

综述

颅外椎动脉狭窄的治疗进展

车武强综述, 蒋雄京审校

摘要 约 25% 的脑缺血事件发生在椎基底动脉区(后循环), 其中 20% 左右的后循环卒中是由颅外椎动脉狭窄(ECVAS)引起。颅外脑血管疾病中, 椎动脉近段狭窄位居第二位, 仅次于颈动脉分叉处。但当前仍很多临床医生对该部位疾病的重视度不足。本文系统复习了 ECVAS 的诊治进展, 以期拓宽对该疾病的认识, 让更多的 ECVAS 患者得到及时的诊断和治疗。

关键词 综述; 椎基底动脉供血不足; 治疗

脑卒中是国人最常见的致死、致残性心脑血管疾病。研究表明约 25%~40% 的一过性脑缺血发作(TIA)或者脑卒中发生在后循环, 其中约 20% 的后循环卒中是由颅外椎动脉狭窄(ECVAS)引起^[1, 2]。ECVAS 可以位于在颅外椎动脉走形的任何位置, 但以椎动脉开口和近段最为常见^[3]。颅外脑血管疾病中, 椎动脉近段狭窄位居第二位, 仅次于颈动脉分叉处^[4]。最新基于人群的前瞻性研究显示, 症状性动脉粥样硬化性 ECVAS 发生致命性反复性卒中的风险很高, 特别是在后循环 TIA 或卒中发生后 20~30 天内^[5, 6]。症状性椎基底动脉狭窄(包括 ECVAS)患者 1 年后发生卒中或者死亡的风险高达 5%~11%。

诊断椎动脉狭窄(VAS)的无创影像学方法主要有血管计算机断层造影(CTA), 磁共振成像(MRA)和超声, Khan 等^[7]荟萃分析表明, 三者的敏感性依次为 100%, 93.9% 和 70.2%, 特异度依次为 95.2%, 94.8% 和 97.7%。CTA 和 MRA 在评价椎动脉开口病变时存在一定的局限性, 经导管造影检查依旧是诊断 VAS 的金标准。

目前治疗 ECVAS 的方法主要包括药物治疗、外科手术治疗和腔内介入治疗。

1 药物治疗

ECVAS 的药物治疗主要涉及危险因素的控制和抗血小板治疗。与其它动脉粥样硬化狭窄的治疗原则基本相同^[8]。前者主要包括高血压、高血脂、糖尿病、高同型半胱氨酸、肥胖和代谢综合征的管理以及戒烟和体育运动等。高血压及血脂谱的改善一定程度上还能降低复发性卒中的发生率^[9]。抗血小板治疗目前主要采用阿司匹林(75~325 mg/d), 这是预防椎基底动脉缺血患者发生心血管事件最主要的药物治疗方法。必要时也可选择单用氯吡格雷(75 mg/d)或者阿司匹林+双嘧达莫(25~200 mg, bid)替代。相比于阿司匹林, 华法林在预防卒中方面的作用微乎其微, 甚至可能增加不良事件发生的风险^[10]。

后循环发生急性缺血综合征时, 静脉溶栓治疗可以获得一定的疗效。当造影证实颅外椎动脉或者椎动脉开口处存在

血栓时, 通常建议抗凝治疗至少 3 个月^[8]。

症状性 ECVAS 患者在接受最佳药物治疗后仍有部分患者存在后循环缺血症状甚至发生严重的脑缺血事件, 此时应考虑行外科手术或者腔内介入进行血管重建治疗。

2 血管重建治疗

对于采用最佳药物治疗后仍存在后循环缺血症状, 且数字减影血管造影技术(DSA)检查发现 ECVAS $\geq 50\%$ 的患者, 应积极进行血运重建治疗。

而对于无症状 ECVAS 患者, 是否进行血运重建尚存在较大争议。但严重 ECVAS ($\geq 70\%$) 若影响优势侧椎动脉或者单独椎动脉, 因其远期卒中风险增加, 应考虑行血运重建治疗^[11]; 或者当提供侧支循环对患者具有重要意义时(如合并颈动脉闭塞), 则需要对无症状 ECVAS 患者进行干预。

