

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230157

• 专题报道 •

无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄治疗进展及脑卒中风险评估

葛曼悦¹, 杨鹏飞², 张磊^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)基础医学院学员一大队, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] 无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄是导致同侧缺血性脑血管事件的危险因素。但目前针对无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄的医疗实践和临床证据之间存在矛盾, 其最佳治疗方法仍有争议。因此, 评估无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄患者脑卒中发生风险, 选择易损斑块进行外科干预以提高疗效是必要的。本文回顾了无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄的流行病学、治疗方法及脑卒中风险评估和潜在干预指征的最新成果, 旨在减少不必要的干预, 更加有效地预防脑卒中。

[关键词] 颈动脉; 动脉粥样硬化; 颈动脉狭窄; 脑卒中

[引用本文] 葛曼悦, 杨鹏飞, 张磊. 无症状性颈动脉粥样硬化性狭窄治疗进展及脑卒中风险评估[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(4): 413-420. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230157.

Treatment progress and stroke risk assessment of asymptomatic carotid atherosclerotic stenosis

GE Manyue¹, YANG Pengfei², ZHANG Lei^{2*}

1. The First Student Team, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Neurovascular Center, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Asymptomatic carotid atherosclerotic stenosis is a risk factor of ipsilateral ischemic cerebrovascular events. However, the treatments for asymptomatic carotid atherosclerotic stenosis are still controversial, for the medical practice contradicts with the clinical evidence. Hence, it is necessary to access the stroke risk of asymptomatic carotid atherosclerotic stenosis patients and choose vulnerable plaques for surgical intervention to improve the effectiveness of treatment. This review briefly summarizes the epidemiology and research progress on the treatment, stroke risk assessment and underlying intervention indications of asymptomatic carotid atherosclerotic stenosis, aiming to reduce unnecessary interventions and prevent stroke more effectively.

[Key words] carotid artery; atherosclerosis; carotid artery stenosis; stroke

[Citation] GE M, YANG P, ZHANG L. Treatment progress and stroke risk assessment of asymptomatic carotid atherosclerotic stenosis[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(4): 413-420. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230157.

颈动脉粥样硬化性狭窄(以下简称颈动脉狭窄)是导致缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的主要病因之一, 占有脑卒中及TIA的15%~20%。颈动脉狭窄分为症状性颈动脉狭窄和无症状性颈动脉狭窄(asymptomatic carotid stenosis, ACS)^[1]。ACS是指6个月内同侧颈动脉供血区域未发生任何眼部(短暂性单眼失明或视网膜梗死)或大脑半球(TIA发作或脑卒中)的缺血性脑血管事件^[2]。

近年来, 最佳药物治疗(best medical treatment, BMT)和血管重建技术均取得了快速发展, 但目前对于ACS患者的治疗方案并没有达成共识。本文回顾了ACS的流行病学、治疗进展及高危病变特征, 为ACS的精确治疗提供参考。

1 ACS的流行病学

随着全球人口老龄化的进展, 颈动脉狭窄患病率逐年增加^[3]。与2000年相比, 2020年颈动脉

[收稿日期] 2023-03-31 [接受日期] 2023-10-10

[基金项目] 国家自然科学基金(8237051064)。Supported by National Natural Science Foundation of China (8237051064).

[作者简介] 葛曼悦, 博士生. E-mail: ge_manyue@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161784, E-mail: zhangleichns@163.com

狭窄的患病率增加了59.13%^[3]。全球30~79岁人群中,颈动脉狭窄(狭窄程度 $\geq 50\%$)的患病率为1.5%(95% CI 1.1%~2.1%)^[3]。ACS的人群患病率尚缺乏有效数据,但既往数据显示,ACS的患病率随着年龄增长而增加,男性患病率始终高于女性^[3]。ACS可能会导致同侧脑血管事件发生,主要包括同侧脑卒中、TIA等^[3]。2022年研究显示,未接受手术干预的严重ACS(狭窄程度为70%~99%)患者平均年脑卒中发病率为0.9%(95% CI 0.7%~1.2%)^[4]。因此,及时发现和治疗ACS对于预防缺血性脑卒中有重要意义。

2 ACS的治疗方法

2.1 调整生活方式 吸烟、运动、饮食习惯等生活方式与颈动脉粥样硬化的患病及脑卒中的发病密切相关。许多研究证明,吸烟可以促进动脉粥样硬化斑块形成^[5-7]。最近的2项孟德尔随机化研究也证明吸烟的遗传易感性与脑卒中发病有关^[8-9]。饮食中较多的植物摄入可能降低缺血性脑卒中风险($HR=0.92$, 95% CI 0.82~1.04)^[10]。此外,接受有关促进健康饮食和运动的行为咨询也可以降低心血管事件的风险^[11]。因此,合理地调整生活方式不仅可能降低ACS的患病率,还可能降低ACS的脑卒中风险。

