

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.13.019

两种方式治疗大脑中动脉狭窄的疗效与安全性比较

胡晓露, 高飞, 陈康宁[△]

(第三军医大学西南医院神经内科, 重庆 400038)

[摘要] **目的** 比较血管内支架成形术与内科方式治疗青年严重症状性大脑中动脉狭窄患者脑卒中二级预防的疗效及安全性。**方法** 收集该院 2011 年 1 月至 2015 年 6 月经全脑血管造影术明确的严重症状性大脑中动脉狭窄(狭窄率大于或等于 70%)患者 77 例,分为血管内支架成形术组和内科治疗组,评估入院时改良 Rankin 评分(mRS 评分)、美国国立卫生院卒中量表(NIH-SS)评分及入组后 1 年内 mRS 评分和缺血性卒中复发、死亡、脑出血事件。**结果** 血管内支架成形术组与内科治疗组 30 d 内主要终点事件发生率分别为 0%、5.77%,1 年内卒中复发率分别为 4.35%、13.46%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均无死亡、脑出血发生。血管内支架成形术组与内科治疗组随访 1 年时 mRS ≤ 1 分患者比例分别为 91.30%、69.23%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。mRS ≤ 2 分的患者分别为 95.65%、84.62%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血管内支架成形术在严重症状性大脑中动脉狭窄是安全的,对降低青年再发卒中风险比内科治疗更有效。

[关键词] 梗死,大脑中动脉;脑缺血;支架;卒中;大脑中动脉狭窄;血管内支架成形术;抗血小板聚集;青年

[中图分类号] R743;R543.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)13-1786-03

Comparison of the efficiency and safety of two different treatments in middle cerebral artery stenosis

Hu Xiaolu, Gao Fei, Chen Kangning[△]

(Department of Neurology, Southwest Hospital Affiliated of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of percutaneous transluminal angioplasty and stenting of intravascular stenting (PTAS) and internal medicine in the treatment of secondary severe stroke in young patients with severe symptomatic middle cerebral artery stenosis. **Methods** The clinical data of 77 cases with severe symptomatic middle cerebral artery stenosis (stenosis rate $\geq 70\%$) confirmed by digital subtraction angiography (DSA) were collected retrospectively in our hospital from January 2011 to June 2015. The patients were divided into PTAS group and medical treatment group, and the data were collected including the modified Rankin Score (mRS score) at admission, the US National Institutes of Health Stroke volume neurological impairments score (NIHSS score) at admission, as well as mRS score, the recurrence of ischemic stroke, death and intracerebral hemorrhage within 1 year. **Results** The primary end-point rates within 30 days after enrollment in PTAS group and medical treatment group were 0% and 5.77% respectively, and the stroke recurrence rates within 1 year were 4.35% and 13.46% respectively. The difference was not statistically significant ($P>0.05$). Meanwhile, there was no death and intracerebral hemorrhage in both two groups. The rates of mRS ≤ 1 were 91.30% and 69.23% respectively in PTAS group and medical treatment group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The rates of mRS ≤ 2 were 95.65% and 84.62% respectively in PTAS group and medical treatment group, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** PTAS is safe for the severe symptomatic middle cerebral artery stenosis, and is more efficient in decreasing the risk of recurrent stroke in young population compared with medical treatment.

[Key words] infarction, middle cerebral artery; cerebral ischemia; stents; ischemic stroke; middle cerebral artery stenosis; percutaneous transluminal angioplasty and stenting; antiplatelet agents; young

缺血性卒中是临床常见病、多发病,其发病率、致残率和病死率均高,颅内动脉狭窄是导致缺血性卒中发生和复发的重要原因^[1-4],大脑中动脉更易受累^[5-7]。伴有颅内动脉狭窄的卒中患者再发卒中风险高,有文献报道严重动脉狭窄的卒中患者 1 年内卒中复发率为 23%^[8]。支架与强化内科治疗对颅内动脉狭窄的对比研究发现,对颅内动脉狭窄的卒中二级预防强化内科治疗优于血管内支架成形术^[8],而该研究纳入的患者年龄较大,有研究表明年龄与再发卒中有一定的关联性^[9]。目前,青年卒中患者的数量呈上升趋势,青年卒中患者对家庭和社会有更大的影响^[10]。然而针对青年症状性颅内动脉狭窄治疗与预后研究,尤其是药物治疗与支架治疗的比较研究十分有限^[11]。

