DOI:10.16016/j.1000-5404.201511146

支架成形术与单纯药物治疗症状性大脑中动脉重度狭窄的临床对比研究

柳文科[1],杨霄鹏[2] (464000 河南 信阳,解放军一五四中心医院神经内科[1];450003 郑州,郑州大学第二附属医院神经内科[2])

[摘要] **目的** 评价并比较症状性大脑中动脉狭窄支架成形术与单纯药物治疗的安全性及远期疗效。**方法** 回顾性分析自2009年10月至2015年1月因症状性大脑中动脉严重粥样硬化狭窄(狭窄度超过70%)在我院接受治疗的146例患者的资料,根据患者治疗方案的不同分为支架组67例,药物组79例,患者的临床基线资料、术前术后影像学结果、围手术期并发症情况、临床随访期间不良事件发生情况、影像学复查情况被前瞻性记录并被回顾性分析。**结果** ①接受治疗后30 d内支架组4例(6.0%,4/67)发生卒中,包括2例(3.0%,2/67)致死致残性卒中,药物组3例(3.8%,3/79)出现缺血性卒中包括1例(1.3%,1/79)致残性卒中,支架组30 d内卒中及致死致残性卒中发生率略高于药物组,但无统计学差异($P>0.05$)。②两组所有患者随访(20.8±9.2)个月,30 d后随访期间,支架组共4例(6.2%,4/65)发生治疗侧缺血性卒中,4例均为非致死致残性卒中;药物组共7例(9.0%,7/78)出现治疗侧缺血性卒中,6例(7.7%,6/78)为致残性卒中。两组随访期间总的卒中发生率无统计学差异($P>0.05$),但支架组致死致残性卒中发生率明显低于药物组($P=0.032$)。**结论** 支架成形术治疗大脑中动脉狭窄的安全性较单纯药物治疗稍差,两种治疗手段对卒中预防的总体效果无明显差别,但支架成形术对远期致死致残性卒中的预防效果优于单纯药物治疗。

[关键词] 动脉粥样硬化;支架;大脑中动脉;阿司匹林;氯吡格雷
[中图法分类号] R651.12; R741.05; R743.4 [文献标志码] A

Stenting versus drug therapy: comparative study of clinical outcomes in treatment of symptomatic middle cerebral artery stenosis

Liu Wenke[1], Yang Xiaopeng[2] ([1]Department of Neurology, No. 154 Central Hospital of PLA, Xinyang, Henan Province, 464000; [2]Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province, 450003, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate and compare the safety and long-term therapeutic efficacy of stenting versus drug therapy in the treatment of symptomatic middle cerebral artery stenosis. **Methods** A retrospective study of 146 patients with symptomatic middle cerebral artery atherosclerosis stenosis (stenosis > 70%) enrolled in the second affiliated hospital of Zhengzhou university from October 2009 to January 2015 was performed. The patients were divided to stenting group ($n=67$) and drug group ($n=79$). The data, including patients' clinical baseline information, imaging of pre- and post-operation, perioperative complications, adverse events during clinical follow-up and outcomes of imaging follow-up, were recorded prospectively and analyzed retrospectively. **Results** (1) After 30 d of treatment, 4 patients (6.0%, 4/67) had stroke including 2 cases (3.0%, 2/67) of fatal or disabling stroke in the stenting group, whereas 3 patients (3.8%, 3/79) occurred ischemic stroke including 1 case (1.3%, 1/79) of disabling stroke in the drug group. The risk of stroke including fatal or disabling stroke in the stenting group was slightly higher than

[通信作者] 柳文科,E-mail: liuwenke666999@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160126.1536.020.html(2016-01-26)

that in the drug group, but the difference was not significant ($P>0.05$). (2) The mean follow-up period for all patients was 20.8±9.2 months. After a follow-up of 30 d, 4 ipsilateral strokes (6.2%, 4/65) occurred in the stenting group, none of which were fatal or disabling strokes; 7 ipsilateral strokes (9.0%, 7/78) were found in the drug group, which 6 patients (7.7%, 6/78) had disabling strokes. Although the incidence of stroke between the 2 groups was not significant ($P>0.05$), the occurrence rate of disabling stroke in the stenting group was much lower than that in the drug group ($P=0.032$). **Conclusion** The safety of stenting is slightly worse than that of drug therapy in the treatment of symptomatic middle cerebral artery stenosis. The overall effect of the 2 therapeutic regimens on stroke prevention is not significantly different. However, stenting treatment is superior to drug therapy in a long-term prevention of recurrent fatal or disabling stroke.

