

从神经介入医师视角剖析 SAMMPRIS 研究： 对颅内动脉支架成形术的评价

姜卫剑

【关键词】 血管成形术； 支架； 动脉闭塞性疾病； 综述

【Key words】 Angioplasty; Stents; Arterial occlusive diseases; Review

Comment on intracranial artery stenosis stenting of SAMMPRIS from the viewpoint of neurointerventionalists

JIANG Wei-jian

Department of New Era Stroke Care and Research Center, the Second Artillery General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100088, China (Email: cjr.jiangweijian@vip.163.com)

支架植入和强化药物治疗预防颅内动脉狭窄患者脑卒中复发(SAMMPRIS)研究是由研究者发起、美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)资助、50所医疗中心参与的随机对照临床研究,旨在验证其主要假设:对颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)伴复发性脑卒中高危特征[狭窄程度 $\geq 70\%$ 、近1个月内有短暂性脑缺血发作(TIA)或小卒中事件]患者而言,支架成形术联合药物强化治疗的二级预防效果优于单纯药物强化治疗,换言之,除了药物强化治疗产生的作用外,支架成形术将提供额外的正效益。该研究为全球首项颅内动脉支架成形术随机对照试验,计划按1:1比例纳入764例患者。2008年11月开始纳入病例,试验组和对照组分别入组224例和227例患者后,由于试验组安全问题,研究者和NINDS采纳了数据安全监督委员会(DSMB)的建议,于2011年4月5日提前终止纳入病例^[1]。支架成形术组224例患者中,有33例(14.73%)发生围手术期卒中(致死性卒中为2.21%),其中出血性卒中11例(4.91%)、缺血性卒中22例(9.82%),后者包括穿支卒中12例、合并栓塞的穿支卒中2例(穿支卒中发生率为6.25%)和其他缺血性卒中8例(3.57%)^[1-2]。其卒中发生率由高至低依次为穿支卒

中>出血性卒中>其他缺血性卒中。之所以排序,是为了提醒从事颅内动脉支架成形术的团队自问:“对降低这些并发症,特别是临床常见并发症,我们做好准备了吗?”。该研究中支架成形术组患者的30天卒中发生率明显高于对照组(5.80%),亦高于Wingspan支架成形术治疗颅内动脉狭窄的I期临床试验和美国两项登记研究(4.41%~9.60%),其结果出乎研究者之意料。但笔者并不意外,SAMMPRIS研究首席研究者Marc Chimowitz教授曾于2009年6月在北京主办的第四届国际颅内动脉粥样硬化学术研讨会上,请与会者预测试验结果,笔者因安全问题预测该研究将是失败结果,并强调了患者选择和术者经验的重要性。2011年10月,在西班牙巴利亚多利德市举办的第五届国际颅内动脉粥样硬化学术研讨会上,Marc Chimowitz教授不无遗憾地说:“不幸被你言中了”。在下文中,笔者将从神经介入医师的视角剖析SAMMPRIS研究之“得”与“失”。

一、治疗方法的安全性

对一项具有创新性的治疗方法而言,研究者首当其冲需要解决的问题是安全性问题。任何一项外科手术技术,均应在其围手术期严重并发症控制到可以接受的水平后再实施验证疗效的临床研究。就症状性颅内动脉狭窄的支架成形术治疗而言,可接受的围手术期卒中和病死率应类似于症状性颈动脉内膜切除术或颈动脉支架成形术(<

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.03.001

作者单位:100088 北京,第二炮兵总医院全军脑卒中医疗救治研究中心,Email: cjr.jiangweijian@vip.163.com

表 1 基于神经介入需求的颅内动脉粥样硬化致病机制分型

Table 1. Pathophysiology classification of ICAS for the purpose of neurointervention

Classification	Clinical manifestation	CT/ MRI	Perfusion imaging	Wall imaging
Type I : Hypoperfusion	Stroke or frequent, short-duration TIA (usually lasting for less than 1 h). Anterior circulation TIA is stereotyped while posterior circulation TIA is not	Watershed infarction or not	Hypoperfusion in the blood supply region of the stenotic artery	Plaque, mostly strengthened
Type II : Thromboembolism	Stroke, or infrequent, non-stereotyped, long-duration TIA (usually lasting from 1 to 24 h)	Infarction in the cortex or near the cortex, usually with multiple infarcts spreading in different blood supply regions of arterial branches	No obvious anomalies except infarct regions	Strengthened plaques; sometimes characteristics of thrombus
Type III : Deep perforating artery ostia involvement	Lacuna syndrome. Stroke or frequent, stereotyped, short-duration TIA	Infarcts in the blood supply region of the deep subcortical perforating artery, or not	Hypoperfusion in the blood supply region of the deep perforating artery	Plaques are located in the deep perforating artery origin, such as the side or posterior wall of basilar artery, superior wall of middle cerebral artery
Type IV* : Mixed type	Mixed symptoms	Mixed symptoms	Mixed symptoms	Mixed symptoms