2.2 药物治疗 与以往的ACS研究相比,目前的BMT已经发生了巨大变化,主要包括不同的抗血小板方案、降脂药物使用及严格的血压和血糖管理。

2.2.1 抗血小板治疗 口服抗血小板药物是动脉粥样硬化性疾病药物治疗的基石。阿司匹林是预防脑卒中复发的主要药物之一^[12]。一篇纳入3项轻微卒中及高TIA风险患者随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究的meta分析发现,双联抗血小板药物短期(<90 d)联合治疗可减少卒中复发($RR=0.68$, 95% CI 0.55~0.83)^[13]。但在同时伴有颈动脉狭窄的轻微卒中和高TIA风险患者中,与单用阿司匹林相比,氯吡格雷与阿司匹林联用并不能进一步减少卒中复发($P=0.573$)^[14]。

目前未见抗血小板药物用于ACS的前瞻性研究报道。仅有一项无症状性颈部杂音相关的研究提示,抗血小板药物在ACS治疗中证据不足^[15]。该研究将372例ACS患者随机分为阿司匹林组与安慰剂组,分别给予325 mg/d阿司匹林或安慰剂

治疗。主要结局为TIA、脑卒中、心肌梗死、不稳定型心绞痛或死亡,中位随访时间为2.3年。研究结果显示,阿司匹林组与安慰剂组主要结局调整后的 HR 为0.99(95% CI 0.67~1.46, $P=0.95$),其中发生血管事件调整后的 HR 为1.08(95% CI 0.72~1.62, $P=0.71$),表明口服阿司匹林并不会降低主要结局的发生率。但该研究开展较早(1995年),结果需要谨慎解读。目前临床上仍将抗血小板治疗作为ACS治疗的重要组成部分。未来需要更多前瞻性研究探究抗血小板药物在ACS中的疗效。

2.2.2 降血脂治疗 低密度脂蛋白胆固醇水平与脑卒中风险呈正相关^[16]。各指南均建议控制低密度脂蛋白胆固醇水平以降低脑血管事件的发生风险^[2,17]。基线血脂指标保持在较高水平或不断升高可能预示着颈动脉狭窄进展^[18]。

他汀类药物能够减缓动脉粥样硬化斑块进展,提高斑块稳定性^[19]。除了降低脑血管事件的发生率外,他汀类药物还可以显著降低颈动脉粥样硬化患者围手术期及术后脑血管事件的发生率和死亡率^[20]。

目前缺乏前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂和依泽替米贝单独针对ACS患者疗效的RCT研究。但有证据表明,PCSK9抑制剂可以减少颈动脉斑块的脂质核心体积并增加纤维组织成分^[21]。PCSK9抑制剂和依泽替米贝可以在他汀类药物治疗的基础上进一步降低脑卒中及其他脑血管事件的风险^[22]。在预防脑卒中复发方面,强化降血脂治疗的效果优于非强化治疗($RR=0.88$, 95% CI 0.80~0.96),且这与降血脂药物方案无关($P=0.42$)^[23]。现有一项关于PCSK9抑制剂对于稳定和缩小ACS患者斑块疗效的RCT研究正在进行^[24]。

2.2.3 降压和降糖治疗 高血压和糖尿病是动脉粥样硬化的危险因素,血压和血糖的管理对于动脉粥样硬化性疾病的预防和治疗至关重要。但目前缺乏针对ACS患者血压和血糖管理的研究,仅能参考颈动脉狭窄相关研究的结论。

在大部分症状性颈动脉狭窄患者中,脑卒中风险随着血压的增高而增加^[25]。一篇纳入4项关于有脑卒中病史患者强化降压(控制血压<130/

80 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) RCT研究的meta分析发现,强化降压有利于降低脑卒中复发风险($RR=0.78$, 95% CI 0.64~0.96);但值得注意的是,对于双侧颈动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的患者而言,收缩压较低(<146 mmHg)时脑卒中风险升高($HR=0.41$, 95% CI 0.19~0.90),这可能与这部分患者大脑灌注受损有关^[25]。该结果为ACS的治疗提供了参考,也提示强化降压并不适用于双侧颈动脉狭窄 $\geq 70\%$ 且有症状的ACS患者。

