

6.5 術後藥物建議

在執行支架置入後常見的藥物使用為每日75 mg口服clopidogrel至少一個月搭配每日300或325 mg口服aspirin終身服用^{52, 125, 168, 169, 179-181}。然而前述藥物劑量與服用期間可能依據臨床實際狀況有所增減調整。

建議：

1. 嚴重症狀性顱內動脈狹窄(70%–99%)患者，發生該流域非穿通枝的缺血性腦中風後，以積極藥物治療為優先，不建議常規實施血管介入治療(COR: III；LOE: B-R)；唯經積極藥物治療後，仍復發該流域之非穿通枝的缺血性腦中風，在非急性期使用血管介入治療是可以考慮的。(COR: IIb；LOE: B-NR)
2. 顱內支架手術前可以考慮血管壁磁振造影影像，可作為排除如血管炎或其他非介入適應症之參考。(COR: IIb；LOE: C-EO)

附錄1、臺灣全民健康保險特殊材料給付規定(I203-20，以下附錄為2021年7月1日生效之版本，建議查閱最新之全民健康保險相關規定)

- 一、執行醫師資格：需符合以下二項規定：
 - (一) 限放射線(診斷)專科醫師、神經外科或神經科專科醫師執行
 - (二) 限接受並通過下列任一學會之相關腦神經血管內介入治療專長訓練與認證之醫師執行：
 1. 中華民國放射線醫學會授權之中華民國神經放射線醫學會。
 2. 台灣神經外科醫學會授權之台灣神經血管外科與介入治療醫學會。
 3. 台灣神經學會授權之台灣腦中風學會。
- 二、需事前審查。
- 三、需符合主要適應症：
 - (一) 已進行積極性藥物治療，仍有動脈硬化性血管管徑狹窄(75%以上)並有明顯的血液循環障礙。
 - (二) 腦缺血或中風之區域非屬穿通枝型。
 - (三) 距最近一次中風超過7天之病人，且接受治療時之雷氏修正量表小於等於3分。

相關邏輯：穿通枝型中風使用顱內支架與非穿通枝型中風相比較，前者可能造成相對較高的支架置入後中風與中風惡化(8.2%；4/49 vs. 0.8%；1/120； $p = 0.031$)¹⁸²，是故穿通枝中風目前並非全民健康保險之顱內血管介入治療之適應症。其他適應症之相關邏輯，詳見[附錄2]與美國食品藥物管理局顱內支架適應症之比較。

附錄2、臺灣全民健康保險規範與美國食品藥物管理局顱內支架適應症之差異比較

美國食品藥物管理局顱內支架(Wingspan stent system)適應症

- (一) 已進行積極性藥物治療，仍有兩次以上中

風，且欲治療之血管有70–99%的動脈粥狀硬化引起之狹窄，同時此血管節段與此再發作之中風相關者。

(二) 距最近一次中風超過7天之病人，且接受治療時之雷氏修正量表小於等於3分。

(三) 病患年齡介於22至80歲。

根據美國食品藥物管理局針對Wingspan顱內支架上市後的監測試驗(WEAVE試驗)可以得知，符合與不符合上述適應症的重大手術併發症，後者有明顯之增加：

重大手術併發症(72小時內)	符合適應症	未符合適應症
死亡	2 (1.3%)	2 (4.3%)
中風不併發死亡	2 (1.3%)	9 (19.6%)
總人數	152	46

考量手術併發症可能因為病患群體或執行中心的案例累積經驗之差異，且Wingspan支架是為美國食品藥物管理局之Humanitarian Device Exemption (HDE)條例核准之醫療器材之一(意即該疾病適應症每年於美國全國病患人數小於8,000人)，臺灣執行顱內支架置入手術之併發症比例或有不同，但仍需注意病患群體之篩選與最新的臺灣全民健康保險之相關規範細節。

7. 慢性顱內動脈狹窄之外科手術治療

7.1 前言

腦血管直接繞道手術，原本在1963年發表是應用在頸部內頸動脈阻塞的病患，手術的方式是需要取一段肢體血管做為移植血管(graft)。然而因為移植血管容易自行產生血栓不通，由Yasagil在1966年改良為使用STA至MCA做直接繞道手術，並成功在ICA或MCA阻塞的病患，或複雜動脈瘤的病患身上施行^{82, 1}

7.2 直接繞道手術

顱外顱內血管繞道手術(Extracranial-Intracranial bypass, EC-IC bypass)是一種直接繞道手術，可藉由小型開顱手術(mini-open craniotomy)進行，將表淺顱部動脈(superficial temporal artery, STA)直接橋接繞道至中大腦動脈(middle cerebral artery, MCA)之遠端分枝，以增加血流。自從1969年日本學者 Suzuki和 Takaku命名moya-moya疾病以來，許多治療包括直接繞道手術，當時認為有效¹⁸³。

