

- NF- κ B pathways. *Neurosci Res*, 2006, 84(5): 1037-1046.
- [12] 李兵, 易良, 徐伦山等. MMP1 MMP2 MMP9 与 TIMP-1 TIMP-2 检测对脑胶质瘤的诊断作用分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(23): 4-6.
- [13] 苏星, 施炜, 倪兰春. Western blot 法检测人脑胶质瘤中组织型纤溶酶原激活剂及其抑制剂-1 的表达. *交通医学*, 2011, 25(1): 21-23.
- [14] Schuler PJ, Bendszus M, Kuehnel S, et al. Urokinase plasminogen activator, uPAR, MMP-2, and MMP-9 in the C6-glioblastoma rat model. *In Vivo*, 2012, 26(4): 571-576.
- [15] de la Fuente C, Monreal L, Cerón J, et al. Fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid of dogs with different neurological disorders. *J Vet Intern Med*, 2012, 26(6): 1365-1373.
- [16] de la Fuente C, Pumarola M, Blasco E, et al. Immunohistochemical evaluation of tissue factor, fibrin/fibrinogen and D-dimers in canine gliomas. *Vet J*, 2014, 200(3): 387-392.
- [17] Zigler M, Kamiya T, Brantley EC, et al. PAR-1 and thrombin: the ties that bind the microenvironment to melanoma metastasis. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6561-6566.
- [18] Zheng S, Liu Y, Jiao Y, et al. Chemically modified heparins inhibit fibrinogen-bridged indirect adhesion between tumor cells and platelets. *Oncol Lett*, 2012, 3(2): 497-502.
- [19] Li D, Liu S, Shan H, et al. Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) targeted nuclear imaging and radionuclide therapy. *Theranostics*, 2013, 3(7): 507-515.
- [20] Liu Y, Jiang P, Capkova K, et al. Tissue factor-activated coagulation cascade in the tumor microenvironment is critical for tumor progression and an effective target for therapy. *Cancer Res*, 2011, 71(20): 6492-6502.
- [21] 梁亚嘉, 陈艳. 肿瘤患者血浆 D-二聚体检测的临床意义. *福建医药杂志*, 2009, 31(3): 100-101.
- [22] 葛建新, 封革, 王平. 消化系统恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体的临床意义. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(33): 3717-3719.
- [23] 刘莉, 丁昌利, 张智勇等. 化疗对晚期消化道恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体的影响. *实用癌症杂志*, 2013, 28(4): 338-340.
- [24] Hansen AR, Volpe JJ, Goumnerova LC, et al. Intraventricular urokinase for the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr Neurol*, 1997, 17(3): 213-217.
- [25] Whitelaw A, Mowinckel MC, Larsen ML et al. Intraventricular streptokinase increase cerebrospinal fluid D-dimer in preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Whitelaw A, Mowinckel MC, Larsen ML*, 2014, 83(3): 270-272.
- [26] Deng A, Galanis T, Graham MG. Venous thromboembolism in cancer patients. *Hosp Pract (1995)*, 2014, 42(5): 24-33.

颅外颅内动脉搭桥术治疗缺血性脑血管病之现状与未来

李庆 综述 程远 审校

重庆医科大学附属第二医院神经外科, 重庆 400010

摘要: 颅外颅内动脉搭桥术(ECIC) 是一种通过颅内外血管吻合从而建立新的血管旁路的技术, 主要用于一些颅内复杂动脉瘤、颅底肿瘤和烟雾病的治疗。ECIC 能否用于缺血性脑血管疾病的治疗一直存在争议, 早期研究提示与药物组相比并非占有优势。近年, 随着显微吻合技术提高及对缺血性脑血管疾病新的分类, 发现 ECIC 对于颅内血管狭窄或闭塞并伴血流动力学障碍患者, 较药物组有明显优势, 由此引发进一步对 ECIC 适应人群的探索。本文目的旨在通过回顾历史、分析及总结, 对 ECIC 治疗缺血性脑血管疾病前景进行展望。

