

·综述 General review·

穿支卒中与颅内动脉狭窄支架成形术

于丰琪, 洪波, 刘建民

【摘要】 穿支卒中(PS)是颅内动脉狭窄支架成形术的一种并发症。颅内动脉存在较多的穿支动脉,其闭塞可能导致致命性后果。根据冠脉血管的临床研究,目前对 PS 的机制有 3 种推论:雪梨效应、支架封堵作用和血管内膜增生,并且在动物实验中也观察到了这 3 类现象。各治疗中心在治疗颅内动脉狭窄的同时已经对 PS 有所探讨。术前 MRI 提示患者存在临近狭窄部位穿支梗死(PIAS)使得发生 PS 的风险增加。易发生 PS 患者的特点还包括了狭窄的形态、部位、成因以及手术术式和手术器材选择。对于 PS 的预防仍然任重道远,而随着研究的深入,PS 的机制也将逐步阐明。

【关键词】 穿支卒中;雪梨效应;封堵作用;支架;临近狭窄部位穿支梗死

中图分类号:R743.32 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-12-0858-05

Perforator stroke and stenting of intracranial arterial stenosis YU Feng-qi, HONG Bo, LIU Jian-min.
Department of Neurosurgery, Cerebrovascular Institute of Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Perforator stroke (PS) is one of peri-procedural complications associated with stenting of intracranial arterial stenosis. A lot of perforator arteries are derived from intracranial arteries with difference from coronary arteries, because once the intracranial perforator arteries of crucial regions are occluded, may lead to fatal prognosis. Three hypothesis have been used to explain PS including snow-plowing, stent jailing effect and in-stent neointimal growth. In vivo models, investigators have already found these phenomenas. After much attention been paid on PS, authors have published a report covered with a large amount of cases in 2006. The author figured out that patients with perforator infarct adjacent to the stenotic segment (PIAS) under MRI beforehand would have higher chance occurring PS after stenting of intracranial stenosis. The patients with priority of PS easily are affected by the morphology, location, etiology, sites, the type and equipments. Many yet unsolved problems including the prevention would arouse us to go deeper into for the exploration of the mechanism. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 858-862)

【Key words】 Perforator Stroke; Snow-plowing; Stent jailing effect; Stent; Perforator infarct adjacent to the stenotic segment

卒中是造成人类死亡的第三大疾病,是成年人致残的第一位疾病^[1,2]。在所有缺血性卒中发病原因中,颅内动脉粥样硬化性疾病占 8% ~ 10%,尤以非白种人种频发^[3]。危险因素包括:糖尿病、高胆固醇血症、高血压及吸烟等^[4]。尽管使用抗凝或抗血小板聚集药物预防脑血管事件,颅内动脉粥样硬化性疾病仍会有较高的卒中发生率^[5]。血管成形术在治疗颅内动脉粥样硬化性疾病已有较多成功的报道^[6-8]。但颅内动脉的解剖特点:扭曲,动脉壁薄弱,缺乏周围组织支撑,存在众多的穿支血管等,使得该手术

的并发症包括急性闭塞、夹层瘤、动脉撕裂、血管痉挛以及穿支卒中(perforator stroke, PS)^[9-11]。目前颅内血管成形术多采用冠脉系统的球囊和(或)支架,自膨式颅内支架处于研究及早期临床阶段。在治疗过程中如何判断 PS 的发生,与治疗支架远端缺血如何鉴别,何类患者易出现 PS 及手术器械对穿支血管的影响,目前仍在探索中。

1 颅内动脉的重要穿支

1.1 颈动脉系统^[12]

颅内动脉床突上段平均有 8 支 (3 ~ 12 支)穿支动脉,供应视交叉、垂体、第三脑室前壁、视束、前

穿质以及海马回钩。后交通动脉上可发出 4 ~ 14 支(平均 8 支)穿支动脉,供应下丘脑、丘脑、视交叉前 1/3、内囊后肢、后穿质及丘脑底核。丘脑底核的穿支闭塞可引起偏身震颤。每侧大脑中动脉可分出 1 ~ 20 支(平均 10 支)豆纹动脉,供应内囊前部、苍白球、尾状核等部位。大脑前动脉 A1 段发出 1 ~ 12 支内侧豆纹动脉和 Heubner 返动脉,供应胼胝体膝部、透明隔以及穹隆柱等部位。