一项对1 058例患者进行颈动脉超声检查的研究发现,糖尿病是重度颈动脉狭窄(狭窄程度 $>70\%$)最主要的危险因素($P=0.0001$)^[26]。还有研究表明,患有糖尿病的颈动脉狭窄患者术后再狭窄率较未患糖尿病患者组高(2.3% vs 1%, $P=0.04$)^[27]。美国糖尿病协会2021年发布的指南建议对于没有明显低血糖的2型糖尿病患者,目标糖化血红蛋白应控制在7.0%以下^[28]。

2.3 血管重建术 除了BMT外,ACS治疗还可以采用颈动脉血管重建术,包括颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy, CEA)和颈动脉支架植入术(carotid artery stenting, CAS)。

早期关于CEA与BMT治疗ACS的研究结果几乎都提示CEA具有显著优势。一项CEA治疗ACS试验的结果提示,与BMT组相比,CEA组5年同侧脑卒中和围手术期脑卒中及死亡的发生率降低了53%^[29]。在无症状性颈动脉手术试验研究中,与延迟手术组相比,直接手术组除围手术期脑卒中外的5年脑卒中发生率降低了7.2%($P<0.0001$)^[30]。该试验10年随访结果显示,直接手术组除围手术期脑卒中外的10年脑卒中发生率与延迟手术组相比降低了6.1%($P<0.0001$)^[31]。该结果证明,成功施行CEA可以显著减少ACS患者5年和10年内的脑卒中发病风险。

随着CAS的出现,关于ACS治疗方案的争论又延伸出一个新的话题,即选择CAS还是CEA治疗,这已成为ACS治疗领域的热门话题。十几年来,有很多RCT研究对2种手术方法进行比较。一项CEA与CAS治疗颈动脉狭窄的比较试验招募了2 502例颈动脉狭窄患者(包括1 181例ACS患者),随访4年发现,CAS组围手术期脑卒中发生率高于CEA组(4.1% vs 2.3%, $P=0.01$),而CEA与更高的围手术期心肌梗死发生率相关(2.3%

vs 1.1%, $P=0.03$),但两组主要终点(脑卒中、心肌梗死和死亡)差异无统计学意义($P=0.51$)^[32]。一项支架与手术治疗ACS的随机试验招募了1 453例严重ACS患者,发现CAS疗效不劣于CEA(非劣效性比较, $P=0.01$),且两组术后30 d至5年的无脑卒中生存率差异无统计学意义($P=0.44$)^[33]。近年发表的第2次无症状颈动脉手术试验(ACST-2)采用Kaplan-Meier法计算发现,CAS与CEA组任何类型脑卒中发生率差异无统计学意义($P=0.33$)^[34]。上述几项RCT研究都未观察到CAS与CEA在疗效与风险方面存在差异。

近年发表的2项关于CAS与CEA治疗ACS的meta分析都提示CAS有更高的围手术期风险。Wang等^[35]2022年发表的meta分析(纳入7项RCT,共16个报告,7 230例ACS患者)显示,CAS在围手术期主要终点(脑卒中、死亡和心肌梗死)方面与CEA无差异($P=0.37$),围手术期所有类型脑卒中风险增加($P=0.004$),但2种治疗方式在致残性脑卒中和死亡发生率方面没有差异($P=0.76$),患者的长期复合结局(包括所有类型脑卒中、死亡和心肌梗死)也没有明显差异($P=0.14$)。Gasior等^[36]的meta分析显示,与CAS相比,CEA组围手术期脑卒中风险较低($OR=1.6$, 95% CI 1.1~2.2),且围手术期心肌梗死($OR=0.49$, 95% CI 0.26~0.91)与脑神经损伤风险($OR=0.07$, 95% CI 0.01~0.42)更低。

尽管CAS和CEA的围手术期风险下降,但其围手术期致残性脑卒中和死亡的发生率仍在1%左右^[34]。近几十年来药物治疗迅速发展,仅接受BMT治疗的ACS患者脑卒中发生率为0.9%/年(95% CI 0.7%/年~1.2%/年)^[5]。因此,有研究者提出ACS患者可单用药物治疗而不接受手术治疗。一篇meta分析比较了血管重建术、传统BMT(2000年以前)及现代BMT(2000年以后)对ACS的临床改善效果^[36],结果显示,与所有BMT(包括传统BMT及现代BMT)相比,CEA与CAS治疗降低了缺血性脑卒中的发病率($OR=0.27$, 95% CI 0.19~0.39);但与现代BMT相比,CAS与CEA在脑卒中风险和死亡率等方面无显著改善效果。该研究结果提示,近年来快速发展的药物治疗有望代替手术治疗。一项支架保护的血管重建术与CEA治疗ACS的比较试验招募了

