

2017 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 专家述评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.001

伴头颈部大动脉闭塞性病变脑卒中的防治策略

周华东

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

[摘要] 缺血性脑卒中是一类严重威胁老年人生命健康的重大疾病,其中,头颈部大动脉闭塞性病变(狭窄和闭塞)是主要致病类型。最近,在缺血性脑卒中的防治方面本团队取得以下突破:提出缺血性脑卒中防治重点的新策略、建立伴头颈部大动脉闭塞性病变脑卒中的救治新方案、建立早期溶栓后静脉使用替洛非班抗血小板治疗的新技术、建立缺血性脑卒中介入治疗新技术、提出控制血管危险因素可以减轻卒中后的认知功能损害。

[关键词] 脑卒中;大动脉闭塞;溶栓

[中图分类号] R743.34

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)11-1433-03



周华东

缺血性脑卒中是一类严重威胁老年人生命健康的重大疾病,我国现有严重致残性脑卒中患者 1 580 余万例,其中,头颈部大动脉闭塞性病变(狭窄和闭塞)是其主要致病类型^[1]。缺血性脑卒中具有“四高”的特点,即发病率高、致残率高、死亡率高以及复发率高^[2-3]。这表明建立脑

卒中的有效防治措施非常困难。目前,许多临床医生仍然在对缺血性脑卒中的防治进行积极的探索,并取得了一些突破性进展。

1 提出了缺血性脑卒中防治重点的新策略

1.1 将头颈部大动脉闭塞性病变作为脑卒中发生前的重要干预目标 一项大样本的前瞻性临床研究显示,在因急性缺血性脑卒中入院的患者中,与无头颈部大动脉狭窄的患者相比,伴有头颈部大动脉狭窄的患者入院时有更严重的症状体征,住院时间更长。随访 12 个月后,出现复发性卒中的患者中,3.27% 无头颈部大动脉狭窄,而 16.25% 的患者存在 50% 以上的头颈部大动脉狭窄(3.82% 的患者存在 50%~69% 的动脉狭窄,5.16% 的患者存在 70%~99% 的动脉狭窄,7.27% 的患者存在动脉完全闭塞)。总之,伴头颈部动脉闭塞性病变的脑卒中患者入院时症状体征更

严重,住院时间更长,复发性脑卒中比例更高^[4-5]。所以,笔者提出将头颈部动脉闭塞性病变作为脑卒中发生前的重要干预目标,尤其是将头颈部大动脉闭塞性病变作为缺血性脑卒中防治重点的新策略。

1.2 证实血管危险因素导致了头颈部动脉闭塞性病变的发生 通过对头颈部动脉严重狭窄(>70%)与无明显狭窄(<30%)的患者进行病例对照研究,发现头颈部动脉严重狭窄与年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病史及吸烟、饮酒状态有明显相关性^[6-7]。另一项长达 5 年的前瞻性随访研究,共纳入 2 173 例伴有缺血性脑卒中的社区人群,结果表明除传统血管危险因素以外,伴有代谢综合征的卒中患者,脑卒中的复发风险亦明显增加。此外,在亚组分析中代谢综合征的组分越多,脑卒中复发风险越大,卒中后存活率越低^[8]。

1.3 建立血管超声检测头颈部动脉血管闭塞性病变的新技术 一项大样本的横断面研究对缺血性脑卒中患者进行了双功能彩超与经颅多普勒超声检测,其中单纯双功能彩超对颈内动脉狭窄的诊断与数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)符合率为 88.2%,单纯经颅多普勒超声诊断与 DSA 符合率为 82.8%,而二者综合诊断结果与 DSA 符合率为 98.7%。由此可以发现双功能彩超与经颅多普勒超声的联合应用提高了对重度颈动脉狭窄或闭塞的诊断准确性^[9]。进一步研究发现,低频凸阵探头比高频线阵探头更能增加颈动脉的显像长度,提高对颈动脉狭窄的检测准确率^[10]。另外,亦有研究提出彩色多普勒超声是评价近端椎动脉狭窄的可靠方法^[11]。

作者简介:周华东(1955—),陆军军医大学大坪医院神经内科教授、主任医师、博士生导师,军队技术三级。担任中华老年医学会脑血管病分会副会长、中华医学会神经病学分会委员、全军神经病学专业委员会常委、全军脑血管介入学组副组长。主要技术专长为神经系统疑难和危重疾病的救治,特别是脑血管疾病的救治。在国内率先开展脑血管病介入治疗新技术。近 10 年来,参与中华医学会全国脑血管病学组各项指南的制订。以第一完成人获军队医疗成果一等奖 1 项,获重庆市科技进步一等奖 2 项。2017 年获得国家科技进步奖,2018 年 1 月 8 日参加全国科技奖励大会,受到党和国家领导人接见。在国内外期刊发表论文 200 余篇,主编专著 4 部。担任大坪医院脑血管病院长期,科室发展迅速,荣立集体二等功一次。已培养硕士研究生 12 名,博士研究生 35 名。

