

## ·神经介入 Neurointervention·

## 药物洗脱支架治疗椎基底动脉狭窄

马如钧, 刘建民, 黄清海, 洪波, 许奕, 赵文元, 赵瑞, 陈军

**【摘要】** 目的 总结应用药物洗脱支架治疗椎基底动脉狭窄的经验,探讨其近、中期疗效、安全性及预防再狭窄的作用。方法 27 例患者均为反复短暂性脑缺血发作(TIA)或脑梗死后恢复良好,狭窄程度在 50%以上且常规药物治疗无效。在局麻或全麻下,采用直接支架成形术进行治疗。术后常规给予抗血小板聚集治疗,并定期进行临床和影像学随访。结果 27 例患者 28 处脑动脉狭窄采用药物洗脱支架进行治疗,其中 27 处成功植入药物洗脱支架(Cypher 支架 24 枚,Taxus 支架 2 枚,Firebird 支架 1 枚)。平均狭窄程度从术前( $74.5 \pm 6.7$ )%减少到( $8.7 \pm 4.4$ )%。2 例发生穿支血管闭塞症状。术后临床随访 2~14 个月,无一例患者出现 TIA 或卒中复发。14 例患者接受血管造影随访,随访时间为 3~18 个月,1 例支架近端狭窄( $< 50\%$ ),无一例支架内再狭窄。结论 短期结果显示应用药物洗脱支架治疗脑供血动脉狭窄是安全和有利的,但长期疗效有待于进一步观察。

**【关键词】** 脑缺血;支架成形术;介入

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2006)-11-0643-05

**Drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of vertebro-basilar arterial stenosis**

MA Ru-jun, LIU Jian-min, HUANG Qing-hai, HONG Bo, XU Yi, ZHAO Wen-yuan, ZHAO Rui, CHEN Jun. Department of Neurosurgery, PLA 85<sup>th</sup> Hospital, Shanghai 200052, China

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the early results and mid-term outcomes following angioplasty of vertebro-basilar arterial stenosis with drug-eluting stents. **Methods** All of the patients presented with recurrent TIA or cerebral infarction with  $> 50\%$  stenoses in vertebro-basilar arteries, and having failure in maximal medical therapy. All of the lesions were treated with primary stenting under local or general anesthesia and followed by continual anticoagulant therapy of clopidogrel and aspirin together with clinical follow-up and vascular imagings. **Results** Of 28 stenoses (27 patients), 27 lesions were successfully treated with implantation of 24 Cypher stents, 2 Taxus stents and one Firebird stent. The mean stenotic severity reduced from ( $74 \pm 6.7$ )% to ( $8.7 \pm 4.4$ )%. Two patients had ischemic events relating to penetration vascular obstruction. During 2~14 months follow-up, the patients were clinically asymptomatic with no recurrent TIA/stroke. Angiographic follow-up was obtained in 14 patients at a mean of 7.2 months. Proximal restenosis( $< 50\%$ ) occurred in one patient(3.3%), and corrected with restenting, while others were free of intra-stent restenoses. **Conclusion** Using DES in cerebrovascular stenosis is safe and effective with lowering the risk of intra-stent restenosis in comparison with bare stent. Further study for long term efficiency is still in need. (J Intervent Radiol, 2006, 15: 643-647)

**【Key words】** Cerebral ischemia; Angioplasty; Intervention

血管内支架成形术已经逐渐成为治疗脑供血动脉狭窄的重要手段,临床和影像学结果证实其安全、有效<sup>[1]</sup>,但该技术再狭窄率仍高达 10%~32%<sup>[2,3]</sup>。药物洗脱支架上缓慢释放具有抑制再狭窄过程中细

胞增生作用的药物使支架内再狭窄的发生率降至 5%左右<sup>[4]</sup>。冠心病治疗中,药物洗脱支架已经进行了广泛而深入的研究。本组应用药物洗脱支架治疗症状性椎基底动脉狭窄 27 例,获得了满意的效果。现报道如下。

**1 材料与方法****1.1 一般资料**

作者单位:200052 上海 解放军第八五医院神经外科(马如钧);第二军医大学长海医院神经外科(刘建民、黄海清、洪波、许奕、赵文元、赵瑞、陈军)