1.2 椎基底动脉系统^[13]

基底动脉在桥前池内沿途发出许多脑桥穿动脉。大脑后动脉发出 3 组中央穿支:丘脑穿动脉、丘脑膝状体动脉、大脑脚穿动脉。

颈动脉系统是最易发生颅内动脉狭窄的部位,粗略的统计超过 50% 的病例是发生于颈动脉系统,而 35% ~ 40% 的颅内动脉粥样硬化性病变与椎基底动脉系统相关。多数的颅内动脉损害发生在血管分叉部,此处往往会发出 1 支正常血管,使得支架手术无可避免的影响到该分支或穿支血管。自 1964 年 Dotter 等^[14]首次行经皮腔内血管成形术(PTA)治疗外周动脉粥样硬化性病变以来,该技术逐步完善,目前在外周血管性疾病及颅外脑供血动脉病变的治疗中取得了很好的疗效。对于穿支血管的影响在冠脉血管成形术的治疗中研究较多,动物实验在不断进行。

2 动物实验

20 世纪 80 年代,有学者在动物血管支架实验中提及穿支血管^[15]。Wakhloo 等^[16]于 1995 年发表了动物实验研究结果,分别给 6 只实验犬椎动脉近端置入自膨式镍钛合金支架,观察术后血流动力学改变及血管内膜组织反应。术后即刻造影提示动脉全部通畅,并见 20% 动脉轻度扩张。1 周后 1 只犬的动脉形成血栓,造成管腔 50% 的狭窄,其余 5 只犬在支架术后 4 ~ 9 个月的随访中,椎动脉无明显狭窄($\leq 15\%$)。发自支架部位的颈部肌肉支等穿支均未出现闭塞。术后 4 个月 MR 未见脑梗死。组织学证实:支架与动脉壁接触部位血管内膜明显增厚。该实验认为在非动脉粥样硬化性犬椎动脉内置入自膨式镍钛合金支架无分支血管闭塞。内膜增厚的原因可能是血流分离造成低血管壁剪切力作用或支架形态和大小变化作用。Whitbread 等^[17]在 6 只实验猪的腹主动脉置入 Wallstent 支架并且覆盖了肾动脉开口,造影随访证实肾动脉均未闭塞。电子显微镜提示支架表面已内皮化。Birch 等^[18]比较了不同

类型支架(Wallstent, Palmaz 和 Memotherm)对肾动脉开口部位的影响。置入 Wallstent 支架的 9 只实验猪肾动脉均通畅,而 9 只使用 Palmaz 支架中的 1 只和 13 只使用 Memotherm 支架中的 12 只出现了血管内膜增生,导致肾动脉闭塞。作者认为血管的反应与支架的形态和材质相关。Chuaetcharasopon 等^[19]分别给两组各 8 只实验猪置入了自膨式支架和球囊扩张支架,通过不同的饮食(分别为普通饮食和高脂饮食)观察术后实验动物支架部位血管变化情况。使用高脂饮食喂养的猪术后血管内膜增生明显,尤其在支架部位。而球扩支架较自膨式支架更容易造成血管内膜损伤引起内膜增厚。Osamu 等^[20]使用顺应性更佳的合金支架(ACS/GUIDANT RX Multi-link stent),放置在 8 只正常实验兔的腹主动脉并覆盖腰动脉。所有实验兔术后 3 个月造影未发现腰动脉闭塞或血流动力学变化。Levy 等^[21]动物实验也观察到了在非动脉粥样硬化性犬使用支架后覆盖的穿支仍然通畅。Osamu 等^[22]其后使用 6 只高脂饲料喂养新西兰白兔进行支架成形术,先用球囊破坏其腹主动脉,6 周后进行支架手术。术前造影提示所有实验兔出现动脉粥样硬化性改变并有局部狭窄损害。术后随访,仅 1 只动物出现支架内血栓形成,造成腰动脉闭塞。