2.1 外科手术治疗

Buerger 等^[12]对其中心 369 例行外科手术的 ECVAS 患者分析发现: 1991 年前共 215 例患者, 卒中/死亡发生率为 5.1%, 1991 年后共 154 例患者, 卒中/死亡率为 1.9%。从 Berguer 等^[13]研究可以看出, 近段椎动脉重建术早期并发症波动于 2.5%~25%, 围手术期死亡率为 0~4%。椎动脉重建方法主要有椎动脉内膜剥脱术、椎动脉移位术(移植到颈总动脉、颈内动脉, 少部分至甲状颈干和锁骨下动脉)、椎动脉搭桥/旁路术、邻近小血管重建椎动脉术及静脉移植重建术等。常见的并发症包括 Horner 综合征、淋巴瘘、喉返神经损伤及切口感染等。

虽然目前采用外科手术治疗 ECVAS 的比例较低, 但既往很多的回顾性研究表明: 外科重建 ECVAS 后患者临床症状改善率高, 血管长期通畅率较高^[12, 14]。因此, 对于椎动脉慢性闭塞性病变或其它原因导致介入手术失败的患者, 可考虑行外科手术治疗。

2.2 介入治疗

ECVAS 的经皮球囊成形(PTA)治疗开始并普及于 80 年代, 1990 中期逐渐被支架置入术取代, 其长期安全性和有效性较 PTA 均明显改善。Antoniou 等^[15]囊括从 1981 年~2011

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科

作者简介: 车武强 博士研究生 主要从事高血压和外周血管疾病方面研究 Email: chemokel@163.com 通讯作者: 蒋雄京 Email: jxj103@hotmail.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0307-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.025

年 42 项研究的系统综述显示:1 099 例 ECVAS 患者中 84 例接受 PTA 治疗, 1 015 例接受支架治疗, 围术期 TIA 和卒中发生率分别为 1.5% 和 0.5%, 随访 30 天的死亡率为 0.5% (6/1 099), 其中仅 4 例死亡与卒中相关。

虽然 PTA 治疗 ECVAS 的并发症(多见于血管夹层和急性血管闭塞)和复发率较支架置入术稍高, 但与颈动脉介入相比, 两者的风险仍属于较低水平^[15]。解剖学特点的不同导致椎动脉(与起源血管垂直)开口/近段形成动脉粥样硬化斑块的类型与颈内动脉系统显著不同。椎动脉开口斑块较颈内动脉开口斑块更平滑, 坚硬, 不易形成溃疡。既往许多研究都表明颈动脉介入使用保护伞能显著降低围术期神经系统并发症。而 ECVAS 斑块(尤其是椎动脉开口及近段)通常较为稳定, 介入风险较低, 加之椎动脉直径较小, 应用保护装置可能会额外增加血管痉挛、斑块脱落、血栓形成等风险, 因而指南中也未提及椎动脉保护装置的使用问题。Qureshi 等^[16]研究也对 ECVAS 介入中使用保护装置进行了探索, 其中对于椎动脉闭塞性病变, 因其相比狭窄性病变风险明显增加。之前 Iwata 等^[17]尝试在血流反转技术或远端保护装置下行介入治疗, 取得一定效果。近期 Parkd 等^[18]也发现, 由闭塞性椎动脉病变引起的急性或者亚急性脑卒中, 采用球囊保护技术, 能保证良好的介入围术期安全性和成功率。

虽然支架置入术在安全性和有效性方面较 PTA 已有显著提高, 但大量研究表明金属裸支架(BMS)支架内狭窄(ISR)发生率很高^[19, 20]。Eberhardt 等^[21]治疗 300 多例症状性 ECVAS 患者的文献综述显示: 平均随访 12 个月左右, ISR 的发生率为 25.7% (0~43%)。ISR 与很多因素相关, 冠状动脉系统中已经证实, 糖尿病、慢性肾功能不全、抗血小板治疗、支架类型(金属支架、药物支架; 球扩支架、自膨支架)、血管直径、残余狭窄、支架长度及病变形态及位置(口部病变)等均可影响 ISR 的发生, ECVAS 支架术后 ISR 也存在类似的表现^[22]。SSYLVIA 研究发现 ECVAS 支架术(BMS) 6 月后 ISR 的发生率高达 43%, 分析显示椎动脉开口/近段病变的再狭窄率明显高于中远段及颅内动脉病变(分别为 67%, 25%, 32%)^[19]。Jiang 等^[23]的综述也表明, ISR 的发生与病变的部位/性质以及支架的种类有较大关系, 这是因为口部病变通常含有丰富的弹性纤维, 因而弹性回缩较其它部位(中远段)更加明显。之前有学者认为, 球囊扩张支架因径向支撑力强, 应该比自膨胀支架的 ISR 低, 但诸多研究并未得出这种结论^[20, 23, 24], 这是由于 ISR 还与斑块损伤有很大关系。球囊支架比自膨支架破坏 ECVAS 处斑块的作用更强, 由此可增加支架术后内膜及平滑肌细胞的增殖, 增加 ISR 的发生。最近 Geng 等^[25]的研究发现: 自膨胀支架能明显降低 ECVAS 支架术后 ISR 的发生率, 配合使用远端保护装置, 更能进一步减少血栓事件的发生(较球扩支架)。另外, 术者的经验也是重要的影响因素, 采用 Szabo 技术进行精确的口部定位可能会获得更好的支架通畅率^[26]。然而, 在这些因素中, 影响最大且最广泛的还是支架的涂层类型。