通讯作者:刘建民

入选标准:严重的颅内、外椎基底动脉狭窄(>50%,NASCET 标准);与动脉狭窄有关的、反复的短暂性脑缺血发作(TIA)且药物治疗无效;单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)检查提示责任血管系统内明显的血流灌注降低。排除标准包括:在责任血管近端的动脉存在严重狭窄;存在心源性栓塞可能的疾病;严重的全身疾病,如心功能衰竭、肾功能衰竭等。本组入选 27 例,其中男 21 例,女 6 例,年龄 42 ~ 82 岁,平均 68 岁。16 例为反复的 TIA 发作,11 例为脑梗死后恢复期。脑卒中危险因素包括高血压病 16 例、长期吸烟史 9 例、糖尿病 7 例以及高胆固醇血症 13 例,同时合并冠心病 4 例。

## 1.2 影像学检查

本组 27 例患者均常规进行全脑血管造影,重点在于确定狭窄病灶及其解剖学特征:准确测量参考血管直径、病变长度、是否为偏心性狭窄、在病灶内或其临近血管上是否有穿支血管或正常的侧支血管。结果本组患者均有支架成形术指征。其中基底动脉狭窄 9 例,椎动脉颅内段狭窄 10 例,颅外椎动脉狭窄 8 例,其中 1 例为椎动脉狭窄,伴对侧锁骨下动脉闭塞及颈动脉狭窄;1 例椎动脉开口狭窄行 BX 支架成形术后 3 个月出现支架内再狭窄,改行 Cypher 支架二次成形,1 例颅外椎动脉狭窄行 Cypher 支架成形术治疗,6 个月后造影复查发现支架近端再狭窄,以 Firebird 药物洗脱支架行再次血管成形术。动脉狭窄程度:50% ~ 70%者 13 处,70% ~ 90%者 9 处,呈“发线样”狭窄(90%以上)者 5 处。狭窄段长度在 0.5 ~ 1.8 cm 之间。

## 1.3 围手术期处理

对拟行支架成形术的患者,术前常规给予阿司匹林(300 mg/d)和波立维(75 mg/d)3 d 以上。术中常规进行全身肝素化,术后不需中和肝素,并在拔除动脉鞘后,以低分子肝素(0.4 ml,1 次/12 h)维持肝素化 3 d。支架植入过程中及术后开始对患者进行持续的生命体征及神经体征监测,同时给予波立维口服至术后 6 周,阿司匹林则需要长期服用。

## 1.4 血管内治疗

血管内支架植入成形技术与一般的支架成形术相近。对存在严重狭窄且侧支循环较差的患者或因严重脑缺血或多发脑梗死导致认知功能下降且不能很好配合手术的患者采用全麻,其他患者则在局麻下进行。本组所有患者均采用直接支架成形术治疗,无一例采用球囊成形结合支架植入技术。常规采用的微导丝是 Transend EX Platinum-14(Boston

公司)或 X-pedion 14(MTI 公司)。对于部分患者血管扭曲严重,支架通过椎动脉入颅段阻力较大时,采用双导丝或三导丝辅助技术,即在导引导管输送另一支微导丝至狭窄血管远端,使扭曲血管顺直,从而降低支架输送过程中的阻力。对于主动脉扭曲致导引导管支撑力不够,则在导管内置入超硬导丝至导管头端以提高支撑能力。

## 1.5 随访

在术后 1、6 个月、1 年及其后每年临床随访 1 次,记录卒中病史及症状改变情况。术后 3 ~ 6 个月、1 ~ 3 年分别进行影像学检查随访,包括经颅多普勒超声(TCD)检查、SPECT 及 DSA 检查。常规血管造影显示血管狭窄程度大于 50%即可判断为支架内狭窄。

