

## ·综述 General review·

## 颈动脉狭窄的介入治疗

李凡东, 易玉海

【摘要】 颈动脉支架置入术治疗颈内动脉狭窄对患者创伤小、痛苦少,从循证医学的角度来看,颈动脉支架置入术已成为代替经典的颈动脉内膜剥离术治疗颈动脉狭窄的有效方法。本文对颈动脉狭窄介入治疗的有关问题进行综述。相信随着许多大规模、多中心临床试验的完成,颈动脉支架置入术将在颈动脉狭窄患者的卒中预防和治疗中发挥重要作用。

【关键词】 颈动脉狭窄;颈动脉支架置入术;介入治疗

中图分类号:R743.1 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-11-0785-04

**Interventional treatment for carotid artery stenosis** LI Fan-dong, YI Yu-hai. Interventional Centre, General Hospital, Jinan Military District, Jinan 250031, China

【Abstract】 Carotid artery stenting possesses more advantages with lesser damage and pain. From the point of evidence medicine, it could replace the classical technique of carotid endarterectomy as the effective method to manage the carotid artery stenosis. The purpose of this article is to review the issues concerned about the carotid artery stenting. With the accomplishment of many successful clinical large scale experiments carried out by multiple centers, it is believed that carotid artery stenting will play an important role in the prevention and treatment of cerebral stroke initiated by carotid artery stenosis. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 785-788)

【Key words】 Carotid artery stenosis; Carotid artery stenting; Interventional therapy

颈动脉狭窄导致血流动力学的变化,或因小栓子脱落引起脑缺血的症状,缺血性脑梗死的病因中 60% 由颈动脉狭窄引起,严重威胁着人类生存及生存质量<sup>[1,2]</sup>。及早发现和治疗颈动脉狭窄可降低缺血性脑卒中的发病率。在内科治疗无效的情况下,颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy, CEA)被认为是治疗颈动脉狭窄、降低脑卒中发生的有效治疗方法,但对于高龄、合并心血管疾病以及对侧颈动脉狭窄或闭塞等患者而言,CEA 手术风险极大。1990 年开始的微创颈动脉成形和颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CAS),随着器材的进步和经验累积,已广泛开展。本文将对颈动脉狭窄颈动脉球囊扩张成形 + CAS 治疗的有关问题,综述如下。

## 1 经皮腔内动脉成形术(PTA)

PTA 于 1977 年被提议用于治疗颈动脉疾病,并在 1980 年由 Mulian 实施了第 1 例颈动脉 PTA,2

年后,有应用 PTA 治疗动脉粥样硬化所致的颈动脉狭窄的报道。有人认为,CAS 可获得与 CEA 相似的血流动力学效果,且操作时所致脑缺血时间较 CEA 短。对于有症状且颈动脉狭窄  $\geq 70\%$ 、药物治疗无效又不适合外科手术者可采用该技术。但 PTA 可发生内膜撕裂、斑块移位和栓子脱落以及血管壁弹性回缩,引起动脉夹层瘤,甚至闭塞,造成脑栓塞以及再狭窄,影响其疗效,限制了在颈动脉疾病中的应用。

## 2 CAS 适应证

多数学者认为只要存在与病变血管相关临床体证的血管狭窄,就有血管内治疗的指征。临床常用的狭窄率的计算通常采用 NASCET 方法,即 $[1 - (\text{远端正常血管直径} - \text{狭窄段最窄直径}) / \text{近端正常血管直径}] \times 100\%$ 。但除患者颈动脉直径狭窄率  $\geq 70\%$ ,同时要考虑斑块性质、狭窄血管本身及狭窄血管周围的情况等,还应重视颈内动脉狭窄远端、颅内血管情况及颅内其他血管的情况<sup>[3]</sup>。CAS 的优点在于其避免了颈部的切口和全身麻醉,以及由

插管带来的不适和潜在的肺炎等并发症,并避免了外科手术所致的神经并发症,术后能更快的恢复正常活动。CAS 更为重要的优点在于为那些由于各种原因 CEA 治疗禁忌和手术高风险患者带来了福音。对于以下患者选择介入治疗则具有相对于 CEA 的优越性:①老年人;②缺血性心脏病、心力衰竭、阻塞性呼吸疾病等全身麻醉高危人群;③CEA、PTA 后出现再狭窄;④放射线照射后狭窄;⑤对侧颈动脉闭塞或重度狭窄;⑥高位病变等 CEA 高危人群;⑦大动脉炎;⑧纤维肌肉发育异常;⑨颈动脉夹层瘤(外伤性、医源性、特发性)