*Type IV is further divided into 4 categories. Type IV a: I + II; Type IV b: I + III; Type IV c: II + III; Type IV d: I + II + III. TIA, transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作

表 2 颅内动脉粥样硬化致病机制分型对支架成形术临床应用价值的评价

Table 2. Evaluation of ICAS pathophysiology classification on clinical value of intracranial artery stenting

Classification	Evaluation on clinical value
Type I + IV a	Can both benefit from a successful stenting, because hypoperfusion is an independent predictor of stroke recurrence and a successful stenting will improve perfusion in the affected area
Type II	May not benefit from stenting, because active medical treatment can stabilize the atherosclerotic plaques causing the embolization, and on the contrary, stenting procedure may induce embolus shedding from an unstable plaque
Type III + IV c	Stenting may cause further damage and aggravate ischemia of the perforating branches' blood supply region because of its "snow plow effect"
Type IV b + IV d	Stenting can improve perfusion in the distal area of stenotic artery, and can carry a higher risk of perforator stroke; the benefit and the risk of ICAS stenting should be weighted

ICAS, intracranial atherosclerotic stenosis, 颅内动脉粥样硬化性狭窄

6%)。但 SAMMPRIS 研究开展之前, 在一项美国多中心 Wingspan 支架成形术的登记研究中, 30 天卒中发生率为 9.60%, 提示开展验证性临床研究的时机尚不成熟^[3]。

二、须以丰富的多学科知识和临床经验为基础

对颅内动脉狭窄性病变认识的深入和手术经验的积累, 是提高颅内动脉支架成形术安全性的必由之路。尽管 SAMMPRIS 研究开展之前进行了神经介入医师资质认证, 但其制定的“入门”资质标准过低: 以往曾有 3 例 Wingspan 支架成形术临床经验者优先者即准入。而且, 研究过程中所积累的手术经验亦存在欠缺, 在 29 个月的病例纳入阶段, 50 所医疗中心共施行了 200 余例颅内动脉支架成形术, 平均每年每所医疗中心仅完成 2 例。相反, 10 余年来, 笔者每年约完成 60 余例症状性颅内动脉狭窄的支架成形术, 而且我们早期临床实践(2001 年 9 月-2004 年 11 月)所报告的全球最大宗病例研究共计施行颅内

动脉球囊扩张支架成形术 169 例, 围手术期卒中率为 5.89%^[4]。经过临床经验的积累和技术水平的不断提高, 直至颅内动脉球囊扩张支架成形术完成近 400 例(围手术期卒中和病死率均降至 4.57%) 后才开始开展 Wingspan 支架成形术, 在开展 Wingspan 支架成形术初期(2007 年 1 月-2009 年 2 月)所统计的 100 例患者的围手术期卒中发生率和病死率约为 5%^[5]。近年来, 随着先进的影像学检查技术的临床应用, 特别是颅内动脉管壁高分辨力磁共振成像(HRMRI)技术和三维路径图技术对降低穿支卒中和导丝穿孔发生率的巨大贡献, 再次将围手术期卒中发生率降至 3%^[6]。在国家“十五”规划期间, 笔者创建了基于神经介入需求的颅内动脉狭窄致病机制分型(表 1), 在高分辨力磁共振成像技术应用于临床之后, 其内涵进一步得到发展, 可指导颅内动脉支架成形术临床应用价值的预判(表 2)。其中, I 和 IV a 型患者可以从成功的颅内动脉支架成形术

中获益,因为低灌注是脑卒中复发的独立危险因素,成功的支架成形术可以改善缺血区脑组织灌注;Ⅱ型患者可能不能从颅内动脉支架成形术中获益,因为药物强化治疗即可稳定粥样硬化斑块,无需进行有创性治疗;Ⅲ和Ⅳc型患者施行颅内动脉支架成形术可能有害,因为支架成形术的“雪梨效应”会进一步加重深穿支动脉供血区域的缺血现象;Ⅳb和Ⅳd型患者施行颅内动脉支架成形术可以改善狭窄动脉远端血管床低灌注状态,但发生穿支动脉卒中的风险较大,须充分权衡风险-效益比。