而將直接繞道手術應用在ICAD病患的結果，主要是1985年的大型研究，包括1,377名病患，這些病患因為動脈粥狀病變，引起了同側顱內或顱外之內頸動脈或中大腦動脈的狹窄或阻塞，而導致病患病發有近期半腦中風、視網膜中風、小中風等。這些病患隨機分配至手術併用阿司匹林組(n=663)與單用阿司匹林組(n=714)。在手術方面有高達96%的橋接血管是暢通的，然而結果手術併用組沒有顯著的降低同側中風發生率或死亡率的益處。甚至在其中患有嚴重中大腦動脈嚴重狹窄或阻塞(狹窄 $\geq 70\%$)的109名患者中，接受手術併用組的治療後，中風發生率更高於單用藥物組(44%比23.7%； $P = 0.04$)¹⁸⁴。

另一大型的多中心跨國研究，共納入195位病患經血管攝影診斷內頸動脈粥狀病變而且有腦中風症狀，其中97位病患接受顱外顱內血管繞道手術，另外98位則未接受手術。手術組病患手術前後由外科醫師調整抗血栓藥物之外，其餘時間與藥物治療組病患一樣維持抗血栓藥物治療。在2年內，手術組對比未手術組的中風發生率為21.0%比22.7% ($P = 0.78$)，未有顯著的好處。反之，在分組後30天內中風發生率為14.4%比2.0%，手術組在術後30天內的中風發生率可能有上升趨勢，但其他項目分析則手術沒有顯著降低中風發生率($P > 0.05$)。也就是說，在已服藥但仍有ICAD症狀的病患，雖然使用PET影像來篩選側枝循環差，而可能會因手術可增加血流而受益的病患來做直接繞道手術，手術仍然沒有減少二年中風發生率¹⁸⁵。

然而因為顯微手術的進步，或許需要重新設計研究的方式，也依據不同的疾病，直接繞道手術方式也有不同的衍生，除了上述所提及的傳統第一型顱外顱內單純血管繞道手術(EC-IC bypass without interposition)，亦有第二型顱外顱內介入繞道手術(EC-IC bypass with interposition)，或第三型顱內顱內血管繞道手術(IC-IC bypass)等可依病況不同選擇^{186, 187}。常見的手術適應症仍以腦動脈瘤佔41%，毛毛樣血管病變佔31.8%，顱內血管粥狀病變佔24.9%。因為神經放射介入治療的進步，目前血管繞道手術的種類，第一型顱外顱內單純血管繞道手術及第三型顱內顱內血管繞道手術比重有越來越多的趨勢。針對粥狀動脈病變引起之顱內動脈嚴重狹窄或阻塞，因為藥物及神經放射介入治療的進步，目前不建議常規進行開顱直接繞道手術，而應慎選病患。

7.3 間接繞道手術

如前所述，以moya-moya疾病來說，許多治療包括直接繞道手術，雖然有效，但仍有部份病患因各種原因無法施行。而後間接繞道手術的發明，讓無法接受直接繞道手術的病患得以接受治療。且間接繞道手術證實可以減少moya-moya成年及兒童病患的出血及缺血中風發生率¹⁸³。間接繞道手術包括大腦暨硬腦膜血管共生術(Encephaloduroarterio synangiosis, EDAS)和大腦暨肌肉血管共生術(Encephalomyosynangiosis, EMS)。

因為對moya-moya疾病的有效，便有學者嘗試應用在ICAD病患。一項回溯性研究包括36位顱內動脈嚴重狹窄或阻塞病患(另有46位其他病變)，儘管進行了積極藥物治療但仍出現中風症狀。這36位都接受了EDAS。該研究發現EDAS增加了側支循環到有缺血風險的區域，以及只有2位(5.6%)病患在手術後22個月的追蹤期間發生中風¹⁸⁸。因為相比在SAMMPRIS研究中，顱內動脈嚴重狹窄或阻塞病患在積極藥物治療且接受血管攝影介入治療，仍觀