513例重度ACS患者,随机接受CEA+BMT、CAS+BMT和单纯BMT治疗^[37]。随访1年,3组在脑卒中和全因死亡率方面差异无统计学意义。随访5年后,与单独进行BMT治疗相比,在BMT基础上进行CEA或CAS对降低术后30d死亡率及5年内同侧脑卒中发病率无明显优势^[38]。仅就该试验结果而言,血管重建术不会给BMT治疗带来额外的益处,但值得注意的是,该试验入组人数较少,且BMT组中仅有1例进展性ACS。由于该试验纳入病例不平衡,其试验结果可能不具有普适性。尽管BMT在最近试验中的表现不劣于血管重建术,但真实世界中面临的问题在于患者的依从性是否持久。即使在正在进行的ACS颈动脉血管重建和医疗管理试验(CREST-2)中,依从高血压指南治疗方案的患者也仅占34%^[39]。现有2项比较BMT与血管重建术的RCT研究正在进行^[40-41]。

从上述药物和手术治疗相关研究结果可以发现,目前对于ACS的最佳管理仍不清楚,且不同国家的指南对于ACS的治疗策略差异较大^[42]。对那些尽管接受了BMT但仍被认为具有高脑卒中风险的患者进行血管重建术治疗是合理的管理方案^[43]。因此,建立能够准确评估ACS患者脑卒中风险的标准尤为重要。

3 ACS脑卒中风险评估及潜在干预指征

目前临床上多将颈动脉狭窄程度作为评估脑卒中风险和干预指征的主要指标。研究表明,ACS患者的脑卒中发病率与狭窄程度呈正相关^[44]。在接受内科治疗的ACS患者中,超声下狭窄程度为80%~99%的患者脑卒中发病率(10.6%, 77/727)高于狭窄程度为50%~79%的患者(5.1%, 167/3272; $OR=2.5$, 95% CI 1.8~3.5)^[44]。但仅将颈动脉狭窄程度作为评估脑卒中风险的干预指征存在一定局限性,可能会低估中度狭窄、高估重度狭窄患者的脑卒中风险及忽略ACS带来的其他风险(如认知障碍等),因此,有必要通过多重手段对颈动脉斑块进行综合评估。

3.1 影像学标志物 近年来,影像学标志物与脑卒中风险的相关性逐渐成为研究热点。通过影像学标志物评估斑块的稳定程度能够进一步提高对于脑卒中风险预测的准确性。研究发现,斑块内出血、血管新生、斑块面积、狭窄程度进展、脂质核心、

远端微栓子等都可能和脑卒中风险相关。Bos等^[45]研究发现,MRI提示有斑块内出血的患者发生脑卒中的风险更高($HR=2.42$, 95% CI 1.30~4.50)。Cui等^[46]的研究提示,超声下斑块内血管新生评级>2级的ACS患者未来发生血管事件的可能性更大($P<0.05$)。Gedney等^[47]认为,斑块和血液接触面积及有斑块部分的血管体积与脑卒中有关。ACS不断进展的患者同侧脑卒中风险约为无进展患者的2倍^[48]。

Kamtchum-Tatuene等^[49]进行了关于ACS患者高危斑块患病率和脑卒中发病率的meta分析,在20751例ACS患者中,高危斑块的患病率为26.5%(95% CI 22.9%~30.3%);最常见的高危斑块特征是斑块内新生血管(43.4%, 95% CI 31.4%~55.8%),其次是低回声或无回声(42.3%, 95% CI 32.2%~52.8%)和富含脂质坏死核心(36.3%, 95% CI 27.7%~45.2%);有高危斑块的患者同侧缺血性脑血管事件的发生率为4.3次/100人年(95% CI 2.5/100人年~6.5次/100人年),高于无高危斑块的患者(1.2次/100人年, 95% CI 0.6/100人年~1.8次/100人年)($OR=3.0$, 95% CI 2.1~4.3)。该研究认为,高危斑块在ACS患者中较为常见,其导致同侧缺血性脑血管事件的风险可能高于目前公认的水平,将目前ACS的诊断标准降低可能有助于优化治疗方案、降低脑卒中风险。

除了监测斑块本身外,远端微栓子也能用于预测脑卒中风险。经颅多普勒超声检查发现微栓子的ACS患者脑卒中发病率更高;与未发现微栓子的ACS患者相比,有微栓子的患者2年内发生同侧脑卒中的 HR 为5.57(95% CI 1.61~19.32, $P=0.007$)^[50]。

