

·综述 General review·

症状性颅内椎基底动脉狭窄的治疗进展

张巧玉, 刘嘉慧, 徐琳颖, 季晓飞

【摘要】 颅内椎基底动脉狭窄是后循环缺血性卒中的主要病因,与前循环血管相比,其走行更为迂曲、狭窄部位血管解剖结构更为复杂,其所致卒中复发率及致死、致残率更高,治疗更具挑战性,但在临床上却很少被关注,最佳的临床决策尚不明确。其主要的治疗方式包括危险因素管理、降脂治疗、抗血小板药物治疗、血管内治疗、手术治疗以及其他治疗等。本文对上述治疗方式作一综述,旨在为症状性颅内椎基底动脉狭窄患者的临床治疗和脑卒中二级预防提供参考。

【关键词】 症状性颅内椎基底动脉狭窄; 药物治疗; 经皮球囊血管成形术; 经皮支架植入术; 血管内治疗

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-09-0924-07

Advances in the treatment of symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis ZHANG Qiaoyu, LIU Jiahui, XU Linying, JI Xiaofei. First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning Province 116011, China

Corresponding author: JI Xiaofei, E-mail: jixiaofei1979@163.com

【Abstract】 Clinically, intracranial vertebrobasilar stenosis(IVBS) is the main cause of posterior circulation ischemic stroke. Compared with the vessels of the anterior circulation, the vessels of IVBS are more tortuous, and the vascular anatomy of the stenosis is more complex. The recurrence rate of stroke, the mortality and the disability rate of IVBS are higher, so its treatment is more challenging. Unfortunately, IVBS has received very little clinical attention, and there is no generally accepted specific therapeutic regimen so far in clinical practice. At present, the main treatment methods for IVBS include risk factor management, lipid-lowering therapy, antiplatelet drug therapy, endovascular therapy, surgical treatment, etc. This paper aims to make a comprehensive review about the above treatment methods so as to provide practical references for the treatment of patients with symptomatic IVBS as well as for the secondary prevention of stroke. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 924-930)

【Key words】 symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis; drug therapy; percutaneous balloon angioplasty; percutaneous stent implantation; endovascular treatment

症状性颅内椎基底动脉狭窄(symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis, sIVBS)是指由于动脉粥样硬化导致的颅内椎基底动脉狭窄,并在后循环区域发生过缺血性卒中或短暂性脑缺血性发作(transient ischemic attack, TIA)。后循环缺血性卒中占全部缺血性卒中的 20%~25%,颅内椎基底动脉狭窄(intracranial vertebrobasilar stenosis, IVBS)是其最常见的病因之一^[1-4]。目前危险因素管理和药物治疗是 sIVBS 首选的治疗方案,但其首次卒中事件

后3个月卒中复发率仍高达 33%^[5]。近年来,随着神经介入技术的发展,对于积极药物治疗仍有反复卒中发作的 sIVBS 患者,血管内治疗可能获益^[6-9]。但血管内治疗存在较多并发症,例如穿支卒中、支架内血栓形成、脑高灌注综合征、蛛网膜下腔出血、动脉夹层等,其临床应用受到了限制^[10]。而对于颅内椎基底动脉串联病变、长节段病变以及路径迂曲病变,手术治疗可能是有效的手段^[11]。目前最佳的治疗决策尚存争议,充分掌握 sIVBS 的

治疗方式对于减少临床不良事件、改善患者的临床疗效及预后非常重要。本文对其主要的治疗方式包括危险因素管理、降脂治疗、抗血小板药物治疗、血管内治疗、手术治疗以及其他治疗等作如下综述。

1 危险因素管理

SAMMPRIS 研究表明,在积极控制血管危险因素:血压 $<140/90$ mmHg(糖尿病患者血压 $<130/80$ mmHg)、低密度脂蛋白(LDL-C) <1.81 mmol/L、血糖 <7.0 mmol/L的基础上联合抗血小板药物治疗可降低颅内动脉粥样硬化狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)患者卒中及死亡风险^[12]。尽早实施积极的危险因素管理,对于降低 sIVBS 患者卒中及死亡率有重要临床意义。