对 SAMMPRIS 研究支架成形术组的临床结果进行分析后发现,15 例脑梗死患者(穿支卒中 14 例、短暂性脑缺血事件 1 例)中基底动脉支架成形术所致 8 例[16.67%(8/48)];13 例颅内出血并发症患者(出血性卒中 11 例、无症状性狭窄 2 例)中迟发性脑实质出血 7 例(与再灌注损伤有关)、蛛网膜下隙出血 6 例(3 例为导丝穿孔所致)。研究者从该研究获得的经验是:“降低颅内动脉支架成形术并发症的努力,必须集中在降低穿支动脉卒中、迟发性脑实质出血和导丝穿孔这些主要并发症”^[7]。

三、严格纳入标准和个体化手术有助于降低手术风险

SAMMPRIS 研究者基于其先前的华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄(WASID)研究,发现重度颅内动脉狭窄($\geq 70\%$)和 30 天内出现并发症的颅内动脉狭窄患者是药物治疗的卒中复发高危患者,结合其他试验结果,推测这些患者两年卒中复发率为 24.67%,并预测他们可以从颅内动脉支架成形术中获益。然而,药物治疗的高危患者也可能是颅内动脉支架成形术的高危患者,需要神经介入医师甄别患者是否适宜施行手术治疗。适应证包括:(1)已接受抗血栓等药物治疗,但仍于近 3 个月内发生脑缺血性事件如短暂性脑缺血发作和(或)小卒中。(2)脑缺血事件系由狭窄程度 $\geq 70\%$ 的颅内动脉狭窄所引起。(3)颅内动脉狭窄之病因源于动脉粥样硬化。(4)脑灌注成像显示,狭窄动脉之供血区呈低灌注,伴或不伴相应区域脑梗死。禁忌证包括:(1)阿司匹林、氯吡格雷、肝素、麻醉药和金属过敏或反指征。(2)有严重的对比剂过敏史。(3)血小板计数 $< 0.1 \times 10^9/L$,有不可纠正的凝血功能障碍性疾病。(4)合并颅内动-静脉畸形、颅内动脉瘤、中枢神经系统肿瘤。(5)既往有颅内出血史。(6)妊娠期妇女。在临床实践中,笔者从优化治疗角度出

发,仅选择药物治疗高危而颅内动脉支架成形术低危的患者,或尽管为手术高危患者但术者具备防范并发症的措施和技术。这就需要通过一系列评价方法以甄别患者是否为手术高危人群。例如:血管壁高分辨力磁共振成像技术显示同心圆性管壁增厚和强化(非动脉粥样硬化可能性大)、成角病变、单纯穿支动脉事件等为支架成形术之高危患者;需要建立一系列个体化手术技术防范其并发症的发生,如应用缓慢加压亚次全球囊成形术联合 Wingspan 支架成形术治疗灌注失代偿患者以减轻脑缺血-再灌注损伤,治疗斑块位于深穿支起源部位(基底动脉后壁或侧后壁、大脑中动脉上壁)患者以降低穿支闭塞率(图 1)。