本研究采用单中心回顾性研究的方法,观察本院 2011 年 1 月至 2015 年 6 月经全脑血管造影术(DSA)明确的严重(直径狭窄率大于或等于 70%)症状性大脑中动脉狭窄的青年患者,比较血管内支架成形术与内科治疗在治疗严重症状性颅内动脉狭窄青年患者中的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集本院 2011 年 1 月至 2015 年 6 月行 DSA 检查的患者 2 680 例,所有患者术前均签署 DSA 知情同意书,支架植入患者签署支架植入同意书,根据纳入、排除标准最终筛选出 77 例经影像学检查、DSA 检查及临床表现确诊的症状性大脑中动脉狭窄的缺血性卒中患者。纳入标准:(1)经临床

及影像学检查确诊为缺血性卒中；(2)经 DSA 检查明确大脑中动脉狭窄率为 70%~99%；(3)发病时年龄为 18~45 岁；(4)入组时发病时间小于或等于 90 d。排除标准：(1)口服阿司匹林或氯吡格雷不能配合(过敏或胃肠道不耐受)或对碘剂过敏；(2)经 CT 或磁共振成像(MRI)证实为症状性脑出血；(3)入组时患有严重的肝、肾疾病；(4)入组时血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$ 。本研究获得西南医院伦理委员会批准(批准号：BA2013040)。

1.2 方法

1.2.1 分组与治疗 根据患者治疗选择意愿分为血管内支架成形术组和内科治疗组。(1)血管内支架成形术组：术前 3~5 d 开始使用阿司匹林(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)，支架手术均在全身麻醉下进行，支架术后低分子肝素钠皮下注射抗凝 3 d,3 d 后阿司匹林(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)联合使用 90 d,之后长期口服阿司匹林(100 mg/d)或氯吡格雷(75 mg/d)。根据患者的血管病变形态及血管路径，选择球扩式阿波罗支架或者自膨式的 Wingspan 支架。(2)内科治疗组：入组后使用阿司匹林(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)联合治疗 90 d,90 d 后单用阿司匹林(100 mg/d)或氯吡格雷(75 mg/d)治疗。所有患者入组时按脑卒中二级预防指南使用 20~40 mg 阿托伐他汀钙。同时，住院期间控制血压、血脂、血糖，修正吸烟等不良生活方式。

1.2.2 观察指标 评估卒中患者入院时的改良 Rankin 评分量表(mRS)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及入组后 1 年内 mRS 评分，NIHSS 评分评估卒中的神经功能缺损情况。

1.2.3 随访 主要终点事件：入组后 30 d 内责任血管同侧的卒中复发、死亡。次要终点事件：入组后 1 年内任何卒中发生、复发和死亡，随访 1 年内脑出血和心肌梗死的发生情况，1 年时 $mRS \leq 1$ 分和 $mRS \leq 2$ 分患者的比例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据统计分析，计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较用 t 检验；计数资料使用率，组间比较采用 χ^2 检验，检验水准 $\alpha = 0.05$ ，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 研究纳入 77 例患者，2 例因失访被排除，研究最终纳入 75 例患者，血管内支架成形术组 23 例，1 例患者由于血管路径差，未植入支架，予以单纯球囊扩张治疗，支架植入成功率 95.65%，内科治疗组 52 例患者。(1)血管内支架成形术组：患者年龄 34~45 岁，平均(41.26±3.49)岁，平均大脑中动脉狭窄率(79.57±8.25)%。(2)内科治疗组：患者年龄 24~45 岁，平均(38.63±6.03)岁，平均大脑中动脉狭窄率为(76.83±7.80)%，两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表 1。

2.2 主要终点事件和次要终点事件 血管内支架成形术组与内科治疗组 30 d 内主要终点事件发生率分别为 0%、5.77%，差异无统计学意义($P > 0.05$)；两组均无死亡发生。两组 1 年内卒中发生率分别为 4.35%、13.46%，差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 1 年随访期内两组均无脑出血、心肌梗死发生，见表 2。

2.3 神经功能评价 血管内支架成形术组与内科治疗组随访 1 年时 $mRS \leq 1$ 分患者比例分别为 91.30%、69.23%，差异有

统计学意义($P < 0.05$)； $mRS \leq 2$ 分的患者分别为 95.65%、84.62%，差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表 2、3。

