

· 论 著 ·

颅内前后循环症状性动脉粥样硬化性
狭窄血管内治疗的 Meta 分析

姚自同 赵文可 黄昌恒 何一川 魏孟广 裴美娟 于耀宇

【摘要】目的 系统评价强化内科治疗(AMT)联合血管内介入治疗(EIT)对颅内前后循环症状性动脉粥样硬化性狭窄(sICAS)的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase 等数据库,纳入 AMT 与 AMT 联合 EIT 对 sICAS 有效性和安全性的随机对照试验,结局指标包括 30 d 内和远期(≥ 12 月)的卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)或死亡。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 项随机对照试验,共 993 例 sICAS。Meta 分析显示:无论是前循环,还是后循环,两组 30 d 主要终点事件($P>0.05$)、远期卒中($P>0.05$)、远期 TIA($P>0.05$)风险均无显著性差异。**结论** 在目前情况下,不论颅内前循环还是后循环 sICAS,不推荐 EIT 作为初始治疗方法;对于 AMT 无效以及严重 sICAS 合并侧支循环形成不良的病人,可考虑 EIT;对于个体化定制 EIT 与最佳药物治疗,尚需要进一步研究。

【关键词】 颅内动脉狭窄;粥样硬化;血管内治疗;强化内科治疗;Meta 分析

【文章编号】 1009-153X(2018)10-0665-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743; R 815.2

Meta-analysis of the effect of aggressive medical treatment and endovascular interventional therapy on symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis in anterior and posterior circulations

YAO Zi-tong, ZHAO Wen-ke, HUANG Chang-heng, HE Yi-chuan, WEI Meng-guang, PEI Mei-juan, YU Yao-yu. Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital, Logistics University, People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

【Abstract】Objective To assess effect of aggressive medical treatment (AMT) plus endovascular intervention treatment (EIT) on symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (sICAS) in the different parts of the anterior and posterior circulations and their safety. **Methods** The databases including PubMed, Cochrane Library and Embase were searched for the randomized controlled trials of the effects of AMT and AMT plus EIT on sICAS and their safety. The RevMan 5.3 software was used for the meta-analysis of the obtained data. **Results** Nine randomized controlled trials which were obtained included 993 patients. The meta-analysis showed that there were insignificant differences in primary endpoint events 30 days after the treatment, long-term stroke and transient ischemia attack rates between the AMT and AMT plus EIT groups in the patients with anterior and posterior circulations sICAS ($P>0.05$). **Conclusions** The efficacy and risk of AMT plus EIT are insignificantly different from those of AMT in the patients with anterior and posterior circulations sICAS.

【Key words】 Intracranial atherosclerosis; Stenosis; Endovascular interventional treatment; Aggressive medical treatment; Meta-analysis

随着神经介入技术的发展,症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄(symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis, sICAS)的血管内介入治疗(endovascular interventional treatment, EIT)取得重大进展^[1]。国内外已有多项临床试验探讨 EIT 或强化内科治疗(aggressive medical treatment, AMT)的研究和系统评价,由于实验设计等多种因素的影响,孰优孰劣尚无定论^[2-3]。考虑到颅内前后循环血管形态学

特点与侧支循环存在一定差异^[4],本文检索已发表的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),通过 Meta 分析比较 AMT 与 AMT 联合 EIT 对前后循环 sICAS 的疗效和风险,为临床实践及进一步的临床试验提供可行性证据。

1 资料和方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane 和 Embase 数据库,检索 AMT 与 AMT 联合 EIT 对 sICAS 的疗效和安全性的 RCTs,检索时限为数据库建库至 2018 年 5 月,检索语种为英语,检索策略为:“‘intra-cranial OR anterior circulation OR posterior circulation’ AND stenosis”+“stent OR endovascular OR angio-