3.2 生物标志物 除了影像学标志物外,生物标志物也是预测脑卒中风险的潜在有效指标。Kampf等^[51]的研究表明,ACS患者血清中细胞外基质金属蛋白酶水平升高可能提示其患有易损斑块($P<0.001$)。近年来,研究者还在症状性颈动脉狭窄患者中发现了一些有潜力的标志物。Kamtchum-Tatuene等^[52]在症状性颈动脉狭窄患者中发现,IL-6水平可以预测斑块的严重程度(根据北美症状性颈动脉内膜切除试验标准评分为0~5分)($P=0.0013$)、易损性($P=0.0074$)及斑块进展($P=9.1\times 10^{-6}$)。Holm Nielsen等^[53]认为循环中

內分泌素 (endotrophin) 水平可以用于动脉粥样硬化性疾病患者脑血管事件发生风险的预测。他们通过 PRO-C6 反映內分泌素水平,发现在症状性颈动脉狭窄患者中,PRO-C6 是脑血管事件的独立危险因素 ($HR=1.089$, $95\% CI 1.019\sim 1.164$)。该结论也在纳入糖尿病或心血管疾病患者的前瞻性试验中得到了验证 ($P=0.017$)。

3.3 血流动力学参数 血流动力学参数也是 ACS 重要的潜在干预指征,最新的影像学手段可以通过测量大脑灌注水平、血管反应性、侧支代偿能力等评估颈动脉狭窄程度。

颈动脉狭窄使脑血流受限,导致大脑低灌注^[54]。Khan 等^[54]用磁共振灌注加权成像测量达峰时间 (time to peak, TTP) 和平均通过时间 (mean transit time, MTT),以评估大脑灌注水平。他们发现超过 80% 的严重 ACS 患者 (狭窄程度 $\geq 70\%$) 有单侧大脑半球 TTP 延迟,提示单侧大脑灌注减少。此外,他们还发现 TTP 和 MTT 延迟与超声下收缩速度峰值 (ultrasound-based peak systolic velocity) 呈强相关性。超声下收缩速度峰值与 TTP 和 MTT 延迟可作为临床上评估脑灌注不足的指标。Kaczmarz 等^[55]研究认为血管灌注的分水岭区域对血流动力学损伤敏感,他们个性化定义 ACS 患者的灌注分水岭区域,并利用多模式 MRI 评估 ACS 患者的相对脑血管体积、氧摄取能力、毛细血管转运时间异质性等以评估其血流动力学损伤。此外,多模式 MRI 还能通过反映脑代谢水平评估脑灌注情况。Göttler 等^[56]研究发现,严重 ACS 患者 (狭窄程度 $> 70\%$) 的脑血流和氧化代谢在多模式 MRI 下呈现减少趋势。利用多模式 MRI 评估脑灌注情况为 ACS 患者的综合评估提供了新的视角。除了直接监测颅内灌注情况外,还有研究指出眼部血供可以反映颅内灌注情况^[57]。颈动脉狭窄患者同侧视网膜神经纤维层厚度 ($P < 0.001$) 和神经节细胞-内丛状层厚度 ($P = 0.013$) 及脉络膜血管容量 ($P = 0.001$) 显著下降,可用于评估 ACS 患者的脑卒中风险^[57]。

对 CO_2 反应下降意味着血流储备减少^[58]。一篇关于症状性颈动脉狭窄、ACS 及颈动脉闭塞疾病患者对 CO_2 反应性的 meta 分析显示,对 CO_2 反应下降 (定义为吸入 CO_2 或屏气后脑血流速度增加 $< 20\%$) 是同侧脑卒中风险增加的独立危险因素

($HR=3.69$, $95\% CI 2.01\sim 6.77$)^[58]。

目前关于侧支循环的研究大多集中在症状性颈动脉狭窄患者中。Hartkamp 等^[59]的研究认为,症状性颈动脉狭窄或颈动脉闭塞患者的血流动力学受损 (表现为脑血流减少、脑血管反应降低) 与侧支循环血流量呈负相关,二级侧支循环开通仅存在于症状性颈动脉闭塞患者中。ACS 患者的侧支代偿情况及其与脑卒中的关系是一个值得深入研究的问题。

