

# 颅内动脉粥样硬化性狭窄的研究现状

殷志锋<sup>1</sup> 综述 翟宝进<sup>2</sup> 审校

1. 河北联合大学, 河北省唐山市 063000

2. 广东医学院附属南山医院神经外科, 广东省深圳市 518000

**摘要:** 颅内动脉粥样硬化性狭窄是引起缺血性脑卒中的重要病因之一, 亚洲人、西班牙人及黑人的发病率高于白种人。目前没有证据支持对此类患者行抗凝治疗, 抗血小板治疗仍是推荐的疗法。近年来, 血管成型术和支架植入术因较高的技术成功率和较低的围手术期并发症而逐渐成了药物治疗的替代疗法, 而其远期收益尚未确定。本文就颅内动脉粥样硬化性狭窄的流行病学特征、药物治疗的效果及颅内支架植入术的进展和再狭窄情况进行综述。

**关键词:** 缺血性脑卒中; 动脉粥样硬化; 脑动脉狭窄; 血管成形术; 支架; 再狭窄

颅内动脉粥样硬化 (intracranial atherosclerosis, ICAS) 性狭窄是引起缺血性脑卒中的重要病因之一。在北美, 有 8% ~ 10% 的缺血性脑卒中是由颅内动脉粥样硬化性狭窄引起<sup>[1]</sup>, 在我国, 33% ~ 56% 的缺血性脑卒中患者中存在 ICAS<sup>[2]</sup>。动脉血管的解剖结构、血流动力学差异, 各危险因素在不同血管床的致粥样硬化作用的不同, 是造成不同种族血管狭窄部位发病率差异的主要因素。超早期静脉组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, t-PA) 是针对该病有效的治疗方法, 但治疗时间窗窄、出血率较高、血管完全再通率低, 尤其是药物治疗重度狭窄的效果不佳。实践证明, 通过介入治疗狭窄或闭塞的血管是有益的。

## 1 流行病学特点

颅内动脉粥样硬化狭窄是亚洲人、非洲人、黑人, 尤其是中国人缺血性卒中最重要病因<sup>[3]</sup>。动脉粥样硬化主要累及大脑中动脉, 不稳定斑块突然破裂、血小板激活、血栓形成等是缺血性脑卒中的重要发病机制<sup>[4]</sup>。有研究表明, 颅内动脉粥样硬化相关性脑卒中的发病率有明显的种族差异, 其中白人约 3/10 万, 西班牙人 13/10 万, 非洲裔美国人为 15/10 万<sup>[5]</sup>。伦敦一项多中心的研究表明: 黑人缺血性脑卒中 17.9% 有颅内动脉狭窄, 而白人缺血性脑卒中仅 2.1% 有颅内动脉狭窄<sup>[6]</sup>。一项德国的卒中合作研究报道了 13587 名急性缺血性脑卒中患者, 有 2.2% 可归因于症状性颅内动脉狭窄<sup>[7]</sup>。韩国一项关于脑卒中患者的 MRA 研究,

1167 名患者入选, 其中症状性颅内动脉狭窄的比例明显高于症状性颅外动脉狭窄, 两者的比例约为 7 : 3<sup>[8]</sup>。国内报道了 96 名缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 患者的血管超声检测结果, 51% 存在颅内动脉病变, 颅外动脉病变只有 19%<sup>[9]</sup>。由于颅内动脉病变相关性脑卒中是亚洲人、西班牙人及非洲人的主要类型, 而此人群又占世界人口的主要部分, 因此, 颅内动脉病变相关性脑卒中已经成为世界范围内最普遍的脑卒中类型<sup>[10,11]</sup>。

## 2 颅内动脉粥样硬化性狭窄的治疗

### 2.1 药物治疗

对于存在 ICAS 性狭窄的患者来说, 首要的是控制血管危险因素, 如高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖、缺乏体力活动等。在临床实践中为了保证脑灌注, 很多医生允许 ICAS 性狭窄患者的血压维持较高的水平。然而 WASID (warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease) 试验的数据表明, 血压升高与脑卒中风险的增高显著相关<sup>[12]</sup>。

考虑到 ICAS 性狭窄患者较高的再卒中风险, 进一步的有效预防显得尤为重要。WASID 试验是比较阿司匹林和华法林治疗症状性 ICAS 性狭窄疗效的双盲试验。考虑到安全因素, 596 名患者入选后试验被迫终止, 平均随访 1.8 年, 阿司匹林组和华法林组的卒中或血管性死亡的发生率分别为 22.1% 和 21.8%, 而华法林组的脑出血发生率却明显高于阿司匹林组 (8.3% vs. 3.2%)<sup>[13]</sup>。然