关键词: 颅外颅内动脉搭桥术; 缺血性脑卒中; 血流动力学障碍; 颈内动脉闭塞

缺血性脑血管疾病主要临床表现为一过性脑缺血发作(TIA) 及脑卒中, 其中脑卒中是全球致死

率和致残率最高的疾病之一, 仅在中国, 每年有数百万患者发病。二级预防已成为防范缺血性脑卒

收稿日期: 2015-02-12; 修回日期: 2015-05-10

作者简介: 李庆(1990-) 男, 临床医学学士学位, 现为重庆医科大学附属第二医院神经外科在读硕士研究生, 主要从事颅外颅内搭桥术治疗缺血性脑疾病及烟雾病等相关研究。

通讯作者: 程远* (导师): 主任医师, 教授, 博士生导师, 科室主任。

中的关键,其治疗包括药物治疗及手术治疗,其中手术治疗包括支架成型术和血管内膜剥脱术。然而,对于动脉粥样硬化性颅内颈内动脉(ICA)、其他大动脉狭窄闭塞患者,仍缺乏行之有效的办法^[1];对于上诉患者,即使通过最佳药物治疗,两年内再次缺血性卒中率为 10%~15%,故其他行之有效的治疗上述类型缺血性卒中的方法成为当前研究热点。自上世纪中期,Yasargil 教授提出通过建立颅内外血管搭桥治疗或预防缺血性脑血管疾病所致脑卒中以来,国际上围绕颅外颅内搭桥术的手术适应人群、手术辅助技术等进行了许多研究。本文对 ECIC 用于治疗缺血性脑卒中的历史背景、临床疗效、围手术期并发症等进行综述。

1 ECIC 手术治疗缺血性疾病的历史

1964 年美国 Vermont 大学 Yasargil 教授首次提出,并在犬科动物上实施 ECIC。其手术目的在于重建颅内颅外血液循环,手术方法为连接颞浅动脉和大脑中动脉皮质支(STA-MCA)^[2]。上世纪中后期,大量小型病例回顾性研究证明了 ECIC 的安全性和有效性,但在这期间手术主要针对颅内复杂动脉瘤、烟雾病等疾病,单纯针对颈内动脉、颅内大动脉狭窄闭塞类型的缺血性脑血管疾病的报道数量极少。这段时期相关报道提示 ECIC 术后血管通畅率已达到让人满意的水平^[3]。同时 ECIC 术后永久神经功能损伤率、死亡率和再发病率也随着手术技术的完善逐渐降低。

1985 年,一个多中心、大样本、前瞻性随机队列研究临床试验(国际 ECIC 试验)旨在比较 ECIC 搭桥结合最佳药物治疗与单纯药物治疗的临床疗效以证明 ECIC 在治疗缺血性脑卒中上是否更优于单独药物治疗。该试验包含 1377 例病例,入选条件为入院前 3 月内有 TIA 或小范围缺血性卒中发生,并伴有大脑中动脉或颅内颈内动脉狭窄闭塞。其结果为在随访时间 55.8 月中,药物组中 29.0% 患者有脑缺血发生,手术组则为 31%,两者相比无明显统计学差异,单独分析严重卒中的患者 ECIC 与药物组亦无明显差异^[4]。由此得出结论:ECIC 手术组对于预防缺血性脑卒中效果并不优于最佳药物治疗组。另一个针对颅内颈内动脉闭塞患者的临床试验(COSS)旨在探索 ECIC 搭桥结合最佳药物治疗与单独药物治疗相比可以显著减少患者 2 年内缺血性脑卒中发生率,其结果手术组为 21%,药物组 22.7%,无明显差异,而围手术期卒

中率手术组 14.4%,药物组 2%,显著差异 12.2%,该结果仍未提示手术组较药物组有明显优势。上述两项临床试验结果导致 ECIC 治疗缺血性脑血管疾病的数量减少^[5-6]。继这两项临床试验之后有学者对该临床试验提出质疑,Day (2012) 认为颞浅动脉并非一根流量很高的供血动脉,难以供给足够血供;同时单纯通过颈内动脉狭窄闭塞的影像学证据并不能说明患者伴有真正的缺血改变。故有学者认为对处于真正缺血状态的颈内动脉狭窄、闭塞患者可能有一定的帮助^[7]。

