

药物与支架成形术治疗颅内血管狭窄的疗效比较

刘海平 朱辉

【摘要】目的 回顾性探讨症状性脑供血动脉狭窄患者的药物治疗及支架治疗对疾病转归和预后的影响。**方法** 筛选符合条件的经数字减影血管造影术(DSA)证实脑供血动脉存在中-重度狭窄的患者,分析患者住院期间终点事件(卒中或死亡事件)及出院后至随访日期终点事件(病变血管供血区卒中事件)发生情况。**结果** (1)进行住院期间终点事件调查的患者421例,接受经皮腔内血管支架成形术(PTAS)者及单纯药物治疗者分别为256例,165例,两组分别有28例(10.94%)和2例(1.21%)发生了住院期间终点事件,分别有16例(6.25%)和0例发生了严重终点事件(致残或致死性终点事件),差异均有统计学意义($P < 0.01$)。(2)以上患者出院后共随访106例,PTAS联合药物治疗及单纯药物治疗者分别为60例和46例,两组分别有5例(8.33%)和10例(21.74%)发生了出院后至随访日期终点事件($P = 0.05$);2例(3.33%)和6例(13.04%)发生了严重终点事件,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** PTAS围手术期并发症较高,但从长远效益来看,较单纯药物治疗,PTAS联合药物治疗可有效防止病变血管供血区卒中事件的发生。

【关键词】 脑供血动脉狭窄; 保守治疗; 经皮腔内血管支架成形术

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.01.011

Comparison of tenting and drug therapy on intracranial and extracranial arterial stenosis LIU Hai-ping, ZHU Hui. Department of Neurology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

【Abstract】Objective To explore the curative effect of drug therapy and percutaneous transluminal angioplasty and stenting (PTAS) on patients with symptomatic cerebral artery stenosis retrospectively. **Methods** Patients who met the standards of moderate to severe cerebral artery stenosis according to digital subtraction angiography (DSA) were involved. The endpoint events during and beyond hospitalization were analysed. **Results** (1)Totals of 421 patients, including 256 patients who underwent PTAS and 165 patients who only received drug therapy were included. There were significant differences on primary and serious (disable or fatal) endpoint events between two groups [28(10.94%) vs 2(1.21%), 16(6.25%)vs 0, $P < 0.01$]. (2)A total of 60 patients received drug with PTAS and 46 patients received drug therapy only were followed up after hospitalization. There was significant difference on primary endpoint events between two groups [5(8.33%) vs 10(21.74%), $P = 0.05$]. No significant difference was found in serious endpoint events between [2(3.33%) vs 6(13.04%), $P > 0.05$]. **Conclusions** The perioperative complications of PTAS are high. For long-term benefits, drug therapy combined with PTAS can effectively prevent the occurrence of stroke in the territory of pathological artery.

【Key words】 Cerebral artery stenosis; Conservative treatment; PTAS

脑卒中发病率高(120~180)/10万,缺血性卒中是其主要类型^[1]。动脉粥样硬化性狭窄是引起缺血性脑血管病的主要因素之一。研究资料显示70%的短暂性脑缺血发作(TIA)患者存在颅内或颅外血管的狭窄或闭塞^[2],39%~49%的急性卒中患者存在颅内或颅外血管的狭窄^[3-4]。有效治疗脑供血动脉的狭窄,防止脑卒中的发生,降低疾病引起的伤残率和死亡率,具有重要的社会效益和经济效益。目前,对于脑供血动脉狭窄的治疗得到医学界

认可的干预方法主要有颈动脉内膜剥脱术(Carotid Endarterectomy, CEA)及经皮腔内血管支架成形术(Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting, PTAS),由于CEA的局限性以及药物治疗的不确定性,促使PTAS得到了良好的发展。然而,PTAS与单纯药物治疗脑动脉狭窄的疗效对比却一直缺乏大规模的对照研究,作为迄今唯一的前瞻性、随机、多中心的SAMMPRIS试验^[5],其结果于2011年发表于新英格兰杂志,结果显示高危因素强化管理联合药物治疗优于PTAS联合药物治疗,该实验当时随访时间为11.9个月。2014年柳叶刀公布了该实验的最终(3年)随访结果,结果仍支持强化内科治疗^[6]。本研

作者单位: 200433 上海市长海医院神经内科(刘海平); 吉林大学白求恩第一医院神经内科(朱辉)