收稿日期: 2011-10-27; 修回日期: 2012-03-04

作者简介: 殷志锋 (1975-), 男, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管介入治疗。

通讯作者: 翟宝进, 男, 教授, 博士研究生导师, 主要从事脑血管介入治疗的临床与科研。Email: zhaibaojin@yahoo.cn。

而, WASID 试验表明, 抗凝治疗失败的 ICAS 性狭窄患者的卒中风险并不比抗凝治疗成功者的高<sup>[14]</sup>。目前, 没有有力的证据支持 ICAS 性狭窄患者使用抗凝治疗, 抗血小板治疗仍是推荐的疗法。最近进行的 CLAIR (clopidogrel plus aspirin for infarct reduction) 试验是比较氯吡格雷加阿司匹林(双重抗血小板治疗)与单用阿司匹林的有效性。结果表明, 不良事件的发生率在两组间相似<sup>[15]</sup>。Kasne 等<sup>[16]</sup>以 WASID 试验结果分析提出, 严重颅内动脉狭窄( $\geq 70\%$ )是病变血管区再发卒中的主要危险因素之一, 此类患者一年内同侧卒中率为 23%。

## 2.2 血管内治疗

**2.2.1 球囊、球囊扩张支架、自膨支架** 1980 年 Sundt 等<sup>[17]</sup>率先报道了治疗基底动脉狭窄的球囊成形术。随着材料的改进和外科医生经验的生长, 血管成形术围手术期并发症逐渐降低。回顾性研究表明, 单纯球囊扩张术的技术成功率很高, 能使残余狭窄减少到 50% 以下, 30 d 内卒中或死亡的概率为 4% ~ 40%<sup>[18]</sup>, 其再狭窄的概率为 24% ~ 50%<sup>[19]</sup>。颅内血管成形术缺乏随机对照试验, 更多的介入专家选择在血管成形术的基础上加上支架来治疗颅内动脉狭窄性疾病。

第一个球囊扩张支架治疗颅内动脉病变的预期实验是 SSYLIVIA (stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries)<sup>[20]</sup>, 它是关于颅内动脉狭窄裸金属支架的多中心研究。该研究包含 61 人, 其中症状性颅内动脉狭窄 43 人, 颅外椎动脉狭窄 18 人, 其技术成功率为 95%, 30 d 内卒中率为 7.2%, 没有死亡病例, 一年内支架血管供血区的卒中率为 10.9%, 再狭窄率为 32.4%, 其中 61% 为无症状性的。有研究表明, 尽管支架植入术使血管的残余狭窄率显著降低, 但其和单纯血管成形术的围手术期并发症及随访的不良事件之间未见明显不同<sup>[21]</sup>。

2005 年 11 月, Wingspan 自膨支架系统成为第一个被美国食品药品监督管理局批准的, 用于治疗药物治疗失败、狭窄率 50% ~ 99% 的颅内动脉狭窄的专用装置。关于 Wingspan 支架的第一个研究是一个前瞻性多中心实验, 包含 45 名患者。其技术成功率为 97.7%, 30 d 内卒中或死亡率为 4.5%, 1 年内单侧的卒中率为 9.3%, 6 个月内再狭窄率为 7.5%, 但均无临床症状。术前血管狭窄率平均为  $(74.9 \pm 9.8)\%$ , 支架术后为  $(31.9 \pm 13.6)\%$ ,

6 个月后为  $(28 \pm 23.2)\%$ <sup>[22]</sup>。另一项关于颅内动脉狭窄的回顾性研究包含了 31 个机构调查的 1177 名患者, 后循环的并发症明显高于前循环 (12.1% vs. 6.6%), 球囊扩张支架的围手术期并发症并没有比自膨支架显著增高 (9.5% vs. 7.7%)。平均随访 5.4 个月和 8.7 个月, 自膨式支架组大于 50% 的再狭窄显著高于球囊扩张支架组 (17.4% vs. 13.8%)<sup>[23]</sup>。

最近关于支架治疗颅内动脉狭窄性疾病的报道表明: 其技术成功率达 95% 以上, 围手术期并发症 5% ~ 10%。然而, 血管成形术的远期收益尚未确定。支架和积极的药物治疗预防颅内动脉狭窄性再卒中试验 (stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis, SAMMPRIS) 是一项美国国立卫生研究所 (national institute of health, NIH) 支持的随机实验, 用于调查是否血管成形和支架 (Wingspan) 植入术加上积极的药物治疗比单纯的积极的药物治疗对于症状性颅内动脉狭窄性疾病具有先进性。其得出的结论是: 单纯的积极的药物治疗疗效优于 Wingspan 支架加上积极的药物治疗, 原因是血管成形术后早期的再卒中发生率高, 而单纯药物治疗的再卒中率低于预期<sup>[24]</sup>。国内一项类似的研究却得出了相反的结论, 经 Wingspan 支架加药物治疗的狭窄率  $\geq 70\%$  的症状性颅内动脉狭窄患者 1 年内主要终点事件明显低于 WASID 实验组中单纯药物治疗的病例<sup>[25]</sup>。关于 Wingspan 支架能否使患者远期受益, 有待进一步研究。