3 PS 的可能机制

多数的颅内动脉病变发生于血管分叉部或细小的穿支发出部位附近,支架手术很难避免对这些血管的影响。目前对 PS 的假设机制包括:“雪犁效应(snow-plowing)”、“支架封堵(stent jailing)”和血管内膜增生^[23,24]。

3.1 雪犁效应

指支架释放后狭窄部位的斑块在血管纵向的重新分布。Ricardo 等^[25]根据大量的尸检结果总结:动脉粥样斑块分为白色斑块和黄色斑块。白色斑块具有较厚的纤维帽和较低的膨胀性,属于稳定型斑块;黄色斑块仅有薄层纤维帽,富含脂质核心,有较高的膨胀性,属于不稳定型斑块。斑块在受到纵向的挤压后,血管内膜可能存在破坏,使得其重新分布,不稳定性斑块更容易发生这种现象。受挤压的斑块碎片可能进入周边细小穿支,引起狭窄和闭塞,造成相应组织梗死。例如大脑中动脉、基底动脉等部位有众多的穿支血管,且供血部位均为颅内重要功能区域,一旦出现雪犁效应,可能造成比较严重的后果。在冠状动脉粥样硬化性疾病的治疗过程

中会有 6% ~ 13% 病例出现雪犁效应^[26]。

3.2 支架封堵作用

指支架金属丝覆盖在分支血管开口处造成局部的血流动力学变化。血管开口处网丝覆盖越多,造成局部血流动力学的变化就越明显,血栓形成的概率增加,血管狭窄或闭塞的发生率上升。Waklho 等^[16]经动物实验研究后认为,支架覆盖动脉开口处不超过 50% 不会引起该动脉闭塞。在正常情况下,动静脉压力梯度是血液流向分支或穿支血管的动力,只要金属丝覆盖的区域不超过分支或穿支血管开口截面的 50%,该压力梯度提供的动力足够完成正常循环。但是一旦有血栓形成,就很难保证被覆盖血管的通畅,极有可能造成闭塞。支架置入后局部血流动力学的改变也是影响支架封堵作用的一个重要因素。冠脉支架治疗研究对该问题有所阐述,Ronald 等^[27]在冠脉主干血管放置支架后,对开口处发生狭窄的穿支血管行球囊成形术,获得较好效果,作者认为对于因支架封堵作用所致的穿支血管狭窄行球囊成形术是有效(技术成功率 84%)和安全的,但作者未进一步阐述再狭窄发生的概率。

3.3 血管内膜增生

增生的内膜可产生支架内再狭窄,若发生于穿支动脉的开口,可引起该部位狭窄或闭塞。Schatz 等认为置入血管内的支架最初被一薄层血栓覆盖并纤维化,逐步被新生的内膜细胞取代。他认为支架置入后要有效的控制血栓形成,快速的内皮化,避免支架诱发的血栓栓塞。Lopes 等^[28]分析了支架成形术后患者穿支血管的情况,1 例患者在术后 6 个月随访,发现治疗的大脑中动脉近心端近豆纹动脉起始部内膜增厚 65%,影响到豆纹动脉的开口。支架贴壁性也影响到动脉内膜的增生。对高脂饮食猪和兔的动物实验显示,连续编织支架较节段状支架更容易引起内膜增厚^[19,22]。球囊扩张支架更容易造成血管内膜撕裂变形,引起血管内膜增生。

4 临床研究

术前评估,改进手术器材,完善操作技术以及术后治疗措施对避免 PS 的发生都相当重要。Yokote 等^[29]采用 PTA 治疗的 17 例颅内动脉狭窄患者,其中 1 例术后出现脑梗死,作者考虑穿支血管损害的可能,并认为对于一些无神经功能损害患者行 PTA 治疗是需要谨慎考虑的。Horowitz 等^[30]报道了 3 例症状性基底动脉狭窄患者行支架置入术后,所有患者的穿支血管均开放,患者的脑灌注得到改善。

