

# Wingspan 支架治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄

张磊 黄清海 刘建民

**【摘要】** 颅内动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要病因, Wingspan 自膨胀式支架作为治疗症状性颅内动脉狭窄的一种措施越来越引起人们的兴趣。随着其广泛应用, 手术的有效性及安全性受到人们的关注。文章就近年来研究进展作一综述。

**【关键词】** 颅内动脉硬化; 支架; 支架内再狭窄

## Intracranial angioplasty with Wingspan stents for symptomatic atherosclerotic artery stenosis

ZHANG Lei, HUANG Qing-hai, LIU Jian-ming. Department of Neurology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: LIU Jian-min, E-mail: liu118@vip.163.com

**【Abstract】** Atherosclerotic intracranial stenosis is a major cause of ischemic stroke. As a treatment for symptomatic intracranial arteries, self-expanding Wingspan stent system was widely used, and the safety and efficacy cause more and more attention. In this review, related research progresses in recent years are summarized.

**【Key words】** Intracranial Arteriosclerosis; Stents; In-stent restenosis

颅内动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要病因, 占缺血性卒中发病人群的 8% ~ 15%, 特别是在非洲和亚洲人群中。而在中国, 30% ~ 40% 急性缺血性卒中及超过 50% 的 TIA 是由颅内动脉狭窄引起的<sup>[1]</sup>。同时, 颅内动脉粥样硬化也与卒中的反复发作密切相关。因此, 动脉粥样硬化引起的缺血性脑卒中是我们预防和治疗的重点。

颅内动脉粥样硬化性狭窄目前有药物治疗和手术治疗两种方法。华法林与阿司匹林联合治疗症状性颅内疾病 (the warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial disease, WASID) 试验提示, 对于颅内症状性狭窄程度在 50% ~ 99% 的患者, 使用华法林和阿司匹林联合治疗后, 颅内病变血管供血区域 1 年和 2 年卒中发生率分别为 11% 和 14%<sup>[2]</sup>。而其中, 狭窄的严重程度又是重要的预测指标。对于狭窄程度  $\geq 70\%$  的患者, 1 年内卒中发病率为 18% (95% CI 13% ~ 24%), 而狭窄程度  $< 70\%$  的患者, 1 年内卒中发病率为 7% (95% CI = 5% ~ 10%)。对于因主

要颅内血管重度狭窄 ( $\geq 70\%$ ) 而新发的短暂性缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 或者卒中患者, 即使接受了阿司匹林及相关血管事件危险因素治疗, 同一部位年卒中发病率仍高达 23%<sup>[3]</sup>。而外科治疗中, 美国一多中心前瞻性随机对照研究比较颅内外血管搭桥和药物治疗脑血管狭窄的效果, 结果并不能证明颅内外血管搭桥手术在治疗脑缺血方面的有效性<sup>[4]</sup>。因此, 经皮腔内血管支架成形术 (percutaneous transluminal angioplasty and stenting, PTAS) 作为治疗症状性颅内动脉狭窄的一种措施越来越引起人们的兴趣。其中 Wingspan 支架作为专为颅内狭窄设计的支架而广泛应用。本文就这方面内容作一介绍。

### 一、Wingspan 支架

Wingspan 支架是美国食品药品监督管理局于 2005 年批准上市的颅内专用的微导管输送自膨胀式镍钛合金支架。颅内血管具有血管动脉外膜薄、肌层不连续、走行弯曲、管径细的特点, 且相对较大的脑血管漂浮在脑脊液中, 主要依靠小血管将其固定, 血管移位过大易造成穿支破裂, 危险性较高。以往冠脉球扩支架顺应性差, 操作困难, 手术操作带来一定的

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院神经外科  
通讯作者: 刘建民, E-mail: liu118@vip.163.com

困难,增加了手术并发症的可能。Wingspan 支架克服了以往冠脉球扩支架顺应性差、操作性差的缺点,具有良好的顺应性,可以有效地提高手术的成功率和安全性。同时更多的尺寸,扩大了支架治疗的血管直径范围;开环式支架设计,良好的材料柔顺性,可以使支架与管壁更加紧密的贴合;持续的向外径向支撑力来防止血管的弹性回缩,从而巩固血管成形术的疗效。

## 二、病例选择

颅内动脉支架成形术存在一定的风险,慎重选择病例并进行充分的术前评估是非常必要的。目前较为公认的观点是选择给予支架成形治疗的患者应当正在接受抗血小板聚集或抗凝治疗,却又发生了至少1次的脑卒中事件(TIA或者小卒中),血管狭窄程度 $\geq 50\%$ ,且与临床症状相关,狭窄血管供血区存在灌注不足,术前预测球囊和支架能够顺利置入,并且有证据显示患者能从即将实施的血管内治疗中获益。同时要排除30d内发生过脑出血或30d内手术史、脑肿瘤、脑血管畸形等病史。