**2.2.2 药膜支架** 颅内动脉支架成形术后的再狭窄率可高达 10% ~ 50% 不等, 严重影响了患者的预后, 从而将冠脉药膜支架应用于颅内的报道逐渐增多。几个单中心的报道都证实了其低的再狭窄率 (0% ~ 14%)<sup>[26-28]</sup>。病例最多的一个研究包含了 58 名患者、62 根血管 (含椎动脉和颅内动脉狭窄), 其中 31 根颅内动脉平均随访 4 个月的再狭窄率为 5%<sup>[26]</sup>。之后亦有关于颅内动脉药物涂层支架成功置入的小样本报道<sup>[29]</sup>。但现有的数据太少, 不能提供关于此种支架的安全性、可行性及潜在益处等可靠数据<sup>[26]</sup>, 从而限制了其临床应用。

**2.2.3 再狭窄** 支架内血栓多发生在手术 1 月以内, 而这一时期以后, 再狭窄源于随后内皮与内膜增生。再狭窄常见的是影响到支架所在区域及支架周边, 偶尔可能影响到邻近的动脉管腔<sup>[30]</sup>。大样本的 Wingspan 支架统计, 再狭窄率为 25% ~

35%<sup>[30,31]</sup>。然而,在颅内动脉支架治疗后症状性再狭窄不足 10%。

SSYLVA 实验表明,糖尿病、残余狭窄 $\geq 30\%$ 和血管直径太小是 6 个月血管造影随访再狭窄的预测因素。回顾性的研究表明,血管直径被认为是再狭窄的重要预测因素<sup>[32]</sup>。93 例进行充分的影像随访的单独的分析表明, $\leq 55$  岁患者的再狭窄率明显高于年龄大的患者,前循环支架的再狭窄率高于后循环,特别是颈内动脉的远端再狭窄率高。9 例颈内动脉颅内段行支架治疗的年轻患者 89% 发生再狭窄,且 50% 为症状性的<sup>[33]</sup>。总的说来,再狭窄的预测因素为临床因素(糖尿病、年龄 $\leq 55$  岁)和解剖因素(部位在前循环[特别是颈内动脉远端]和血管直径)。

### 3 趋势

ICAS 性狭窄是缺血性脑卒中的主要原因之一。尽管给予药物治疗,但具有高危因素的症状性 ICAS 性狭窄患者再卒中的风险仍很高,特别是那些重度狭窄患者再卒中风险更高。近期研究表明,颅内动脉介入治疗具有较高的技术成功率和较低的围手术期并发症。但颅内动脉介入治疗的远期疗效尚不够明确,因为支架再狭窄率仍较高,并且目前没有确切的证据表明支架比最好的药物治疗使患者受益更多。目前尚需进一步研究以下的问题:进一步行随机对照研究明确介入治疗能否使颅内动脉严重狭窄的患者受益;了解颅内动脉粥样硬化狭窄支架术后的长短期再狭窄情况及应对策略;如何进一步提高安全性和降低并发症的发生率;期待性能更优良的颅内专用支架和生物工程支架的问世。这些都有待于多中心临床研究的探讨和技术的进步。

### 参 考 文 献

- [1] Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, et al. Treatment of Atherosclerotic Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke*, 2009, 40(6): 2257-2261.
- [2] Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke*, 2006, 1(3): 158-159.
- [3] Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis. *Neuroimaging*, 2009, 19(Suppl 1): 11S-16S.
- [4] 李爱松,李婧,任长虹,等. 动脉粥样硬化相关基因与缺血性卒中的相关性研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(5): 477-481.
- [5] White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*, 2005, 111(10): 1327-1331.
- [6] Markus HS, Khan U, Birns J, et al. Differences in stroke subtypes between black and white patients with stroke. The South London Ethnicity and Stroke Study. *Circulation*, 2007, 116(19): 2157-2164.
- [7] Weber R, Kraywinkel K, Diener HC, et al. Symptomatic intracranial atherosclerotic stenoses: prevalence and prognosis in patients with acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(2): 188-193.
- [8] Kim JT, Yoo SH, Kwon JH, et al. Subtyping of ischemic stroke based on vascular imaging: analysis of 1167 acute, consecutive patients. *J Clin Neurol*, 2006, 2(4): 225-230.
- [9] Huang YN, Gao S, Li SW, et al. Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks. *Neurology*, 1997, 48(2): 524-525.
- [10] Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*, 2008, 39(8): 2396-2399.
- [11] Qureshi AI, Feldmann E, Gomez CR, et al. Intracranial atherosclerotic disease: an update. *Ann Neurol*, 2009, 66(6): 730-738.
- [12] Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*, 2007, 115(23): 2969-2975.
- [13] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2005, 352(13): 1305-1316.
- [14] Turan TN, Maidan L, Cotsonis G, et al. Failure of antithrombotic therapy and risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Stroke*, 2009, 40(2): 505-509.
- [15] 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. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 489-497.
- [16] Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: Subgroup analyses from WASID. *Neurology*, 2006, 67(7): 1275-1278.
- [17] 李敬诚. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的介入治疗. *重庆医学*, 2009, 37(18): 2013-2018.
- [18] Derdeyn CP, Chimowitz MI. Angioplasty and stenting for atherosclerotic intracranial stenosis: rationale for a randomized clinical trial. *Neuroimaging Clin N Am*, 2007, 17(3): 355-363.
- [19] Qureshi AI, Hussein HM, El-Gengaihy A, et al. Concurrent comparison of outcomes of primary angioplasty and of stent

