

支架成形术及药物治疗症状性大脑中动脉狭窄的随机对照研究

高红华, 高连波

【摘要】 目的 比较单纯药物治疗及药物联合支架治疗症状性大脑中动脉重度狭窄的疗效。**方法** 采用单中心、随机、对照、前瞻性研究,将 34 例症状性大脑中动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的患者随机分为药物治疗组(药物组)18 例和药物联合支架治疗组(支架组)16 例,并进行 12 个月以上的随访,终点事件为狭窄动脉供血区出现脑卒中。**结果** 支架组与药物组均无出血性脑卒中发生。随访期内,药物组 18 例中发生狭窄侧大脑中动脉供血区再发脑梗死 5 例(27.78%),3 例发生大脑中动脉闭塞(16.67%,其中 2 例为无症状性闭塞),支架组未发生支架侧脑梗死,12 个月时复查 DSA 无支架内再狭窄或闭塞。支架组缺血性脑卒中复发率低于药物组($P < 0.05$)。**结论** 选择性的支架治疗对预防缺血性脑卒中的复发可能较单纯药物治疗更为有效。

【关键词】 缺血性脑卒中; 大脑中动脉; 支架

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-02-0089-04

Stent implantation combined with drug therapy versus pure drug therapy for symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery: a randomized and comparative study GAO Hong-hua, GAO Lian-bo. Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110032, China

Corresponding author: GAO Lian-bo, E-mail: ghh_0710@sina.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of stent implantation combined with drug therapy and pure drug therapy in treating symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery. **Methods** As a single-center, randomized, comparative and prospective study, a total of 34 patients with symptomatic severe stenosis of middle cerebral artery ($\geq 70\%$) were collected. The patients were randomly divided into pure drug therapy group ($n = 18$) and stent group (stent implantation together with drug therapy, $n = 16$). All the patients were followed up for at least 12 months. The end-point event was the occurrence of cerebral stroke at the cerebral region that was supplied by the narrowed artery. The clinical results were analyzed and were compared between the two groups. **Results** No hemorrhagic stroke occurred in both groups. During the follow-up period, in the pure drug therapy group recurrent cerebral infarction at the area that was supplied by middle cerebral artery at the diseased side occurred in five cases (27.78%), and the occlusion of middle cerebral artery was seen in three cases (16.67%), two of whom showed no clinical symptoms of cerebral artery occlusion. No cerebral infarction occurred in the stent group. DSA performed 12 months after the treatment showed no in-stent stenosis or occlusion. **Conclusion** Selective stent implantation therapy is probably more effective than pure drug therapy for the protection from the recurrence of ischemic stroke.

(J Intervent Radiol, 2013, 22: 089-092)

【Key words】 ischemic stroke; middle cerebral artery; stent

基金项目: 辽宁省教育厅科研项目(L2010699)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.02.001

作者单位: 110032 沈阳 中国医科大学附属第四医院神经内科

通信作者: 高连波 E-mail: ghh_0710@sina.com

亚裔人中,33% ~ 50%的缺血性脑卒中和 50%以上的短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)由颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)引起^[1]。WASID 研究证实了阿司匹林治疗症状性颅内

动脉粥样硬化性狭窄的安全性和有效性,但即使是高剂量阿司匹林(1 300 mg/d),累计同侧复发性脑卒中第 1 年仍高达 12%,第 2 年达 15%。狭窄程度 $\geq 70\%$ 患者 1 年内相关区域内脑卒中风险高达 23%^[2]。支架成形术曾为神经科医生带来希望,然而 SAMMPRIS 的研究结果却出人意料,支架组在 30 d 内存在较高的围手术期死亡率及脑卒中率,药物治疗组显著优于支架治疗组^[3]。药物治疗与药物基础上的支架治疗孰优孰劣,目前国内报道甚少,尤其缺乏随机、对照研究的证据。自 2010 年始,我院脑血管病中心对 34 例症状性大脑中动脉狭窄患者随机进行药物治疗和药物基础上的支架治疗,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

2010 年 1 月—2011 年 11 月,中国医科大学附属第四医院脑血管病中心收治症状性大脑中动脉狭窄患者 34 例,其中男 27 例,女 7 例,年龄 34 ~ 78 岁,平均(55.1 ± 10.7)岁,经 DSA 证实大脑中动脉 M1 段重度狭窄。34 例中,急性非致残性脑梗死 22 例(NIHSS ≤ 4 分),TIA 12 例。既往高血压病史 20 例,糖尿病史 8 例,冠心病史 9 例,吸烟史 18 例,脑梗死病史(NIHSS < 4 分)8 例,TIA 病史 1 例。

根据随机化表,将患者随机分为支架治疗组 16 例及药物治疗组 18 例。两组基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 入组和排除标准