通讯作者: 朱辉 Email: zhuhui9776@163.com

究回顾性分析421例患者,对药物治疗及支架治疗对疾病转归和愈后进行对比。

1 资料与方法

1.1 资料收集 回顾性分析2004年2月~2011年12月经数字减影血管造影术(Digital Subtraction Angiography, DSA)显示脑供血动脉中度及重度狭窄的患者421例。纳入标准:(1)接受治疗前发生了狭窄血管供血区的缺血性脑血管病事件;(2)全脑血管造影导管内测量证实的50%~99%的脑供血动脉狭窄。排除标准:(1)Moyamoya病患者;(2)动脉夹层患者;(3)大动脉炎患者;(4)脑供血动脉串联性狭窄患者。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 进行住院期间终点事件研究的接受PTAS治疗患者及保守治疗患者分别设为PTAS组($n=256$)及保守治疗组($n=165$),电话随访证实能按要求口服药物的患者根据其是否行PTAS分为PTAS联合药物治疗组($n=60$)和单纯药物治疗组($n=46$)。

1.2.2 DSA检查方法 应用Siemens Neurostar、GELCN+双“C”臂血管造影机,常规消毒、铺巾,2%利多卡因局麻下,采用Seldinger改良技术经股动脉穿刺插管,首先用5F猪尾导管行主动脉弓造影,造影剂选用优维显。再根据血管情况选用造影管分别在两侧颈内动脉和椎动脉行超选择性全脑血管造影,必要时行3D成像。DSA可以明确狭窄血管的部位、狭窄的程度。本研究中应用WASID实验中的测量方法来测量病变处狭窄程度或百分比,即狭窄度($\%$)= $(1-\text{血管最狭窄处直径}/\text{相邻远端正常血管直径})\times 100\%$ ^[7]。脑血管狭窄的诊断标准:轻度狭窄为血管狭窄程度 $< 50\%$;中度狭窄为 $50\% \leq$ 血管狭窄程度 $< 70\%$;重度狭窄为血管狭窄程度 $\geq 70\%$ 并且没有闭塞。

1.2.3 PTAS手术方法 (1)术前准备:术前常规查血常规、凝血项、肝功能、肾功能、电解质、心电图,术前3~5 d口服阿司匹林300 mg/d及氯吡格雷75 mg/d,准备好多巴胺、阿托品、罂粟碱、尿激酶、尼莫地平、肝素、苯巴比妥等急救药品,全麻患者术前12 h禁食水及术前留置导尿管,术中严密监测患者血压、心率、血氧,并根据血压泵入尼莫地平,以防止血管痉挛。(2)手术方法:常规消毒,局部麻醉下或全麻下股动脉穿刺6F动脉鞘,全程肝素化,采用交换技术将6F Guiding 头端送至狭窄病变的近侧,在路径图下,小心将微导丝通过狭窄处置于狭窄病变远段,根据测量结果选择恰当大小的支架,将支架准确对位后,释放支架。若植入自膨支架,先用恰当球囊预扩,达到满意效果后,再将支架置入狭窄处。技术成功标

准:残余狭窄率 $\leq 30\%$,前向血流良好。对于狭窄超过30%患者需再次进行球囊扩张。支架置入后3~5 min再次造影以明确血管残余狭窄情况和是否有出血发生,并且在此期间不主张撤出微导丝以防止出血发生时难以将球囊送入到出血部位。(3)术后处理:术后监护室监护12 h,观察一般生命体征及神经系统体征,控制血压在130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)左右。全麻患者清醒后再次对其进行神经系统功能检查。

1.2.4 终点事件的设定 所有患者住院期间终点事件设定为卒中或死亡事件,出院后至随访日期终点事件设定为病变血管供血区卒中事件。同时应用《残疾人残疾分类和分级》国家标准评判是否为严重卒中事件。

1.2.5 终点事件的调查 (1)住院期间终点事件的调查:应用病案查询系统查询所有研究对象的一般资料及住院期间终点事件发生情况。(2)出院后至随访日期终点事件的调查:电话随访上述符合要求患者并排除不能按要求口服药物者,随访到106例患者,其中接受PTAS者60例,单纯药物治疗者46例。同时应用病案查询系统查询其一般资料。(3)电话随访具体内容:是否发生卒中事件(如发生卒中,询问具体发病时间、症状以及诊治过程,根据临床症状和(或)影像学检查结果确认是否为终点事件),是否按要求口服药物。(4)具体服药要求:单纯药物治疗患者要求必须长期口服抗血小板聚集药物阿司匹林100 mg/d或氯吡格雷75 mg/d,长期联合服用普罗布考(0.25~0.5)g/d; PTAS联合药物治疗患者具体要求为支架术后口服氯吡格雷75 mg/d \times 3个月,阿司匹林300 mg/d \times 6个月,6个月后改为阿司匹林100 mg/d或氯吡格雷75 mg/d长期服用。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行数据分析,两组间年龄、平均住院时间、平均随访时间、平均发病时间比较行 t 检验;两组间血管、性别、高血压病病史、糖尿病病史、高脂血症、吸烟构成比及卒中事件发生例数行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTAS组与保守治疗组一般资料比较 见表1。两组患者在性别、年龄、高血压病病史、糖尿病病史、高脂血症、吸烟史构成比以及平均住院时间之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。PTAS组患者总支架个数274个,锁骨下动脉42个,颈内动脉85个,大脑中动脉64个,椎动脉48个,基底动脉30个,颈总动脉4个,无名动脉1个。保守治疗组患者血管狭窄条数为172条,锁骨下动脉19条,颈内动脉52条,