2 建立伴头颈部大动脉闭塞性病变脑卒中的救治新方案

2.1 氯吡格雷与阿司匹林联合应用能更有效地减少微栓子信号 急性缺血性脑卒中发病 7 d 内,所有入组的患者被随机分为氯吡格雷加阿司匹林治疗组($n=47$)或单用阿司匹林治疗组($n=53$)。100 例患者中有 93 例有症状性颅内动脉狭窄,包括颅内颈内动脉或大脑中动脉狭窄。在治疗后的第 2 天,双重治疗组中 14 例患者及单药治疗组中的 27 例患者,通过经颅多普勒检测到微栓子信号,发现氯吡格雷与阿司匹林联合应用能更有效地减少微栓子信号,减轻脑卒中致残程度,并且两组患者不良反应的发生率无明显差别^[12]。

2.2 在缺血性脑卒中的治疗中,证明低分子肝素不优于阿司匹林 传统观点认为,低分子肝素可以防止血栓生长和进展性卒中的发生,但是存在出血风险。对于大脑中动脉或颈动脉狭窄的急性脑梗死,一项大型的随机对照研究比较了低分子肝素(那曲肝素钙)与阿司匹林的疗效。603 例发病 48 h 内的急性缺血性脑卒中患者被纳入研究,其中 353 例患者伴有大动脉闭塞性疾病(180 例为低分子肝素组,173 例为阿司匹林组)。低分子肝素组 73%、阿司匹林组 69% 的患者治疗效果良好(Barthel 指数大于或等于 85 分),差异无统计学意义($P>0.05$)。两组中继发性脑出血的发生风险相似^[13]。

2.3 大样本临床试验证明,发病早期降低收缩压不能降低致残率和死亡率 如何管理缺血性脑卒中早期的血压升高目前存在不同观点。积极降低血压有利于减轻脑水肿、防止继发性脑出血性改变。但是,早期降压可能降低动脉侧支循环和增加脑梗死的病灶。一项中国的随机临床试验纳入了 4 071 例收缩压升高的发病 48 h 内的缺血性卒中患者,2 038 例患者纳入降压治疗组,接受抗高血压治疗(在随机分组后 24 h 内收缩压降低 10%~25%,在 7 d 内血压低于 140/90 mm Hg);2 033 例患者纳入对照组,不使用降压药物。此项目观察的主要终点事件为入院后 14 d 或出院时患者的死亡率和严重残疾发生率。结果发现,降压治疗组患者的平均收缩压在 24 h 内从 166.7 mm Hg 降低到 144.7 mm Hg(12.7%),对照组患者的平均收缩压在 24 h 内从 165.6 mm Hg 降至 152.9 mm Hg(7.2%)。在入院后 14 d 或出院时主要终点事件两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后随访,两组间再次发生脑卒中和重大残疾事件的发生率差异也没有统计学意义($P>0.05$)^[14]。

3 建立早期溶栓后静脉使用替罗非班抗血小板治疗的新技术

有 15% 左右的急性缺血性脑卒中患者,在已经采取了常规治疗措施后仍然不能控制症状体征的加重,

称为进展性卒中。而在缺血性卒中早期的救治中,进展性卒中和缺血性卒中后继发性脑出血均可能发生,所以治疗矛盾十分突出。缺血性脑卒中早期溶栓后,血管再闭塞发生率高,但传统观点认为在溶栓后及时使用抗血小板药物会使出血风险增高。一项纳入了 41 例急性缺血性脑卒中患者的临床研究,在患者接受了组织纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓后再使用微泵静脉输入替罗非班(抗血小板药)治疗 24 h。与单独使用 rt-PA 的对照组比较,替罗非班治疗组脑出血、系统性出血及死亡率无差异,但血管再闭塞发生率从 22.0% 降低到 2.4%,并且减少了进展性卒中的发生。3 个月以后,使用替罗非班治疗的患者的 NIHSS 评分和 Rankin 评分优于单独使用 rt-PA 组^[15]。

4 建立缺血性脑卒中介入治疗新技术

4.1 对颅内动脉严重狭窄(>70%)的急性缺血性脑卒中,建立超早期动脉介入溶栓取栓辅助球囊扩张新技术 急性缺血性脑卒中超早期溶栓治疗,是早期救治最有效的治疗手段,超早期动脉溶栓是在脑卒中发生后 3~6 h 内进行^[16]。对于颅内动脉严重狭窄的急性缺血性脑卒中患者,目前已有临床研究项目在超早期使用动脉溶栓取栓的基础上,辅助使用球囊扩张和支架置入技术。在治疗急性缺血性脑卒中患者时,与传统动脉溶栓取栓方法比较,血管再通率提高了 24.3%。3 个月随访结果显示,改良的 Rankin Scale 评分显示患者的残疾程度降低了 16.5%,神经功能缺损得到了明显改善^[17]。