2 降脂治疗

SAMMPRIS 研究表明^[12],强化降脂使 LDL-C 降低至 <1.81 mmol/L(70 mg/dL)是降低卒中复发风险的关键之一。对于 sIVBS 患者应尽早启动他汀类降脂治疗,将 LDL-C 降低至 <1.81 mmol/L(70 mg/dL)或降低 50%。尽管目前国内外的指南均强调他汀治疗,但并未指出具体的降脂水平,进一步降脂能否有更大的获益仍需进一步研究。其他种类降脂药物在临床中也有应用,但没有在 sIVBS 患者中进行验证。二十碳五烯酸乙酯减少心血管事件发生研究(reduction of cardiovascular events with icosapentethyl-intervention, REDUCE-IT)^[13]表明,在确诊为心血管疾病或糖尿病且甘油三酯升高(1.52~5.63 mmol/L)的患者中,使用二十碳五烯酸乙酯 4g/d 与减少心血管事件和降低缺血性事件风险相关($HR=0.75$, 95%CI 0.68~0.83, $P<0.001$)。此外,一项关于前蛋白转化酶枯草溶菌素 Kexin 9 型抑制剂(proprotein convertase subtilisin-kexin type 9, PCSK9)的荟萃分析^[14]显示,与安慰剂组相比,加用 PCSK9 抑制剂可使卒中的相对风险降低 26%,且这种效应不受既往卒中病史及基线 LDL-C 水平影响,不增加出血性卒中风险。对于有极高风险(卒中合并其他主要血管疾病或卒中合并多种血管高危因素)的缺血性卒中患者,如果已经在服用并可耐受最高剂量的他汀和依折麦布,但是 LDL-C 仍 >1.81 mmol/L (70 mg/dL),加用 PCSK9 抑制剂是合理的^[15]。非他汀类降脂药物治疗或联合治疗在不同缺血性卒中亚型的作用仍需进一步探索。

3 抗血小板药物治疗

3.1 阿司匹林联合氯吡格雷

抗血小板药物治疗是 sIVBS 患者最主要的治疗手段。WASID 研究是颅内动脉粥样硬化所致缺血性卒中/TIA 抗血小板治疗的里程碑式研究,该研究结果显示,与阿司匹林治疗相比,接受华法林治疗的患者发生卒中、心肌梗死或猝死的相对风险更低($HR=0.46$, 95%CI 0.23~0.86, $P<0.05$),但华法林组出血风险更高(7.8% vs 1.4%)^[16]。继 WASID 研究之后,阿司匹林成为世界范围内应用最广泛的抗血小板药物。近年来,使用双联抗血小板治疗(dual anti-platelet therapy, DAPT)的 sIVBS 患者进一步增加,其主要的理论依据来源于 SAMMPRIS 研究,该研究是首项在症状性颅内动脉狭窄(70%~99%)高危患者中比较积极药物治疗(阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗及危险因素管理)与积极药物治疗联合血管内治疗对预防卒中复发效果的前瞻性、多中心、随机对照试验^[12]。其亚组分析^[17]显示,对于 IVBS 患者,血管内治疗 2 年卒中或死亡率高于积极药物治疗(27% vs 9.8%)。CLAIR 研究显示,对于 ICAS 患者阿司匹林联合氯吡格雷与阿司匹林单药治疗相比,更有效地减少了同侧狭窄血管远端微栓塞信号^[18]。另一项关于 DAPT 的证据来自 CHANCE 研究,该研究显示阿司匹林联合氯吡格雷治疗可降低 90 d 内卒中风险,且不会增加脑出血事件风险^[19]。基于以上研究,目前 AHA/ASA 缺血性卒中二级预防指南指出,在发病 30d 内,对于颅内大动脉严重狭窄(70%~99%)导致的卒中或 TIA 患者,阿司匹林联合氯吡格雷连续治疗 90d 可降低卒中复发风险^[15]。

