DOI:10.16016/j.1000-5404.201408200

专家述评

症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄:药物治疗还是支架治疗?



史树贵 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经内科)

[关键词] 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄;内科治疗;经皮腔内血管成形及支架术
[中图法分类号] R743.105 [文献标志码] A

Symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: medical treatment or stenting?

Shi Shugui (Department of Neurology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] Symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (sICAS) is one of the major cause of ischemic stroke, and very prevalent among African, Asian, and Hispanic populations. The occurrence of sICAS is correlated to some risk factors, which include the degree of arterial stenosis, advancing age, systolic hypertension, diabetes mellitus, high levels of low-density lipoprotein cholesterol, and metabolic syndrome. The annual risk of stroke recurrence in the presence of sICAS may exceed 20% when the degree of luminal narrowing is 70% or more. It is controversy whether there is a specific type of treatment other than medical management (including aggressive control of vascular risk factors and antiplatelet therapy) that may alter the high risk of stroke recurrence among patients with sICAS. Endovascular treatment has been thought to be helpful in patients who fail to respond to medical treatment alone, but recent data contradict such expectation.

[Key words] symptomatic intracranial arterial stenosis; medical treatment; percutaneous transluminal angioplasty and stenting

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81000671, 81471194). Corresponding author: Shi Shugui, E-mail: shishg@yeah.net

[基金项目] 国家自然科学基金(81000671, 81471194)
[通信作者] 史树贵,男,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。担任卫生部脑卒中筛查与防治工程全国中青年专家委员会委员,中华医学会神经病学分会第六届委员会感染性疾病与脑脊液细胞学组委员,重庆市神经病学专业委员会常务委员,重庆市医师协会常务委员,重庆市抗癫痫学会理事,重庆市老年学学会心脑血管病专业委员会第一届常务委员,全军神经介入学组和癫痫学组委员。承担国家自然科学基金1项,科技部"十一五"重点攻关项目子课题2项,科技部"十二五"重点攻关项目子课题1项,重庆市自然科学基金2项。获军队医疗成果二等奖和重庆市医疗成果三等奖各1项。主要从事缺血性脑血管病临床及基础研究。副主编专著2部,参编专著10部,发表论文60余篇,其中在SCI收录期刊发表论文10篇。E-mail:shishg@yeah.net
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141205.1531.098.html(2014-12-02)

症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄(symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis,sICAS)是指由于动脉粥样硬化导致的颅内动脉狭窄,并在狭窄动脉供血区域发生过缺血性卒中或短暂脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)。sICAS是缺血性卒中最常见的原因之一,尤其在非洲、亚洲及西班牙裔人群中[1-2]。对sICAS的研究成果得益于近20余年来神经影像学的进步,但对sICAS的治疗目前仍有较大争议。现对sICAS的研究进展评述如下。

1 sICAS的流行病学及其与卒中的关系

sICAS与缺血性卒中之间的关系存在明显种族差异:白种人的缺血性卒中多与颅外颈动脉狭窄或闭塞性病变有关,与sICAS有关者仅约10%[1];而在中国

等亚洲国家,1/3~1/2的缺血性卒中与sICAS有关[2],且其病变以广泛狭窄或串联病变为主[3]。2014年发表的CICAS(the Chinese intracranial atherosclerosis study)研究[4]为首个在国内进行的大型、前瞻性、多中心研究,旨在明确sICAS在发病7 d内的缺血性卒中患者中的发生率、临床特征及结局,研究发现在入组的2 864例患者中,46.6%的患者存在sICAS(其中的20%同时合并颅外颈动脉狭窄),随访12个月时,存在sICAS的患者累积卒中复发率高达17%,明显高于无sICAS患者的3.27%。

sICAS引起缺血性卒中的机制取决于病变血管的狭窄程度、缺血远端脑组织的血流代偿程度、是否存在微栓子信号以及是否同时合并颅外颈动脉狭窄和心脏疾病。当不合并颅外颈动脉狭窄和心脏疾病时,引起缺血性卒中的机制以低血流动力学所致的边缘带梗死为主,同时可能并存穿支动脉闭塞所起的腔隙性梗死灶和动脉-动脉栓塞引起的皮层梗死灶[2,5]。

