

# 颅内动脉粥样硬化性狭窄支架植入治疗的思考与展望

陈 渊(综述), 钟维章(审校)

基金项目: 广西卫生厅重点科研课题(编号:桂卫重 2011115)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院神经内科

作者简介: 陈 渊(1976 -), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 脑血管病防治。E-mail: yuanchengxyy@163.com

**[摘要]** 颅内动脉粥样硬化性狭窄是缺血性卒中的重要病因, 随着支架植入术的发展, 支架长期预防再次卒中的疗效仍存争议。该文从支架发展史、种类及 SAMMPRIS 试验等方面概述支架应用的前景。

**[关键词]** 颅内动脉粥样硬化性狭窄; 血管植入术; 治疗

**[中图分类号]** R 741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2013)07 - 0717 - 03

**doi:**10.3969/j.issn.1674 - 3806.2013.07.37

**The reflection and expectation of intracranial arterial stenting** CHEN Yuan, ZHONG Wei-zhang. Department of Neurology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** Intracranial atherosclerotic stenosis is an important etiopathogenesis in stroke. In spite of development, it still remains controversial to prevent recurrent stroke in a long-term outcome using stenting. In this paper, we overview stent application from its development history, types and SAMMPRIS study.

**[Key words]** Intracranial atherosclerotic stenosis; Stenting; Treatment

颅内动脉粥样硬化性狭窄指由于动脉粥样硬化导致颅内动脉狭窄,并在狭窄动脉供血区域发生过缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA),是全球范围内脑卒中的重要原因。既往已有许多关于脑血管狭窄分布的研究,认为种族不同,脑血管动脉粥样硬化病变部位显著不同。欧美人颅外动脉狭窄较多见,Wong等<sup>[1]</sup>报道,白色人种缺血性卒中患者颅外血管患病率高于颅内血管,而黑色人种与之相反。多项研究报道东亚人颅内动脉狭窄较颅外动脉狭窄多见<sup>[2,3]</sup>。因此,尽早准确发现颅内动脉狭窄和闭塞,进而进行早期临床干预应受到人们的重视。伴随影像学发展,支架植入术在近几年有较快发展,尽管许多资料证实该技术有较高的技术成功率和操作安全性,但是长期预防再次卒中效果仍未知。在此文献中,回顾研究已发表颅内支架文献资料,同时对在线发表在新英格兰杂志上的支架植入与强化药物治疗预防颅内动脉狭窄再发卒中对照试验(stenting vs. aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis, SAMMPRIS)进行分析,探讨支架植入术在症状性颅内动脉狭窄治

疗的前景。

## 1 颅内支架植入术的发展史

颅内支架的理念最早是根据心脏介入治疗的经验所提出的。最先的颅内支架植入治疗所使用的是冠脉支架,针对的部位也是较大的颅内动脉,如颈内动脉岩段。1999年,Phatouros等<sup>[4]</sup>报道了1例使用冠脉支架进行基底动脉闭塞开通并支架置入的高难度手术;同年,Mori等<sup>[5]</sup>使用冠脉支架成功治疗了1例症状性椎动脉颅内段狭窄。Horowitz等<sup>[6]</sup>在3例的基底动脉狭窄血管成形及支架置入术上,强调了术前应用抗血小板药物以预防支架内急性血栓形成的重要性。然而,由于颈动脉与椎动脉的解剖路径较心脏血管迂曲,心脏血管的介入技术与经验并不能很好地解决颅内支架的问题;而且脑动脉的动脉壁较冠状动脉薄,冠脉支架系统不适用于颅内动脉,操作难度大,且容易导致血管损伤与破裂。因此,早期急性期颅内支架介入治疗的并发症发生率高达50%<sup>[7]</sup>。不过随着介入治疗技术的发展、各种新型材料及栓子保护装置等的改进,颅内动脉狭窄的支架植入治疗越来越受到人们的重视。

## 2 支架的种类及相关研究

如何提高颅内动脉狭窄介入治疗的安全性,成为目前所有试验研究所面临和迫切需要解决的问题,其中最重要的是对颅内动脉支架术患者的选择。目前用于颅内动脉狭窄的支架分三类:裸金属球扩支架、药物涂层球扩支架、自膨支架。