### 3 CAS 疗效评价

CAS 疗效指标包括手术的近期和远期疗效,即预防卒中发生的情况,以及手术的并发症等。刘建民等<sup>[4]</sup>报道发生并发症 5.8%,永久并发症 0.61%,CAS 总体是安全的,术前全面评估、规范操作和并发症防治措施是提高疗效的关键。SAPPHIRE<sup>[5]</sup> (Stent and Angioplasty with Patients at High Risk for Endarterectomy) 试验随机抽取 307 例 CEA 高危患者,156 例经支架术治疗后的合并症为 5.18%,151 例经 CEA 治疗后的合并症达 12.16%,CAS 更有效且差异有统计学意义;1 年后 CAS 再治疗率(血管重建)为 0.16%,远少于 CEA 的 4.13%。ARCHER<sup>[6]</sup> (ACCULINK for revascularization of carotids in high risk patients) 试验共 581 例患者使用 ACCULINK 支架,手术成功率 92.7%,术后主要不良事件发生率为 7.6%。基于 ARCHER 和 SAPPHIRE 研究实验的结果,2004 年美国 FDA 批准了 CAS 用于外科高危颈动脉狭窄患者的治疗。2003 年 Wholey 等<sup>[7]</sup>对欧洲、美洲和亚洲 53 所介入治疗中心颈动脉支架置入结果统计表明:手术成功率为 98.9%,术后短暂性脑缺血发作(TIA)发生率为 3.07%,小卒中发生率为 2.14%,大卒中发生率为 1.20%,1、2 和 3 年的再狭窄发生率分别为 2.7%、2.6%和 2.4%。因此,CAS 总疗效可靠。自 1996 年首次报道在 PTA 和 CAS 术中利用一保护球囊可带来很低的栓塞并发症后,近年来,CAS 的疗效随着脑保护装置应用进一步提高。Wholey 等<sup>[7]</sup>报道 6 753 例未使用脑保护装置者,卒中和过程相关性发生率 5.29%,在 4 221 例应用者发生率 2.23%。Astrup 等<sup>[8]</sup>系统分析了 2 537 例行 CAS 术病例,其中 896 例使用了脑保护装置,使用和未使用脑保护装置者术后 30 d 内卒中及病死率分别为 1.8%和 5.5%。其中小卒中的发生率分别为

0.5%和 3.7%;大卒中发生率分别为 0.3%和 1.1%。EVA-3S<sup>[9]</sup> (endarterectomy versus angioplasty in patients with sever symptomatic carotid Stenosis) 由法国健康协会发起的一项多中心、随机临床试验,试验进行中发现不使用远端保护装置的 CAS 患者围术期的卒中率是使用远端保护装置的 CAS 患者的 3.9 倍。Angelini 等<sup>[10]</sup>用内支架术并辅以远侧过滤器保护治疗 36 例患者,再将过滤器中收集的栓子进行组织病理学分析,结果显示其均来自于术中的粥样斑块,从另一个角度说明了脑保护装置的重要性。总之,随着支架材料的改进、血管内操作技术的提高以及脑保护装置应用,再狭窄病因研究和干预,CAS 作为颈动脉狭窄的疗法近期和远期疗效得到进一步提高。来自多个颈动脉支架成形术试验中心 [CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial), CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study), CA-RESS (Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems), TESCAS.C (Trial of Endarterectomy versus Stenting for the Treatment of Carotid Atherosclerotic Stenosis in China)]<sup>[11-14]</sup> 的初期数据已经显示 CAS 是治疗颈动脉狭窄安全、有效的方法,其疗效等同或优于内膜剥离术,已成为代替经典 CEA 治疗颈动脉狭窄的另一有效方法。

### 4 CAS 的主要并发症及处理

#### 4.1 脑过度灌注综合征

脑过度灌注综合征发生率为 0.3% ~ 5%<sup>[15]</sup>。高灌注综合征多数在重建术后短时间内发生,亦可发生在血管重建术后 3 周内的任何时间。临床主要表现为头痛、头胀、恶心、呕吐、癫痫、意识障碍,严重者可发生同侧颅内出血。高灌注综合征与血流量增高而缺血区域扩张的血管暂时丧失了自动调节功能有关。其治疗重点在于预防和及时发现、及时抢救。术后需严密控制血压和心率,并给予对症治疗。对高度狭窄,尤其是双侧狭窄或一侧闭塞、一侧狭窄,而代偿不明显的患者应在球囊扩张时控制血压,依基础血压不同,维持收缩压于 120 ~ 140 mmHg 并维持 24 ~ 48 h,避免对近期脑梗死患者行颈动脉狭窄 CAS 术<sup>[16]</sup>。