存在sICAS的患者再发卒中的风险明显增高,其复发风险高低取决于血管狭窄程度[4]及狭窄部位。症状性颈内动脉颅内段狭窄及大脑中动脉狭窄患者,狭窄血管区域缺血性卒中的年复发率分别为8%和7.8%;WASID研究(the Warfarin-Aspirin symptomatic intracranial disease study)发现,症状性基底动脉狭窄患者的临床复发率高达6%~10.7%[6]。

2 sICAS的诊断

数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)仍然是诊断sICAS的金标准,但一些非侵入性技术如经颅多普勒(transcranial doppler,TCD)、CT血管成像(CT angiography,CTA)和磁共振血管成像(magnetic resonance angiography,MRA)对诊断也有帮助。

2.1 经颅多普勒

该技术是非侵入性筛选sICAS的主要手段,特点是价廉、快速度且可反复进行。但应对操作者进行严格培训以保证检查结果的可靠性及可重复性。TCD通过测定特定血管不同深度的血流速度来估计血管狭窄程度。研究发现大脑中动脉(middle cerebral artery,MCA)横断面的平均血流速度(mean flow velocity,MFV)≥100 cm/s、狭窄前与狭窄段血流速度比值≤0.5是MCA狭窄≥50%的最佳标准[7]。此外,截面峰值收缩期血流速度(peak systolic velocity,PSV)达140 cm/s和180 cm/s分别是MCA狭窄50%和75%的最佳标准。当多个截面的MFV<30 cm/s,搏动指数>1.2时则常提示为弥散性颅内动脉狭窄。此外近年来通过TCD微栓子监测技术研究sICAS与卒中的关系方面均取得了较大进展[8]。

2.2 磁共振技术

3D-TOF MRA技术是首选的诊断sICAS的方法。该方法基于所谓不饱和自旋的流入效应而显示血管腔,不需外源性增强剂,对于严重血管狭窄,血流速度非常缓慢时可能夸大血管狭窄程度或误报为血管闭塞。高分辨磁共振成像(high resolution magnetic resonance imaging, HRMRI)技术可清楚显示颈动脉粥样硬化斑块的纤维帽厚度、脂质核心大小,斑块是否破裂出血及斑块表现是否钙化等,对于鉴别动脉狭窄的病因方面具有重要的意义[9]。

2.3 CT血管成像

静脉注射对比剂后即刻CT扫描,经后处理成像显示脑血管[10]。与MRA相比,CTA可最大程度减少运动伪差,精确显示颅内动脉狭窄情况,同时CTA还可以作为颅内动脉狭窄的筛查工具,并可验证DSA的准确性。缺点是对直径<0.7 mm的血管准确性差,无法鉴别狭窄血管的原因,血管壁存在钙化时可夸大狭窄程度,无法精确评价支架术后再狭窄[7]。

2.4 数字减影血管造影

DSA是诊断颅内血管狭窄的金标准,其既可精确测量血管狭窄程度,又可直接进行血管成形和支架植入术[11-12]。主要缺陷是费用较高,存在一定并发症风险。文献[13]报道DSA相关的持续性卒中风险比例为0.14%左右。由于该法为有创性检查,因此不推荐作为颅内血管狭窄的常规筛查手段。

3 sICAS的药物治疗

3.1 抗栓治疗

包括抗血小板治疗和抗凝治疗。sICAS症状发生时间越短,再发缺血性卒中的风险越高,因此,应当尽早启动抗栓治疗。

3.2 抗凝治疗

sICAS的主要后果是引起缺血性卒中,因此,治疗sICAS的目的就是为了预防缺血性卒中的发生。在WASID研究[14]结论发表之前,对sICAS这个亚组的抗栓治疗是采用抗血小板聚集治疗还是抗凝治疗并无循证医学证据。WASID研究首次证明,对于sICAS≥50%的患者,阿司匹林在预防卒中复发的疗效与华法林相当,但严重出血的发生率和血管性死亡的发生率