察到18%的中風或死亡發生率，而在這一情況下EDAS合併藥物可降低超過10%以上的發生率。之後相同研究團隊後續二篇文章，也都有相似的結論。在(ERSIAS)第二期試驗(phase II, prospective objective-performance-criterion)在52位年齡介於30至80歲之間，顱內動脈嚴重狹窄($\geq 70\%$)或阻塞病患，使用積極藥物治療的狀況下仍然有中風症狀以及有較差的側枝循環(ASITN/SIR 0-2)的病患，若接受了EDAS(且手術前後不停藥)，若和SAMMPRIS相似的病患群相比，則可以在2年的追蹤內，把發生中風的機會由21.2%降低至9.6% ($P = 0.07$)，目前認為是不會無效(nonfutility)的治療方法。使用這種比較的方法，是因為難以作可行的隨機分配，故用設計嚴謹的族群來跟以往的大型研究中的相似病患群作比較，本身屬於單臂試驗¹⁸⁹。而若顱內動脈嚴重狹窄或阻塞病患，若把在一開始即有血液分水嶺區梗塞的患者做一次群分析，也有正面的結論。SAMMPRIS研究中，即使積極藥物的治療下，第一年再發生中風的機會有高達37%。在ERSIAS次群分析，把藥物治療下仍發生非失能中風，區域符合大於70%的ICA或MCA狹窄所造成，而有單獨或合併有分水嶺梗塞有28位進行分析發現，這群病患若積極藥物治療再另外接受EDAS，則可以把再中風機降低至10.7% ($P = 0.004$)，相當的有發展的潛力¹⁹⁰。

7.4 直接及間接繞道手術的差異

而直接及間接繞道手術的預後差異，可能原因有：(1) 施行比較為簡單，成功率較高；(2) 手術中不用破壞血管及暫時停止血流；(3) 不會產生高壓力的逆向血流；(4) 漸進式的增加血流，減少再灌流腦水腫或出血風險¹⁹⁰。因為手術的相對侵入性，目前會認為比較可行的適應症為診斷為顱內動脈嚴重狹窄或阻塞，病理機轉為粥狀動脈病變病患，在已經使用可能的藥物治療下，仍然有中風的症狀產生，才會考慮使用間接繞道手術來治療可能益處，且手術前

後之積極藥物治療建議要持續。

建議:

1. 在顱內動脈嚴重狹窄或阻塞病患，不建議常規施行直接血管繞道手術(direct bypass)。(COR: III ; LOE: B-NR)
2. 在顱內動脈嚴重狹窄或阻塞病患，在積極藥物治療不間斷的狀況下仍有缺血事件，實施間接血管繞道手術(indirect bypass)是可以考慮的。(COR: IIb ; LOE B-NR)

參考文獻

1. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res* 2012;111:245-259.
2. Libby P, Buring JE, Badimon L, *et al.* Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5: 56.
3. Chung CP. Types of stroke and their differential diagnosis. In: Caplan LR, Biller J, Leary MC, Lo EH, Thomas AJ, Yenari M, Zhang JH, eds., *Primer on Cerebrovascular Diseases, Second Edition*, San Diego: Academic Press 2017:372-376.
4. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, *et al.* Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493-501.
5. Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, *et al.* Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive disease. *Neurology* 1984;34:54-59.
6. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, *et al.* Get With the Guidelines-Stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry: Get With the Guidelines-Stroke in Taiwan. *Circulation* 2010;122:1116-1123.
7. Sacco RL, Kargman DE, Zamanillo MC. Race-ethnic differences in stroke risk factors among hospitalized patients with cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1995;45:659-663.
8. White H, Boden-Albala B, Wang C, *et al.* Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005; 111: 1327-1331.
9. Lange MC, Ribas G, Scavasine V, *et al.* Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease. *Arq Neuropsiquiat* 2018; 76:649-653.
10. von Sarnowski B, Schminke U, Tatlisumak T, *et al.* Prevalence of stenoses and occlusions of brain-supplying arteries in young stroke patients. *Neurology* 2013;80:1287-1294.
11. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, *et al.* Impact of metabolic syndrome on distribution of cervicocephalic atherosclerosis: data from a diverse race-ethnic group. *J Neurol Sci* 2009;284:40-45.
12. Kim YD, Choi HY, Cho HJ, *et al.* Increasing frequency and burden of cerebral artery atherosclerosis in Korean stroke patients. *Yonsei Med J* 2010;51:318-325.
13. Sylaja PN, Pandian JD, Kaul S, *et al.* Ischemic stroke profile, risk factors, and outcomes in India: The Indo-US Collaborative Stroke Project. *Stroke* 2018;49:219-222.
14. 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. *Stroke* 2014;45:663-669.
15. Wong KS, Li H, Chan YL, *et al.* Use of