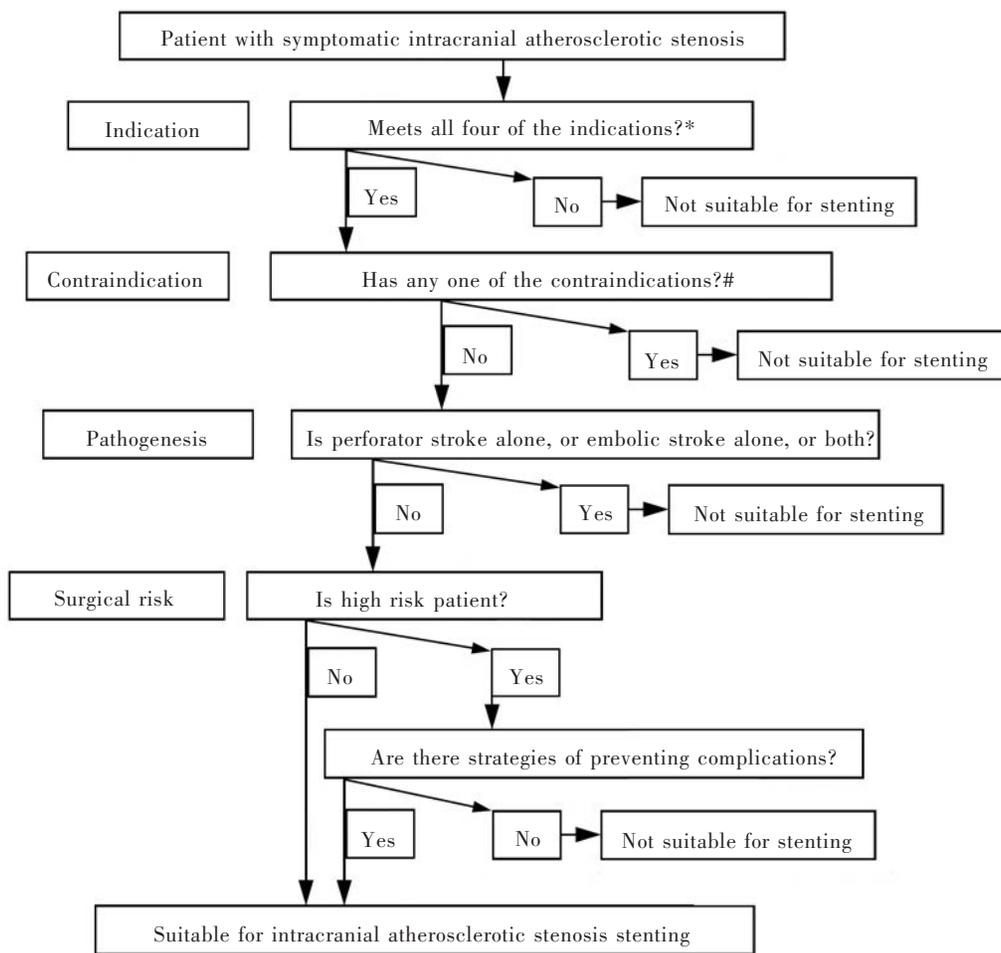
上述这些颅内动脉支架成形术的精细环节,在 SAMMPRIS 研究方案中均未提及。对其支架成形术组的事后分析显示,基底动脉是支架成形术引起穿支动脉梗死的危险部位^[2]。笔者对该部位狭窄的临床经验是:于血管壁高分辨力磁共振成像指导下施行基于斑块分布位置的个体化基底动脉支架成形术,可有效预防穿支动脉梗死的发生。

四、对手术关联因素的控制

SAMMPRIS 研究允许患者于术前 6~24 小时口服 600 mg 负荷剂量的氯吡格雷。然而,该试验之目的是为了预防卒中复发开展的择期手术,而不是以挽救缺血半暗带(IP)为目的的急诊手术。对此,笔者存疑:“为何急于施行具有风险的支架成形术?”SAMMPRIS 研究设计的术中活化凝血时间(ACT)目标值为 250~300 s,而笔者在权衡出血及血栓并发症后,认为 200 s 左右更合理。根据 SAMMPRIS 研究方案,若患者术后血压 $> 150/95$ mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),可考虑应用静脉降压药物。而笔者的经验是,为预防脑缺血-再灌注损伤,应于支架成形术实施即刻将血压控制在低于基线 15%左右。对 SAMMPRIS 研究支架成形术组病例的分析显示,出血性卒中的关联因素包括动脉血管严重狭窄、术前改良 Rankin 量表(mRS)评分较低,以及氯吡格雷剂量和活化凝血时间高于目标值,提示预防缺血-再灌注损伤和适宜抗凝药物的重要性^[1-2,4-6]。

五、手术时机的选择

SAMMPRIS 研究要求的手术时机似乎不符合其研究假设,要求患者在入组后的 3 个工作日之内完成支架成形术。而其主要研究假设是除了药物强化治疗产生的作用外,支架成形术将提供额外的正



* 1) Despite medical treatments such as antithrombotic therapy and modifying atherosclerosis risk factors, the patient still experiences ischemic events (TIA and/or minor strokes) within recent 3 months. 2) Ischemic events are caused by intracranial stenosis of $\geq 70\%$. 3) Intracranial stenosis is caused by intracranial atherosclerosis. 4) Cerebral perfusion imaging shows hypoperfusion in the blood supply region of the intracranial arteriostenosis, with or without infarction.
 # 1) Aspirin, clopidogrel, heparin, anesthetic or metal allergic, or counter-indication. 2) Severe allergy to contrast agents. 3) Blood platelet count less than $< 0.10 \times 10^9/L$, and uncorrectable coagulopathic disorders. 4) Intracranial arteriovenous malformation, aneurysm and brain tumor. 5) Antecedent intracranial hemorrhage. 6) Pregnancy.