3.2 替格瑞洛联合阿司匹林

CHANCE 药物基因亚组研究^[20]表明,部分患者存在氯吡格雷低反应性,这可能与携带 CYP2C19 功能缺失等位基因(*2, *3)有关。既往的研究表明,替格瑞洛可抑制氯吡格雷低反应性患者的血小板活性^[21]。PRINCE 研究^[22]结果提示,对于轻型缺血性卒中/中高危 TIA 患者,与氯吡格雷联合阿司匹林组相比,替格瑞洛联合阿司匹林组在治疗 90 d 时残余血小板高反应性患者的比例更低(29.7% vs 12.5%, $P<0.001$),替格瑞洛联合阿司匹林组 3 个月时卒中复发比例更低(8.8% vs 6.3%, $P=0.20$),但两组间差异无统计学意义。THALES 研究共纳入了 2 351 例合并同侧颅内或颅外动脉粥样硬化性狭窄 $\geq 30\%$ 的轻型缺血性卒中/TIA 患者,结果显示,与阿司匹林

单药治疗相比,替格瑞洛联合阿司匹林显著降低 30 d 致残性卒中率和死亡率^[23]。对于携带 CYP2C19 功能缺失等位基因的 sIVBS 患者,替格瑞洛联合阿司匹林治疗是一种新的双联抗血小板方案,可能具有潜在临床获益。

3.3 西洛他唑单药或联合阿司匹林

西洛他唑是另一种抗血小板药物,通过抑制磷酸二酯酶(PDE)-E3 增加血小板环磷酸腺苷(cAMP)的产生来抑制血小板^[24]。CASISP 研究发现,与阿司匹林 81 mg 相比,西洛他唑组中严重颅内出血的发生率明显下降(1.95% vs 0.28%, $P=0.038$),但两组总体卒中发生率相似^[25]。非劣效性 CSPS-2 试验比较了西洛他唑与阿司匹林 81 mg 的疗效,两组年卒中复发率分别为 2.76%和 3.71%,满足非劣效性标准,西洛他唑在预防卒中复发方面可能优于阿司匹林,但头晕、头痛、心动过速等不良反应发生率较阿司匹林高^[26]。TOSS 研究是一项多中心、双盲、安慰剂试验,纳入了症状性大脑中动脉 M1 段狭窄患者 112 例,基底动脉狭窄患者 23 例,随机分配为西洛他唑(200 mg/d)组或安慰剂组,所有患者每天同时口服阿司匹林 100 mg,通过磁共振血管造影(magnetic resonance angiogram,MRA)和 TCD 评估狭窄程度,比较招募时和治疗 6 个月后狭窄程度变化,结果显示,西洛他唑组颅内动脉狭窄进展率明显低于安慰剂组($P=0.008$)^[27]。该研究表明西洛他唑联合阿司匹林治疗对于延缓 ICAS 的进程可能具有一定疗效,但由于入组患者脱落率较高,仍需大型临床试验进一步证实。

3.4 低剂量新型抗凝药联合阿司匹林

抗凝治疗和抗血小板治疗在抑制动脉粥样硬化性血栓形成中具有协同作用,COMPASS 研究表明,对于稳定的动脉粥样硬化性心脑血管狭窄患者,与单独使用阿司匹林 100 mg、1 次/d 相比,低剂量利伐沙班 2.5 mg、2 次/d 联合阿司匹林 100 mg、1 次/d 可显著降低心脑血管事件风险(5.4% vs 4.1%, $HR=0.76$,95% CI 0.66~0.86, $P<0.001$),但发生重大出血事件风险更高(1.9% vs 3.1%, $HR=1.70$,95% CI 1.40~2.05, $P<0.001$)^[28]。未来需要在 sIVBS 患者中进一步探索低剂量直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants,DOAC)联合抗血小板药治疗的最佳剂量及益处。

3.5 吲哚布芬

吲哚布芬是一种多途径多靶点抗血小板聚集药物,主要通过可逆性抑制血小板环氧化酶(COX)

使血栓素 A2 (TXA2)生成减少,同时也可抑制二磷酸腺苷(ADP)、肾上腺素、血小板活化因子(PAF)、胶原蛋白、花生四烯酸(AA)等诱导的血小板聚集^[29]。与阿司匹林相比,吲哚布芬的胃肠道反应及出血风险更低。中国的一项 Meta 分析^[30]旨在评估吲哚布芬在预防和治疗缺血性心脑血管疾病及血栓形成中的安全性及有效性,总共纳入 19 项 RCT 研究,5 304 例患者,其中吲哚布芬组 2 668 例,对照组(其他药物)2 636 例,结果显示,对于缺血性心脑血管疾病患者吲哚布芬组与阿司匹林组在心血管死亡、全因死亡、心肌梗死、血栓栓塞、卒中发生率等方面差异无统计学意义。但在安全性方面,吲哚布芬组出血事件发生率显著低于阿司匹林组($P<0.05$)。吲哚布芬胃肠功能紊乱发生率显著低于阿司匹林^[31-32],对于阿司匹林不耐受或胃肠反应大的 sIVBS 患者,吲哚布芬可能是一种替代治疗方案。