大脑中动脉61条,椎动脉22条,基底动脉15条,颈总动脉3条。两组间血管构成比差异无统计学意义($P=0.125$)。

2.2 住院期间终点事件发生情况 PTAS组住院期间终点事件发生率为10.94%(28/256),致残或致死性卒中事件的发生率为6.25%(16/256),均高于保守治疗组的1.21%(2/165)和0,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为14.339和10.720, $P < 0.01$)。

2.3 PTAS联合药物治疗组与单纯药物治疗组一般资料比较 见表2。两组患者在性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症、吸烟史构成比以及平均随访时间之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。PTAS联合药物治疗组共对64条病变血管进行了处理,包括锁骨下动脉11条,颈内动脉18条,大脑中动脉19条,椎动脉10条,基底动脉4条,颈总动脉1条,无名动脉1条。单纯药物治疗组共有病变血管61条,锁骨下动脉6条,颈内动脉20条,大脑中动脉29条,椎动脉3条,基底动脉1条,颈总动脉2条。两组间血管构成比差异无统计学意义($P=0.082$)。

2.4 出院后至随访日期终点事件发生情况 见表3。两组终点事件及致残或致死性终点事件的发生率差异均无统计学意义,平均发生时间比较差异亦无统计学意义。

3 讨论

症状性脑供血动脉狭窄的发病是由于病灶部位血管堵塞同时对侧代偿血流缺乏而出现的低灌注协同作用所致。对于颅内血管狭窄患者,1995年和

2005年Wasid两项研究显示,即使服用阿司匹林或华法林每年仍然有10%的患者出现急性脑梗死^[8]。药物治疗疗效不能令人满意,这使得PTAS技术得到了迅速的发展,然而随着PTAS实施数量的增多,其各种围手术期或远期并发症也日益引起了人们的重视,PTAS临床疗效和安全性需要更多的研究来证实。

作为迄今唯一的前瞻性、随机、多中心的SAMMPRIS试验结果显示^[5],支架组30 d内脑卒中或死亡风险高达14.7%,而药物治疗组仅为5.8%,随访11.9个月的主要终点事件支架组为20%,药物组为12.2%。2014年其公布的3年随访结果仍显示支架治疗组终点事件高于药物治疗组^[6]。SAMMPRIS实验结果引起了业内关于支架治疗效果的热议讨论,SAMMPRIS研究方案被认为存在缺陷^[9-10],其手术时机的选择,制定的介入医师“入门”资质标准过低,纳入标准不够严格等问题被业内人士所质疑。

国内的相关报道显示出不同的结果,Jiang等^[11]对100例症状性颅内动脉狭窄($\geq 70\%$)患者行前瞻性Wingspan支架成形术治疗研究,平均随访1.8年,结果显示主要终点事件(30 d内任何卒中或死亡,30 d后的同侧缺血性脑卒中),30 d内为5%,1年发生率为7.3%,2年为9.6%。另一回顾性分析637例颅内严重动脉狭窄支架成形术显示,30 d围手术期并发症率为6.1%^[12]。均低于SAMMPRIS研究结果的14.7%。刘建民等^[13]荟萃分析了1 432例症状性颅内动脉狭窄患者,结果显示30 d内临床终点事件

表1 PTAS组与保守治疗组患者一般资料比较

组别	例数	男性(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压病史(例)	糖尿病病史(例)	高脂血症(例)	吸烟史(例)	住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)
PTAS组	256	192	63.81 \pm 7.15	161	69	65	157	12.84 \pm 8.35
保守治疗组	165	118	58.26 \pm 7.26	96	32	30	107	10.24 \pm 8.27
χ^2/t 值		0.628	2.728	0.936	3.144	2.984	0.532	0.486
P 值		0.428	0.072	0.333	0.076	0.084	0.466	0.367

表2 PTAS联合药物治疗组与单纯药物治疗组一般资料比较

组别	例数	男性(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压病史(例)	糖尿病病史(例)	高脂血症(例)	吸烟史(例)	随访时间(d, $\bar{x} \pm s$)
PTAS联合药物治疗组	60	50	61.92 \pm 7.15	37	12	15	37	889.60 \pm 660.33
单纯药物治疗组	46	34	59.20 \pm 7.26	28	8	8	29	682.17 \pm 420.56
χ^2/t 值		1.405	1.929	0.007	0.116	0.887	0.210	1.968
P 值		0.236	0.056	0.933	0.734	0.346	0.885	0.052