1.2.1 入组标准:① 症状性大脑中动脉 M1 段狭窄 $\geq 70\%$;② 发生病变侧大脑中动脉供血区导致的动力型 TIA 或低灌注/栓子清除障碍型脑梗死伴(或)不伴皮层栓塞;③ 患者存在至少 1 个以上的动脉粥样硬化危险因素;④ 患者及家属知情同意。

1.2.2 排除标准:① 非动脉粥样硬化性血管狭窄:动脉炎、动脉夹层、烟雾病等;② 合并心源性栓塞可能;③ 同侧大脑中动脉穿支动脉供血区梗死考虑发病机制为大动脉粥样硬化导致穿支动脉开口部覆盖所致;④ 30 d 内脑出血或出血性梗死;6 周内发生过面积 $\geq 1/3$ 大脑中动脉供血区脑梗死;颅内肿瘤、动静脉畸形、动脉瘤;⑤ mRS ≥ 3 分,或预计生存时间 < 1 年;⑥ 患者不能接受抗栓治疗。

1.3 DSA 检查结果

所有患者行全脑血管造影术,大脑中动脉 M1 段狭窄右侧 15 例,左侧 19 例,狭窄率 80% ~ 98%,

中位狭窄率 95%,病变长度 4 ~ 6 mm,术前远端血流 TIMI 2 级。

1.4 药物治疗

药物治疗组与支架治疗组的药物治疗包括抗血小板聚集、血压管理、调脂、血糖控制及生活方式改善。阿司匹林 100 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d 口服,联用 3 个月后改为阿司匹林或氯吡格雷单药继续口服。阿托伐他汀 20 mg/d,长期口服。血脂目标值:低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) < 1.81 mmol/L^[4]。血压目标值:130 ~ 140 mmHg/80 ~ 90 mmHg^[5-6]。

1.5 血管内治疗

患者于局麻下,经股动脉行改良 Seldinger 技术穿刺,置 6 F 动脉鞘,6 F 导引导管经同轴交换技术送至颈内动脉 C1 段,撤除长泥鳅导丝,路径图下,将 0.014 英寸微导丝安全通过病变处,至大脑中动脉下干 M3 段远端,沿微导丝将球囊扩张支架(Apollo,上海微创公司,2.5 mm \times 8 mm)送至病变处,支架完全覆盖病变,定位准确后,体外缓慢球囊加压,压力 5 ~ 7 atm,持续 3 ~ 8 s,抽空球囊后,手推造影见狭窄处病变明显改善,支架贴壁良好。技术成功标准:残余狭窄 $\leq 20\%$,前向血流良好。

1.6 支架治疗组围手术期管理

支架术前患者口服阿司匹林 100 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d,联用至少 3 ~ 5 d。急性脑梗死患者于随机分组 2 周后行支架成形术。术前 2 h 至术后 24 h 持续尼莫地平泵入调控血压。术中肝素化 1 次,2 000 u。术后复查头部 CT,除外出血后,予低分子肝素 5 000 u,每 12 小时 1 次皮下注射,连续 3 d。

1.7 随访

术后 1、3、6、9、12 个月及 1 年后每 6 个月进行随访,监测血脂、血糖、血压。术后 12 个月复查 DSA。支架部位血管狭窄 $> 50\%$,为支架内再狭窄。记录随访期间血管事件发生情况及影像学血管狭窄动态演变情况。

1.8 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析。计量资料符合正态分布时,以均数 \pm 标准差表示。计数资料 $n < 40$,且 1 个期望值 < 5 时,用 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术结局

支架治疗组术前狭窄 80% ~ 98%,中位狭窄 95%;术后残余狭窄 0% ~ 10%,中位残余狭窄 0%。

手术成功 100%。术后造影显示远端血流TIMI 3 级,无远端主要分支栓塞。围手术期未出现新发神经系统症状、体征,术后复查头部 CT 无颅内出血,手术并发症发生率 0%。见图 1、2。

