

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00893

药物洗脱支架治疗症状性椎动脉开口狭窄

卢海涛¹, 张文川¹, 黄清海², 刘建民^{2*}

1. 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院神经外科, 上海 202150

2. 第二军医大学长海医院神经外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨药物洗脱支架辅助血管成形术治疗症状性椎动脉开口狭窄的手术安全性及近期疗效。**方法** 从2004年6月至2008年6月, 采用药物洗脱支架对24例因椎动脉开口狭窄引发脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者行血管成形术, 并分析患者影像学资料、围手术期并发症和临床随访结果。**结果** 所有患者手术均成功, 术后狭窄明显改善, 平均随访时间(19±2)个月, 2例有轻度的支架内再狭窄。**结论** 药物洗脱支架治疗症状性椎动脉开口狭窄安全、可行, 短期疗效满意。

[关键词] 脑缺血; 椎动脉; 血管成形术; 支架

[中图分类号] R 651.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)08-0893-04

Drug-eluting stent for treatment of symptomatic vertebral artery origin stenosis

LU Hai-tao¹, ZHANG Wen-chuan¹, HUANG Qing-hai², LIU Jian-min^{2*}

1. Department of Neurosurgery, Xinhua Hospital Chongming Branch, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 202150, China

2. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the safety, early and mid-term outcomes of drug-eluting stent-assisted angioplasty in treating symptomatic vertebral artery origin stenosis. **Methods** From June 2004 to June 2008 a total of 24 patients with stroke or transient ischemic attack (TIA) due to vertebral artery (VA) origin atherosclerotic stenosis received drug-eluting stent-assisted angioplasty. Patient records were reviewed for angiographic findings, peri-procedural complications, and follow-up data. **Results** The procedures were technically successful for all patients and the stenoses were greatly improved. All patients were available for follow-up for (19±2) months. Two patients developed mild in-stent restenosis. **Conclusion** Our finding confirms that drug-eluting stent-assisted angioplasty is feasible and safe for treating symptomatic vertebral artery origin stenosis, with satisfactory early outcome.

[Key words] brain ischemia; vertebral artery; angioplasty; stents

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(8): 893-896]

后循环粥样硬化引起的血管狭窄是导致脑缺血性卒中的重要因素, 即使采取系统的抗凝或抗血小板治疗, 此类缺血性卒中仍占有脑缺血性卒中的8%~15%^[1-3]。椎动脉狭窄好发于椎动脉自锁骨下动脉发出的开口处。血管成形术已逐渐成为治疗血管狭窄的主要手段, 目前主要有单纯球囊扩张和支架成形术两种方式, 单纯球囊扩张极有可能在治疗后形成再狭窄或血管夹层^[4], 越来越多的临床医生更倾向于采用支架成形术治疗椎-基底动脉狭窄^[4]。但普通支架成形术也存在诸多缺陷, 会导致再狭窄等严重并发症^[5-8], 金属裸支架引起的再狭窄率甚至

高达32%^[9-11]。新型表面涂层能抗血小板聚集的药物洗脱支架可有效降低支架植入术后的再狭窄率^[12]。因此, 本研究从2004年6月至2008年6月, 采用药物洗脱支架对24例因椎动脉开口狭窄引发脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者行血管成形术, 随访临床疗效, 初步评估药物洗脱支架治疗症状性椎动脉开口狭窄的安全性和技术可行性。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取2004年6月至2008年6月第二军医大学长海医院临床神经医学中心(神经外

[收稿日期] 2012-02-29

[接受日期] 2012-05-16

[作者简介] 卢海涛, 博士, 主治医师. E-mail: luhai_tao@sina.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161794, E-mail: liu118@vip.163.com

科)24例因椎-基底动脉供血不足引发脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)并经数字减影血管造影(DSA)确诊为椎动脉开口狭窄的患者。其中男10例、女14例,年龄42~71岁,平均(60±2)岁。合并高血压的患者有20例、糖尿病12例、高脂血症5例、吸烟8例,兼有卒中史8例和冠心病3例。所有患者均存在不同程度的后循环缺血症状,如严重的晕厥或眩晕、轻偏瘫、视物模糊。所有患者均签署手术知情同意书,治疗方案均经医院医学伦理委员会批准。