而对于颅内大动脉粥样硬化狭窄(ICAD)患者的 ECIC 临床报道其结果不一,Weinstein 报道了 105 例病例,ECIC 术后卒中发生率为每年 1.5%,结果优于单纯药物组^[8]。Whisnant 报道 239 例行 STA-MCA 搭桥患者,其中 82 人有 ICAD,术后每年缺血性事件发生率为 2.5%,但其对照研究未提示手术加药物治疗相比单纯药物治疗对后期脑缺血发生率有明显下降,故对于颅内大动脉粥样硬化狭窄患者,ECIC 作为可供选择的治疗方案仍具有一定争议性^[9]。

虽然以上试验未明确 ECIC 手术治疗缺血性脑血管疾病的优势,但对于某些颈内动脉、大脑中动脉狭窄、闭塞患者,临床症状反复发作,药物控制欠佳,临床仍缺乏有效的治疗,少许报道提示 ECIC 似乎可以解决其缺血问题,故 ECIC 治疗缺血性脑血管疾病探索仍在继续,同时随着显微手术的提高,围手术期卒中率的下降,也给 ECIC 带来优势。

2 当前研究进展

2.1 ECIC 对血流动力学改变患者的临床研究

完全颈内动脉闭塞导致远端脑灌注减少,其灌注下降程度取决于闭塞位置以及颅内侧枝循环代偿能力。有学者通过 SPECT、PET 等对脑血管调节及脑摄氧率变化(OEF)测量而对血流动力学改变进行分期:1 期,脑血管自动调节健全,通过给予血管扩张刺激剂可增加脑灌注,此时 OEF 数值正常;2 期,脑灌注进一步下降,脑血管自我调节衰竭,大脑代谢率可通过 OEF 增高维持;3 期,当脑灌注继续下降到一个水平,两者都无法代偿脑代谢,OEF 下降,即真正的缺血性改变即出现^[10]。Grubb 于 1999 年通过圣路易斯颈内动脉闭塞研究(st louis carotid study)验证对于伴血流动力学改变的颅内血管狭窄闭塞患者缺血性脑卒中的发生率较高,该实

验是一个多盲前瞻、队列研究,入选标准为既往有相关闭塞动脉支配区域血管梗塞或TIA发作,将其分为OEF明显增高组和OEF未明显增高组。结果表明对于OEF明显增高者,各种卒中及同侧缺血性卒中的发生率明显高于正常OEF组。通过单变量及多变量分析证实了血流动力学改变为脑缺血发作的一个独立危险因子。同时有报道也指出ECIC术后脑血流灌注及血流动力学障碍较术前有明显的改善。而对于ECIC是否对伴血流动力学障碍患者在治疗及预防脑缺血性病变上有帮助,日本JET实验的结果值得关注,其为一多中心随机临床试验,目的是为了证明ECIC可减少慢性颈内动脉闭塞伴血流动力学改变患者缺血发生率。其将患者分为手术组及药物组,手术组和药物组各98例,结果ECIC手术组两年内卒中发生率为5.1%,药物组为14.3%。故得出结论ECIC与最佳药物结合治疗较单纯药物治疗可减少颈内动脉狭窄闭塞并伴血流动力学障碍患者两年内卒中发生率^[11]。

JET试验的结果使人们对ECIC治疗缺血性脑血管疾病有了重新认识,学者认为伴血流动力学障碍患者脑缺血的发生率高,故此类卒中高风险患者更可能从ECIC中受益。同时是否有其他相关亚组患者能从ECIC中获益仍需相关试验探索,Reynolds认为对于伴衰弱直立性低灌注综合征患者、慢性视网膜缺血发作导致渐进性视力损害者,ECIC可能带来帮助^[12]。