4 血管内治疗

4.1 经皮球囊血管成形术

1980 年 Sundt 等^[33]首次报道了应用经皮球囊血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)治疗 2 例重度基底动脉狭窄患者的经验。在 21 世纪初,一些小样本回顾性研究显示了 PTA 治疗 IVBS 的安全性和可行性^[34-35]。但是 PTA 治疗并发症发生率较高,可能与颅内动脉肌层相对薄弱、外部缺乏弹性纤维层有关,使用腔内非顺应性血管成形术球囊对其进行扩张可能会导致血管破裂或剥离。PTA 治疗后再狭窄的机制有待明确,可能与球囊扩张期间产生机械应力,导致血管壁内皮和内膜部分损伤,血管壁修复过程中平滑肌和结缔组织过度增生有关^[36-38]。鉴于围手术期并发症发生率和术后再狭窄率较高,PTA 的应用受到了限制。近几年,为了解决这一问题,具有抗内膜增生作用的药物涂层球囊(drug-coated balloons,DCB)已被证实可用于 ICAS,有丝分裂抑制剂(如紫杉醇)或免疫调节剂(如西罗莫司)通常被用于 DCB 涂层^[37, 39]。2021 年,一项旨在评估 DCB-PTA 治疗 ICAS 的疗效和安全性的 Meta 分析^[40]显示,DCB-PTA 治疗围手术期并发症发生率为 5.9%(95% CI 2.5%~10.3%, $I^2=0$, $P=0.649$),再狭窄率为 5.7%(95% CI 2.6%~9.7%, $I^2=0$, $P=0.516$),该研究表明 DCB-PTA 治疗 ICAS 是安全和可行的。目前 DCB-PTA 在 sIVBS 患者中的应用较少^[39, 41-43]。Gruber 等^[44]报告了应用 DCB 或 Winspan 支架植入术治疗 19 例重度 ICAS 患者的经

验,8 例患者使用 DCB 治疗,其中基底动脉狭窄 2 例,椎动脉硬膜内段狭窄 3 例,术中无死亡,平均随访时间为 9.5 个月,随访期间无症状性再狭窄 1 例,与 Wingspan 支架植入组相比,DCB 组缺血事件再发生率及再狭窄率更低。杨希孟等^[42]报道了使用 DCB 治疗 16 例 sIVBS 患者的经验,术中 1 例(5.3%)发生动脉夹层,围手术期发生后循环卒中 1 例(6.3%),无死亡发生,临床平均随访 6.3 个月,无卒中、TIA 及死亡事件发生,影像平均随访 5.5 个月,无再狭窄发生。唐垚等^[45]对 21 例接受 DCB 治疗的椎基底动脉支架内再狭窄(ISR)患者的临床资料进行了回顾性分析,结果显示,DCB 治疗 ISR 的技术成功率为 90.5%(19/21),其中 13 例(61.9%)患者获得影像学随访,末次影像随访中位时间 7(5.5,19)个月,靶血管再狭窄率为 7.7%(1/13)。上述小样本研究表明,应用 DCB 治疗 sIVBS 是安全可行的,但是颅内椎基底动脉走行迂曲,重要穿支多,DCB 输送相对困难,未来需要大样本临床研究进一步验证和探索 DCB 治疗 sIVBS 的疗效和指征。