目前对外周血管和冠脉血管治疗研究提示直接支架置入较分期置入更加节省开支,手术时间短,对比剂使用量少,安全性更高以及可有效的降低相关并发症等。Aliabadi 等行冠脉支架的临床试验证明,有无分支闭塞对患者的预后影响无差别。但颅内循环的结构是独特的。Levy 等^[31]回顾性分析 8 例分期支架置入术患者的临床资料,认为对于较长的重度狭窄患者采用分步治疗可降低神经功能损害的发生,血管初步成形后,增生的内膜和瘢痕组织可形成一层纤维帽,从而在支架放置时起到一定的保护作用,避免“雪犁效应”造成的分支或穿支闭塞。上述病例手术结果及随访也支持了分期治疗的效果。其后 Levy 等^[32]又对 10 例基底动脉粥样硬化狭窄患者进行对比研究,将患者分成 3 组,分别使用球囊扩张支架治疗、常规治疗(球囊成形术+支架置入术)和分期支架置入治疗(先行球囊成形术+支架置入术),经对比分析认为,为预防围手术期严重并发症的出现,基底动脉不宜在行血管成形术同时放置支架。术后随访,2 例采用直接球囊扩张支架治疗的患者在 24 h 内出现了明显的轻瘫,CT 和 MRI 均提示桥脑背盖部梗死。1 例常规治疗患者术后出现同向性偏盲,而在随访过程期间患者曾出现短暂的左侧肢体肌力减弱和构音障碍。作者认为“雪犁效应”造成了脑干部位穿支血管闭塞引发相应临床症状。球囊扩张支架的输送系统、支架都可能造成新鲜斑块的纵向重新分布,从而阻塞穿支。而行分期治疗的患者未出现神经功能并发症。Levy 等^[33]在 2005 年总结其临床研究,从经验上肯定了重度后循环狭窄使用分步血管成形术治疗的安全性。该经验仍需动物实验及临床实践证明。Lopes 等^[28]观察 40 例患者中,1 例行左侧大脑中动脉支架置入术后,豆纹动脉被支架覆盖。6 个月后患者因行右侧大脑中动脉支架置入术导致死亡。尸检提示左侧大脑中动脉支架覆盖的豆纹动脉保持通畅。

目前一组大宗的 PS 研究文章已发表,姜卫剑等^[34]回顾性研究了 169 例患者,共 181 处颅内动脉狭窄行支架成形术。术前 MRI 判断患者是否存在临近狭窄部位的穿支梗死(perforator infarct adjacent to the stenotic segment,PIAS)。共有 49 例患者伴有 PIAS。术后 5 例患者出现 PS(3.0%),其中 4 例患者术前伴有 PIAS(8.2%,4/49),较不伴有 PIAS 的患者(0.8%,1/120, $P = 0.031$)发生 PS 的风险明显增加。作者引入了一个新的概念-PIAS。该研究中的发

现认为发生 PS 的患者预后可能相对较好,但患者的术前评估仍相当重要。姜卫剑等^[34]提出了颅内支架术患者的入选标准:①即将出现的主干血管的闭塞或重度的基底动脉狭窄不伴有双侧的后交通动脉;②灌注 CT 提示狭窄部位广泛的灌注不足;③药物治疗失败。除对患者进行必要的筛选,术后良好的抗血栓、抗凝治疗及必要的康复训练也是改善预后的重要措施。认为术前部分患者 MRI 检查的缺失和术后 CT 检查的局限,使得部分 PIAS 患者和术后出现 PS 的患者未检出,这也为以后开展的临床研究提供借鉴。作者同时也提出了需要对分期支架放置与直接支架放置的疗效进行对比研究。