[**Key words**] atherosclerosis; stent; middle cerebral artery; aspirin; clopidogrel

Corresponding author: Liu Wenke, E-mail: liuwenke666999@163.com

大脑中动脉是国人颅内动脉狭窄最常见的发生部位,是引起缺血性卒中的重要原因[1-4],对于近期有症状的重度大脑中动脉狭窄患者,卒中复发风险高[5-6],国内外多项研究显示血管内支架成形术临床效果显著[7-12],但是近期的 SAMMPRIS 研究[13-14]显示支架组围手术期并发症发生率高、远期对缺血性卒中的预防效果不优于强化药物治疗,该研究的不良结果使不少学者对颅内支架的疗效产生怀疑。尽管国内较大宗病例的单中心报道[12]显示大脑中动脉支架成形术安全且长期疗效显著,但目前仍缺乏针对中国人群的对照研究。本研究回顾我院的病例评价支架和药物治疗大脑中动脉狭窄的安全性和长期有效性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

自 2009 年 10 月至 2015 年 1 月所有因症状性大脑中动脉狭窄在我院接受治疗的患者的临床资料均被收集,入选病例符合以下特点:①病变位于大脑中动脉水平段(M1 段);②治疗前 30 d 内发生过与病变血管相关的小卒中[改良 Rankin 量表(mRS)≤3]或短暂性脑缺血发作;③病变血管狭窄程度 70% ~99%;④存在动脉粥样硬化危险因素;⑤病变血管两端正常血管直径≥2 mm,病变长度≤15 mm。排除标准:①狭窄非动脉粥样硬化性质;②合并有出血性疾病;③合并其他神经系统疾病;④预期寿命不长。根据患者治疗方案的不同分为两组:支架组为支架置入联合药物治疗,药物组为单纯内科药物治疗。

1.2 治疗方案

1.2.1 药物组 经脑血管造影证实病变存在后,由于患者拒绝接受支架置入术,继续给予阿司匹林(100 mg/d)、氯吡格雷(75 mg/d),双抗血小板 3 个月之后单用阿司匹林(100 mg/d)长期服用,同时给予他汀类降脂及严格控制其他动脉粥样硬化危险因素。

1.2.2 支架组

1.2.2.1 围手术期管理 术前常规口服抗血小板药物氯吡格雷(75 mg/d)和阿司匹林(100 mg/d)至少 3 ~5 d,支架成形术后即刻行 CT 扫描排除脑出血;术后自然中和肝素;继续使用尼莫地平 1 ~3 d,同时将血压控制在正常血压下限。排除出血者术后给予低分子肝素 4 000 ~6 000 U/12 h 皮下注射 3 d,术后给予双抗血小板治疗 3 个月后改口服拜阿司匹林 100 mg/d,同时规范控制其他动脉粥样硬化危险因素。

1.2.2.2 支架成形术 所有手术在全麻下进行,股动脉入路,常规使用 6F 导引导管,将导管头置于颈内动脉颈段以远,将微导丝穿过狭窄段,导丝头置于 M3 段较平直的血管。①球扩式支架:apollo 支架(上海微创)沿微导丝送至狭窄段,对位准确后扩张。支架直径选择为小于狭窄两端正常血管直径,长度要求完全覆盖狭窄段并且略长于狭窄段。②自膨式 wingspan 支架应首先进行 Gateway 球囊预扩张,球囊的直径选择为狭窄两端正常血管直径的 80% ~90%,长度要求完全覆盖狭窄段或略长于狭窄段,球囊沿微导丝送至狭窄段,对位准确后扩张,造观察血管即刻改善情况,Wingspan(Boston Scientific,USA)支架的直径选择略大于正常血管直径,长度要求完全覆盖狭窄并至少狭窄两端各 3 mm,沿微导丝将支架送至狭窄段,准确对位后释放。

1.3 临床观察

1.3.1 接受治疗后 30 d 内临床观察 观察两组患者接受治疗后 30 d 内所有出血性卒中、缺血性卒中、死亡、短暂性脑缺血发作发作及其他非神经系统并发症情况。观察方式包括住院期间观察、门诊复查、30 d 时电话随访。对怀疑有卒中复发或颅内出血的患者行头颅 CT 检查,必要时行头颅 MRI 检查。致残性卒中