3.4 认知改变 除了脑卒中风险外,认知改变也是 ACS 患者的潜在手术干预指征。颈动脉血管重建术与药物治疗 ACS 试验 (CREST-2) 发现重度 ACS 患者的认知能力明显下降^[60]。该试验通过测量 1 000 例 ACS 患者的基线认知功能 (包括单词学习总和测验、单词回忆测验及动物名和含字母 F 词汇流利度测验) 发现,狭窄程度 $> 70\%$ 的 45 岁以上 ACS 患者的总体得分低于较高百分位数 (第 50、第 75 和第 95 百分位数, $P < 0.000 1$) 的预期值,略低于第 25 百分位数的预期值 ($P = 0.015$)。最近的一项试验发现,即使是超声下轻度 ($1\% \sim 49\%$) 颈动脉狭窄也与进行性全脑萎缩 ($P = 0.002$)、决策力下降 ($P < 0.001$) 及记忆力减退 ($P = 0.032$) 有关^[61]。Marshall 等^[62]研究认为,ACS 患者的认知功能减退可能与低灌注有关。在 110 例严重 ACS (狭窄程度 $\geq 70\%$) 患者中,有 41% 的患者 TTP 延迟至少 0.5 s,且 TTP 延迟 0.5 s 之后每多延迟 0.25 s,ACS 患者的皮质厚度不均一性增加 $6 \mu m$,TTP 是皮质厚度不均一性增加的独立预测因素 ($P = 0.032$)。

与狭窄程度相比,斑块稳定性在预测脑卒中风险和制定管理方案中更重要,斑块成分、血流动力学参数是风险分级的重要参考因素。对于 ACS 的评估而言,生物标志物、认知改变也是潜在的干预指征。

4 小结和展望

临床上,对于 ACS 患者的最佳管理一直存在争议。一方面,BMT 不断发展,在动脉粥样硬化相关疾病中表现出了良好的疗效,但各项治疗仍缺乏针对 ACS 的亚组分析和 RCT 研究;另一方面,手术方式不断改进,手术风险降低,但现有的研究并未证明 CEA 与 CAS 在手术风险和疗效方面有明

显差异。研究者还需要基于最新的BMT方案和手术方法进行更多大样本量、高质量的RCT研究,以进一步对比BMT、CAS和CEA的疗效。关于ACS管理方案的争议,除了与不断发展的BMT和手术方法有关之外,还与目前缺乏有效的脑卒中风险评估方法和合理的干预指征有关。所以,研究者还需要建立准确、完善的ACS患者风险分层方法,结合影像学手段、生物标志物、血流动力学参数、认知改变等多种措施对ACS患者进行精准评估和个体化治疗。

[参考文献]

- [1] BONATI L H, JANSEN O, DE BORST G J, et al. Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(3): 273-283. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00359-8.
- [2] BONATI L H, KAKKOS S, BERKEFELD J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(2): I - XLIII. DOI: 10.1177/23969873211012121.
- [3] SONG P, FANG Z, WANG H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5): e721-e729. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
- [4] CHANG R W, TUCKER L Y, ROTHENBERG K A, et al. Incidence of ischemic stroke in patients with asymptomatic severe carotid stenosis without surgical intervention[J]. *JAMA*, 2022, 327(20): 1974-1982. DOI: 10.1001/jama.2022.4835.
- [5] MA Y, LONG Y, CHEN Y. Roles of inflammasome in cigarette smoke-related diseases and physiopathological disorders: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720049. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720049.
- [6] LI J, HUYNH L, CORNWELL W D, et al. Electronic cigarettes induce mitochondrial DNA damage and trigger TLR9 (Toll-like receptor 9)-mediated atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): 839-853. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315556.
- [7] UEDA K, SAKAI C, ISHIDA T, et al. Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway: application to a biomarker for atherosclerosis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(2): 163-180. DOI: 10.1042/CS20220525.
- [8] HARSHFIELD E L, GEORGAKIS M K, MALIK R, et al. Modifiable lifestyle factors and risk of stroke: a Mendelian randomization analysis[J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 931-936. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031710.
- [9] LEVIN M G, KLARIN D, ASSIMES T L, et al. Genetics of smoking and risk of atherosclerotic cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(1): e2034461. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.34461.
- [10] BADEN M Y, SHAN Z, WANG F, et al. Quality of plant-based diet and risk of total, ischemic, and hemorrhagic stroke[J]. *Neurology*, 2021, 96(15): e1940-e1953. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011713.
- [11] PATNODE C D, REDMOND N, IACocca M O, et al. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without known cardiovascular disease risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2022, 328(4): 375-388. DOI: 10.1001/jama.2022.7408.
- [12] SHAH J, LIU S, YU W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 406-414. DOI: 10.1136/svn-2021-001166.
- [13] BROWN D L, LEVINE D A, ALBRIGHT K, et al. Benefits and risks of dual versus single antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a systematic review for the 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e468-e479. DOI: 10.1161/STR.0000000000000377.
- [14] YAGHI S, DE HAVENON A, ROSTANSKI S, et al. Carotid stenosis and recurrent ischemic stroke: a post-hoc analysis of the POINT trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): 2414-2417. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034089.
- [15] CÔTÉ R, BATTISTA R N, ABRAHAMOWICZ M, et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(9): 649-655. DOI: 10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00002.
- [16] BYRNE P, DEMASI M, JONES M, et al. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(5): 474-481. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0134.
- [17] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 颈动脉狭窄诊治指南[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2017, 9(3): 169-175. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7429.2017.03.003.
- [18] YU H, LI Y, TAO L, et al. Trajectories of lipid profile and risk of carotid atherosclerosis progression: a longitudinal cohort study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3243. DOI: 10.3390/nu14153243.
- [19] MIURA Y, SUZUKI H. Hypertriglyceridemia and atherosclerotic carotid artery stenosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16224. DOI: 10.3390/ijms232416224.