5 防治策略

综上所述,易发生 PS 的患者特点:①狭窄的形态:较长的重度偏心性狭窄;②狭窄的部位:位于重要的功能区,分布有较多的穿支血管,并供给相应区域(例如大脑中动脉 M1 段、基底动脉全程等);③狭窄的成因:不稳定性斑块造成的狭窄;④患者术前提示伴有 PIAS;⑤手术术式以及手术所采用的器械等。良好的抗血小板聚集治疗或抗凝治疗,支架术前充分的评估准备,支架术后的辅助康复治疗,不可或缺。手术器材在不断更新发展。手术策略和技巧也在不断改进,并在临床实践中开始了对照研究。支架从单纯使用球囊扩张冠脉支架发展到目前颅内专用自膨式支架。较近的一项研究使用了一种新型自膨式支架(Wingspan stent),对其临床的应用也在展开研究^[35],评估该新型支架的安全性和有效性。而药物涂层支架似乎可以抑制血管内膜生长。雷帕霉素(sirolimus)涂层支架可完全控制平滑肌细胞的增生,但是 Tanabe 等^[36]报道了在冠脉手术中药物涂层支架与裸支架对分支血管的闭塞率是类似的。对于支架而言,抑制平滑肌细胞增生同时加速血管内皮化是理想化的保留穿支血管的理念。在治疗策略方面,目前有研究倾向于对重度的颅内动脉狭窄患者采取分期血管成形治疗的方法^[32],即先采用球囊成形术使狭窄的血管管腔恢复至正常的 2/3,4~6 周后进行支架置入术。该方法可使管腔重塑,血管内膜纤维化,从而保护斑块不易脱落,避免穿支血管的闭塞和 PS 的发生。但仍需进一步临床研究。

PS 目前尚无明确发生机制,但根据目前的动物实验和临床经验,我们对于该疾病的发生、发展及预后有一定认识和对策。而在今后的研究中,无论

动物实验还是新的临床资料研究,对于 PS 的理论还会深入探讨。

[参考文献]

- [1] Taylor TN, Davis PH, Torner JC, et al. Lifetime cost of stroke in the United States[J]. Stroke, 1996, 27: 1459 - 1466.
- [2] Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update [M]. Dallas: American Heart Association, 2004.
- [3] Wityk RJ, Lehman D, Klag M, et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis[J]. Stroke, 1996, 27: 1974 - 1980.
- [4] Ingall TJ, Homer D, Baker HL Jr, et al. Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels[J]. Arch Neurol, 1991, 48: 687 - 691.
- [5] WASID Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: the warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease(WASID) study group[J]. Stroke, 1998, 29: 1389 - 1392.
- [6] Lanzino G, Fessler RD, Miletich RS, et al. Angioplasty and stenting of basilar artery stenosis: technical case report [J]. Neurosurgery, 1999, 45: 404 - 408.
- [7] Mori T, Kazita K, Mori K. Cerebral angioplasty and stenting for intracranial vertebral atherosclerotic stenosis[J]. AJNR, 1999, 20: 787 - 789.
- [8] 黄清海, 刘建民, 洪波, 等. 血管内支架成形术治疗颅内动脉狭窄的中期随访结果[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 224 - 227.
- [9] Yu W, Smith WS, Singh V, et al. Long-term outcome of endovascular stenting for symptomatic basilar artery stenosis [J]. Neurology, 2005, 64: 1055 - 1057.
- [10] 王志刚, 沈寻. 支架成形术在颅内动脉中的应用[J]. 山东医药, 2006, 46: 69 - 70.
- [11] Jiang WJ, Wang YJ, Du B, et al. Stenting of symptomatic M1 stenosis of middle cerebral artery: an initial experience of 40 patients[J]. Stroke, 2004, 35: 1375.
- [12] Rhoton AL Jr. The supratentorial arteries [J]. Neurosurgery, 2002, 51[Suppl 1]: 53 - 120.
- [13] Zeal AA, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the posterior cerebral artery[J]. J Neurosurg, 1978, 48: 534 - 559.
- [14] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technique and a preliminary report of its application[J]. Circulation, 1964, 30: 654 - 670.
- [15] Duprat G Jr, Wright KC, Charnsangave J. Flexible balloon-expanded stent for small vessels[J]. Radiology, 1987, 162: 276 - 278.
- [16] Wakhloo AK, Tio FO, Lieber BB, et al. Self-expanding nitinol stents in canine vertebral arteries: hemodynamics and tissue response[J]. AJNR, 1995, 16: 1043 - 1051.
- [17] Whitbread T, Birch P, Rogers S, et al. The effect of placing an