1.2 影像学检查 所有患者均经头颅核磁共振(MRI)、CT血管成像(CTA)或经颅多普勒(TCD)检查,明确或高度怀疑为椎动脉狭窄。术前均行双侧颈动脉和锁骨下动脉DSA检查,明确椎动脉狭窄部位与程度,确定责任病变,观察侧支循环情况。所有患者狭窄程度均超过50%,24例患者中椎动脉单侧狭窄22例、双侧狭窄2例、对侧发育不良3例、同侧椎动脉多发狭窄3例、合并基底动脉狭窄3例、合并颈动脉狭窄8例、合并一侧颈内动脉完全闭塞2例、合并锁骨下动脉狭窄3例。

1.3 支架成形术适应证 (1)DSA证实椎动脉开口狭窄超过50%或超过45%合并对侧椎动脉闭塞;(2)药物治疗无效的椎动脉缺血,如尽管接受系统抗血小板药物治疗,但仍有脑卒中或TIA发作;(3)在责任血管区域无另一狭窄存在;(4)排除心源性栓子、血液系统疾病、重要脏器功能衰竭。

1.4 支架植入治疗 术前口服阿司匹林(300 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)至少3 d。术中全身肝素化,植入前准确测量动脉直径及狭窄程度,将6F导引导管(美国强生公司)置于锁骨下动脉,“路图”状态下显示锁骨下动脉和椎动脉,选用0.014英寸(1英寸=2.54 cm)导丝(美国Boston Scientific公司)与药物洗脱支架从导引导管内送入,将导丝通过狭窄部位到达椎动脉远端正常血管内5 cm以上,在导丝的支撑和引导下将支架缓慢送入狭窄血管、跨狭窄部位。通过造影确认支架释放位置后,缓慢扩张球囊,直至支架与血管内壁紧密贴合,回抽球囊内的造影剂,经造影证实血管成形满意后,将球囊缓慢回撤。未使用血栓远端保护伞。术后给予低分子肝素0.4 ml皮下注射,每12 h一次,连续3 d。术中、术后持续监测患者的生命及神经系统体征。术后继续给予阿司匹林300 mg/d+氯吡格雷75 mg/d 6个月,根据复查结果调整剂量;同时服用他汀类

药物。

1.5 随访 术后1个月、6个月及每年临床随访1次,记录神经系统症状、体征及相关病史改变情况。术后6个月及每年进行DSA随访。临床症状评估根据Malek法评分^[13]。若DSA显示血管狭窄程度大于50%,则诊断为再狭窄。

2 结果

2.1 手术及术后即刻疗效 椎动脉开口狭窄共24处,植入药物洗脱支架24枚:紫杉醇洗脱支架(美国Boston Scientific公司)3枚;雷帕霉素洗脱支架21枚,其中Excel支架(山东吉威医疗制品有限公司)3枚、Firebird支架[微创医疗器械(上海)有限公司]18枚。所有患者血管成形和支架植入手术均成功。即刻造影结果:15例患者狭窄部位恢复正常管径及形态,5例狭窄程度减少90%以上,4例减少70%。无1例残留狭窄超过20%或远端血管闭塞。围术期无相关并发症,出院时病死率和永久性神经功能障碍率为0%。

2.2 随访结果 所有患者平均随访期为(19±2)个月,20例为DSA随访,其余病例至少经1次CTA或磁共振血管造影(MRA)随访(图1、2)。Malek评分:1分者22例,4分者2例。2例患者临床症状无改善,其中1例患者后循环TIA发作但DSA显示无再狭窄,经抗血小板治疗后症状缓解。影像结果显示2例有轻度支架内再狭窄(其中1例在手术后24个月时狭窄程度由10%上升为35%,但该患者在随访期内无任何缺血症状),其余22例狭窄程度均小于20%。3例死于与血管卒中无关的其他疾病。

3 讨论

Coward等^[11]曾提出血管内介入治疗椎动脉栓塞与药物治疗相比仍存在疑问,需要大宗随机病例研究来证实介入的有效性,但目前没有证据证明介入治疗高风险的椎-基底动脉卒中存在禁忌。临床上通过手术或介入治疗方法行血管重建来改善椎-基底动脉供血不足引起的症状是恰当可行的,特别是对于药物治疗无效的症状性椎动脉缺血患者,没有比血管成形术或支架植入更有效的方法。对于合并对侧椎动脉闭塞的患者,即使同侧椎动脉狭窄程度不足50%,选择介入治疗也是恰当的,因为对侧椎动脉的血供缺乏足以导致后循环缺血。