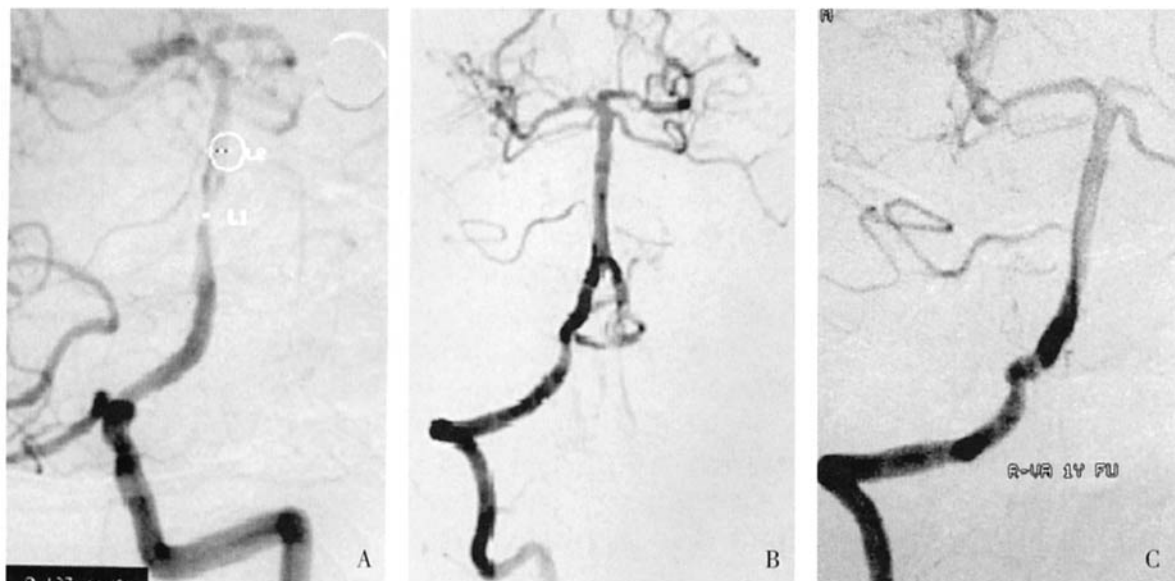
## 2 结果

本组 27 例患者中 1 例支架无法通过严重狭窄的椎动脉而放弃手术,其余 26 例患者均成功地采用支架进行治疗。1 例多发狭窄的患者采取分期手术治疗。选用药物洗脱支架直径在 2.5 ~ 4.5 mm,支架长度为 13 ~ 23 mm;在植入的支架中,Cordis 公司的 Cypher 支架 24 枚,Taxus 支架(Boston Scientific 公司)2 枚,Firebird 支架(上海微创公司)1 枚。术前血管平均狭窄程度为(74.5 ± 6.7)%,支架成形术后血管狭窄程度为 0 ~ 32%,平均(8.7 ± 4.4)%。

1 例椎动脉严重狭窄患者,拟在局麻下行支架成形术,在导引导管超选至椎动脉开口时发生 TIA,改全麻手术后无任何神经功能障碍。2 例发生穿支血管事件,其中 1 例为椎动脉颅内段狭窄,1 例为基底动脉狭窄,均为一过性的肢体麻木或无力,1 例术后 2 周内完全缓解,1 例仍有轻瘫。术后 14 例患者(53.8%)接受血管造影随访,平均随访时间为 7.2 个月(3 ~ 18 个月),1 例椎动脉狭窄伴严重钙化,选用 Cypher 支架准确到位,充盈球囊至 14 atm 仍无法完全扩张狭窄病灶,即刻造影残余狭窄为 32%,术后 1、9 个月造影复查结果稳定,1 例颅外椎动脉严重狭窄,以 Cypher 支架成形满意,即刻造影血管完全恢复正常,术后 6 个月造影复查发现支架近端椎动脉无症状性狭窄,以 Firebird 支架行二次成形术。无一例出现迟发的支架内血栓形成或支架植入段血管动脉瘤样扩张改变。所有基底动脉或椎动脉狭窄患者,支架植入后覆盖脑桥动脉、小脑后下动脉或小脑前下动脉。在随访期间,5 例造影可见支架覆盖的侧支