**2.1 裸金属球扩支架** NeuroLink 是第一个被设计出来应用于颅内动脉的球囊扩张支架,通过多环节的设计,使其拥有优于冠脉支架的灵活性,从而可以通过迂曲的颅内血管。SSYLVA<sup>[8]</sup>是一项非随机多中心研究,研究包括 61 例患者,其中颅内动脉狭窄 55 例,狭窄度 > 50%,结果显示该支架的成功率很高(95%),术后 30 d 内的卒中发生率为 6.6%,30 d ~ 1 年的卒中发生率为 7.3%,尽管再狭窄发生率达到 35%,但仍证明了其可行性。然而,尽管新一代的球扩支架较柔软、有较好的血管内顺应性,但对于迂曲的颈内动脉虹吸段仍然面临着挑战,部分患者可能出现支架受阻于虹吸段而导致手术失败,存在较高的围手术期致残率和致死率。

**2.2 药物涂层支架** 随着药物涂层支架在冠状动脉中使用,一些学者探索性将此技术用于颅内动脉狭窄的治疗<sup>[9,10]</sup>。但此类支架至今因治疗例数较少,就其安全性、有效性等难以提供可靠资料,故未得到美国食品和药物管理局(FDA)批准在颅内使用。同时,颅内动脉与冠状动脉在组织结构上存在差异,应用药物洗脱支架可能带来一些不良反应,包括血管毒性反应、血管内膜化延迟等,并且较韧药物涂层支架难以到达血管迂曲部位,特别是常见的颅内狭窄部位大脑中动脉。另外,对冠状动脉系统药物涂层支架长期随访研究发现,支架后血栓、心肌梗死发生率较高,并且需更长时间地服用阿司匹林和氯吡格雷,这可能增加大出血事件发生的概率,特别是颅内出血<sup>[11]</sup>。

**2.3 自膨支架** 2005 年,第一枚裸金属自膨支架 Wingspan 经 FDA 批准应用于临床治疗颅内动脉狭窄<sup>[12]</sup>。这项认证基于亚洲、欧洲对 45 例有症状、狭窄率大于 50%、经药物治疗仍反复小卒中发作的病例。临床试验结果:手术成功率 98%,平均狭窄率从 75% 降至 32%,围手术期卒中及病死率 4.4%,1 年同侧卒中及病死率 9.3%。8 个月后复查,只有 3/40 出现再狭窄,但无一例有症状。出现再狭窄的 3 例均为术前狭窄度为 70% ~ 90% 病例。Fiordla 等<sup>[13]</sup>报道 4 个美国治疗中心 Wingspan 经验,9 个月内治疗 78 例,对其中 82 处病变进行干预。54 处狭

窄度 ≥ 70%,技术成功率 98.8%,平均术前狭窄度 74.6%,术后即刻残留狭窄度 27.7%,其中 5 例出现围手术期神经系统并发症,2 例血管刺破及 2 例缺血卒中均死亡,1 例非致死性再灌注出血,总体围手术期并发症 6.1%。最近, Turk 等<sup>[14]</sup>对 93 例 Wingspan 术后中期随访结果进行亚组分析,发现支架后再狭窄与年龄和部位有关,年轻者和前循环部位,尤其是床突上段,更易发生术后再狭窄。尽管这么多的研究成果让人欣喜,然而也有很多学者、专家提出自己的疑问。首先,这些研究大部分是回顾性的,其次是单中心、非随机的,从科研方法学上很难说服大众,因此,开展一项前瞻性、多中心的随机对照试验(RCT)临床研究很有必要。

## 3 SAMMPRIS 试验

支架植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)<sup>[15]</sup>是美国国立神经疾病和卒中研究院(NINDS)资助的首项在高危颅内动脉狭窄(70% ~ 99%)患者中,比较优化药物治疗与药物联合介入治疗的前瞻性多中心 RCT。该项研究开始于 2008-11,于 2011-04-05 被其资助者美国 NINDS 提前终止。该研究入选 50 个中心 451 例 TIA 或非致残性卒中后 30 d 内的患者。初步结果显示,无论在 30 d 围手术期(5.8%)还是 1 年的随访期时(12.2%),药物治疗组的主要终点事件率均优于 Wingspan 支架治疗组(5.8% vs 14.7%, 12.2% vs 20.0%);但在卒中和致残性方面,两组的差异无统计学意义( $P = 0.21$ )。据此,该试验研究者认为对于高度颅内动脉狭窄的新发卒中患者单纯强化药物治疗的疗效优于支架治疗。这个结果很让人震惊。针对这个结果我们需要认真分析和思考。当然,首先我们尊重多中心 RCT 的结论,应该慎重地对待颅内动脉狭窄的适应证和安全性。同时,深入分析该研究的缺陷,提出改进介入治疗的安全性和有效性方法。SAMMPRIS 试验最引人注意的是支架组的并发症较药物组高(严重出血发生率分别为 9.8% 和 2.2%,  $P < 0.001$ ),仔细分析发现,两组的抗血小板治疗存在明显差异,支架组进行了超大负荷剂量的氯吡格雷(600 mg)治疗,虽然这种剂量在冠脉疾病人群中的应用得到承认<sup>[16]</sup>,但在脑卒中的安全性不详。操作者经验不足。术者只要有 3 例 Wingspan 支架术的经验就可获得资质<sup>[17]</sup>,相比成熟的颈动脉支架术试验<sup>[18]</sup>,则要求术者至少有 15 例以上的颈动脉支架术的经验方可入围,经过进一步培训后,再完成 5 ~ 20 例操作,方可最终获得参与试验的资质。