低于华法林[15]，提示对于sICAS患者应选用阿司匹林而非华法林。但WASID研究亚组分析结果显示，缺血事件发生后早期入组患者（≤17 d），华法林组终点事件发生率较阿司匹林组低，提示卒中后早期应用抗凝治疗可能使患者获益。随后进行的FISS-tris（the fraxiparin in stroke study for the treatment of ischemic stroke）研究[16]进一步证实，对于起病48 h以内、因大动脉闭塞导致的缺血性卒中患者，那屈肝素钙和阿司匹林对发病6个月时的主要终点事件（BI≥85分患者比例）无显著性差异，但次要终点（mRS 0～1分患者比例）那屈肝素钙治疗组优于阿司匹林治疗组。该研究的亚组分析还提示那屈肝素钙改善了较老龄患者、发病时未持续服用抗血小板药物者、症状性后循环动脉狭窄患者的预后。但抗凝治疗对sICAS的有效性和安全性仍有待进一步研究。

3.3 抗血小板治疗

目前还没有针对sICAS患者进行的抗血小板药物与安慰剂之间、抗血小板药物与其他药物之间的比较研究。CAPRIE（clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events）研究[17]中对于高复发风险的缺血性卒中患者，二级预防时氯吡格雷优于阿司匹林，但该结论是否也适用于sICAS患者仍不清楚。WASID研究告诉我们，尽管对于sICAS，阿司匹林优于华法林，但第1年内仍有高达15%的累积终点事件发生率，因此，探讨更为有效的药物治疗方案非常必要。

2005年发表的CARESS（clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis）研究[18]发现，氯吡格雷联合阿司匹林可减少症状性颈动脉狭窄的微栓子信号，但是否对sICAS患者有效仍不清楚。CLAIR研究[19]发现，与单用阿司匹林（75～160 mg，1次/d）相比，氯吡格雷（300 mg负荷量，继以75 mg，1次/d）加阿司匹林（75～160 mg，1次/d）联合治疗可明显减少因症状性颅内外大动脉狭窄所致的、发病7 d内的缺血性卒中（NIHSS≤8分）或TIA患者的微栓子信号阳性率和微栓子数目，但不能改变两组的临床结局和DWI上急性梗死灶的数目。对CLAIR研究中70例单纯颅内动脉狭窄患者进行亚组分析，联合治疗组较单用阿司匹林组显著降低了第7天微栓子信号阳性率、第2天（$P=0.042$）和第7天（$P=0.018$）的微栓子数目[20]。TOSS（trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis）研究[21]是一项在韩国进行的双盲、安慰剂对照研究，评估西洛他唑加阿司匹林联合治疗sICAS的效果，结果表明，阿司匹林和西洛他唑联用在减少sICAS进展方面优于单用阿司匹林，而且不增加出血并发症。TOSS-2进一步研究发现[22]，西洛他唑联合阿司匹林对预防sICAS进展的疗效和安全性与氯吡格雷联合阿司匹林的疗效和安全性一致。

内科治疗对sICAS最令人信服的证据来自SAMMPRIS（stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis）研究[23]。该研究的目的是在高危sICAS（狭窄程度70%～99%）患者中，比较强化内科治疗（aggressive medical management，AMM）+支架治疗与单独AMM对卒中复发的预防效果，共入组来自美国50个中心的451例发病30 d以内的TIA或非致残性卒中患者，随机分为AMM组与AMM+支架治疗组（应用Wingspan支架）两组，主要复合终点为入组30 d内卒中或死亡，或靶动脉血运重建后30 d卒中、死亡，或30 d后靶动脉区缺血性卒中。结果显示，AMM+支架治疗组30 d卒中或死亡率较AMM组显著升高（14.7% *vs* 5.8%，$P=0.002$）；随访1年介入治疗组复合主要终点事件发生率较AMM组亦显著升高（20.0% *vs* 12.2%，$P=0.009$）；随访32.4个月时两组的累积终点事件率亦有明显差别（23% *vs* 15%，$P=0.025\ 2$）[24]。在SAMMPRIS研究中，AMM组在观察的各时相点的卒中或死亡的发生率均低于以往药物治疗研究，他汀类药物的强化应用使LDL-c水平明显下降，对各种危险因素控制达标起了不可低估的作用。