4.2 经皮支架植入术

单纯 PTA 治疗存在弹性回缩及术后狭窄率高等问题。21 世纪初,经皮支架置入术(percutaneous angioplasty with stenting, PTAS)逐渐取代单纯 PTA,成为 ICAS 的主要血管内治疗方式。首项针对裸金属球囊扩张支架开展的前瞻性研究是 SSYLVA 研究,该研究显示,颅外椎动脉和颅内动脉支架植入术后 30 d 内卒中率为 6.6%,术后 30 d 至 1 年卒中率为 7.3%,尽管 35% 的患者发生了再狭窄,但其中 61% 为无症状狭窄^[46]。SSYLVA 研究为使用球扩支架系统治疗症状性颅内和颅外动脉狭窄提供了重要的理论依据。一些研究报告了 Wingspan 自膨胀式支架系统和 Enterprise 支架的良好应用前景^[47-50]。SAMMPRIS 研究专门比较了积极药物治疗和 PTAS (Gateway 球囊 PTA 系统结合 Wingspan 自膨胀式支架)治疗的疗效,但结果显示,PTAS 组 30 d 内卒中或死亡率较积极药物治疗组显著升高(14.7% vs 5.8%)^[12]。VISSIT 研究使用了另外一个支架系统,但同样未能显示 PTAS 治疗在 30 d 终点的优越性(24.1% vs 9.4%, $P=0.05$)^[51]。基于这两项研究,使用 PTAS 治疗的 ICAS 患者比例显著下降,但是 SAMMPRIS 研究没有根据颅内血管狭窄具体部位进行分层研究,对于 sIVBS 患者 PTAS 治疗的疗效需进一步评估^[12]。近几年,随着神经干预设备的快速发展,PTAS 治疗进入了后 SAMMPRIS 时代。2015 年缪中荣团队发表

的中国有症状颅内动脉狭窄支架置入术多中心注册研究($n=300$)显示,ICAS 血管内治疗 30 d 卒中、TIA 和死亡率仅为 4.3%^[52]。2019 年公布的 Wingspan 支架系统上市后监测 WEAVE 试验显示,ICAS 患者 PTAS 治疗的围手术期并发症发生率仅为 2.6%^[53]。这两项研究表明在严格筛选可能获益人群及术者经验丰富的情况下,PTAS 治疗的围手术期并发症发生率较低。另一项 SAMMPRIS 的事后分析^[54]显示,积极药物治疗组 14 例(6.2%)患者在治疗 30d 后出现致命性或致残性卒中,而 PTAS 组仅 5 例(2.2%)。这意味将围手术期并发症发生率控制在较低水平时,与积极药物治疗相比,PTAS 治疗可能降低致命性或致残性卒中率。目前,一些小样本队列研究验证了 PTAS 治疗 sIVBS 患者的安全性与有效性^[55-58]。Liu 等^[55]评估了高容量卒中中心 PTAS 治疗 97 例 sIVBS 患者的安全性,结果示 30 d 卒中、TIA 和死亡率为 7.1%,这表明在高容量卒中中心,PTAS 治疗 sIVBS 患者的短期安全性是可接受的。另一项针对 sIVBS 患者卒中复发率的荟萃分析纳入 23 项研究(积极药物治疗组 591 例,PTAS 治疗组 483 例),结果显示两组 1 年卒中、死亡率相当(14.8% vs 8.9%, IRR=1.3, 95% CI 1.0~1.7)^[59]。在严格筛选可能获益人群、评估介入指征、控制围手术期并发症的情况下,PTAS 治疗可能是 sIVBS 的有效治疗手段。

5 手术治疗

1990 年 Ausman 等^[60]报道了 6 例保守药物治疗失败的椎基底动脉供血不足患者行颅内椎动脉内膜切除术的经验,仅 2 例患者术后症状消失,研究者认为颅内椎动脉内膜切除术应仅限于药物治疗无效、小脑后下动脉近端局灶性病变且后循环侧支通路开放的患者。同年该团队还报道了 85 例重度双侧椎动脉颅内段或基底动脉闭塞患者行枕下动脉-小脑后下动脉吻合、枕下动脉-小脑前下动脉吻合、颞浅动脉-小脑上动脉吻合的经验,69% 的患者症状缓解,死亡率为 8.4%^[61]。2012 年 Ota 等^[62]报道了 3 例 sIVBS 患者分期行 PTA 和颞浅动脉-小脑上动脉吻合术的经验,3 例患者术后均无症状,而枕动脉-椎动脉吻合术主要应用于颅外段双侧椎动脉狭窄或基底动脉闭塞患者^[63-64]。Wang 等^[65]对 17 例症状性颅外段双侧椎动脉闭塞或单侧椎动脉闭塞伴对侧椎动脉严重狭窄患者行枕动脉-椎动脉吻合术,其中 7 例患者症状完全缓解,7 例患者症状改