定义为卒中后 90 d mRS > 3。小卒中定义为卒中后 90 d mRS≤3。

1.3.2 临床随访观察 出院后 1、3、6 个月对患者进行临床随访,以后每 6 个月进行 1 次临床随访,随访方式包括来院复查、门诊随访、电话随访,电话随访过程中对怀疑有卒中复发、短暂性脑缺血发作、颅内出血、消化道出血的患者建议来院复查,随访截止时间定为上次有效随访的时间。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,连续变量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续变量的组间比较采用 t 检验;分类资料采用% 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。

2 结果

2.1 一般资料

共 146 例符合选择标准,患者年龄(55.8 ± 11.0)岁,其中男性 103 例,占总人数的 70.5%,女性 43 例,占总人数的 29.5%。两组基线资料无统计学差异(P > 0.05,表 1)。

2.2 治疗后 30 d 内随访结果

所有患者获得接受治疗后 30 d 内的随访资料,支架组 30 d 内 4 例(6.0%,4/67)出现脑血管不良事件,包括 3 例缺血性卒中及 1 例脑实质出血,其中致死致残性卒中 2 例(3.0%,2/67)。药物组 30 d 内 3 例(3.8%,3/79)出现缺血性卒中,其中 1 例为致死致残性卒中(1.3%,1/79),支架组 30 d 内卒中率略高于药物组,但两组脑血管不良事件发生率差异无统计学意义(P = 0.703);其中支架组致死致残性卒中率也高于药物组,但两组差异无统计学意义(P = 0.594)。

2.3 治疗 30 d 后随访结果

两组患者随访(20.8 ± 9.2)个月,其中支架组随访(21.9 ± 9.8)个月、药物组随访(19.8 ± 8.6)个月,两组平均随访时间无统计学差异(P = 0.172)。30 d 内出现致死致残性卒中的患者未继续进行随访,余患者均获得了 30 d 后临床随访资料。

30 d 后随访期间,支架组共 4 例(6.2%,4/65)发生治疗侧缺血性卒中,4 例均为非致死致残性卒中,均与支架内再狭窄有关,另外有 2 例出现治疗侧短暂性脑缺血发作,无出血事件发生,无其他部位梗死发生。

药物组共 7 例(9.0%,7/78)出现治疗侧缺血性卒中,其中 4 例为治疗侧穿支区域梗死,另外 3 例考虑为远端血流低灌注性梗死;药物组中 6 例(7.7%,6/78)为致死致残性卒中,无出血事件发生,无死亡病例。

两组 30 d 后至随访截止期间总的卒中发生率无统计学差异(P = 0.754);但支架组随访期间致死致残性卒中发生率明显低于药物组(P = 0.032)。

3 讨论

颅内动脉狭窄是引起缺血性卒中的重要原因[1-2],积极的抗栓治疗仍有较高的卒中复发率,近期的 SAMMPRIS 研究显示强化药物治疗组第 1 年累计卒中率仍达到了 12.2%[10],许多研究已经证实了支架成形术的安全性和长期有效性[5-10],但最近的支架与强化药物治疗颅内动脉狭窄的研究(SAMMPRIS)[11-12]显示支架组 30 d 内主要终点事件发生率 14.7%,而药物组仅 5.8%;而长期效果支架仍不优于单纯强化药物治疗,该研究的结果使许多人重新审视了颅内支架,其较高的围手术期并发症发生率是大家讨论的焦点,最受质疑的是该术者的资质,众所周知,学习曲线是任何手术操作必经的过程,在 SAMMPRIS 研究中入组较多的 12 个中心中仅完成了 100 例左右的病例,而其余 100 例则由 30 多个中心完成[11],所以手术经验少甚至没有完成学习曲线被认为是并发症发

表 1 支架组与药物组临床基线资料对比

组别	例数	年龄(岁)	男/女	末次卒中事件[例(%)]	mRS 评分[例(%)]			
					0	1	2	3
支架组	67	54.8 ± 11.4	46/21	51(76.1)	10(14.9)	39(58.2)	18(26.9)	0(0.0)
药物组	79	56.6 ± 10.7	57/22	68(86.1)	17(21.5)	40(50.6)	19(24.1)	3(3.8)
P 值		0.328	0.717	0.139	0.321			