表3 出院后至随访日期终点事件发生及平均发生时间情况

项目	PTAS联合药物治疗组($n=60$)	单纯药物治疗组($n=46$)	χ^2/t 值	P 值
终点事件(例, %)	5(8.33)	10(21.74)	3.852	0.050
致残或致死性终点事件(例, %)	2(3.33)	6(13.04)	3.518	0.132
发生时间(月, $\bar{x} \pm s$)	21.34 \pm 16.37	8.67 \pm 8.86	1.977	0.070

发生率为12.53%，30 d后1年内累计主要终点事件发生率为5.97%，其研究小组对264例症状性颅内动脉狭窄患者进行回顾性分析，结果显示30 d内治疗血管供血区缺血性或出血性卒中及死亡发生率为4.5%，30 d后至1年的终点事件发生率为5.3%。

本研究结果显示，PTAS组住院期间终点事件发生率为10.94%(28/256)，致残或致死性卒中事件的发生率为6.25%(16/256)，均明显高于保守治疗组的1.21%(2/165)和0($P < 0.01$)。与SAMMPRIS试验^[5]结果对比，后者PTAS联合药物及强化药物治疗颅内症状性血管狭窄患者入组或血运重建后30 d内卒中或死亡事件发生率分别为14.7%和5.8%，与本实验结果相似，可见，PTAS围手术期并发症较高。然而，任何一项外科手术都存在着围手术期并发症，对于一项新的技术，我们应竭力将严重并发症控制在可以接受的水平，如果该技术远期效益大大超过围手术期所冒的风险，该技术仍应得到肯定。

从长期效果看，本文结果显示，在平均随访时间差异没有统计学意义的前提下，PTAS联合药物治疗组平均随访889.60 d和单纯药物治疗组平均随访682.17 d发生出院后至随访日期终点事件的概率分别为8.33%和21.74%，差异接近统计学水准($P=0.05$)；发生致残或致死性终点事件的概率分别为3.33%和13.04%($P > 0.05$)，可见从长期效益来看，与单纯药物治疗相比PTAS联合药物治疗可有效防止病变血管供血区卒中事件的发生。较SAMMPRIS实验最终随访结果^[6]，后者入组或血运重建后30 d至随访32.4个月两组患者终点事件发生率相同(10%)，结果仍支持强化内科治疗，而本研究更支持PTAS联合药物治疗。

本研究显示，两组患者出院后致残或致死性卒中事件的发生概率差异无统计学意义($P > 0.05$)，尽管如此，PTAS联合药物治疗组(3.33%)仍低于单纯药物治疗组(13.04%)，可能在更长的时间内PTAS联合药物治疗组随着终点事件发生率的降低，其严重终点事件(致残或致死性卒中)发生率也会低于单纯药物治疗组。此外，值得注意的是PTAS联合药物治疗组和单纯药物治疗组出院后终点事件发生的平均

时间分别为21.34个月和8.67个月，尽管差异无统计学意义($P > 0.05$)，但差异仍较大，该研究样本较小，如果增加样本量可能出现有统计学意义差异。PTAS也许能延缓脑血管闭塞的发生时间，为侧支循环的建立准备时间并减轻缺血性卒中的严重性。

参 考 文 献

- [1] Hartmann M, Jansen O. Angioplasty and stenting of intracranial stenosis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18(1):39-45.
- [2] Huang YN, Gao S, Li SW, et al. Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks[J]. *Neurology*, 1997, 48(2):524-525.
- [3] Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke[J]. *Neurology*, 1998, 50(3):812-813.
- [4] Wong KS, Li H, Chan YL, et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease[J]. *Stroke*, 2000, 31(11):2 641-2 647.
- [5] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):993-1 003.
- [6] 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[J]. *Lancet*, 2014, 383(9 914):333-341.
- [7] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(4):643-646.
- [8] Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study[J]. *Neurology*, 1995, 45:1 488-1 493.
- [9] 姜卫剑. 从神经介入医师视角剖析SAMMPRIS研究: 对颅内动脉支架成形术的评价[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(3):161-165.
- [10] 洪波, 刘建民. 支架置入与强化药物治疗预防颅内动脉狭窄再发卒中对照试验(SAMMPRIS)的问题和启示[J]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(1):1-4.
- [11] Jiang WJ, Yu W, Du B, et al. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after wingspan stenting[J]. *Stroke*, 2011, 42(7):1 971-1 975.
- [12] Jiang WJ, Cheng-Ching E, Abou-chebl A, et al. Multicenter analysis of stenting in symptomatic intracranial atherosclerosis[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(1):25-30.
- [13] 黄清海, 沈洁, 刘建民. 血管内支架成形术治疗症状性颅内动脉狭窄的系统评价[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2008, 13(11):646-650.

(收稿日期: 2016-05-10)