- transcranial Doppler to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2000;31:2641-2647.
16. Huang YN, Gao S, Li SW, *et al.* Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks. *Neurology* 1997;48:524-525.
 17. Nagao T, Sadoshima S, Ibayashi S, *et al.* Increase in extracranial atherosclerotic carotid lesions in patients with brain ischemia in Japan. An angiographic study. *Stroke* 1994;25:766-770.
 18. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006;1:158-159.
 19. Suri MF, Qiao Y, Ma X, *et al.* Prevalence of intracranial atherosclerotic stenosis using high-resolution magnetic resonance angiography in the general population: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2016;47:1187-1193.
 20. Wong KS, Huang YN, Yang HB, *et al.* A door-to-door survey of intracranial atherosclerosis in Liangbei County, China. *Neurology* 2007;68:2031-2034.
 21. Huang HW, Guo MH, Lin RJ, *et al.* Prevalence and risk factors of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic residents in Rongqi County, Guangdong. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:111-115.
 22. Shu MJ, Zhai FF, Zhang DD, *et al.* Metabolic syndrome, intracranial arterial stenosis and cerebral small vessel disease in community-dwelling populations. *Stroke Vasc Neurol* 2021;6:589-594.
 23. Matsui R, Nakagawa T, Takayoshi H, *et al.* A Prospective study of asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis in neurologically normal volunteers in a Japanese cohort. *Front Neurol* 2016;7:39.
 24. Bang OY. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives. *J Stroke* 2014;16:27-35.
 25. Zhou L, Xing P, Zou L, *et al.* Middle cerebral artery stenosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: the incidence of stenosis and the risk factors. *Br J Radiol* 2016;89.
 26. López-Cancio E, Matheus MG, Romano JG, *et al.* Infarct patterns, collaterals and likely causative mechanisms of stroke in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:417-422.
 27. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, *et al.* Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852-1866.
 28. Naghavi M, Libby P, Falk E, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672.
 29. Yang WJ, Wong KS, Chen XY. Intracranial atherosclerosis: from microscopy to high-resolution magnetic resonance imaging. *J Stroke* 2017;19:249-260.
 30. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, *et al.* Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
 31. Planas-Ballve A, Crespo AM, Aguilar LM, *et al.* The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis study: subclinical intracranial atherosclerosis as predictor of long-term vascular events. *Atherosclerosis* 2019;282:132-136.
 32. Hurford R, Wolters FJ, Li L, *et al.* Prognosis of asymptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischemic attack and minor stroke. *JAMA Neurol* 2020;77:947-954.

33. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, *et al.* Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.
34. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, *et al.* Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
35. Zhang S, Hao Y, Tian X, *et al.* Safety of intra-arterial tirofiban administration in ischemic stroke patients after unsuccessful mechanical thrombectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:141-147.
36. Yang J, Wu Y, Gao X, *et al.* Intraarterial versus intravenous tirofiban as an adjunct to endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2020;51:2925-2933.
37. Chang Y, Kim BM, Bang OY, *et al.* Rescue stenting for failed mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A multicenter experience. *Stroke* 2018;49:958-964.
38. Leng X, Fang H, Leung TW, *et al.* Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:537-544.
39. Zhang P, Xing Y, Li H, *et al.* Efficacy and safety of rescue angioplasty and/or stenting for acute large artery occlusion with underlying intracranial atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2021.
40. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, *et al.* Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
41. Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, *et al.* How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke* 2008;39:1184-1188.
42. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, *et al.* The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology* 2007;68:2099-2106.
43. Pavlin-Premrl D, Sharma R, Campbell BCV, *et al.* Advanced imaging of intracranial atherosclerosis: lessons from interventional cardiology. *Front Neurol* 2017;8:387.
44. Gao P, Gui L, Yang B, Krings T, *et al.* Optical coherence tomography of spontaneous basilar artery dissection in a patient with acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2018;9:858.
45. Subedi D, Zishan US, Chappell F, *et al.* Intracranial carotid calcification on cranial computed tomography: visual scoring methods, semiautomated scores, and volume measurements in patients with stroke. *Stroke* 2015;46:2504-2509.
46. Wu XH, Chen XY, Wang LJ, *et al.* Intracranial artery calcification and its clinical significance. *J Clin Neurol* 2016;12:253-261.
47. 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 Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:1824-1831.
48. Zwartbol MHT, van der Kolk AG, Ghaznawi R, *et al.* Intracranial vessel wall lesions on 7T MRI (magnetic resonance imaging). *Stroke* 2019;50:88-94.
49. Rutland JW, Delman BN, Gill CM, *et al.* Emerging use of ultra-high-field 7T MRI in the study of intracranial vascularity: state of the field and future directions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:2-9
50. Marks MP, Marcellus ML, Do HM, *et al.*