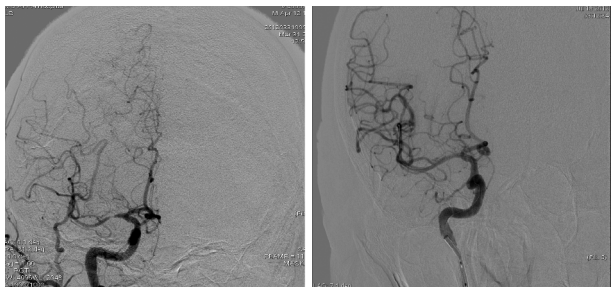


图 1 DSA 示右大脑中动脉 M1 段狭窄 95% ~ 98% 图 2 右大脑中动脉 M1 段支架,无残余狭窄

2.2 随访结果

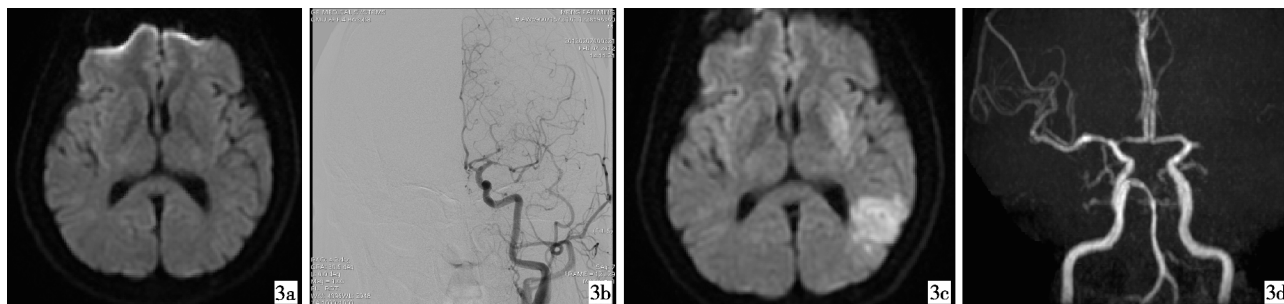
2.2.1 随访期内危险因素控制情况 两组患者均

进行不良生活方式干预,如戒烟、限酒、体育运动。两组主要危险因素控制情况见表 1, 两组各项指标的控制比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 药物治疗组与支架治疗组危险因素控制情况

指标	药物治疗组(18 例)	支架治疗组(16 例)
收缩压(mmHg)	132 ± 12	135 ± 11
舒张压(mmHg)	87 ± 5	85 ± 3
HbA _{1c} (%)	6.0 ± 1.0	5.9 ± 1.1
LDL-C(mmol/L)	1.84 ± 0.16	1.76 ± 0.13

2.2.2 随访期内脑卒中发生情况 支架治疗组 16 例患者随访期内无缺血性或出血性脑卒中事件发生。药物治疗组 18 例患者随访期内无出血性脑卒中发生,发生狭窄侧大脑中动脉供血区再发脑梗死 5 例(27.78%),发生时间分别为随机分组后 14、45、120、180 和 210 d, 其中 1 例患者随访 14 d 时发生狭窄的大脑中动脉急性闭塞(图 3)。



3a 反复发作左肢无力, 诊断 TIA, DWI 正常 3b DSA 示左大脑中动脉 M1 段狭窄 98% 3c 随访 14 d 时 DWI 示左后分水岭及豆状核高信号 3d MRA 示左大脑中动脉 M1 段闭塞

图 3 大脑中动脉急性闭塞

2.2.3 12 个月时 DSA 随访结果 支架治疗组复查 DSA 未发现支架内再狭窄。药物治疗组 18 例中 3 例出现狭窄的大脑中动脉闭塞(16.67%, 其中 2 例为无症状性闭塞), 其余 15 例大脑中动脉狭窄程度无明显改变。

3 讨论

颅内动脉粥样硬化是亚洲人群最常见的血管病变。对于曾发生缺血性脑卒中或 TIA 的高危人群, 尽管给予抗凝、抗血小板治疗等有效防治措施, 仍然有 50% 以上的颅内动脉狭窄患者再次发生脑卒中。据统计, 给予内科药物治疗, 国人第 1 年的脑卒中复发率仍达 17%, 死亡率达 11%, 大脑中动脉供血区缺血性脑卒中的年复发率达 7.8%^[7]。本研究中, 症状性大脑中动脉重度狭窄患者虽经积极药物治疗, 1 年内缺血性脑卒中复发率仍高达 27.78%(5/18)。复发原因除 1 例为重度狭窄的大脑中动脉急性闭塞外, 其他 4 例无血管闭塞, 病灶分布仍以大

脑中动脉供血区的分水岭梗死伴(或)不伴皮层栓塞为主, 提示血流动力学障碍为主要的参与机制。对于这部分患者, 单纯药物治疗是否足以预防脑卒中的复发尚不明确。

自 2002 年国内即有颅内动脉狭窄血管成形术的报道, 探讨了支架成形术在缺血性脑卒中二级预防中的作用。但迄今, 仅 SAMMPRIS 研究是唯一的前瞻性、随机、多中心研究^[3]。这项研究对发病 30 d 内的非致残性缺血性脑卒中且存在颅内大动脉严重狭窄(70% ~ 99%)患者进行了积极的药物治疗和药物治疗基础上的支架治疗。该项研究结果显示, 支架组 30 d 内脑卒中或死亡风险高达 14.7%, 而药物组仅为 5.8%; 1 年的主要终点事件支架组为 20%, 药物组为 12.2%, 两组间差异有统计学意义。