血管血流通畅,其余患者 CT 检查未见新的梗死灶。临床随访 26 例患者(2 ~ 14 个月),无一例出现与治疗血管相关的 TIA 或卒中复发。本组无手术操作相

关的心肌梗死、大中风或死亡。术后 20 例患者头昏、头痛症状完全缓解;黑矇、眩晕、共济失调、步态不稳、跌倒发作及肢体麻木症状消失(图 1 ~ 3)。



A:左侧椎动脉造影显示基底动脉狭窄

B:支架置入术后即刻基底动脉完全恢复正常

C:1 年随访显示无残余狭窄

图 1 药物洗脱支架治疗基底动脉狭窄

### 3 讨论

近年调查显示在中国大陆脑卒中年死亡率为 137.72/100 000, 成为继恶性肿瘤后导致人类死亡第二大原因,其中大部分是由于动脉粥样硬化性动脉狭窄所致的缺血性脑卒中<sup>[5]</sup>。在西班牙人、黑人和亚洲人,特别是中国人群中颅内动脉狭窄的发生率高于颅外动脉狭窄。对 705 例连续的华人脑卒中患者进行 TCD 及血管超声检查提示 37%有颅内动脉狭窄、10%有颅内外动脉狭窄,而仅有 2.3%的患者为单纯颅外动脉狭窄<sup>[6]</sup>。另一组对 1 000 例经 B 超、TCD 检查怀疑颅内-外动脉狭窄或闭塞的患者行全脑血管造影,结果显示在 737 例存在血管狭窄和闭塞的患者中单纯颅内病变 49.8%,单纯颅外病变 33.2%,颅内外联合病变 17%<sup>[6]</sup>。但是目前对于脑动脉狭窄患者缺乏有效的治疗措施而且预后较差,即使给予积极的抗凝和抗血小板治疗,其年卒中率仍高达 10% ~ 24%。脑动脉狭窄患者卒中的原因可能有动脉-动脉栓塞、血栓形成导致血管完全闭塞以及血流动力学性脑梗死,后者是导致颅内动脉狭窄性脑卒中的主要原因;这可能也是药物治疗效果欠佳的原因。因此,对于颅内动脉或颅外椎动脉狭窄而

言,应采取更为积极的治疗手段。国际颅内外血管吻合研究结果显示该技术并不比正规的药物治疗更为优越<sup>[7]</sup>。

自 1980 年 Sundt 成功开展球囊成形术治疗颅内基底动脉狭窄以来,球囊成形技术逐渐得以开展并取得一定的疗效,但存在较高的并发症发生率(包括动脉夹层、血管弹性回缩及高再狭窄率等)<sup>[8]</sup>。动脉内支架成形术在冠脉及外周动脉内已是一种成熟技术,并且可有效避免动脉夹层、血管急性闭塞以及单纯球囊成形术的高再狭窄率。新一代的冠脉支架具有更好的柔顺性,能够通过扭曲的颅底血管到达颅内动脉,使支架成形术治疗脑动脉狭窄成为可能。虽然由于技术难度的原因,目前有关血管成形术治疗颅内动脉及颅外椎动脉狭窄的报道不多,但短中期均证实该技术具有较高的安全性和可行性,有效的预防脑卒中的发生<sup>[9]</sup>。尽管血管腔内成形术预防脑供血动脉狭窄所致的脑卒中取得了令人满意的效果,但其主要的缺点是再狭窄引起卒中复发。在 SSYLIVIA 研究中,技术成功率达到 95%,术后 30 d、1 年卒中发生率分别为 6.6%和 13.1%,无一例发生死亡;但其再狭窄率高达 35%。本组早期使用裸支架治疗的颅内动脉狭窄中再狭窄率高

达 22.9%;与冠脉支架成形术后再狭窄率相近<sup>[10]</sup>。所幸的是绝大部分再狭窄患者均为无症状性,这可能与支架内再狭窄的过程较为缓慢,为侧支循环的建立提供足够的时间有关。此外,新生内膜层光滑的平面较粥样斑块致栓性差,可能也是一个主要的原因。

有关支架内再狭窄的问题,目前已经进行了大量的临床和实验研究。如何对发生率达 20% ~ 30% 的再狭窄患者进行治疗,是目前血管内介入治疗的难题。机械性治疗手段包括再次球囊成形术、支架成形术、切割球囊、斑块切除术或激光消融等在一定程度上解决了再狭窄的问题。近年来,越来越多的学者开始开展药物防治支架内再狭窄的研究,包括采用针对支架成形术后局部炎症的抗炎药物和局部输送药物以达到增加疗效、降低毒性的目的。现有研究认为,支架植入对血管壁的损伤从而激活一系列愈合过程是导致支架内再狭窄的主要原因。这一过程包括 3 个主要机制:支架本身的致栓性、血管内膜过度增生及炎症反应,而内皮细胞、血小板和炎性白细胞释放的生长因子及细胞因子最终促使血管平滑肌细胞的增殖是导致再狭窄的根本原因。本研究中所使用的两类药物洗脱支架分别采用雷帕霉素(sirolimus)和紫杉醇(placlitaxel)进行涂层。前者是一类免疫抑制剂,在细胞内主要作用于雷帕霉素靶位(target of rapamycin,TOR)激酶,通过抑制生长因子的信号传导通道而使细胞静止于 G1 晚期;而紫杉醇则是一种细胞毒药物,可使细胞分化在有丝分裂期中断。雷帕霉素还有显著的抗炎作用,可以使局部 IL-6 及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)水平明显下降,这与紫杉醇有显著差异。支架内再狭窄发生过程可分为 4 个阶段:血小板沉积(1 d)、白细胞聚集与趋化(3 d)、平滑肌细胞增生和移动(30 d)和细胞外基质的沉积(90 d 内)。Cordis 公司的 Cypher 支架上涂层的雷帕霉素 80% 在 30 d 内释放,在 90 d 内达到完全释放;而 Boston 公司的 Taxus 支架上涂层的紫杉醇则是在 30 d 内完全释放。因此从药物作用与支架内再狭窄 4 个阶段时间相关性上看,Cypher 支架应该优于 Taxus 支架。