由美国国立卫生研究院(NIH)资助的 Wingspan 支架注册研究<sup>[19]</sup>结果,提示手术经验是决定支架术风险的一个重要因素。对颈动脉支架术者经验与并发症率的系统分析,明确证实了学习曲线的存在。本研究平均每个医院每年录入研究的支架植入病例数不足2例,这一平均手术量远远低于我国的神经介入治疗中心。尽管 SAMMPRIS 结果存在争议,但它仍然是到目前为止针对颅内动脉狭窄介入治疗与药物治疗比较的最为严格、可靠的一项 RCT 研究。同时它很明确的告诉我们药物对症状性脑动脉狭窄很有效。

#### 4 结语

从中国国情来看,国人脑动脉粥样硬化性狭窄以颅内动脉发病率高,该研究的结果是否合适,我们有待进一步进行高级别的 RCT 临床研究。为此,董强等<sup>[20]</sup>经过研讨达成以下共识:(1)对症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄患者颅内动脉支架术的临床疗效进行进一步研究。(2)颅内动脉支架术应在有条件的单位、由经验丰富的术者选择性地进行。相信不久的将来我们一定会制定出适合我们自己的指南。

#### 参考文献

- Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis [J]. *Int J Stroke*, 2006,1(3):158-159.
- Such DC, Lee SH, Kim KR, et al. Patterns of atherosclerotic carotid stenosis in Korean patients with stroke: different involvement of intracranial versus extracranial vessels [J]. *Am J Neuroradiol*, 2003,24(2):239-244.
- Bang QY, Kim JW, Lee SH, et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke [J]. *Neurology*, 2005,65(2):296-298.
- Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, et al. Endovascular stenting of an acutely thrombosed basilar artery: technical case report and review of the literature [J]. *Neurosurgery*, 1999,44(3):667-673.
- Mori T, Kazita K, Mori K. Cerebral angioplasty and stenting for intracranial vertebral atherosclerotic stenosis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999,20(5):787-789.
- Horowitz MB, Pride GL, Graybeal DF, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of midbasilar stenoses: three technical case reports and literature review [J]. *Neurosurgery*, 1999,45(4):925-930,930-931.
- Gupta R, Schumacher HC, Mangla S, et al. Urgent endovascular revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *Neurology*, 2003,61(12):1729-1735.
- SSYLIVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries, (SSYLIVIA): Study results [J]. *Stroke*, 2004,35(6):1388-1392.
- Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation [J]. *Stroke*, 2006,37(10):2562-2566.
- Abou-Chebl A, Bashir Q, Yadav JS. Drug-eluting stents for the treatment of intracranial atherosclerosis: Initial experience and midterm angiographic follow-up [J]. *Stroke*, 2005,36(12):165-168.
- Virmani R, Farb A, Guagliumi G, et al. Drug-eluting stents: caution and aim for long-term outcome [J]. *Coron Artery Dis*, 2004,15(6):313-318.
- Henkes H, Mileslavski E, Loweus S, et al. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with balloon dilatation and self-expanding stent deployment (WingSpan) [J]. *Neuroradiology*, 2005,47(3):222-228.
- Fiordola D, Levy EI, Turk AS, et al. US multicenter experience with the WingSpan stent system for the treatment of intracranial atherosclerotic disease: periprocedural result [J]. *Stroke*, 2007,38(3):881-887.
- Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, et al. Influence of patient age and stenosis location on Wingspan in-stent restenosis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008,29(1):23-27.
- 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):993-1003.
- Patti G, Bárczi G, Orlic D, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011,58(15):1592-1599.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, et al. Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011,20(4):357-368.
- Sheffet AJ, Roubin G, Howard G, et al. Design of the carotid revascularization endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) [J]. *Int J Stroke*, 2010,5(1):40-46.
- Nahab F, Lynn MJ, Kasner SE, et al. Risk factors associated with major cerebrovascular complications after intracranial stenting [J]. *Neurology*, 2009,72(23):2014-2019.
- 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):129-143.

[收稿日期 2013-03-18][本文编辑 谭毅 吕文娟]