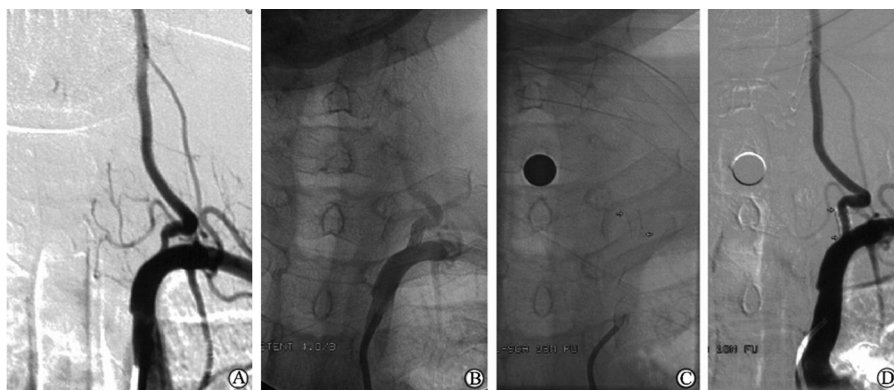


图 1 1 例 61 岁女性患者右侧椎动脉开口狭窄的 DSA 影像

Fig 1 DSA showing a 61-year-old female patient with right VA origin stenosis

DSA: Digital subtraction angiography; VA: Vertebral artery. A: Images before stent placement showing lesion at right VA origin; B: Immediate images after stent placement; C, D: Unsubtracted arteriogram and subtracted images obtained at 18-month follow-up



图 2 1 例 63 岁女性患者左侧椎动脉开口狭窄程度超过 90% 的 DSA 和 MRA 影像

Fig 2 DSA and MRA showing a 63-year-old female patient with >90% stenosis of left VA origin

DSA: Digital subtraction angiography; MRA: Magnetic resonance angiography; VA: Vertebral artery. A: MRA showing the left VA was almost dissected; B, C: Angiogram showing slow subnominal inflation (8 atm; 1 atm=101.3 kPa) of balloon was performed. The stent was a 4 mm×13 mm firebird stent (MicroPort, shanghai, China) using the “double-wire” technique. D: Unsubtracted images 12-month after stent placement showing sufficient luminal increase with no in-stent restenosis

椎动脉狭窄的 CAVATAS 研究认为介入治疗椎动脉狭窄效果与药物治疗相比无明显提高^[11],但 CAVATAS 研究除了存在病例数目较少的缺陷外,在病例筛选时还存在明显的选择偏差。本研究提示椎动脉狭窄的患者中采用药物洗脱支架治疗是可行的,能有效预防椎-基底动脉再缺血或再狭窄。血管成形术和支架植入治疗椎动脉狭窄的临床效果的评估往往需要与大宗的单纯药物治疗病例组进行比较,因而在得出结论前,研究者应不轻易被 CAVATAS 研究结论所动摇。

一般血管再狭窄定义为造影随访时腔内狭窄程度至少为 50%。多宗病例报道冠状动脉球囊扩张支架置入后平均随访期为(11±6)到(20±7)个月,再缺血发病率为 3.8%~28.5%^[14-16]。Gupta 等^[17]报道一宗回顾性研究药物洗脱冠状动脉支架治疗椎动脉狭窄,经过平均(4±2)个月的随访,62 例狭窄

中仅 3 例(颅外段为 2/36 和颅内段为 1/26)发现有至少 50%的再狭窄。而本研究的平均随访时间为(19±2)个月,24 例中有 2 例发生轻度的支架再狭窄。

药物洗脱支架是介入材料的一项重要发明,支架表面释放的药物能有效地限制巨噬细胞聚集和平滑肌细胞沿支架增殖而引发的再狭窄,但同时也会限制内皮细胞在支架表面的内皮化。因此研究者关注持续的支架暴露会增加局部的超敏反应,从而使支架内迟发的栓塞、内皮化延迟导致血管在远期随访时再狭窄^[18-19]。本研究结果提示,接受紫杉醇和雷帕霉素药物洗脱支架治疗的椎动脉开口狭窄患者,在术后 12 个月内未出现迟发性血管内皮增生引起的血管再狭窄和局部的超敏反应引起的迟发性血管栓塞。