自从 2003 年 FDA 批准药物洗脱支架开始临床应用以来,Cypher 支架及 Taxus 支架已在冠状动脉粥样硬化性狭窄的治疗中起到非常重要的作用。在随机对照的研究中,Cypher 支架与 BX 裸支架比较,术后支架内再狭窄率由 32% 降至 3.2% ~ 5%<sup>[11]</sup>。本

组造影随访的 14 例患者中,无一例出现支架内再狭窄,仅有 1 例表现为支架近端正常血管狭窄而行二次支架成形术,这可能与药物洗脱支架的边缘效应有关。结合 SSYLIVIA 研究中对再狭窄的分析,我们认为对再狭窄的危险因素包括糖尿病史、小血管病变、病灶长度较长、术后有明显的残余狭窄以及支架未能完全覆盖病灶。

支架能否顺利通过扭曲的颅底血管是限制支架成形术在颅内应用的关键因素之一。目前使用较多的支架均为冠脉支架,支架的柔顺性需要进一步提高。Cypher 支架在 BX 金属裸支架的基础上加上多聚物粘合层及雷帕霉素,是否会降低支架的柔顺性,从本组应用该支架的经验看,Cypher 支架(特别是 Cypher Select 支架)具有足够的柔顺性,使本组的技术成功率高达 96.4%(27/28 处),惟一失败的病例系病变血管严重狭窄导致支架无法通过狭窄病灶。虽然 Taxus 支架可供选择的直径较大(最大直径达 4.5 mm),但相对于 Cypher 支架而言,其柔顺性较差。因此,我们认为 Taxus 支架适用于椎动脉开口狭窄的成形术,对于颅内血管直径较大的狭窄病灶,选用该支架前应全面考虑病变血管的扭曲程度。对于颅底血管扭曲较为明显的病例,我们的体会是使用双导丝或三导丝辅助的支架输送技术,可以使支架到位率明显提高;辅助使用的微导丝可以顺直扭曲的血管,在一定程度上减低支架输送的阻力;在导引导管内使用的超硬导丝可以提高导引导管的支撑力。

由于颅内动脉与冠状动脉在组织结构上存在差异,因此相对于金属裸支架而言,应用药物洗脱支架可能带来一些不良影响,包括血管毒性反应以及血管内膜化的延迟等问题。Levy 等<sup>[12]</sup>研究犬动物模型中对药物洗脱支架在颅内血管植入后的安全性,结果提示在狗基底动脉中植入 Cypher 支架并未导致血管或神经组织毒性。这可能与通过药物洗脱支架缓慢释放的剂量明显小于已知的雷帕霉素及紫杉醇的毒性剂量有关。通过本组造影随访,亦未见有血管毒性反应的证据(如动脉瘤形成等)。在临床随访中也未见有因雷帕霉素或紫杉醇导致的中枢神经细胞毒性所引起的神经功能障碍。另一个有关药物洗脱支架的主要顾虑是支架内膜化的延迟,可能导致支架内慢性血栓形成(6 ~ 12 个月)。事实上支架内血栓也可以发生在金属裸支架上,而且发生率极低,可以通过延长双重抗血小板聚集药物(1 年以上)来预防。这也正是在 Abou-Chebl 等<sup>[13]</sup>报道

的支架治疗研究中延长抗血小板聚集药物治疗至术后 1 年的理论依据。本组术后常规使用波立维 6 周,但终生服用阿司匹林;在近、中期的随访中也未发现支架内血栓形成或支架植入段动脉瘤样扩张的现象,提示这一治疗方案的安全性,但需积累更多的病例并进行长期的随访。也有作者报道延长阿司匹林和波立维治疗时间,可以增加小血管病变及合并糖尿病卒中患者颅内出血的危险。