- [20] PARASKEVAS K I, HAMILTON G, MIKHAILIDIS D P. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease[J]. *J Vasc Surg*, 2007, 46(2): 373-386. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.03.035.
- [21] LEPOR N E, SUN J, CANTON G, et al. Regression in carotid plaque lipid content and neovasculature with PCSK9 inhibition: a time course study[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 327: 31-38. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.008.
- [22] KHAN S U, YEDLAPATI S H, LONE A N, et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 377: e069116. DOI: 10.1136/bmj-2021-069116.
- [23] LEE M, CHENG C Y, WU Y L, et al. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(4): 349-358. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5578.
- [24] ARANZULLA T C, PIAZZA S, RICOTTI A, et al. CARotid plaqUe StabilizatiOn and regression with evolocumab: rationale and design of the CARUSO study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 98(1): E115-E121. DOI: 10.1002/ccd.29743.
- [25] ROTHWELL P M, HOWARD S C, SPENCE J D, et al. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease[J]. *Stroke*, 2003, 34(11): 2583-2590. DOI: 10.1161/01.STR.0000094424.38761.56.
- [26] GÖKSAN B, ERKOL G, BOZLUOLCAY M, et al. Diabetes as a determinant of high-grade carotid artery stenosis: evaluation of 1, 058 cases by Doppler sonography[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2001, 10(6): 252-256. DOI: 10.1053/jscd.2001.123773.
- [27] ACHIM A, LACKÓ D, HÜTTL A, et al. Impact of diabetes mellitus on early clinical outcome and stent restenosis after carotid artery stenting[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 4196195. DOI: 10.1155/2022/4196195.
- [28] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S73-S84. DOI: 10.2337/dc21-S006.
- [29] WALKER M D, MARLER J R, GOLDSTEIN M, et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis[J]. *JAMA*, 1995, 273(18): 1421-1428. DOI: 10.1001/jama.1995.03520420037035.
- [30] HALLIDAY A, MANSFIELD A, MARRO J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9420): 1491-1502. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16146-1.
- [31] HALLIDAY A, HARRISON M, HAYTER E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1074-1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61197-X.
- [32] BROTT T G, HOBSON R W 2nd, HOWARD G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1): 11-23. DOI: 10.1056/NEJMoa0912321.
- [33] ROSENFELD K, MATSUMURA J S, CHATURVEDI S, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11): 1011-1020. DOI: 10.1056/NEJMoa1515706.
- [34] HALLIDAY A, BULBULIA R, BONATI L H, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy[J]. *Lancet*, 2021, 398(10305): 1065-1073. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01910-3.
- [35] WANG J, BAI X, WANG T, et al. Carotid stenting versus endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2022, 53(10): 3047-3054. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.038994.
- [36] GASIOR S A, O'DONNELL J P M, DAVEY M, et al. Optimal management of asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2023, 65(5): 690-699. DOI: 10.1016/j.ejvs.2023.01.020.
- [37] REIFF T, ECKSTEIN H H, MANSMANN U, et al. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: one-year interim results of SPACE-2[J]. *Int J Stroke*, 2019, 15(6): 1747493019833017. DOI: 10.1177/1747493019833017.
- [38] REIFF T, ECKSTEIN H H, MANSMANN U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(10): 877-888. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00290-3.
- [39] HALEY W, SHAWL F, STERNBERGH W C 3rd, et al. Non-adherence to antihypertensive guidelines in patients with asymptomatic carotid stenosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105918. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105918.
- [40] CHENG S F, VAN VELZEN T J, GREGSON J, et al. The 2nd European Carotid Surgery Trial (ECST-2): rationale and protocol for a randomised clinical trial comparing immediate revascularisation versus optimised medical therapy alone in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis at low to intermediate risk of stroke[J]. *Trials*, 2022, 23(1): 606. DOI: 10.1186/s13063-022-06429-z.
- [41] MOTT M, KOROSHETZ W, WRIGHT C B. CREST-2: identifying the best method of stroke prevention for carotid artery stenosis: national institute of neurological disorders and stroke organizational update[J]. *Stroke*,