而国内相关报道却显示了不同的结果。Jiang 等^[8]对 100 例症状性颅内动脉狭窄($\geq 70\%$)患者行 Wingspan 支架成形术, 进行前瞻性队列研究, 平均随访 1.8 年, 结果显示主要终点事件(30 d 内任何脑

卒中或死亡,30 d 后的同侧缺血性脑卒中)1 年发生率为 7.3%,2 年为 9.6%,其中 30 d 脑卒中或死亡率为 5%。另一项回顾性分析 637 例颅内严重动脉狭窄支架成形术显示,30 d 围手术期并发症率为 6.1%。均明显低于 SAMMPRIS 研究结果的 14.7%^[9]。

因此,有学者对 SAMMPRIS 研究结果产生质疑^[10]。该研究中约 1/3 的围手术期脑卒中为症状性颅内出血,原因分析:① 两组抗血小板聚集方案不同。支架组未服满 5 d 常规剂量氯吡格雷者,于术前 6 ~ 24 h 顿服 600 mg,这是冠状动脉急诊介入手术的常用剂量,未必适合颅内支架成形术。② 还有一部分为介入操作相关的颅内出血,多来自微导丝操作中的超选及交换过程。因颈内动脉穿过骨性通道时路径迂曲,大脑中动脉与颈内动脉成直角,大脑中动脉直径较颅外动脉小很多,以上解剖学因素对术者提出更高的技术要求。

本研究结果显示,支架治疗组围手术期无出血性脑卒中发生,随访期内缺血性脑卒中复发率低于药物治疗组(0%比 27.78%),组间差异有统计学意义($P = 0.046$)。分析原因:① 本研究入组标准为大脑中动脉供血区动力型 TIA 和低灌注引起的非致残性分水岭梗死,排除了粥样硬化斑块覆盖豆纹动脉开口部引起的脑梗死,减少了支架手术引起“雪犁效应”而导致的穿支动脉供血区梗死。② 本研究排除了 6 周内面积超过 1/3 大脑中动脉供血区的脑梗死,于急性脑梗死 2 周后行支架成形术,一定程度上避免了再灌注损伤导致的颅内出血。③ 本中心选用球囊扩张支架,其柔韧性虽不及自膨支架,但操作较 Wingspan 支架简单,不易出现导丝操作相关性颅内出血。④ 急性期、亚急性期支架内血栓形成和支架内再狭窄与围手术期抗血小板聚集治疗、支架贴壁不良和残余狭窄率高相关^[11]。自膨支架虽然具有较好的柔韧性,但安全性提高的同时,保守的球囊选择及支架相对弱的支撑力可造成支架贴壁不良或残余狭窄率高,导致支架内再狭窄^[12]。本研究支架治疗组患者术前、术后采用严格抗血小板聚集治疗,术中球囊扩张支架贴壁良好,术后残余狭窄 $\leq 10\%$,降低了支架治疗组随访期缺血性脑卒中的发生。⑤ 本研究虽为单中心研究,但操作者技术稳定。

本研究结果提示,针对症状性大脑中动脉重度狭窄,在合适的适应证选择、严格的围手术期管理

以及术者的技术与经验前提下,积极进行药物基础上的支架治疗可能较单纯的药物治疗更为有效。但本研究为单中心研究,样本量较小,尚需更多病例及长期随访进一步证实。

[参考文献]

- [1] Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis [J]. Int J Stroke, 2006, 1: 158 - 159.
- [2] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett - Smith H. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. N Engl J Med, 2005, 352: 1305 - 1316.
- [3] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis [J]. N Engl J Med, 2011, 365: 993 - 1003.
- [4] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42: 227 - 276.
- [5] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High - dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2006, 355: 549 - 559.
- [6] Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low - density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial [J]. Stroke, 2007, 38: 3198 - 3204.
- [7] 吕惠生,牛惠敏,晁苑翔,等. 血管支架成形术治疗症状性大脑中动脉狭窄 [J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 227 - 230.
- [8] Jiang WJ, Yu W, Du B, et al. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after wingspan stenting [J]. Stroke, 2011, 42: 1971 - 1975.
- [9] Jiang WJ, Cheng - Ching E, Abou - Chebl A, et al. Multicenter analysis of stenting in symptomatic intracranial atherosclerosis [J]. Neurosurgery, 2012, 7: 25 - 30.
- [10] 洪波,刘建民. 支架置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)的问题和启示 [J]. 中国脑血管病杂志, 2012, 9: 1 - 4.
- [11] Psychogios MN, Schramm P, Buhk JH, et al. Angiographic CT after intravenous contrast agent application: a noninvasive follow-up tool after intracranial angioplasty and stenting [J]. Am J Neuroradiol, 2010, 31: 1886 - 1891.
- [12] 李钊钊,李天晓,翟水亭,等. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的 Wingspan 支架成形术 [J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 555 - 559.

(收稿日期:2012-10-11)

(本文编辑:侯虹鲁)