本组研究结果提示,药物洗脱支架治疗椎基底动脉粥样硬化行狭窄安全、有效。但是需要有长期、大样本、随机对照研究以进一步评价该技术的长期疗效及安全性。

#### 【参考文献】

- [1] 刘建民,洪波,黄清海,等. 支架成形术治疗颅内血管狭窄的安全性及短期疗效分析[J]. 中华外科杂志, 2004, 42: 169 - 172.
- [2] Jiang Weijian, Wang Yongjun, Du Bin, et al. Stenting of symptomatic M1 stenosis of middle cerebral artery: An initial experience 40 patients[J]. Stroke, 2004, 35: 1375 - 1380.
- [3] The SSVLVA study investigators. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSVLVA): study results[J]. Stroke, 2004, 35: 1388 - 1392.
- [4] Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis[J]. Circulation, 2004, 109: 634 - 640.
- [5] Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Cerebrovascular disease among Chinese populations-recent epidemiological and neuroimaging studies[J]. HKMJ, 2001, 7: 50 - 57.
- [6] 史怀璋,李斗,李慎茂,等. 经 DSA 分析 1000 例缺血性脑血管病华人患者的病因特点[J]. 中国脑血管病杂志, 2005, 2: 437 - 450.
- [7] The EC/IC bypass study group. Failure of extracranial intracranial artery bypass to reduced the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial-The EC/IC bypass study group[J]. N Engl J Med, 1985, 313: 1191 - 1200.
- [8] Sundt TM Jr, Smith HC, Campbell JK, et al. Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis[J]. Mayo Clin Proc, 1980, 55: 673 - 680.
- [9] Ko YG, Park S, Kim JY, et al. Percutaneous interventional treatment of extracranial vertebral artery stenosis with coronary stents[J]. Yonsei Med J, 2004, 45: 629 - 634.
- [10] Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 183 - 193.
- [11] Marchetti M. Drug-eluting stents: from evidence to policy[J]. Expert Rev Med Devices, 2004, 1: 49 - 63.
- [12] Levy EI, Hanel RA, Howington JU, et al. Sirolimus-eluting stents in the canine cerebral vasculature: a prospective, randomized, blinded assessment of safety and vessel response [J]. J Neurosurg, 2004, 100: 688 - 694.
- [13] Abou-Chebl A, Bashir Q, Yadav JS, et al. Drug-eluting stents for the treatment of intracranial atherosclerosis: Initial experience and midterm angiographic follow-up [J]. Stroke, 2005, 36: e165 - e168.

(收稿日期:2006-08-16)

## 欢迎订阅 2007 年《实用放射学杂志》

《实用放射学杂志》是国内外公开发行的医学影像学学术期刊,创刊于 1985 年。本刊全面报道 X 线、计算机 X 线摄影(CR)、数字 X 线摄影(DR)、DSA、CT、MRI、介入放射学、超声、核医学、影像技术学等医学影像学方面的新知识、新成果。本刊为中国期刊方阵双效期刊,中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),临床医学·特种医学核心期刊,中国科学引文数据库来源期刊,中国科技期刊精品数据库收录期刊,中国学术期刊(光盘版)全文收录期刊,万方数据数字化期刊全文数据库收录期刊,《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊。

**主要栏目:**实验研究、中枢神经放射学、头颈部放射学、胸部放射学、腹部放射学、骨骼肌肉放射学、泌尿生殖放射学、血管放射学、乳腺放射学、介入放射学、影像技术学、核医学、超声影像学、综述、计算机技术在医学影像学中的应用、继续教育、讲座、论著摘要、经验交流、读片窗、病例报道等。读者对象主要为广大医学影像学工作者。

本刊为月刊,大 16 开,144 页,每册 10 元,全年 120 元。邮发代号:52-93。全国各地邮局订阅,如错过机会,可随时汇款至本刊编辑部订阅。

中国标准连续出版物号:ISSN 1002-1671 CN61-1107/R

编辑部地址:710068 陕西省西安市环城南路西段 20 号海联大厦 605 室

电话:编辑部、发行部 029-82122004 办公室、广告部 029-82122003(传真)

电子信箱:syfsxzz@sina.com

网址:http://syfsxzz.periodicals.net.cn