表 1 临床资料比较

项目	血管内支架成形术组(n=23)	内科治疗组(n=52)	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	41.26±3.49	38.63±6.03	0.139
男性[n(%)]	15(65.22)	35(67.31)	0.859
TIA[n(%)]	3(13.04)	4(7.69)	0.761
脑梗死[n(%)]	20(86.96)	48(92.31)	0.761
吸烟[n(%)]	10(43.48)	25(48.08)	0.713
饮酒[n(%)]	7(30.43)	13(25.00)	0.624
高同型半胱氨酸[n(%)]	6(26.09)	14(26.92)	0.940
高尿酸血症[n(%)]	0	7(13.46)	0.156
高血压[n(%)]	15(65.22)	22(42.31)	0.067
高血脂[n(%)]	14(60.87)	20(38.46)	0.072
糖尿病[n(%)]	5(21.74)	7(13.46)	0.575
颈动脉斑块[n(%)]	9(39.13)	14(26.92)	0.290
入院发病时间($\bar{x} \pm s$,d)	22.22±17.78	19.06±25.16	0.588
入院 NIHSS($\bar{x} \pm s$,分)	1.91±2.50	2.85±2.80	0.174
入院 $mRS \leq 2$ 分[n(%)]	21(91.30)	43(82.69)	0.536
大脑中动脉狭窄率($\bar{x} \pm s$,%)	79.57±8.25	76.83±7.80	0.190
病因			0.103
动脉硬化[n(%)]	20(86.96)	36(69.23)	0.103
不明原因[n(%)]	2(8.70)	10(19.23)	0.103
血管炎[n(%)]	0	2(3.85)	0.103
血管炎合并动脉硬化[n(%)]	1(4.35)	0	0.103
心源性合并动脉硬化[n(%)]	0	1(1.92)	0.103
先天肌纤维发育不良[n(%)]	0	1(1.92)	0.103
烟雾病[n(%)]	0	2(3.85)	0.103

表 2 主要终点事件和次要终点事件[n(%)]

项目	血管内支架成形术组(n=23)	内科治疗组(n=52)	P
主要终点事件			0.548
30 d 内狭窄血管同侧卒中	0	3(5.77)	
中复发、死亡			0.422
次要终点事件			
1 年内卒中复发	1(4.35)	7(13.46)	
死亡	0	0	
脑出血	0	0	
心肌梗死	0	0	
$mRS \leq 1$ 分	21(91.30)	36(69.23)	0.039
$mRS \leq 2$ 分	22(95.65)	44(84.62)	0.282

表 3 入院和随访 1 年 mRS 评分

时间	n	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
入院						
血管内支架成形术组	23	17	2	2	2	0
内科治疗组	52	31	5	7	6	3
1 年						
血管内支架成形术组	23	18	3	1	1	0
内科治疗组	52	33	3	8	8	0

2.4 血管内支架成形术的手术并发症 血管内支架成形术组 23 例，1 例支架术后患者出现言语不清、呕吐，神经系统查体一侧肢体肌力下降，急查头颅 CT 未见出血，考虑为支架术后降

压导致低灌注所致,给予补液、调整降压方案后患者症状在 24 h 内恢复到术前水平;1 例支架术后复查头颅 CT 发现新鲜梗死灶,考虑术中栓子脱落所致,无相应临床表现;1 例支架术后头颅磁共振提示渗血,无临床症状加重的表现。

3 讨论

颅内动脉狭窄是缺血性卒中的重要病因^[1-4],症状性颅内动脉狭窄的双盲前瞻性研究始于华法令与阿司匹林在症状性颅内动脉狭窄的对比研究(WASID)^[2],提出阿司匹林应当用于颅内动脉狭窄。2011 年 SAMMPRIS 研究发表,结果显示对于颅内动脉狭窄患者强化内科治疗优于血管内支架成形术^[8]。2015 年 SAMMPRIS 亚组分析提示内科治疗组某些亚组仍有较高的卒中复发风险^[9],症状性颅内动脉狭窄尚无最佳治疗方案^[12]。