组别	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	高血脂[例(%)]	吸烟[例(%)]	末次事件距治疗时间(d)	治疗前狭窄度(%)	随访时间(月)
支架组	51(76.1)	20(29.9)	61(91.0)	30(44.8)	12.7 ± 3.9	89.3 ± 6.8	21.9 ± 9.8
药物组	68(86.1)	33(41.8)	77(97.5)	46(58.2)	12.0 ± 2.4	87.8 ± 6.6	19.8 ± 8.6
P 值	0.139	0.179	0.143	0.135	0.178	0.166	0.172

生较多的原因。另一个收到质疑的方面是器械选择的固定性,任何的器械都有其优点与缺点,wingspan 支架在具有柔顺性的同时也兼具操作复杂的缺点,引起球囊和支架为同轴交换,在交换的过程中极其容易造成导丝前窜刺破血管,可能是支架组出血并发症较多的原因之一。还有一个被认为不妥的方面是支架组没有排除高危病例,随机进支架组无论是否是手术高危病例均给予支架成形术,可能是支架组并发症发生率较高的另一个原因。而本研究中,支架组并发症仅6.0%,术者在病例选择时均进行风险评估,并根据病变特点选择自膨式或球扩式支架,因此可能是并发症低于 SAMMPRIS 的原因。

国内单中心的回顾性研究结果显示支架成形术治疗大脑中动脉狭窄的长期效果好[10]。而根据 SAMMPRIS 研究结果显示:支架组 30 d 内致死致残性卒中发生率明显高于药物组(7.0% *vs* 1.8%),30 d 后随访期间支架组致死致残性卒中发生率远低于药物治疗组(2.6% *vs* 6.7%,$P=0.046$)[11-12]。本研究的结果也显示:两组 30 d 后至随访截止期间总的卒中发生率无统计学差异($P=0.754$);但支架组随访期间致死致残性卒中发生率明显低于药物组($P=0.032$)。由此我们认为支架成形术治疗大脑中动脉狭窄对远期致死致残性卒中的预防效果优于单纯药物治疗,而只要将围手术期严重并发症降低至与药物相当的水平,就可能使患者获益。

总之,大脑中动脉支架成形术及单纯强化药物治疗均较安全,总体效果相当,但支架组远期致死致残性卒中发生率较低。但本研究是回顾性、单中心的研究,存在病例少、记录不够详实的限制,支架或单纯药物治疗的优劣尚需多中心、前瞻性、随机对照研究加以证实。

参考文献:

[1] Wong L K. Global burden of intracranial atherosclerosis[J]. Int J Stroke, 2006, 1(3): 158-159. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2006.00045.x

[2] Wong K S, Li H, Chan Y L, *et al*. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease[J]. Stroke, 2000, 31(11): 2641-2647.

[3] 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.

[4] Kasner S E, Chimowitz M I, Lynn M J, *et al*. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. Circulation, 2006, 113(4): 555-563.

[5] Bose A, Hartmann M, Henkes H, *et al*. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study[J]. Stroke, 2007, 38(5): 1531-1537.

[6] Fiorella D, Levy E I, Turk A S, *et al*. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results[J]. Stroke, 2007, 38(3): 881-887.

[7] Leung T W, Yu S C, Lam W W, *et al*. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis[J]. Neurology, 2008, 71(14): 1124-1125. DOI: 10.1212/01.wnl.000032353.550765.3c

[8] Jiang W J, Yu W, Du B, *et al*. Outcome of patients with ≥ 70% symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting [J]. Stroke, 2011, 42(7): 1971-1975. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595926

[9] Li J, Zhao Z W, Gao G D, *et al*. Wingspan stenting with modified predilation for symptomatic middle cerebral artery stenosis[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2011, 78(2): 286-293. DOI: 10.1002/ccd.22755

[10] 蔡栋阳, 王子亮, 李天晓, 等. Wingspan 支架治疗症状性大脑中动脉严重粥样硬化狭窄的安全性和有效性[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(5): 408-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2014.05.012

[11] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1105335

[12] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62038-3

(**收稿**:2015-11-20;**修回**:2015-12-25)

(编辑 王小寒)