善,3 例患者预后不良。这种颅外段血管吻合术与传统开颅手术相比耗时更短、手术成功率更高。但对于 sIVBS 患者,上述手术方式操作难度大、手术风险高,不推荐作为常规治疗手段,而对于血管内治疗后支架内再狭窄或慢性椎基底动脉闭塞患者,脑血管吻合术可能是有效的选择。

6 其他治疗

远程缺血预处理(remote ischemic conditioning, RIC)是一种非侵入性新疗法,在脑血管疾病领域具有广阔的前景,已被证明可用于颅内动脉粥样硬化患者,但 RIC 保护大脑的机制尚不完全清楚,可能通过改善脑灌注状态减少缺血性事件^[66]。一项随机临床试验^[67]纳入了 103 例发病 30d 内由 ICAS 引起的缺血性卒中/TIA 患者,所有患者都接受了标准医疗管理,干预组患者每天接受 2 次额外的 RIC 治疗,68 例患者完成了研究,干预组 300 d 卒中复发率低于对照组(7.9% vs 26.7%, $P<0.05$)。这项试验证明了 RIC 在预防 ICAS 患者脑缺血性事件复发的有效性,但是失访率较高。目前我国的一项多中心大型 III 期临床试验(RICA,NCT02534545)正在进行,该试验将招募 3 000 例有症状的 ICAS 患者,以确认在 ICAS 患者中行 RIC 治疗的安全性和有效性^[68]。

7 结论

目前积极危险因素管理与药物治疗仍是 sIVBS 患者首选的治疗方式,对于积极药物治疗且仍有反复卒中发作的 sIVBS 患者,血管内治疗具有广泛应用前景,而对于支架内再狭窄或慢性椎基底动脉闭塞患者手术治疗可能是有效的,未来需要进一步优化药物治疗以及探索血运重建新疗法。

[参考文献]

- [1] Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F. The lausanne stroke registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke [J]. *Stroke*, 1988, 19: 1083-1092.
- [2] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction [J]. *Lancet*, 1991, 337: 1521-1526.
- [3] Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, et al. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10: 133-141.
- [4] Lee JH, Han SJ, Yun YH, et al. Posterior circulation ischemic stroke in Korean population [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13: 742-748.
- [5] Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, et al. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies [J]. *Stroke*, 2013, 44: 598-604.
- [6] Liu P, Li G, Luo L, et al. Comparison of safety and mid-term effects between direct stenting and angioplasty before stenting in the basilar artery [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 193: 105773.
- [7] Tang LT, Wang LQ, Li CL, et al. Treatment of basilar artery stenosis with an Apollo balloon-expandable stent: a single-centre experience with 61 consecutive cases [J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121: 1423-1427.
- [8] Wang ZX, Wang C, Li C, et al. Stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar artery stenosis in northeast of China: a single-center study [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 609286.
- [9] Li G, Yan P, Zhao Y, et al. A retrospective study comparison between stenting and standardized medical treatment for intracranial vertebrobasilar stenosis in a real-world Chinese cohort [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 629644.
- [10] 李康悦, 缪中荣, 马宁. 颅内段椎-基底动脉狭窄血管内治疗并发症及其处理的研究进展 [J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37: 421-424.
- [11] 李琪, 孙杨, 王本琳, 等. 症状性椎-基底动脉重度狭窄或闭塞致后循环缺血性卒中的血管重建治疗 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21: 553-561.
- [12] 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.
- [13] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380: 11-22.
- [14] Sagris D, Ntaios G, Georgiopoulos G, et al. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors and stroke prevention: a meta-analysis [J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 85: 130-132.
- [15] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American heart association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2021, 52: e364-e467.
- [16] Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study [J]. *Neurology*, 1995, 45: 1488-1493.
- [17] Lutsep HL, Lynn MJ, Cotsonis GA, et al. Does the stenting versus aggressive medical therapy trial support stenting for subgroups with intracranial stenosis? [J]. *Stroke*, 2015, 46: 3282-3284.
- [18] Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 489-497.
- [19] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11-19.
- [20] Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association between CYP2C19

- loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. JAMA, 2016, 316: 70-78.
- [21] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study[J]. Circulation, 2010, 121: 1188-1199.
- [22] Wang Y, Chen W, Lin Y, et al. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial[J]. BMJ, 2019, 365: 12211.
- [23] Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. Ticagrelor added to aspirin in acute ischemic stroke or transient ischemic attack in prevention of disabling stroke: a randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2020, 78: 1-9.
- [24] Sudo T, Tachibana K, Toga K, et al. Potent effects of novel anti-platelet aggregatory cilostamide analogues on recombinant cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme activity[J]. Biochem Pharmacol, 2000, 59: 347-356.
- [25] Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study[J]. Lancet Neurol, 2008, 7: 494-499.
- [26] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial[J]. Lancet Neurol, 2010, 9: 959-968.
- [27] Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. Stroke, 2005, 36: 782-786.
- [28] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377: 1319-1330.
- [29] Liu J, Xu D, Xia N, et al. Anticoagulant activities of indobufen, an antiplatelet drug[J]. Molecules, 2018, 23: 1452.
- [30] 杨霞, 刘维, 陈晨, 等. 吲哚布芬片预防和治疗缺血性心脑血管病变有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33: 359-362.
- [31] 徐荣彬, 杨俊, 韩晨, 等. 吲哚布芬预防心脑血管事件效果和安全性 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9: 532-538.
- [32] Barilla F, Pulcinelli FM, Mangieri E, et al. Clopidogrel plus indobufen in acute coronary syndrome patients with hypersensitivity to aspirin undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Platelets, 2013, 24: 183-188.
- [33] Sundt TM, Smith HC, Campbell JK, et al. Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis[J]. Mayo Clin Proc, 1980, 55: 673-680.
- [34] Nahser HC, Henkes H, Weber W, et al. Intracranial vertebrobasilar stenosis: angioplasty and follow-up[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21: 1293-1301.
- [35] Gress DR, Smith WS, Dowd CF, et al. Angioplasty for intracranial symptomatic vertebrobasilar ischemia[J]. Neurosurgery, 2002, 51: 23-27.
- [36] Xiong Y, Zhou Z, Lin H, et al. The safety and long-term outcomes of angioplasty and stenting in symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. Int J Cardiol, 2015, 179: 23-24.
- [37] Gruber P, Remonda L. Device profile of different paclitaxel-coated balloons: Neuro Elutax SV, Elutax 3' Neuro and SeQuent Please NEO for the treatment of symptomatic intracranial high-grade stenosis: overview of their feasibility and safety[J]. Expert Rev Med Devices, 2020, 17: 87-92.
- [38] 余莹, 娄亚柯, 崔荣荣, 等. 颅内动脉支架内再狭窄的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16: 619-624.
- [39] Gruber P, Singh S, Anderegg L, et al. Drug-coated balloons for the treatment of symptomatic intracranial high-grade stenosis: a review of the current rationale [J]. Front Neurol, 2021, 12: 692208.
- [40] Li G, Qiao H, Lin H, et al. Application of drug-coated balloons for intracranial atherosclerosis disease: a systematic review[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2022, 213: 107065.
- [41] Han J, Zhang J, Zhang X, et al. Drug-coated balloons for the treatment of symptomatic intracranial atherosclerosis: initial experience and follow-up outcome [J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11: 569-573.
- [42] 杨希孟, 陆军, 祁鹏, 等. 药物涂层球囊在症状性颅内椎基底动脉狭窄中的初步应用[J]. 中华外科杂志, 2020, 58: 904-908.
- [43] Zhang J, Zhang X, Zhang J, et al. Drug-coated balloon dilation compared with conventional stenting angioplasty for intracranial atherosclerotic disease[J]. Neurosurgery, 2020, 87: 992-998.
- [44] Gruber P, Garcia-Esperon C, Berberat J, et al. Neuro Elutax SV drug-eluting balloon versus Wingspan stent system in symptomatic intracranial high-grade stenosis: a single-center experience[J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10: e32.
- [45] 唐焱, 贺迎坤, 赵耀, 等. 药物涂层球囊治疗椎基底动脉支架内再狭窄的应用研究[J]. 中华放射学杂志, 2022, 56: 87-92.
- [46] Investigators SS. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSYLVA): study results [J]. Stroke, 2004, 35: 1388-1392.
- [47] Bose A, Hartmann M, Henkes H, et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study[J]. Stroke, 2007, 38: 1531-1537.
- [48] 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.
- [49] Dong Y, Liu C, Li D, et al. Enterprise stent for symptomatic complex intracranial atherosclerotic stenosis: safety and efficiency[J]. J Interv Med, 2018, 1: 234-239.
- [50] Sun B, Xu C, Wu P, et al. Intracranial angioplasty with enterprise stent for intracranial atherosclerotic stenosis: a single-center