姜卫剑等<sup>[5]</sup>提出了部位、形态学和路径(classifications of location, morphology and access, LMA)分型,将导引导管与目标病灶之间的路径分为3种类型,其中I型路径的成功率显著高于III型和II+III型。他们认为路径是预测支架置入成功的重要参数,术前预测应该关注的是分叉处病变以及有重要穿支的动脉,采用较柔软的支架和用尽可能低的压力释放支架最为明智。颅内动脉部分节段有许多重要的分支,仅仅是狭窄段内的穿通支缺血者,支架成形术可能会推挤斑块到穿通支的开口部而发生脑卒中。对既有分支TIA又有远端灌注不足者,则需要充分评估利弊。

## 三、Wingspan 支架治疗术后短期效果

现有研究资料显示 Wingspan 支架技术成功率在96.7%~100%之间<sup>[6-11]</sup>。未成功的病例主要是因为血管迂曲而导致支架不能释放到位。病变部位的狭窄程度从术前的74.6%~82%下降为术后即刻20%~31.9%<sup>[7-11]</sup>。刘新峰等<sup>[12]</sup>的研究显示,球扩支架和自膨胀式支架术后残余狭窄有统计学差异(5.9%±9.9% vs. 14.4%±14.6%, $P=0.01$ ),这和球扩支架释放时的高膨胀压力有关。根据泊肃叶定律,管内流量与沿管长的压力下降及管的半径4

次方成正比,尽管 Wingspan 支架术后参与狭窄大于球扩支架,仍能保证足够的血流供应。

术后30d内主要神经系统并发症发生率为4.5%~17.9%<sup>[9-11,13]</sup>,低于冠脉球扩支架所报道的15%~33.3%<sup>[14-15]</sup>。术后30d并发症包括血管破裂、急性血栓形成、穿支闭塞、过度灌注综合征等。球扩支架释放时的高膨胀压力会增加血管破裂的风险,虽然人们采用多种方法来避免这种情况的发生,包括分期植入支架、用小直径支架或者缓慢扩张释放支架,这些方法虽然在一定程度上降低了出血的概率,但是增加了缺血并发症发生的几率<sup>[15]</sup>。相比较,Wingspan 支架系统具有几点优势:(1)在支架治疗前,使用 gateway 球囊进行预扩张,这样可以减少血管损伤,将血管穿孔以及斑块脱落造成下游血管栓塞的可能性降到最低;(2)Wingspan 支架非常柔软,避免了为了放置较硬的球扩支架而被迫将导引导管放置到较高位置,从而降低了导引导管相关的并发症,如血管痉挛或者夹层;(3)由于支架柔软易于到位,降低了微导丝扭曲损伤血管树的可能,同时也降低了远端导丝穿破的危险<sup>[9]</sup>。

术中及术后30d内并发症的发生可能和病变的部位、年龄、末次事件至治疗的间隔时间、术者的经验等有关。欧洲多中心的 INTRASTENT 研究<sup>[16]</sup>,通过对其388例颅内狭窄支架治疗患者的数据分析,发现大脑中动脉病变出现出血性并发症的几率较高( $P=0.004$ ),这是由于颈内动脉虹吸段本身解剖结构的特点,微导丝在超选MCA时相对困难,操作过程中导丝可能会导致血管穿孔。同时,后循环病变出现缺血并发症的几率较高,这可能是因为椎基底动脉侧枝的平均直径在243~391 $\mu\text{m}$ ,小于大脑中动脉侧枝的平均血管直径472 $\mu\text{m}$ <sup>[17]</sup>。而在冠状动脉支架植入后,侧枝血管直径是前向性血流的预测指标<sup>[18]</sup>,因此后循环血管可能面临更高的侧枝血管易损性。有研究观察了244例支架植入患者,发现年龄大于80岁的患者术后30d内并发症是年龄小于80岁患者的3倍<sup>[19]</sup>。Kim等<sup>[20]</sup>研究报道在末次事件发生后过快的治疗也会导致更高的并发症发生率(25.9% vs. 4.1%),新发卒中局部斑块及全身情况都可能存在不稳定性。此外,在NIH研究中,高患者容量中心术后30d内并发症发病率明显高于低患者容量中心的医院(17.3% vs.