- aortic Wallstent across the renal artery origins in an animal model[J]. *Eur J Endovasc Surg*, 1997, 13: 154 - 158.
- [18] Birch PC, Start RD, Whitbread T, et al. The effects of crossing porcine renal artery ostia with various endovascular stents [J]. *Eur J Endovasc Surg*, 1999, 17: 185 - 190.
- [19] Chuapetcharasopon C, Wright KC, Wallace S, et al. Treatment of experimentally induced atherosclerosis in swine iliac arteries: a comparison of self-expanding and balloon-expanded stents [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1992, 15: 143 - 150.
- [20] Masuo O, Terada, Walker G, et al. Study of the patency of small arterial branches after stent placement with an experimental in vivo model[J]. *AJNR*, 2002, 23: 706 - 710.
- [21] Levy EI, Boulos AS, Hanel RA, et al. In vivo model of intracranial stent implantation: a pilot study to examine the histological response of cerebral vessels after randomized implantation of heparin-coated and uncoated endoluminal stents in a blinded fashion[J]. *J Neurosurg*, 2003, 98: 544 - 553.
- [22] Masuo O, Terada T, Walker G, et al. Patency of perforating arteries after stent placement? a study using an in vivo experimental atherosclerosis-induced model [J]. *AJNR*, 2005, 26: 543-548.
- [23] Cho GY, Lee CW, Hong MK, et al. Side-branch occlusion after rotational atherectomy of in-stent restenosis: Incidence, predictors, and clinical significance [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000, 50: 406 - 410.
- [24] Caputo RP, Chafizadeh ER, Stoler RC, et al. Stent jail: A minimum-security prison[J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77: 1226 - 1229.
- [25] Komotar RJ. The natural history of intracranial carotid artery atherosclerosis[J]. *Neurosurg Focus*, 2005, 18: E4.
- [26] Cohen DJ, Baim DS. Considerations in managing side branches "jailed" by coronary stenting: Insights from in vitro studies [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 1999, 48: 235 - 236.
- [27] Caputo RP, Chafizadeh ER, Stoler RC, et al. Stent jail: A minimum-security prison [J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77: 1226 - 1229.
- [28] Lopes DK, Ringer AJ, Boulos AS, et al. Fate of branch arteries after intracranial stenting[J]. *Neurosurgery*, 2003, 52: 1275 - 1279.
- [29] Yokote H, Terada T, Ryujin K, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial arteriosclerotic lesions [J]. *Neuroradiology*, 1998, 40: 590 - 596.
- [30] 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: 925-931.
- [31] Levy EI, Hanel RA, Bendok BR, et al. Staged stent-assisted angioplasty for symptomatic intracranial vertebrobasilar artery stenosis[J]. *J Neurosurg*, 2002, 97: 1294 - 1301.
- [32] Levy EI, Comparison of periprocedure complications resulting from direct stent placement compared with those due to conventional and staged stent placement in the basilar artery [J]. *J Neurosurg*, 2003, 99: 653 - 660.
- [33] Levy EI, Howington JU, Engh JA, et al. Submaximal angioplasty and staged stenting for severe posterior circulation intracranial stenosis: a technique in evolution[J]. *Neurocrit Care*, 2005, 2: 189 - 97.
- [34] Jiang WJ, Srivastava T, Gao F, et al. Perforator stroke after elective stenting of symptomatic intracranial stenosis[J]. *Neurology*, 2006, 66: 1868 - 1872.
- [35] Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al. US Multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease periprocedural results[J]. *Stroke*, 2007, 38: 881 - 887.
- [36] Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, et al. Fate of side branches after coronary arterial sirolimus-eluting stent implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90: 937 - 941.

(收稿日期:2007-04-24)