针对这种情况, 药物涂层支架(DES)应运而生, 以对抗支架术后新生内皮的增生, 减少 ISR 的发生。第一代 DES 释放的药物为雷帕霉素或者紫杉醇, 最早运用于冠状动脉系统, 后逐渐被应用于 ECVAS 的治疗。

Langwieser 等^[24]为比较 BMS 和 DES 治疗 ECVAS 的疗效和安全性进行了荟萃分析, 其结果显示: 8 篇文献共置入支架 484 枚(309 枚 BMS 和 175 枚 DES), 椎动脉开口/近段支架占 94.8%, 技术成功率基本相当(BMS 为 100%, DES 为 99.4%, $P=0.55$), 围术期 TIA/卒中发生率都很低(BMS 为 0.1%, DES 为 0, $P=0.50$)。BMS 与 DES 总体 ISR 分别为 23.7% (11%~54%) 和 8.2% (0~33%); BMS 与 DES 症状性 ISR 分别为 11.6% (0~29%) 和 4.7% (0~7%)。Tank 等^[27]做的最新荟萃分析也表明, DES 较 BMS 的 ISR、症状复发率及再次血运重建率都明显降低, 分别为 15.49% vs 33.57%; 2.76% vs 11.26% ($OR=3.319, P=0.011$) 和 4.83% vs 19.21% ($OR=4.099, P=0.001$)。

药物涂层支架的优势自然毋庸置疑, 但其潜在的风险依然不容忽视。DES 长时间的双联抗血小板治疗可能会增加出血事件的发生。另外, 尽管双联抗血小板 1 年以上, DES 出现晚期支架内血栓形成及超晚期支架内血栓形成的风险依然存在。对于 12 个月内拟行外科手术、中断双联抗血小板治疗可能性大以及依从性不好的患者, 更应慎重选择。

第二代 DES 包括依维莫司洗脱支架和佐他莫司洗脱支架, 它们的血管兼容性强, 聚合物涂层由生物可吸收材料组成, 这就使得它们具有支架内血栓形成风险低、对双联抗血小板依赖性减低的优点。Langwieser 等^[24]分析发现接受第二代 DES 的 16 例患者均未出现 ISR 或者症状复发。

虽然目前仍缺乏第二代 DES 及生物可降解支架治疗 ECVAS 的报道, 但其在冠状动脉应用的相关证据都让我们对其充满信心。

3 治疗策略选择

2007 年进行的随机多中心试验(CAVATAS)是早期比较药物和血管腔内介入方法治疗 ECVAS 的随机对照试验, 该研究随机化 8 年后两组均未出现复发性椎基底动脉卒中, 最终未能证明球囊/支架成形术较最佳药物治疗能让 ECVAS 患者有更多的临床获益^[28]。

VAST 研究 II 期试验共纳入 115 例症状性 VAS 患者, 随机分为支架组($n=57$)和最佳药物组($n=58$), 平均随访 3 年后, 两组症状性 VAS 侧供血区发生卒中的人数分别为 7 例和 4 例, 血管性死亡、心肌梗死及其它卒中发生率无明显差异(分别为 11 例和 10 例)^[29]。该研究认为单纯药物治疗症状性 VAS 后再发后循环卒中的风险较低, 而支架手术围术期有较高的血管并发症。但是该研究中纳入不少颅内 VAS 患者, 因而不能很好的评价最佳药物与腔内介入对治疗 ECVAS 的优劣。