6.8%)<sup>[11]</sup>。这提示术者的经验对治疗效果也有着重要的作用。

#### 四、Wingspan 支架治疗术后长期效果

在6~12个月术后随访过程中,治疗区域缺血性卒中发生率为3.1%~5.3%<sup>[6,8,10-11]</sup>。而SSYLVIA研究中使用Neurolink球扩支架进行治疗的患者随访期间治疗区域缺血性卒中发生率为7.3%<sup>[21]</sup>。这证明Wingspan支架术后治疗区域缺血性卒中发生率是低的且是稳定的,且长期临床结果是令人满意的,这也提示我们在临床工作中主要任务是减少术后早期并发症发生率。此外,Wingspan支架还会提供持续的向外径向支撑力,这也可以进一步减少残余狭窄,从而巩固血管成形术的疗效。Bose研究发现术后6个月随访病变部位的残余狭窄由术后即刻的31.9%下降到了28%<sup>[10]</sup>。而SSYLVIA研究中患者术后6个月残余狭窄从19.7%上升到43.4%<sup>[21]</sup>。美国Wingspan注册研究12个月随访结果提示:大部分的晚期缺血事件(86%)和两个因素有关,即抗血小板治疗中断和支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)。其中抗血小板治疗中断通常是由于出血事件发生或者有出血倾向、有创手术的术前准备,或者患者的负责医生的决定<sup>[22]</sup>。因此,我们可以相信,在对患者及其家人以及相关医务人员进行相关的积极强化教育后,这类事件就可以大大减少。

ISR是所有PTAS的潜在缺陷,是影响PTAS疗效的关键因素。ISR的发生与血管损伤及其过度修复有关。Wingspan支架通过减少血管损伤来防止ISR,但根据目前的报道Wingspan支架术后ISR发病率仍有26.7%~32.3%,而其中症状性ISR所占比例为13.9%~25%,这提示多数ISR患者是无临床症状的<sup>[23-25]</sup>。虽然支架成形治疗颅内小动脉狭窄术后再狭窄发生率较高,但多数患者仍然可以从受益。

现有的资料显示,年龄、糖尿病、病变部位是ISR发生的危险因素<sup>[21,26-27]</sup>。美国Wingspan注册研究结果显示前循环ISR发病率(42%)高于后循环(13%)(OR 4.7, 95% CI 1.4~15.5)<sup>[27]</sup>。Turk等<sup>[26]</sup>研究发现在年龄≤55岁的患者中,79.5%病变位于前循环,而在年龄>55岁的患者中,该项比例为50.5%。随访过程中,年轻组ISR发病率为

45.2%而年老组为24.2%(OR 2.6, 95% CI 1.0~6.5)。其中年轻组中ISR主要发生在前循环(50% vs. 20%),尤其是颈内动脉床突上段以及大脑中动脉特别容易发生狭窄病变,而且这两个部位的ISR往往比原先病变更为严重,这可能和这两段血管走行有一定的关系。血管迂曲一方面增加了手术操作难度,导致支架不能释放到靶部位,另一方面支架不能很好的贴合管壁不能有效支撑管壁及控制粥样硬化斑块的进展,这两方面都会提高ISR的发生率。

#### 五、问题和展望

刚刚完成的SAMMPRIS研究<sup>[8]</sup>,是一个前瞻性随机对照研究,对比PTAS+强化药物治疗以及单纯强化药物治疗颅内血管狭窄患者的术后疗效,得出PTAS组术后30d内并发症发生率显著高于单纯强化药物治疗组(14.7% vs. 5.8%),30d后的并发症发生率两组间无明显差别。一方面,这提示药物治疗颅内血管粥样硬化性狭窄的效果较前期有了较大的改善。另一方面,不能通过这项研究就否认支架治疗颅内狭窄的作用,我们应该看到,在这项研究设计中还存在一些的问题,其中包括:(1)对于术者既往治疗经验的要求较低,有3例Wingspan支架治疗经验即刻参与研究,224例患者在50个中心参与治疗,每家医院所作支架置入术的例数较少;(2)患者发病后30d内未经药物治疗即接受PTAS;(3)未排除狭窄段穿支缺血的病例;(4)大部份患者随访时间未超过1年,而手术操作本身就会增加短期并发症发生率,需要通过长期随访结果评价两组之间的疗效。

目前,特别是SAMMPRIS结果公布以后,对于Wingspan支架治疗效果存在一些争议。不过,正如颈动脉内膜剥脱术和颈动脉支架术相互比较的过程,相关试验用了大概10年的时间,其相关随机对照试验也曾因手术并发症发生率高而受到争议。但随着技术的改进、医生经验的积累,最后颈动脉内膜剥脱术和颈动脉支架术效果相当的结论得以证实。相信通过介入治疗观念的更新,纳入标准、操作流程、围手术期处理日趋规范,医生的经验不断积累,会对Wingspan支架PTAS术治疗效果有一个正确的评价。