- Intracranial angioplasty without stenting for symptomatic atherosclerotic stenosis: long-term follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:525-530.
51. Siddiq F, Vazquez G, Memon MZ, *et al.* Comparison of primary angioplasty with stent placement for treating symptomatic intracranial atherosclerotic diseases: a multicenter study. *Stroke* 2008;39:2505-2510.
 52. Zaidat OO, Castonguay AC, Nguyen TN, *et al.* Impact of SAMMPRIS on the future of intracranial atherosclerotic disease management: polling results from the ICAD symposium at the International Stroke Conference. *J Neurointerv Surg* 2014;6:225-230.
 53. Alexander MJ, Zauner A, Chaloupka JC, *et al.* WEAVE Trial: final results in 152 on-label patients. *Stroke* 2019;50:889-894.
 54. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100:126-131.
 55. Shortreed SM, Peeters A, Forbes AB. Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart* 2013;99:649-654.
 56. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA* 2000;283:2961-2967.
 57. McDonnell MN, Hillier SL, Hooker SP, *et al.* Physical activity frequency and risk of incident stroke in a national US study of blacks and whites. *Stroke* 2013;44:2519-2524.
 58. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport* 2010; 13:496-502.
 59. Chiave SE, Rexrode KM, Spiegelman D, *et al.* Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-54.
 60. Lee IM, Hennekens CH, Berger K, *et al.* Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999;30:1-6.
 61. Sattelmair JR, Kurth T, Buring JE, *et al.* Physical activity and risk of stroke in women. *Stroke* 2010;41:1243-1250.
 62. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, *et al.* Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 1990;21:701-706.
 63. Zhang Q, Zhou Y, Gao X, *et al.* Ideal cardiovascular health metrics and the risks of ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke. *Stroke* 2013;44:2451-2456.
 64. Health UDo, Services H. US Department of Health and Human Services 2008 physical activity guidelines for Americans. Hyattsville, MD: Author, Washington, DC 2008;2008:1-40.
 65. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
 66. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, *et al.* Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol* 2004; 33:787-798.
 67. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996;143:860-869.
 68. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, *et al.* Leisure-time physical activity and ischemic

- stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1998;29:380-387.
69. Grau AJ, Ling P, Palm F, *et al.* Childhood and adult social conditions and risk of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:385-391.
70. Turan TN, Lynn MJ, Nizam A, *et al.* Rationale, design, and implementation of aggressive risk factor management in the Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5: 51-60.
71. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, *et al.* Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology* 2017;88:379-385.
72. Hou L, Li M, Wang J, *et al.* Association between physical exercise and stroke recurrence among first-ever ischemic stroke survivors. *Sci Rep* 2021;11:13372.
73. English C, Janssen H, Crowfoot G, *et al.* Frequent, short bouts of light-intensity exercises while standing decreases systolic blood pressure: Breaking Up Sitting Time after Stroke (BUST-Stroke) trial. *Int J Stroke* 2018;13:932-940.
74. Turan TN, Kasab SA, Nizam A, *et al.* Type and Duration of Exercise in the SAMMPRIS Trial. *Neurologist* 2019;24:10-12.
75. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, *et al.* Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296-308.
76. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367: 320-326.
77. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, *et al.* Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
78. Cassidy A, Rimm EB, O'Reilly EJ, *et al.* Dietary flavonoids and risk of stroke in women. *Stroke* 2012;43:946-951.
79. Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Hum Hypertens* 1992;6:23-25.
80. He J, Ogden LG, Vupputuri S, *et al.* Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999;282:2027-2034.
81. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, *et al.* Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke* 2004;35: 1543-1547.
82. Li XY, Cai XL, Bian PD, *et al.* High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:691-701.
83. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, *et al.* Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339.
84. Chang HY, Hu YW, Yue CS, *et al.* Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1289-1296.
85. MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, *et al.* Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989;2:1244-1247.
86. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, *et al.* Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-1028.

87. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
88. Neal B, Wu Y, Feng X, *et al.* Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *The N Engl J Med* 2021;385:1067-1077.
89. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-1290.
90. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, *et al.* Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. *Stroke* 2004;35:1531-1537.
91. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, *et al.* Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-318.
92. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, *et al.* Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1479-1486.
93. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, *et al.* Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002;33:230-236.
94. Feigin V, Parag V, Lawes CM, *et al.* Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke* 2005;36:1360-1365.
95. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, *et al.* Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773-2780.
96. Kurth T, Kase CS, Berger K, *et al.* Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003;34:2792-2795.
97. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
98. Pan B, Jin X, Jun L, *et al.* The relationship between smoking and stroke: a meta-analysis. *Medicine* 2019;98.
99. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, *et al.* Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:746-749.
100. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, *et al.* Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279:119-124.
101. Ji R, Pan Y, Yan H, *et al.* Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease. *BMC Neurol* 2017;17:1-8.
102. Song Y, Lee D, Suh DC, *et al.* Cigarette smoking preferentially affects intracranial vessels in young males: a propensity-score matching analysis. *Neurointervention* 2019;14:43.
103. Wang HK, Huang CY, Sun YT, *et al.* Smoking paradox in stroke survivors?: uncovering the truth by interpreting 2 sets of data. *Stroke* 2020;51:1248-1256.
104. Preventive U. Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco caused disease in adults and pregnant women: US Preventive Services Task Force reaffirmation

- recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:551-555.
105. Ren C, Yan Z, Wei D, *et al.* Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats. *Brain Res* 2009;1288:88-94.
106. Ren C, Li S, Wang B, *et al.* Limb remote ischemic conditioning increases Notch signaling activity and promotes arteriogenesis in the ischemic rat brain. *Behav Brain Res* 2018;340:87-93.
107. Ren C, Gao M, Dornbos D, *et al.* Remote ischemic post-conditioning reduced brain damage in experimental ischemia/reperfusion injury. *Neurol Res* 2011;33:514-519.
108. Meng R, Asmaro K, Meng L, *et al.* Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2012;79:1853-1861.
109. Kern R, Steinke W, Daffertshofer M, *et al.* Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease. *Neurology* 2005;65:859-864.
110. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
111. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., *et al.* A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
112. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
113. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
114. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
115. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, *et al.* Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959-968.
116. Amarenco P, Albers GW, Denison H, *et al.* Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:301-310.
117. Jeong YH, Tantry US, Kim IS, *et al.* Effect of CYP2C19*2 and *3 loss-of-function alleles on platelet reactivity and adverse clinical events in East Asian acute myocardial infarction survivors treated with clopidogrel and aspirin. *Circ Cardiovasc Intervent* 2011;4:585-594.
118. Nishio R, Shinke T, Otake H, *et al.* Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on target lesion outcome after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circ J* 2012;76:2348-2355.
119. Wang Y, Zhao X, Lin J, *et al.* Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke

- or transient ischemic attack. *JAMA* 2016;316:70-78.
120. Lee YC, Liao YC, Chang FC, *et al.* Investigating CYP2C19 loss-of-function allele statuses and their association with stroke of different etiologies in a Taiwanese population. *J Chin Med Assoc* 2019;82:469-472.
 121. Xi Z, Zhou Y, Zhao Y, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with two CYP2C19 loss-of-function alleles undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34:179-188.
 122. Wang Y, Meng X, Wang A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA. *N Engl J Med* 2021;385:2520-2530.
 123. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, *et al.* Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
 124. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, *et al.* Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-2906.
 125. Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, *et al.* The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008;70:1518-1524.
 126. Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
 127. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, *et al.* Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-225.
 128. Liu L, Wong KS, Leng X, *et al.* Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAD: Subgroup analysis of CHANCE. *Neurology* 2015;85:1154-1162.
 129. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, *et al.* Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207-217.
 130. Amarenco P, Denison H, Evans SR, *et al.* Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. *Stroke* 2020;51:3504-3513.
 131. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, *et al.* Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18:539-548.
 132. Uchiyama S, Toyoda K, Omae K, *et al.* Dual antiplatelet therapy using cilostazol in patients with stroke and intracranial arterial stenosis. *J Am Heart Assoc* 2021;10.
 133. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, *et al.* Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391:850-859.
 134. Kanjana S, Perera, Kelvin K. H. Ng, Sumiti Nayar, *et al.* Association between low-dose rivaroxaban with or without aspirin and ischemic stroke subtypes: a secondary analysis of the COMPASS Trial. *JAMA Neurol* 2020;77:43-48.
 135. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, *et al.* Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric

- intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:976-982.
136. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, *et al.* Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007;1:97-106.
 137. Chiang CE, Wang TD, Lin TH, *et al.* The 2017 Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the management of hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:213-225.
 138. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-e248.
 139. Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
 140. 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. *Stroke* 2021;52:e364-e467.
 141. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, *et al.* Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:1309-1318.
 142. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, *et al.* Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007;115:2969-2975.
 143. 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 Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:403-410.
 144. 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 Hypertens* 2018;36:1936-1941.
 145. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, *et al.* Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
 146. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
 147. Silleesen H, Amarenco P, Hennerici MG, *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-3302.
 148. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.* A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020; 382:9.
 149. Baek J-H, Kim BM, Heo JH, *et al.* Outcomes