- 2017, 48(5): e130-e131. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016051.
- [42] PARASKEVAS K I, MIKHAILIDIS D P, ANTIGNANI P L, et al. Comparison of recent practice guidelines for the management of patients with asymptomatic carotid stenosis[J]. *Angiology*, 2022, 73(10): 903-910. DOI: 10.1177/00033197221081914.
- [43] HALLIDAY A. Treatment of asymptomatic carotid artery stenosis[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(10): 858-859. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00348-9.
- [44] HOWARD D P J, GAZIANO L, ROTHWELL P M, et al. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 193-202. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30484-1.
- [45] BOS D, ARSHI B, VAN DEN BOUWHUIJSEN Q J A, et al. Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11): 1426-1435. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.038.
- [46] CUI L, XING Y, WANG L, et al. Carotid intraplaque neovascularization and future vascular events in patients with asymptomatic carotid stenosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 804810. DOI: 10.3389/fphar.2022.804810.
- [47] GEDNEY R, KUNG E, MEHTA V, et al. Plaque contact surface area and lumen volume predict stroke risk in extracranial carotid artery stenosis[J]. *J Vasc Surg*, 2022, 76(2): 482-488. DOI: 10.1016/j.jvs.2022.03.008.
- [48] KAKKOS S K, NICOLAIDES A N, CHARALAMBOUS I, et al. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(4): 956-967.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.10.073.
- [49] KAMTCHUM-TATUENE J, NOUBIAP J J, WILMAN A H, et al. Prevalence of high-risk plaques and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(12): 1524-1535. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2658.
- [50] MARKUS H S, KING A, SHIPLEY M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 663-671. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70120-4.
- [51] KAMPF S, MICKO A, STOJKOVIC S, et al. Elevated EMMPRIN serum levels indicate plaque vulnerability in patients with asymptomatic high grade carotid stenosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2023, 65(4): 474-483. DOI: 10.1016/j.ejvs.2022.12.010.
- [52] KAMTCHUM-TATUENE J, SABA L, HELDNER M R, et al. Interleukin-6 predicts carotid plaque severity, vulnerability, and progression[J]. *Circ Res*, 2022, 131(2): e22-e33. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320877.
- [53] HOLM NIELSEN S, EDSFELDT A, TENGRYD C, et al. The novel collagen matrikine, endotrophin, is associated with mortality and cardiovascular events in patients with atherosclerosis[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(1): 179-189. DOI: 10.1111/joim.13253.
- [54] KHAN A A, PATEL J, DESIKAN S, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis is associated with cerebral hypoperfusion[J]. *J Vasc Surg*, 2021, 73(5): 1611-1621.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.10.063.
- [55] KACZMARZ S, GÖTTTLER J, PETR J, et al. Hemodynamic impairments within individual watershed areas in asymptomatic carotid artery stenosis by multimodal MRI[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(2): 380-396. DOI: 10.1177/0271678X20912364.
- [56] GÖTTTLER J, KACZMARZ S, KALLMAYER M, et al. Flow-metabolism uncoupling in patients with asymptomatic unilateral carotid artery stenosis assessed by multi-modal magnetic resonance imaging[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(11): 2132-2143. DOI: 10.1177/0271678X18783369.
- [57] KWAPONG W R, LIU J, WAN J, et al. Retinal thickness correlates with cerebral hemodynamic changes in patients with carotid artery stenosis[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(8): 979. DOI: 10.3390/brainsci12080979.
- [58] REINHARD M, SCHWARZER G, BRIEL M, et al. Cerebrovascular reactivity predicts stroke in high-grade carotid artery disease[J]. *Neurology*, 2014, 83(16): 1424-1431. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000888.
- [59] HARTKAMP N S, PETERSEN E T, CHAPPELL M A, et al. Relationship between haemodynamic impairment and collateral blood flow in carotid artery disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(11): 2021-2032. DOI: 10.1177/0271678X17724027.
- [60] LAZAR R M, WADLEY V G, MYERS T, et al. Baseline cognitive impairment in patients with asymptomatic carotid stenosis in the CREST-2 trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(12): 3855-3863. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032972.
- [61] GHAZNAWI R, VONK J M, ZWARTBOL M H, et al. Low-grade carotid artery stenosis is associated with progression of brain atrophy and cognitive decline. The SMART-MR study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(2): 309-318. DOI: 10.1177/0271678X221133859.
- [62] MARSHALL R S, LIEBESKIND D S, III J H, et al. Cortical thinning in high-grade asymptomatic carotid stenosis[J]. *J Stroke*, 2023, 25(1): 92-100. DOI: 10.5853/jos.2022.02285.