#### 参 考 文 献

- 1 Huang YN, Gao S, Huang Y, et al. Vascular lesion in Chinese

- patients with transient ischemic attacks. *Neurology*, 1997, 48 (2) : 524-525.
- 2 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(13) : 1305-1316.
  - 3 Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*, 2006, 113(4) : 555-563.
  - 4 The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med*, 1985, 313(19) : 1191-1200.
  - 5 姜卫剑, 杜彬, 王拥军, 等. 症状性颅内动脉狭窄的造影分型与支架成形术. *中华内科杂志*, 2003, 42(8) : 545-549.
  - 6 Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2011, 365(11) : 993-1003.
  - 7 Zhao ZW, Deng JP, He SM, et al. Intracranial angioplasty with Gateway-Wingspan system for symptomatic atherosclerotic stenosis: preliminary results of 27 Chinese patients. *Surg Neurol*, 2009, 72(6) : 607-611.
  - 8 Jiang WJ, Yu W, Du B, et al. Outcome of patients with  $\geq 70\%$  symptomatic intracranial stenosis after wingspan stenting. *Stroke*, 2011, 42(7) : 1971-1975.
  - 9 Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke*, 2007, 38(3) : 881-887.
  - 10 Bose A, Hartmann M, Henkes H, et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke*, 2007, 38(5) : 1531-1537.
  - 11 Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology*, 2008, 70(17) : 1518-1524.
  - 12 Yue X, Yin Q, Xi G, et al. Comparison of BMSs with SES for symptomatic intracranial disease of the middle cerebral artery stenosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(1) : 54-60.
  - 13 Lanfranco S, Bersano A, Branca V, et al. Stenting for the treatment of high-grade intracranial stenoses. *J Neurol*, 2010, 257(11) : 1899-1908.
  - 14 Chow MM, Masaryk TJ, Woo HH, et al. Stent assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis: midterm analysis of clinical and radiologic predictors of neurological morbidity and mortality. *AJNR Am J neuroradiol*, 2005, 26(4) : 869-874.
  - 15 Lee TH, Kim DH, Lee BH, et al. Preliminary results of endovascular stent-assisted angioplasty for symptomatic middle cerebral artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(1) : 166-174.
  - 16 Kurre W, Berkefeld J, Brassel F, et al. In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenoses: results from the INTRASTENT multicentric registry. *Stroke*, 2010, 41(3) : 494-498.
  - 17 Marinkovic S, Milisavljevic M, Gibo H, et al. Microsurgical anatomy of the perforating branches of the vertebral artery. *Surg Neurol*, 2004, 61(2) : 190-197.
  - 18 Poerner TC, Kravlev S, Voelker W, et al. Natural history of small and medium-sized side branches after coronary stent implantation. *Am Heart J*, 2002, 143(4) : 627-635.
  - 19 Suri MF, Tariq N, Siddiq F, et al. Intracranial Angioplasty and/or Stent Placement in Octogenarians Is Associated With a Threefold Greater Risk of Periprocedural Stroke or Death. *J Endovasc Ther*, 2010, 17(3) : 314-319.
  - 20 Suh DC, Kim JK, Choi JW, et al. Intracranial stenting of severe symptomatic intracranial stenosis: results of 100 consecutive patients. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(4) : 781-785.
  - 21 SSVLVIA SSVLVIA Study Investigators. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSVLVIA). *Stroke*, 2004, 35(6) : 1388-1392.
  - 22 Fiorella DJ, Turk AS, Levy EI, et al. U. S. Wingspan Registry: 12-month follow-up results. *Stroke*, 2011, 42(7) : 1976-1981.
  - 23 Albuquerque FC, Levy EI. Angiographic patterns of Wingspan in-stent restenosis. *Neurosurgery*, 2008, 63(1) : 23-27.
  - 24 Cui LY, Du B, Jiang WJ, et al. Outcome of patients with  $\geq 70\%$  symptomatic intracranial stenosis after wingspan stenting. *Stroke*, 2011, 42(7) : 1971-1975.
  - 25 Dunlap DC, Hargrave KR, Wojak JC, et al. Intracranial angioplasty and stenting: long-term results from a single center. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(9) : 1882-1892.
  - 26 Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, et al. Influence of patient age and stenosis location on wingspan in-stent restenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(1) : 23-27.
  - 27 Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, et al. Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management. *Neurosurgery*, 2007, 61(3) : 644-650.

(收稿日期: 2011-12-12)

(本文编辑: 李建伟)

张磊, 黄清海, 刘建民. Wingspan 支架治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄[J/CD]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2012, 6(1) : 24-27.