2.2 ECIC手术对缺血性脑卒中患者的手术时机

对于ECIC治疗缺血性脑卒中的手术时机目前仍有争议,梗塞急性期(6h内)目前仍以溶栓为首选。缺血性卒中1周内再卒中率较高,部分学者提出在1周内或6~24小时内行ECIC手术,可迅速改变缺血损伤,但由于2~3周后容易发生缺血再灌注突破,多数学者仍认为3周内都不宜行ECIC手术。Nussbaum对13例有进展性卒中表现,伴有颈内动脉或颅内大动脉狭窄患者急性期行ECIC手术加最佳药物治疗,手术最终均成功阻止了脑卒中的进展,有的甚至部分缓解了神经损伤症状,证明了在脑缺血早期行ECIC治疗安全、有效,同时梗塞大小、严重程度不同均影响手术时机选择,但该实验缺乏远期随访,后期缺血改变发生率暂无法评估^[13]。而对于存在完全性卒中、大面积脑梗塞患者,认为应该在梗塞1月后行ECIC,期待能改善缺血部位血供。

2.3 逐渐完善的手术技术

虽然现阶段ECIC手术技术、技巧已较成熟,但相关并发症仍然存在,这些并发症的发生除了与搭桥后重建血管闭塞、继发性脑梗塞、过度灌注引起的脑出血、吻合口狭窄有关外还与ECIC流量高低,供体、受体及移植血管的选择等有关^[14]。通过各种方法减少术中、术后并发症发生,直接影响ECIC手术对缺血性脑血管病的治疗效果。

2.3.1 ECIC流量高低的选择 目前血管重建方式分为低流量搭桥(如颞浅动脉-大脑中动脉搭桥血等,流量为20~40 ml/min)和高流量搭桥(通过供血及受血动脉直径调节改变血流量达80~90 ml/min以上,比如颈外动脉-桡动脉-大脑中动脉)。目前相关文献对两种流量不同的搭桥方式效果进行对比的报道极少。同时在选择供血及受血血管时尽量选择较大的动脉,移植血管状态及匹配性必须评估,颞浅动脉口径至少1 mm,桡动脉2.4 mm,大隐静脉近端口径至少3 mm^[15,16]。随着生物工程技术的进步,人工血管于其他临床应用也成为了现实,并成为其血管选择的潜在方法,但遗憾的是现阶段尚无人工血管于ECIC中应用的报道。

2.3.2 术中血管通畅度判断 ECIC术中了解脑组织血供情况有利于术后减少围手术期脑缺血发生率,术中早期发现血管吻合不畅并及时纠正,可提高手术疗效。既往主要是依靠术中观、触诊判断,缺乏客观性,术中TCD、血管造影是目前常用手段^[17]。Kadoya通过于颈静脉球部检测颈静脉氧饱和度(SjvO₂)反映脑血流量及脑氧代谢率,其正常值约55%~78%,若SjvO₂<50%,则提示脑血流量降低或脑氧代谢率增高,此时需通过调控血压改变脑血流量,故其可作为术中血压控制的一个重要指标^[18]。

3 关于ECIC的询证医学

ECIC对缺血性脑血管病患者是否有优势,至今未获得明确证据。为此,COSS实验已经历30年以探索ECIC是否可以为颅内动脉狭窄闭塞患者带来福音。经过反复探索总结,血管吻合技术逐渐提高,有不少学者分享了自己ECIC手术要点和经验^[19]。但是血管高通畅率及手术并发症下降并未给ECIC治疗带来更多优势提供直接证据。目前仅有研究提示对于特定的伴血流动力学改变患者,ECIC结合最佳药物治疗有一定意义。其中COSS

试验承认 ECIC 搭桥术可改善血流动力学障碍。日本 JET 实验通过其研究证实 ECIC 加最佳药物可使伴血流动力学障碍患者缺血性脑卒中再发率明显减少。在进一步选择其可能受益的亚组研究人群的同时, COSS 实验和国际 ECIC 实验给出了 ECIC 搭桥术在颅内颈内动脉闭塞禁忌症的一级证据。国际 ECIC 实验指出, 对于大部分颅内颈内动脉或者大脑中动脉狭窄闭塞患者, ECIC 无特别帮助, 不建议该方法预防卒中^[20], 然而, 上实验存在许多缺陷, 许多高选择亚组并未在之前的临床试验中得到分析, 此类亚组很可能在未来的临床试验中有特别的发现, 如同伴血流动力学障碍的颈内动脉, 颅内大动脉狭窄闭塞患者这一类亚组所揭示的结果一样。