本研究以青年患者为研究对象,纳入严重大脑中动脉狭窄患者,血管内支架成形术组与内科治疗组 30 d 内主要终点事件发生率分别为 0%、5.77% ($P > 0.05$),1 年卒中复发率分别为 4.35%、13.46% ($P > 0.05$),两组均无死亡病例。中国人群卒中的支架治疗 30 d 疗效及安全性研究,支架治疗是可以接受的^[13]。血管内支架成形术组 30 d 内狭窄动脉同侧卒中复发率为 0%,提示血管内支架成形术是安全的,低于 SAMMPRIS 主要终点事件发生率,可能因为:(1)SAMMPRIS 纳入的研究对象平均年龄较大,研究表明动脉硬化的进展在不同年龄具有差异^[14];(2)SAMMPRIS 纳入了基底动脉狭窄,基底动脉支架成形术有更高的风险^[14];(3)SAMMPRIS 纳入发病 30 d 以内的患者,其卒中复发风险更高;(4)本研究血管内支架成形术组患者术前均接受灌注成像检查,提示狭窄动脉供血区灌注失代偿,支架治疗更能获益。本研究与 Miao 等^[6]发表在《Stroke》的研究结果接近,原因可能有:(1)纳入的狭窄动脉均为大脑中动脉;(2)研究对象平均年龄较 SAMMPRIS 小,发病时间较 SAMMPRIS 长;(3)研究对象都为中国人;(4)血管内支架成形术皆由经验丰富的神经介入专家操作;(5)根据患者的病变形态及血管路径选择球扩式阿波罗支架或者自膨式的 Wingspan 支架。

本研究随访 1 年时血管内支架成形术组与内科治疗组 mRS ≤ 2 分的比例分别为 95.65%、84.62%,mRS ≤ 1 分的比例分别为 91.30%、69.23%,提示血管内支架成形术使患者获得更好的神经功能恢复,优于内科治疗。

3 例手术并发症,1 例为术后低灌注导致言语不清、肌力下降,1 例无症状脑梗死,1 例术后头颅磁共振提示渗血,无临床症状加重的表现,症状性脑出血的发生率为 0%,有研究报道其发生率为 7.5%^[15]。SAMMPRIS 研究中血管内支架成形术组脑出血发生率明显高于内科治疗组。

本研究发现血管内支架成形术对严重症状性大脑中动脉狭窄的青年卒中患者是安全的,且在降低卒中复发风险上有优于内科治疗的趋势,对促进患者更好的神经功能恢复明显优于内科治疗。本研究采用回顾性研究方法,还需要前瞻性对照研究来证实,以期对严重症状性大脑中动脉狭窄的青年卒中的治疗提供更好的策略。

参考文献

[1] Martí-Fàbregas J, Cocho D, Martí-Vilalta JL, et al. Aspirin or anticoagulants in stenosis of the middle cerebral artery: a randomized trial [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006 (22):

162-169.

- [2] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *ACC Curr J Rev*, 2005, 14(8):20.
- [3] Li T, Gao B, Cai D, et al. Wingspan stenting for severe symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis in 433 patients treated at a single medical center[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0139377.
- [4] Wang Y, Miao Z, Wang Y, et al. Protocol for a prospective, multicentre registry study of stenting for symptomatic intracranial artery stenosis in China[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(8):e005175.
- [5] Ojha R, Huang D, An H, et al. Distribution of ischemic infarction and stenosis of intra- and extracranial arteries in young Chinese patients with ischemic stroke[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15(1):1-9.
- [6] Miao Z, Jiang L, Wu H, et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population[J]. *Stroke*, 2012, 43(12):3284-3290.
- [7] Ji R, Schwamm L, Pervez M, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(1):51-57.
- [8] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):993-1003.
- [9] Waters MF, Hoh BL, Lynn MJ, et al. Factors associated with recurrent ischemic stroke in the medical group of the SAMMPRIS trial[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(3):308-315.
- [10] Bi Q, Wang L, Li X, et al. Risk factors and treatment of stroke in Chinese young adults [J]. *Neurological Research*, 2010, 32(4):366.
- [11] Prefasi D, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, et al. Severity and outcomes according to stroke etiology in patients under 50 years of age with ischemic stroke[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(2):272-282.
- [12] Kwon SU, Hong KS, Kang DW, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *Stroke*, 2011(42):2883-2890.
- [13] Miao Z, 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(10):2822-2829.
- [14] Siddiq F, Chaudhry SA, Vazquez G, et al. Intracranial stenosis in young patients: unique characteristics and risk factors [J]. *Neuroepidemiology*, 2012(38):148-153.
- [15] 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(6):1375-1380.