较介入治疗而言, 外科手术治疗 ECVAS 的整体风险并不低, 加之解剖难度高, 特别是椎动脉开口位置; 另外, 外科医师的学习曲线也相对较长, 因此目前很少采用。而随着介入治疗技术的不断发展, 凭借其局麻, 微创, 安全, 技术及临床成功率高, 手术时间短, 症状性复发率低, 支架通畅率的不断提升, 可多次处理等优点, 已成为 ECVAS 的首选治疗方式。但因目前仍缺乏足够的随机对照试验比较最佳药物治疗、球囊/支架成形术及外科手术治疗 ECVAS 的证据。在临床实践中, 医生必须严格掌握指征, 根据患者全身情况、病变性质等进行权衡。充分评估三种方法的优缺点, 作出最佳的个体化选择。

参考文献

- [1] Carrera E, Maeder-Ingvar M, Rossetti AO, et al. Trends in risk factors, patterns and causes in hospitalized strokes over 25 years: The Lausanne Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24: 97–103.
- [2] Caplan LR, Amarenco P, Rosengart A, et al. Embolism from vertebral artery origin occlusive disease. *Neurology*, 1992, 42: 1505–1512.
- [3] Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke*, 2011, 42: 2212–2216.
- [4] Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, et al. Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain*, 2009, 132: 982–988.
- [5] Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*, 2009, 40: 2732–2737.
- [6] 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. *Stroke*, 2013, 44: 598–604.
- [7] Khan S, Cloud GC, Kerry S, et al. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 1218–1225.
- [8] Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*, 2011, 42: e464–540.
- [9] 李琦, 钟纯正. 急性缺血性脑卒中复发危险因素分析及低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比值对脑卒中复发的预测价值. *中国循环杂志*, 2014, 09: 694–697.
- [10] 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: 1305–1316.
- [11] Compter A, van der Worp HB, Algra A, et al. Prevalence and prognosis of asymptomatic vertebral artery origin stenosis in patients with clinically manifest arterial disease. *Stroke*, 2011, 42: 2795–2800.
- [12] Berguer R, Flynn LM, Kline RA, et al. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg*, 2000, 31: 9–18.
- [13] Berguer R. Suboccipital approach to the distal vertebral artery. *J Vasc Surg*, 1999, 30: 344–349.
- [14] Hanel RA, Bratsiense LB, Spetzler RF. Microsurgical revascularization of proximal vertebral artery: a single-center, single-operator analysis. *Neurosurgery*, 2009, 64: 1043–1050.
- [15] Antoniou GA, Murray D, Georgiadis GS, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with proximal vertebral artery stenosis. *J Vasc Surg*, 2012, 55: 1167–1177.
- [16] Qureshi AI, Kirmani JF, Harris-Lane P, et al. Vertebral artery origin stent placement with distal protection: technical and clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27: 1140–1145.
- [17] Iwata T, Mori T, Tajiri H, et al. Successful stenting by combination technique of reverse flow and downstream filtering for long chronic total occlusion of the cervical vertebral artery: technical case report. *Neurosurgery*, 2009, 65: 378–379.
- [18] Park S, Lee DG, Shim JH, et al. Recanalization of symptomatic vertebral ostial occlusion in patients with acute or subacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35: 367–372.
- [19] Investigators SS. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke*, 2004, 35: 1388–1392.
- [20] Song L, Li J, Gu Y, et al. Drug-eluting vs. bare metal stents for symptomatic vertebral artery stenosis. *J Endovasc Ther*, 2012, 19: 231–238.
- [21] Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S, et al. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. *J Vasc Surg*, 2006, 43: 1145–1154.
- [22] Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3320–3331.
- [23] Jiang Y, Xu X, Wen Z, et al. In-stent restenosis after vertebral artery stenting. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 430–433.
- [24] Langwieser N, Buyer D, Schuster T, et al. Bare Metal vs. Drug-Eluting Stents for Extracranial Vertebral Artery Disease: A Meta-Analysis of Nonrandomized Comparative Studies. *J Endovasc Ther*, 2014, 21: 683–692.
- [25] Geng X, Hussain M, Du H, et al. Comparison of self-expanding stents with distal embolic protection to balloon-expandable stents without a protection device in the treatment of symptomatic vertebral artery origin stenosis: a prospective randomized trial. *J Endovasc Ther*, 2015, 22: 436–444.
- [26] Tang F, Wang Q, Hu C, et al. Use of the Szabo technique to guide accurate stent placement at the vertebral artery ostium. *J Endovasc Ther*, 2013, 20: 554–560.
- [27] Tank VH, Ghosh R, Gupta V, et al. Drug eluting stents versus bare metal stents for the treatment of extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 770–774.
- [28] Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, et al. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*, 2007, 38: 1526–1530.
- [29] Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 606–614.

(收稿日期:2016-07-02)

(编辑: 王宝茹)