4 小结

对于神经外科医生来说, 虽然 COSS 等结果略显失望, 但科学研究是无止境的。未来目标是继续探索更好的 ECIC 适应人群, 寻找更佳避免手术并发症的方法。目前 ECIC 广泛应用于烟雾病等疾病的治疗, 而对于 ECIC 治疗或预防脑缺血性疾病, 仍有很大的挑战, 需要神经外科医生、血管神经外科医生共同努力, 建立更多相关高质量临床研究, 为 ECIC 用于缺血性脑血管疾病的治疗提供更科学的依据。

参 考 文 献

- [1] Amin-Hanjani S, Barker FG II, Charbel FT, et al. Extracranial-intracranial bypass for stroke—is this the end of the line or a bump in the road? *Neurosurgery*, 2012, 71(3): 557-561.
- [2] Yaşargil MG. *Microsurgery Applied to Neurosurgery*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1969.
- [3] Samson DS, Boone S. Extracranial-intracranial (EC-IC) arterial bypass: past performance and current concepts. *Neurosurgery*, 1978, 3(1): 79-86.
- [4] EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med*, 1985, 313(19): 1191-1200.
- [5] Grubb RL Jr, Powers WJ, Clarke WR et al. Surgical results of the Carotid Occlusion Surgery Study. *J Neurosurg*, 2013, 118(1): 25-33.
- [6] Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA*, 2011, 306(18): 1983-1992.
- [7] Powers WJ, Clarke WR. Commentary: Extracranial-intracranial bypass for stroke in 2012: response to the critique of the carotid occlusion surgery study “it was déjà vu all over again” *Neurosurgery*, 2012, 71(3): E772-776.
- [8] Weinstein PR, Rodriguez y Baena R. Results of extracranial-intracranial arterial bypass for intracranial internal carotid artery stenosis: review of 105 cases. *Neurosurgery*, 1984, 15(6): 787-794.
- [9] Whisnant JP, Sundt TM Jr, Fode NC. Long-term mortality and stroke morbidity after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass operation. *Mayo Clinic Proc*, 1985, 60(4): 241-246.
- [10] Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA*, 1998, 280(12): 1055-1060.
- [11] Ogasawara K, Ogawa A. JET study (Japanese EC-IC Bypass Trial). *Nihon Rinsho*. 2006, 64(7): 524-527.
- [12] Reynolds MR, Derdeyn CP, Grubb RL Jr, et al. Extracranial-intracranial bypass for ischemic cerebrovascular disease: what have we learned from the Carotid Occlusion Surgery Study? *Neurosurg Focus*. 2014, 36(1): 1-7.
- [13] Nussbaum ES1, Janjua TM, Defillo A, et al. Emergency extracranial-intracranial bypass surgery for acute ischemic stroke. *J Neurosurg*, 2010, 112(3): 666-673.
- [14] Teo K, Choy DK, Lwin S, et al. cerebral hyperperfusion syndrome after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for severe intracranial stenosis-occlusive disease: a case control study. *Neurosurgery*, 2013, 72(6): 936-942.
- [15] 陈功, 毛颖; 脑血运重建术的进展; 国际脑血管病杂志, 2006, 14(7): 532-536.
- [16] 刘方军, 张永力, 孙玉明; 颅内外科搭桥术治疗缺血性脑血管病; 中国微侵袭神经外科杂志, 2009, 14(7): 307-308.
- [17] 朱凤平, 吴劲松; 脑血管重建术与围手术期脑血流监测; 中华神经外科杂志, 2012, 28(3): 319-321.
- [18] Kadoya T, Kurosaka S, Shiraishi M et al. Monitoring of jugular venous oxygen saturation during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis under intraaortic balloon pumping: a case report. *Masui*, 2014, 63(8): 890-893.
- [19] Nossek E, Langer DJ. How i do it: combined direct (STA-MCA) and indirect (EDAS) ECIC bypass. *Acta neurochir*. 2014, 156(11): 2079-2084.
- [20] Hanggi D, Steiger HJ, Vaikoczy P. The Role of MCA-STA bypass surgery after COSS and JET: The European point of views. *Acta Neurochir suppl*, 2014, 119(3): 77-78.