一般认为,椎动脉颅外段病灶的形态学因素会

影响支架治疗的预后,如病变长度影响再狭窄率,血管过度扭曲会阻碍支架成功释放。狭窄长度小于5 mm、5~10 mm、超过10 mm的病灶的再狭窄率分别为21%、29%和50%^[19]。本研究包含以上3种病灶,同时也未排除扭曲的血管。本研究还存在其他缺陷,如病例数较少和随访期较短。尽管支架表面释放的药物量非常小,无证据表明会导致神经毒性,但仍需评估药物洗脱支架带来的潜在神经毒性反应。

本研究的初步结果显示,药物洗脱支架可安全、有效地治疗椎动脉开口狭窄,但长期是否可有效降低支架内再狭窄的复发率仍有待进一步的随访。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Moufarrij N A, Little J R, Furlan A J, Leatherman J R, Williams G W. Basilar and distal vertebral artery stenosis; long-term follow-up[J]. *Stroke*, 1986, 17: 938-942.
- [2] Ausman J I, Shrontz C E, Pearce J E, Diaz F G, Crecelius J L. Vertebrobasilar insufficiency: a review[J]. *Arch Neurol*, 1985, 42: 803-808.
- [3] Lutsep H L, Clark W M. Association of intracranial stenosis with cortical symptoms or signs[J]. *Neurology*, 2000, 55: 716-718.
- [4] Vajda Z, Güthe T, Perez M A, Heuschmid A, Schmid E, Bänzner H, et al. Neurovascular in-stent stenoses; treatment with conventional and drug-eluting balloons[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32: 1942-1947.
- [5] Takis C, Kwan E S, Pessin M S, Jacobs D H, Caplan L R. Intracranial angioplasty: experience and complications[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18: 1661-1668.
- [6] Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery; association with 6-month in-stent restenosis [J]. *Radiology*, 2003, 227: 516-521.
- [7] Wehman J C, Hanel R A, Guidot C A, Guterman L R, Hopkins L N. Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease; indications for intervention, endovascular techniques, short-term and long-term results[J]. *J Interv Cardiol*, 2004, 17: 219-232.
- [8] Albuquerque F C, Fiorella D, Han P, Spetzler R F, McDougal C G. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis[J]. *Neurosurgery*, 2003, 53: 607-616.
- [9] Moses J W, Leon M B, Popma J J, Fitzgerald P J, Holmes D R, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1315-1323.
- [10] Stone G W, Ellis S G, Cox D A, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann J T, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 221-231.
- [11] Coward L J, McCabe D J, Ederle J, Featherstone R L, Clifton A, Brown M M, 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 [J]. *Stroke*, 2007, 38: 1526-1530.
- [12] Chen X, Huang Q, Hong B, Zhang Y, Xu Y, Liu J. Drug-eluting stent for the treatment of symptomatic vertebral origin stenosis; Long-term results [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18: 47-51.
- [13] Malek A M, Higashida R T, Phatouros C C, Lempert T E, Meyers P M, Gress D R, et al. Treatment of posterior circulation ischemia with extracranial percutaneous balloon angioplasty and stent placement [J]. *Stroke*, 1999, 30: 2073-2085.
- [14] Akins P T, Kerber C W, Pakbaz R S. Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients; bare or coated? A single-center consecutive case series [J]. *J Invasive Cardiol*, 2008, 20: 14-20.
- [15] Zaytsev A Y, Stoyda A Y, Smirnov V E, Scherbyuk A N, Kondrashin S A, Artukchina E G, et al. Endovascular treatment of supra-aortic extracranial stenoses in patients with vertebrobasilar insufficiency symptoms [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006, 29: 731-738.
- [16] Dabus G, Gerstle R J, Derdeyn C P, Cross D T 3rd, Moran C J. Endovascular treatment of the vertebral artery origin in patients with symptoms of vertebrobasilar ischemia [J]. *Neuroradiology*, 2006, 48: 917-923.
- [17] Gupta R, Al-Ali F, Thomas A J, Horowitz M B, Barrow T, Vora N A, et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation [J]. *Stroke*, 2006, 37: 2562-2566.
- [18] Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent; should we be cautious? [J]. *Circulation*, 2004, 109: 701-705.
- [19] Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Valsecchi O, Tespili M, Motta T, et al. Images in cardiovascular medicine: sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months; pathological findings [J]. *Circulation*, 2003, 107: 1340-1341.

[本文编辑] 周燕娟, 贾泽军