- of endovascular treatment for acute intracranial atherosclerosis-related large vessel occlusion. *Stroke* 2018;49:2699-2705.
150. Kim JS, Caplan LR, Wong KL. Intracranial atherosclerosis. John Wiley & Sons; 2009.
 151. Kim JS, Kim Y-J, Ahn S-H, *et al.* Location of cerebral atherosclerosis: Why is there a difference between east and west? *Int J Stroke* 2016;13:35-46.
 152. Yang P, Zhang Y, Zhang L, *et al.* Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 2020;382:1981-1993.
 153. Jia B, Feng L, Liebeskind DS, *et al.* Mechanical thrombectomy and rescue therapy for intracranial large artery occlusion with underlying atherosclerosis. *J Neurointerv Surg* 2018;10:746-750.
 154. Al Kasab S, Almadidy Z, Spiotta AM, *et al.* Endovascular treatment for ais with underlying ICAD. *J Neurointerv Surg* 2017;9: 948-951.
 155. Dobrocky T, Kaesmacher J, Bellwald S, *et al.* Stent-retriever thrombectomy and rescue treatment of M1 occlusions due to underlying intracranial atherosclerotic stenosis: Cohort analysis and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42:863-872.
 156. Monayao MC, Malik AA, Preston L, *et al.* Increased incidence and treatment of intracranial atherosclerotic disease during mechanical thrombectomy is safe, even with an increased number of passes. *J Neurointerv Surg* 2021.
 157. Lee JS, Hong JM, Kim JS. Diagnostic and therapeutic strategies for acute intracranial atherosclerosis-related occlusions. *J Stroke* 2017;19:143.
 158. Tsang ACO, Orru E, Klostranec JM, *et al.* Thrombectomy outcomes of intracranial atherosclerosis-related occlusions: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2019;50:1460-1466.
 159. Kang D-H, Kim Y-W, Hwang Y-H, *et al.* Instant reocclusion following mechanical thrombectomy of in situ thromboocclusion and the role of low-dose intra-arterial tirofiban. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:350-355.
 160. Zhao W, Che R, Shang S, *et al.* Low-dose tirofiban improves functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy. *Stroke* 2017; 48:3289-3294.
 161. Yoo J, Lee SJ, Hong JH, *et al.* Immediate effects of first-line thrombectomy devices for intracranial atherosclerosis-related occlusion: Stent retriever versus contact aspiration. *BMC Neurol* 2020;20:1-10.
 162. Turan TN, Zaidat OO, Gronseth GS, *et al.* Stroke prevention in symptomatic large artery intracranial atherosclerosis practice advisory: report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022;98:486-498.
 163. Miao Z, Jiang L, Wu H, *et al.* Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population. *Stroke* 2012;43:3284-3290.
 164. 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. *Lancet* 2014;383:333-341.
 165. Lutsep HL, Barnwell SL, Larsen DT, *et al.* Outcome in patients previously on antithrombotic therapy in the SAMMPRIS

- trial: subgroup analysis. *Stroke* 2015;46:775-779.
166. 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. *JAMA* 2022;328:534-542.
167. Alexander MJ, Zauner A, Gupta R, *et al.* The WOVEN trial: Wingspan one-year vascular events and neurologic outcomes. *J Neurointerv Surg* 2021;13:307-310.
168. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, *et al.* US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
169. Bose A, Hartmann M, Henkes H, *et al.* A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.
170. Nahab F, Lynn MJ, Kasner SE, *et al.* Risk factors associated with major cerebrovascular complications after intracranial stenting. *Neurology* 2009;72:2014-2019.
171. Yu SC, Cheng HKM, Cheng PW, *et al.* Angioplasty and stenting for intracranial atherosclerotic stenosis: position statement of the Hong Kong Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. *Hong Kong Med J* 2013;19:69-73.
172. Fujimoto M, Shobayashi Y, Takemoto K, *et al.* Structural analysis for Wingspan stent in a perforator model. *Interv Neuroradiol* 2013;19:271-275.
173. Zhao LB, Park S, Lee D, *et al.* Mechanism of procedural failure related to wingspan. *Neurointervention* 2012;7:102-108.
174. Kim KS, Fraser JF, Grupke S, *et al.* Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *J Neurosurg* 2018;129:890-905.
175. Wojak JC, Dunlap DC, Hargrave KR, *et al.* Intracranial angioplasty and stenting: long-term results from a single center. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1882-1892.
176. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, *et al.* Effect of General anesthesia and conscious sedation during endovascular therapy on infarct growth and clinical outcomes in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75:470-477.
177. Fujii Y, Takeuchi S, Koike T, *et al.* Heparin administration and monitoring for neuroangiography. *Am J Neuroradiol* 1994; 15:51-54.
178. Jannetto PJ, Bratanow NC, Clark WA, *et al.* Executive Summary: American Association of Clinical Chemistry Laboratory Medicine Practice Guideline-using clinical laboratory tests to monitor drug therapy in pain management patients. *J Appl Lab Med* 2018; 2:489-526.
179. Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, *et al.* Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management. *Neurosurgery* 2007;61:644-650.
180. Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, *et al.* Influence of patient age and stenosis location on wingspan in-stent restenosis. *Am J Neuroradiol* 2008;29:23-27.
181. Albuquerque FC, Levy EI, Turk AS, *et al.* Angiographic patterns of Wingspan in-stent restenosis. *Neurosurgery* 2008; 63:23-27.
182. Jiang WJ, Srivastava T, Gao F, *et al.* Perforator stroke after elective stenting of

- symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2006;66:1868-1872.
183. MD Vilela, DW Newell. Superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2008; 24.
184. JR Dusick, NR Gonzalez, NA Martin. Clinical and angiographic outcomes from indirect revascularization surgery for Moyamoya disease in adults and children: a review of 63 procedures. *Neurosurgery* 2011; 68:34-43.
185. EIBS Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313: 1191-1200.
186. WJ Powers, WR Clarke, RL Grubb, *et al.* Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011;306: 1983-1992.
187. JK Burkhardt, MT Lawton. Practice trends in intracranial bypass surgery in a 21-year experience. *World Neurosurg* 2019;125: e717-e722.
188. K Rumalla, VM Srinivasan, M Gaddis, *et al.* Readmission following extracranial-intracranial bypass surgery in the United States: nationwide rates, causes, risk factors, and volume-driven outcomes. *J Neurosurg* 2020;1-9.
189. NR Gonzalez, JR Dusick, M Connolly, *et al.* Encephaloduroarteriosynangiosis for adult intracranial arterial steno-occlusive disease: long-term single-center experience with 107 operations. *J Neurosurg* 2015; 123:654-661.
190. NR Gonzalez, H Jiang, P Lyden, *et al.* Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic steno-occlusive (ERSIAS) Phase-II objective performance criterion trial. *Int J Stroke* 2021;16:701-709.
191. MD Quintero-Consuegra, JF Toscano, R Babadjouni, *et al.* Encephaloduroarteriosynangiosis averts stroke in atherosclerotic patients with border-zone infarct: Post hoc analysis from a Performance Criterion Phase II Trial. *Neurosurgery* 2021; 88:e312-e318.

The 2022 Taiwan Stroke Society Guidelines for the Management of Patients With Intracranial Atherosclerotic Disease

Chun-Jen Lin¹, Chih-Ping Chung¹, Nien-Chen Liao², Po-Lin Chen², Nai-Fang Chi¹, Yen-Jun Lai³, Chih-Wei Tang⁴, Chia-Hung Wu⁵, Feng-Chi Chang⁵, Chao-Bao Luo⁵, Li-Yu Fay⁶, Chun-Fu Lin⁶, Chung-Hsing Chou⁷, Tsong-Hai Lee⁸, Jiunn-Tay Lee⁷, Jiann-Shing Jeng⁹, I-Hui Lee¹, Taiwan Stroke Society Intracranial Atherosclerotic Disease Guidelines Consensus Group

¹Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital.

²Department of Neurology, Taichung Veterans General Hospital.

³Radiology Department, Far-Eastern Memorial Hospital.

⁴Neurology Department & Stroke Center, Far-Eastern Memorial Hospital.

⁵Department of Radiology, Taipei Veterans General Hospital.

⁶Department of Neurosurgery, Taipei Veterans General Hospital.

⁷Neurology Department, Tri-Service General Hospital.

⁸Department of Neurology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital.

⁹Department of Neurology and Stroke Center, National Taiwan University Hospital.

ABSTRACT

Intracranial atherosclerotic disease (ICAD) is one of the major etiologies of acute ischemic stroke, which has a high risk of recurrent stroke, and is especially common in Asian population. The present guidelines aim to provide updated evidence-based recommendations for the management of patients with ICAD. The guidelines covered important topics of ICAD management, including diagnosis, non-pharmacological, pharmacological, interventional and surgical therapies. The writing members included representatives of vascular neurologists, interventional neuroradiologists and Neurosurgeons. One or two writing members were assigned for reviewing updated evidences relevant to each topic and manuscript writing. Subsequently, specific recommendations for each topic were developed by the Taiwan Stroke Society ICAD guidelines consensus group via consensus meetings. Every proposed recommendation was discussed and approved by all members of the consensus group.

Keywords: Intracranial atherosclerotic disease, stroke, guidelines, antiplatelets, thrombectomy, stenting