- experience and a systematic review[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6645500.
- [51] Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313: 1240-1248.
- [52] Miao ZR, Zhang Y, Shuai J, et al. Thirty - day outcome of a multicenter registry study of stenting for symptomatic intracranial artery stenosis in China[J]. Stroke, 2015, 46: 2822-2829.
- [53] Alexander MJ, Zauner A, Chaloupka JC, et al. WEAVE trial: final results in 152 on-label patients[J]. Stroke, 2019, 50: 889-894.
- [54] Yu W, Jiang WJ. Stenting for intracranial stenosis: potential future for the prevention of disabling or fatal stroke [J]. Stroke Vasc Neurol, 2018, 3: 140-146.
- [55] Liu L, Zhao XJ, Mo DP, et al. Stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar artery stenosis: 30-day results in a high-volume stroke center[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 143: 132-138.
- [56] Zhang Y, Rajah GB, Liu P, et al. Balloon-mounted versus self-expanding stents for symptomatic intracranial vertebrobasilar artery stenosis combined with poor collaterals[J]. Neurol Res, 2019, 41: 704-713.
- [57] 董艳华,刘朝,徐浩文,等. Enterprise 支架治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄随访结果[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 217-221.
- [58] Piano M, Milonia L, Cervo A, et al. Endovascular treatment of symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis: a 10 - year single centre experience using balloon - expandable coronary artery stents[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30: 105431.
- [59] Abuzinadah AR, Alanazy MH, Almekhlafi MA, et al. Stroke recurrence rates among patients with symptomatic intracranial vertebrobasilar stenoses: systematic review and meta - analysis [J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8: 112-116.
- [60] Ausman JI, Diaz FG, Sadasivan B, et al. Intracranial vertebral endarterectomy[J]. Neurosurgery, 1990, 26: 465-471.
- [61] Ausman JI, Diaz FG, Vacca DF, et al. Superficial temporal and occipital artery bypass pedicles to superior, anterior inferior, and posterior inferior cerebellar arteries for vertebrobasilar insufficiency[J]. J Neurosurg, 1990, 72: 554-558.
- [62] Ota T, Usami K, Iijima A, et al. Staged surgical treatment for symptomatic vertebrobasilar artery stenosis: combined treatment with endovascular angioplasty and bypass surgery [J]. World Neurosurg, 2012, 78: 90-94.
- [63] Katsuki M, Yamamoto Y, Wada N, et al. Occipital artery to extracranial vertebral artery anastomosis for bilateral vertebral artery stenosis at the origin: a case report[J]. Surg Neurol Int, 2018, 9: 82.
- [64] Keser N, Avci E, Soylemez B, et al. Occipital artery and its segments in vertebral artery revascularization surgery: a microsurgical anatomic study[J]. World Neurosurg, 2018, 112: e534-e539.
- [65] Wang X, Tong X, Shi M, et al. Occipital artery to extradural vertebral artery bypass for posterior circulation ischemia [J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2019, 16: 527-538.
- [66] Zhao W, Li S, Ren C, et al. Remote ischemic conditioning for stroke: clinical data, challenges, and future directions[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6: 186-196.
- [67] Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis[J]. Neurology, 2012, 79: 1853-1861.
- [68] Hou C, Duan J, Luo Y, et al. Remote limb ischemic conditioning treatment for intracranial atherosclerotic stenosis patients[J]. Int J Stroke, 2016, 11: 831-838.

(收稿日期:2022-06-12)

(本文编辑:茹实)