4 支架治疗

最早使用血管成形术治疗sICAS病变的报道见于20世纪80年代，Wingspan支架系统的出现最终使FDA于2005年批准了该支架用于血管内治疗[25]。SAMMPRIS研究是目前为止唯一一项关于sICAS随机对照的前瞻性研究。自该研究发表以来，围绕sICAS患者到底是药物治疗还是支架治疗就一直存在争论[23-24]，争论的焦点包括：第一，Wingspan支架治疗的原理是通过球囊扩张后释放支架使血管的狭窄得到解除，那么，对于一些非血管狭窄而导致的卒中类型如穿支动脉闭塞，患者理应得不到益处，相反却增加了并发症发生的可能[26-27]。第二，一些支持血管内治疗的专家认为，由于SAMMPRIS研究没有评价单纯血管成形术（仅球囊扩张，不植入支架）与药物治疗的比较，因此，或许单纯血管成形术的并发症发生率会低于支架植入术。第三，尽管SAMMPRIS研究是目前唯一的

关于药物治疗与支架治疗的对比研究,但就SAMMPRIS研究的设计而言,从开展该临床试验的时机、入选病例标准、手术医师资质、手术方案及手术时间的选择方面均存在值得改进的地方[28]。

上述对sICAS的质疑随着SAMMPRIS研究两年的随访结果发表已被逐渐淡化,强化内科治疗的疗效也逐渐被临床医师接受,在美国一项针对临床医师的调查发现,在SAMMPRIS研究随访结果发表后,绝大多数原来主张对sICAS进行支架治疗的临床医师选择了AMM治疗[29],进一步说明了临床研究对临床决策的重要性。

然而,SAMMPRIS研究毕竟是目前唯一一项关于sICAS的前瞻研究,其对临床决策有指导意义但无决定意义,进行进一步的临床研究非常必要。在进一步的证据被证实之前,对sICAS的支架治疗采取谨慎的治疗策略是必要的。结合从事sICAS支架治疗10余年的体会,笔者认为从以下几个方面对sICAS进行评估并选择治疗方案是必要的:第一,内科治疗应当作为sICAS治疗的基础,这些治疗方案包括不超过3个月的双联抗血小板聚集治疗、强化他汀治疗、危险因素控制和生活方式的改变,对于危险因素的控制还应当强调要尽可能达标。在内科治疗的基础上仍有症状出现或影像学评估病变在进展时可考虑进行支架治疗。第二,充分评估sICAS所致缺血性卒中的发病机制,当考虑为动力学梗死时可考虑支架治疗,相反,当考虑为穿支事件时,支架治疗无效且可能增加并发症的发生。第三,考虑中心的手术并发症发生率,当围术期并发症发生率低于5%时可考虑支架治疗。国内目前许多单位开展了sICAS的支架治疗,在这些单位对并发症的控制应该已有充分经验。试想,如果按照SAMMPRIS的研究结果,围手术期内的不良事件发生率达14.7%,也即每7例进行支架治疗的患者有1例出现不良事件,就目前国内的医疗环境,笔者认为如此高的不良事件发生率的中心是不可能继续开展该类工作的。第四,充分与家属沟通并使其知情同意,这也是非常重要的一点。进行支架治疗前一定要告知患者及其家属以下几个方面的内容:①目前sICAS的其他治疗方法以及每种方法的利弊;②支架治疗的目的是预防再发卒中或TIA,而非治疗已经存在的症状和体征;③目前本中心开展这方面的状况,包括既往手术的成功经验及并发症的发生率;④以签订知意同情书作为知情同意的结果。

从2014年9月20日"成都国际颅内动脉粥化硬化论坛"传来消息,在该论坛上发布的包括笔者所在单位参加的国内10余家医院共同进行的"中国颅内动脉支架登记研究"的初步结果显示,30 d内围术期不良事件发生率不到3%。这一振奋人心的结果必将大大增强国内在sICAS研究方面的信心,当然进一步地设计良好的前瞻性、随机、对照研究也势在必行。

参考文献:

[1] Gorelick P B, Wong K S, Bae H J, *et al*. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier[J]. Stroke, 2008, 39(8): 2396-2399.