4.2 建立颈动脉高度狭窄支架治疗有效扩张新技术 颈动脉高度狭窄支架成形术,传统观点认为球囊后扩张狭窄动脉恢复至解剖位,但是,由此造成的高灌注会使脑出血的发生风险高。有研究者提出可将支架进行有限的扩张,即将支架置入后将狭窄动脉扩张到 60% 左右。这样的方法明显降低了高灌注导致脑出血的发生率,而随访时再狭窄的发生率没有显著差异。血管超声检测证明脑血流动力学可以保证脑灌注^[18-19]。

4.3 建立清醒状态下颅内大动脉狭窄支架介入治疗新技术 颅内动脉狭窄支架介入治疗,以往的手术常规在全身麻醉下进行。但在全身麻醉状态下进行介入手术,术中术者不易观察患者神经功能缺损体征,同时心肺并发症发生率高。所以对于血管路径较好的患者,有学者提出可在清醒状态下进行颅内大动脉狭窄支架介入治疗的新技术,其研究结果显示,在局部麻醉时,可对患者进行神经系统功能评估,以便术者对介入技术进行调整,从而增加手术的安全性^[20]。

5 控制血管危险因素可以减轻卒中后的认知功能损害

缺血性脑卒中所导致的残疾,不仅包括肢体瘫

痰、吞咽困难和构音障碍等方面的问题,还包括卒中后痴呆等脑的高级功能损害。卒中后痴呆的发生,不仅与脑卒中发生后的早期救治及康复期治疗措施的情况有关;更与脑卒中发生前的脑血管病变程度紧密相关。针对上述问题,脑血管病工作者提出了一些卒中后痴呆防治的新观点及新方法。

一项 5 年的前瞻性随访研究,共纳入 1 079 例伴有轻度认知功能损害的缺血性脑卒中患者。在亚组分析中,对 547 例伴有高血压和糖尿病的患者进行血管危险因素干预,269 例对照组患者没有进行干预。5 年随访后,干预组中的 70 例患者(12.8%)由轻度认知功能损害发展成为痴呆,对照组中的 94 例(35.1%)发展成为痴呆,两组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。以上结果表明控制血管危险因素可以减轻卒中后认知功能的损害^[21]。

6 小 结

目前,许多学者将头颈部大动脉闭塞性病变作为脑卒中的防治重点,在此基础上建立了头颈部大动脉闭塞性病变脑卒中的早期救治新技术和新方法。这些新的观点及治疗措施,对缺血性脑卒中的防治提供了新的发展方向。

参考文献

- [1] GORELICK P B, WONG K S, BAE H J, et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier[J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2396-2399.
- [2] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): E146-E603.
- [3] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国脑卒中防治报告 2016》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14(4): 217-224.
- [4] 王陇德. 中国脑卒中防治报告[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2015: 67-72.
- [5] WONG K S, LI H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2361-2366.
- [6] WONG K S, HUANG Y N, YANG H B, et al. A door to door survey of intracranial atherosclerosis in Liangbei County, China[J]. *Neurology*, 2007, 68(23): 2031-2034.
- [7] WONG K S, NG P W, TANG A, et al. Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients[J]. *Neurology*, 2007, 68(23): 2035-2038.
- [8] ZHANG W W, LIU C Y, WANG Y J, et al. Metabolic syndrome increases the risk of stroke: a 5-year follow-up study in a Chinese population[J]. *J Neurol*, 2009, 256(9): 1493-1499.
- [9] 华扬,凌晨,段春,等.双功能彩超与经颅多普勒超声对颈内动脉重度狭窄或闭塞的诊断价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2000, 9(7): 413-415.
- [10] 华扬,凌晨,段春,等.凸阵探头对颈动脉狭窄病变的检测价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2004, 20(1): 16-19.
- [11] HUA Y, MENG X F, JIA L Y, et al. Color doppler imaging evaluation of proximal vertebral artery stenosis[J]. *Am J Roentgenol*, 2009, 193(5): 1434-1438.
- [12] WONG K S, CHEN C, FU JIANHUI, 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(5): 489-497.
- [13] WONG K S, CHEN C, NG P W, et al. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 407-413.
- [14] HE J, ZHANG Y H, XU T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 479-489.
- [15] LI W, LIN L, ZHANG M, et al. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients[J]. *Stroke*, 2016, 47(10): 2649-2651.
- [16] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [17] 李瑞,曹红元,刘磊,等. Solitaire AB 支架取栓治疗急性脑梗死疗效分析[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(7): 1025-1026.
- [18] 唐旸烁,华扬,贾凌云,等.应用超声随访颈动脉支架置入后再狭窄及其影响因素的分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(11): 564-568.
- [19] 华扬,凌晨,段春,等.颈动脉狭窄支架治疗前后的超声检测结果分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2004, 1(1): 31-35.
- [20] ABOU-CHEBL A, KRIEGER D W, BAJZER C, et al. Intracranial angioplasty and stenting in the awake patient [J]. *Stroke*, 2003, 34(1): 312.
- [21] LI J, WANG Y J, ZHANG M, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's study [J]. *Neurology*, 2011, 76(17): 1485-1491.