#### 4.2 缺血性脑卒中

Wholey 等<sup>[7]</sup>统计 3 129 例颈动脉支架治疗的患者,术后小卒中的发生率为 2.49%,大卒中为 0.96%。Alexandre 等<sup>[17]</sup>总结了 1995 - 2000 年治疗的

77 例颈动脉支架置入的结果,小中风发生率为 1.5%,大中风为 2.9%。缺血性脑卒中的原因:①有症状颈动脉狭窄患者在狭窄处常存在新鲜或部分溶解的腔内血栓。②支架可激活血小板,从而增加支架置入后血栓形成的风险。③动脉硬化斑块的崩解脱落可以导致缺血性脑卒中。选用保护伞及治疗前用阿司匹林和噻氯匹啶预防可降低脑栓塞的危险。支架在腔内形成光滑内膜层需要 14 ~ 28 d,因此支架术后必须应用抗血小板药 1 个月,建议应用噻氯匹啶或氯吡格雷加阿司匹林降低卒中的发生。国内报道“颈外动脉支撑”技术“导引导管衬管”技术及预扩张,避免颈内动脉硬化斑块的脱落<sup>[3]</sup>,可减少脑栓塞的危险。

#### 4.3 血管再狭窄

CAS 的远期并发症主要是血管再狭窄,Willfort-Ehringer 等<sup>[18]</sup>观察了 279 例 CAS 患再狭窄情况,发现 9 例(3.0%)出现颈动脉再狭窄,均发生在 CAS 12 个月后。支架内再狭窄的完全机制还不很清楚,比较一致的结论认为再狭窄主要由组织增生引起。血管支架内再狭窄的发生,首先是在植入支架后的数分钟内血小板在支架表面的聚集和激活,分泌出大量的各种细胞因子导致血栓形成,在接下来的数日到数周内,大量的白细胞将在血管损伤部位聚集然后分泌出细胞因子对治愈的组织产生影响;第三个阶段就是炎症反应,这个过程可能持续数月,在此过程中血管壁将重新组织,平滑肌细胞大量向损伤部位迁移发生增殖反应,导致新生内膜的大量增生,由于新生内膜的形成导致血管壁的重构从而引起支架内再狭窄。Schillinger 等<sup>[19]</sup>对 CAS 术后 24、48 h 时的 C 反应蛋白、血清淀粉样 A 水平进行了测定,发现它们与术后再狭窄相关,是再狭窄的独立预测因素。目前预防再狭窄方法中研究最多的是药物涂层血管支架,支架表面携带药物主要有 2 种类型,一种类型是以肝素为代表的抗血栓药物,另一类是抗组织增生的药物。Christensen 等<sup>[20]</sup>详细研究了肝素涂层支架对支架表面血小板、凝血性质以及补体系统的影响,肝素涂覆的血管支架的抗凝血能力大大提高。但在植入 8 周后慢慢出现了再狭窄,表明肝素预防平滑肌细胞的增殖作用是有限的。在支架表面涂覆药物形成药物涂层阻止组织增生的药物有很多,目前研究较多的是雷帕霉素、紫杉醇以及放线菌素 D 等。能有效阻止细胞因子转移以及抑制组织增生,它通过抑制细胞循环来阻止平滑肌细胞的增殖。体内和体外研究表明它能有效阻

止或减轻再狭窄。最近已有采用放射性涂膜支架防止血管再狭窄,以及通过  $\gamma$  或  $\beta$  射线防止细胞分裂来预防和治疗再狭窄的报道<sup>[21]</sup>。Bernard 等<sup>[22]</sup>得益于冠状动脉支架狭窄的处理方法,应用切割球囊治疗 4 例再狭窄患者,效果优于普通球囊。