图1 病例选择流程图
 Figure 1 Patient selection chart

效益。从逻辑上看,这个提供额外正效益的支架成形术可以在入组后的任何时间进行,例如神经介入医师认为的风险-效益比的最佳时间,而不应当限制在3个工作日内,然后比较支架成形术组和对照组在主要结局事件上是否存在显著差异。对一项存在风险的手术,应留给术者足够的时间进行术前准备、制定手术与围手术期治疗方案。

总之,应该重视颅内动脉支架成形术的精细环节,并要体现在试验或治疗方案的制定过程中,任何一个环节的疏漏均可能导致患者预后不良。然而,若是由于SAMMPRIS研究结果就对颅内动脉支

架成形术的临床前景“盖棺定论”则为时尚早^[8]。基于颅内动脉狭窄性病变为我国常见病且为缺血性卒中的常见原因,基于药物治疗灌注失代偿和侧支循环不足的颅内动脉狭窄患者卒中复发率高,基于SAMMPRIS研究方案存在的缺陷,基于我国当前许多医疗中心报告的颅内动脉支架成形术围手术期中发生率 $< 6\%$ 等原因,我国应当继续开展颅内动脉支架成形术的临床研究。但是,必须清醒地认识到,药物强化治疗是颅内动脉狭窄的首选治疗方案,其地位不可动摇;颅内动脉支架成形术仅为药物强化治疗无效者的补救治疗方式,或有限地针对

药物治疗病例中的卒中高危人群,应当由临床经验丰富、围手术期并发症发生率较低的专业团队协作完成手术及围手术期管理。以上内容仅为个人观点,不妥之处,可商榷。

参 考 文 献

- [1] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ, SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2011, 365:993-1003.
- [2] Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, Barnwell SL, Hoh BL, Levy EI, Harrigan MR, Klucznik RP, McDougall CG, Pride GL Jr, Zaidat OO, Lutsep HL, Waters MF, Hourihane JM, Alexandrov AV, Chiu D, Clark JM, Johnson MD, Torbey MT, Rumboldt Z, Cloft HJ, Turan TN, Lane BF, Janis LS, Chimowitz MI, SAMMPRIS Trial Investigators. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke*, 2012, 43:2682-2688.
- [3] Nahab F, Lynn MJ, Kasner SE, Alexander MJ, Klucznik R, Zaidat OO, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Chimowitz MI, NIH Multicenter Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. Risk factors associated with major cerebrovascular complications after intracranial stenting. *Neurology*, 2009, 72:2014-2019.
- [4] Jiang WJ, Du B, Leung TW, Xu XT, Jin M, Dong KH. Symptomatic intracranial stenosis: cerebrovascular complications from elective stent placement. *Radiology*, 2007, 243:188-197.
- [5] Jiang WJ, Yu W, Du B, Gao F, Cui LY. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. *Stroke*, 2011, 42:1971-1975.
- [6] Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N. Long - term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology*, 2007, 68:856-858.
- [7] Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Rumboldt Z, Cloft HJ, Gibson D, Turan TN, Lane BF, Janis LS, Chimowitz MI, for the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Mechanisms of stroke after intracranial angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *Neurosurgery*, 2013. [Epub ahead of print]
- [8] Jiang WJ, Yu W. Stenting versus medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2011, 365:2140-2141.

(收稿日期:2013-03-05)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

保护性支架血管成形术与颈动脉内膜切除术

Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE)

北美症状性颈动脉内膜切除术试验

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)

常染色体显性遗传 autosomal dominant(AD)

超敏C-反应蛋白

high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)

重组组织型纤溶酶原激活物

recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)

磁共振静脉血管造影术

magnetic resonance venography(MRV)

磁共振血管造影术

magnetic resonance angiography(MRA)

低分子肝素 low molecular weight heparin(LMWH)

动-静脉畸形 arteriovenous malformations(AVMs)

短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)

多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)

二甲基亚砷 dimethyl sulfoxide(DMSO)

改良Rankin量表 modified Rankin Scale(mRS)

肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)

橄榄体脑桥小脑萎缩 olivopontocerebellar atrophy(OPCA)

高分辨力磁共振成像

high-resolution magnetic resonance imaging(HRMRI)

高危患者脑保护装置下支架成形术与内膜切除术

Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy(SAPPHIRE)

寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)

CT灌注成像 CT perfusion imaging(CTP)

国际标准化比值 international normalized ratio(INR)

国际颈动脉支架植入术研究

International Carotid Stenting Study(ICSS)

国际脑静脉和静脉窦血栓形成研究

International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis(ISCVT)

亨廷顿病 Huntington's disease(HD)

红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)

华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄

Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease(WASID)