- placement in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery*, 2008, 62 ( 5 ) : 1053-1060.
- [ 20 ] SSVLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries ( SSVLVIA ) : study results. *Stroke*, 2004, 35 ( 6 ) : 1388-1392.
- [ 21 ] Siddiq F, Vazquez G, Memon MZ, et al. Comparison of primary angioplasty with stent placement for treating symptomatic intracranial atherosclerotic diseases: A multicenter study. *Stroke*, 2008, 39 ( 9 ) : 2505-2510.
- [ 22 ] Bose A, Hartmann M, Henkes H, et al. A novel, selfexpanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke*, 2007, 38 ( 5 ) : 1531-1537.
- [ 23 ] Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, et al. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke*, 2009, 40 ( 5 ) : e340-e347.
- [ 24 ] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2011, 365 ( 11 ) : 993-1003.
- [ 25 ] Jiang WJ, Yu W, Du B, et al. Outcome of patients with  $\geq 70\%$  symptomatic intracranial stenosis after wingspan stenting. *Stroke*, 2011, 42 ( 7 ) : 1971-1975.
- [ 26 ] Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, et al. Safety, feasibility, and shortterm follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. *Stroke*, 2006, 37 ( 10 ) : 2562-2566.
- [ 27 ] Qureshi AI, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Early and intermediate-term outcomes with drug-eluting stents in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery*, 2006, 59 ( 5 ) : 1044-1051; discussion 1051.
- [ 28 ] Abou-Chebl A, Bashir Q, Yadav JS. Drug-eluting stents for the treatment of intracranial atherosclerosis: initial experience and midterm angiographic follow-up. *Stroke*, 2005, 36 ( 12 ) : e165-e168.
- [ 29 ] Rasmussen PA, US Wingspan Registry Group. The evolution and role of endovascular therapy for the treatment of intracranial atherosclerotic disease. *J Neuroimaging*, 2009, 19 ( Suppl 1 ) : 30S-34S.
- [ 30 ] Albuquerque FC, Levy EI, Turk AS, et al. Angiographic patterns of Wingspan in-stent restenosis. *Neurosurgery*, 2008, 63 ( 1 ) : 23-27; discussion 27-28.
- [ 31 ] Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, et al. NIH Multi-center Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70%-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology*, 2008, 70 ( 17 ) : 1518-1524.
- [ 32 ] Mazighi M, Yadav JS, Abou-Chebl A. Durability of endovascular therapy for symptomatic intracranial atherosclerosis. *Stroke*, 2008, 39 ( 6 ) : 1766-1769.
- [ 33 ] Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, et al. Influence of patient age and stenosis location on Wingspan in-stent restenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29 ( 1 ) : 23-27.

## 神经影像学技术在血管性认知功能障碍中的应用

董艳红 综述 吕佩源 审校

河北省人民医院神经内科,河北省石家庄市 050051

**摘要:** 血管性认知功能障碍 (VCI) 早期诊断的意义在于早期干预并推迟或阻止其发展。神经影像学是 VCI 诊断标准的组成部分,在结构、功能和代谢等方面发挥着重要的作用,可以为疾病的早期诊断、痴呆严重程度的评估提供客观的生物学指标。本文着重介绍了近年来磁共振、扩散张量成像、磁共振波谱成像、单光子发射计算机断层扫描和正电子发射计算机断层扫描等影像学检查技术在 VCI 领域的研究进展。

**关键词:** 血管性认知功能障碍;神经影像学;诊断;白质病变;痴呆

收稿日期:2011-11-28;修回日期:2012-03-14

作者简介:董艳红(1971-),女,博士,副主任医师,副教授,科副主任,主要从事血管性认知功能障碍的研究。

通讯作者:吕佩源(1962-),男,博士,博士生导师,主任医师,教授,副院长,科主任,主要从事认知功能障碍、脑血管病防治以及神经病理的研究。Email:peiyuanlu@163.com。