[2] 董强, 黄家星, 黄一宁, 等. 症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(3): 129-144.

[3] Man B L, Fu Y P, Chan Y Y, *et al*. Lesion patterns and stroke mechanisms in concurrent atherosclerosis of intracranial and extracranial vessels[J]. Stroke, 2009, 40(10): 3211-3215.

[4] 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[J]. Stroke, 2014, 45(3): 663-669.

[5] Dubow J S, Salamon E, Greenberg E, *et al*. Mechanism of acute ischemic stroke in patients with severe middle cerebral artery atherosclerotic disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(5): 1191-1194.

[6] The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis [J]. Stroke, 1998,29(7): 1389-1392.

[7] Carvalho M, Oliveira A, Azevedo E, *et al*. Intracranial arterial stenosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(4): 599-609.

[8] 高山. 经颅多谱勒超声十年进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10(1): 127-136.

[9] 娄昕. 磁共振成像: 评估动脉粥样硬化斑块的重要影像检查方法[J]. 中国卒中杂志, 2012, 7(11): 835-838.

[10] 何泽清, 刘国庆, 汪明全, 等. 128层螺旋CT血管成像在颈脑血管疾病中的诊断价值[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(7): 741-743.

[11] 谭群, 陈康宁, 史树贵, 等. DSA检测2 810例缺血性脑血管病患者脑血管狭窄分布及其危险因素研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(5): 499-502.

[12] 谢首佳, 胡俊, 吴虹辰, 等. 数字减影血管造影术对椎动脉发育不全的诊断价值[J]. 第三军医大学学报,

2014, 36(9): 955 - 958.

[13] Kaufmann T J, Huston J 3rd, Mandrekar J N, *et al*. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19, 826 consecutive patients[J]. Radiology, 2007, 243(3): 812 - 819.

[14] Chimowitz M I, Lynn M J, Howlett-Smith H, *et al*. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. N Engl J Med, 2005, 352(13): 1305 - 1316.

[15] Kasner S E, Lynn M J, Chimowitz M I, *et al*. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID[J]. Neurology, 2006, 67(7): 1275 - 1278.

[16] Wong K S, Chen C, Ng P W, *et al*. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(5): 407 - 413.

[17] Ringleb P A, Bhatt D L, Hirsch A T, *et al*. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events[J]. Stroke, 2004, 35(2): 528 - 532.

[18] Markus H S, Droste D W, Kaps M, *et al*. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial[J]. Circulation, 2005, 111(17): 2233 - 2240.

[19] Wong K S, Chen C, Fu J, *et al*. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(5): 489 - 497.

[20] Wang X, Lin W H, Zhao Y D, *et al*. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study[J]. Int J Stroke, 2013, 8(8): 663 - 668.

[21] Kwon S U, Cho Y J, Koo J S, *et al*. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. Stroke, 2005, 36(4): 782 - 786.

[22] Kwon S U, Hong K S, Kang D W, *et al*. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. Stroke, 2011, 42(10): 2883 - 2890.

[23] Chimowitz M I, Lynn M J, Derdeyn C P, *et al*. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 993 - 1003.

[24] Derdeyn C P, Chimowitz M I, Lynn M J, *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(9914): 333 - 341.

[25] Henkes H, Miloslavski E, Lowens S, *et al*. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with balloon dilatation and self-expanding stent deployment (WingSpan)[J]. Neuroradiology, 2005, 47(3): 222 - 228.

[26] Ringer A J, Khalessi A A, Mocco J, *et al*. Intervention for intracranial atherosclerosis after SAMMPRIS[J]. World Neurosurg, 2012, 78(5): 409 - 412.

[27] Zaidat O O, Castonguay A C, Nguyen T N, *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]. J Neurointerv Surg, 2014, 6(3): 225 - 230.

[28] 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.

[29] Turan T N, Cotsonis G, Lynn M J, *et al*. Intracranial stenosis: impact of randomized trials on treatment preferences of US neurologists and neurointerventionists[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 37(3): 203 - 211.

(**收稿**:2014-08-28;**修回**:2014-10-09)

(编辑 龙 亮)