#### 5 前景和问题

CAS 治疗颈内动脉狭窄对患者创伤小、痛苦少,技术日趋成熟,从循证医学角度来看,CAS 已成为代替经典 CEA 治疗颈动脉狭窄的另一有效方法。该方法更适用于合并其他心肺疾病,不能耐受全麻的 CEA 手术患者。尽管如此,CAS 技术方面还存在较多争议,如双侧狭窄的处理、并发症的预防和处理,以及复杂病变的处理等,对于无症状颈动脉狭窄患者的发病机制尚不清楚,尤其是 45 岁以下无明显高危因素(糖尿病、高血压病、高血脂等)的患者,不能急于行血管内治疗,必须在严格的内科治疗观察后无效的情况下再实施介入治疗<sup>[23]</sup>。一系列针对 CAS 随机临床试验正在进行中,如基于血管内治疗高再狭窄率,前瞻性、随机对照试验 ICSS [(CAVATAS-2), international carotid stenting study] 等。除了镍钛诺支架外,许多适合颈动脉微细结构的支架正在设计中,作为理想的脑血流重建治疗的支架留置术今后的发展令人期待。相信随着众多大规模、多中心临床试验的完成,颈动脉支架成形术将在颈动脉狭窄患者的卒中预防和治疗中发挥重要的作用。

#### [参考文献]

- [1] Khayashi N, Kitagawa H, Takahata, M, et al. Endovascular treatment for cervical carotid artery stenosis presenting with progressing stroke: Three case reports[J]. Surg Neurol, 2002, 58: 148 - 151.
- [2] Mayberg MR. Carotid artery stenosis[J]. J Neurosurg, 2003, 99: 225 - 227.
- [3] 李慎茂, 凌 锋, 缪中荣, 等. 颈动脉狭窄血管内支架治疗并发病的临床分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2005, 2: 56 - 61.
- [4] 刘建民, 洪 波, 许 奕, 等. 颈外颈动脉狭窄支架成形术的并发症防治[J]. 介入放射学杂志, 2004, 12: 173 - 175.
- [5] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 1493 - 1501.
- [6] Gray WA. A carotidologist in the carotids (review)[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 1602 - 1605.
- [7] Wholey MH, Almubarek MN. Updated review of the global carotid artery stent registry [J]. Catheter Cardiovasc Interv,

- 2003, 60: 259 - 266.
- [8] Astrup A, Grschel K, Krapf H, et al. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature[J]. Stroke, 2003, 34: 813 - 819.
- [9] Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial [J]. Stroke, 2004, 35: e18 - e20.
- [10] Angelini A, Reimers B, Barbera MD, et al. Cerebral protection during carotid artery stenting: collection and histopathologic analysis of embolized debris[J]. Stroke, 2002, 33: 456 - 461.
- [11] Hobson RW 2<sup>nd</sup>, Howard VJ, Roubin GS, et al. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase[J]. J Vasc Surg, 2004, 40: 1106 - 1111.
- [12] CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial[J]. Lancet, 2001, 357: 1729 - 1737.
- [13] CARESS Steering Committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): phase I clinical trial[J]. J Endovasc Ther, 2003, 10: 1021 - 1030.
- [14] 凌 锋, 焦力群. 颈动脉内膜剥脱术与支架成形术对颈动脉粥样硬化性狭窄治疗的初步研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2006, 3: 4 - 8.
- [15] Roubin GS, Hobson RW, Whiter R, et al. CREST and CARESS to evaluate carotid stenting: Time to get to work! Carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. Carotid revascularization with endarterectomy or stenting systems [J]. J Endovasc Surg, 2001, 33: 6.
- [16] Fujimoto S, Toyoda K, Inoue T, et al. Diagnostic impact of transcranial color coded redtime sonography with echo contrast agents for hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy [J]. Stroke, 2004, 35: 1852 - 1856.
- [17] Alexandre d'Audiffret, Pascal D, Hicham K, et al. Technical aspects and current results of carotid stenting[J]. J Vasc Surg, 2001, 33: 1001 - 1005.
- [18] Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gschwandtner ME, et al. Single center experience with carotid stent restenosis [J]. J Endovasc Ther, 2002, 48: 299 - 307.
- [19] Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Acute phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6 month in stent restenosis[J]. Radiology, 2003, 227: 516 - 521.
- [20] Christensen K, Larsson R, Emanuelsson H, et al. Heparin coating of the stent graft-effects on platelets, coagulation and complement activation[J]. Biomaterials, 2001, 22: 349 - 355.
- [21] AbuRahma AF, Bates MC, Stone PA. Comparative study of operative treatment and percutaneous transluminal angioplasty/stenting for recurrent carotid disease[J]. J Vasc Surg, 2001, 34: 831 - 835.
- [22] Bernard R, Bendok MD, Gary S, et al. Cutting balloon to treat carotid in-stent stenosis: Technical note[J]. J Invasive Cardiol, 2003, 15: E6.
- [23] 缪中荣, 凌 锋. 缺血性脑血管病血管内治疗的现状和问题 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86: 145 - 146.

(收稿日期:2007-03-20)