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.10.008
作者单位:300162 天津,武警后勤学院附属医院神经外科脑血管病中心(姚自同、赵文可、黄昌恒、何一川、魏孟广、裴美娟、于耀宇)
通讯作者:于耀宇, E-mail: yuyaoyu666@aliyun.com

plasty”+“randomized controlled”。采用主题词与自由词相结合的方式,并追查已纳入文献的参考文献,以获取未发现的相关信息。

1.2 纳入标准 研究类型为比较 AMT 与 AMT 联合 EIT 对 sICAS 有效性和安全性的 RCTs,发表语言为英文。

1.3 排除标准 ①研究设计不是 RCT;②总病例数<10 例;③原始数据不充分并经索取无果;④重复发表或仅有摘要而无全文;⑤平均随访时间不足 12 个月;⑥综述、实验设计、信件、新闻评论、病例报告、个人通信以及未提供定量结果的研究。

1.4 质量评价与数据提取 由两位评价员根据纳入与排除标准筛选文献,按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.6 要求进行质量标准评价^[5]。文献提取以下资料:文题、作者、发表日期、性别、年龄、干预组和对照组例数、平均狭窄程度、病变部位(前循环和后循环)、随访时间。结局指标:30 d 内和远期(≥12 月)的卒中、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或死亡。

1.5 统计学分析 采用 Cochrane 协作网 Rev Man 5.3 软件进行分析;二分类变量采用优势比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示;采用 χ^2 检验分析结果的异质性,具有统计学同质性时($P>0.1, I^2<50\%$)采用固定效应模型进行分析,反之,采用随机效应模型; $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 共检索到 789 篇相关文献,剔除重复发表的文献 247 篇,通过浏览题目和摘要剔除 436 篇文献,全文阅读剩余 106 篇文献。排除综述 38 篇,非 RCT 9 篇,无对照研究 28 篇,数据不充分文献 10

篇,试验方案 7 篇,新闻评论 5 篇,最终得到 9 篇文献^[6-14]。9 项 RCT 共 993 例病人。涉及前循环的试验 4 项^[6,8-10],共 501 例,其中 AMT 联合 EIT 组 239 例,AMT 组 262 例;平均年龄 60.9 岁,男性占 63.4%。涉及后循环的试验 7 项^[6,7,10-14],共 509 例,其中 AMT 联合 EIT 组 270 例,AMT 组 239 例;平均年龄 65.6 岁,男性占 61.7%。详见图 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 30 d 主要终点事件 前循环(OR=1.78;95% CI 0.64~4.95; $P=0.27$),后循环(OR=1.06;95% CI 0.38~2.91; $P=0.91$),合并后(OR=1.20;95% CI 0.60~2.39; $P=0.61$),两组风险均无显著性差异(图 2)。

2.2.2 远期血管事件风险 前循环(OR=0.98;95% CI 0.52~1.85; $P=0.94$),后循环(OR=0.62;95% CI 0.23~1.63; $P=0.33$),合并后(OR=0.71;95% CI 0.39~1.30; $P=0.27$),两组风险均无统计学差异(图 3)。

2.2.3 前循环亚组分析 30 d 卒中(OR=2.96;95% CI 0.73~11.95; $P=0.13$),30 d TIA (OR=0.92;95% CI 0.25~3.39; $P=0.90$),两组风险均无显著性差异(图 4)。远期卒中(OR=0.63;95% CI 0.17~2.44; $P=0.51$),远期 TIA (OR=1.23;95% CI 0.42~3.66; $P=0.70$),两组风险亦无显著性差异(图 5)。

2.2.4 后循环亚组分析 30 d 卒中(OR=1.06;95% CI 0.48~2.36; $P=0.88$),30 d TIA (OR=0.40;95% CI 0.05~2.97; $P=0.37$),两组风险无显著性差异(图 6)。远期卒中(OR=0.53;95% CI 0.21~1.35; $P=0.18$),远期 TIA (OR=0.52;95% CI 0.22~1.22; $P=0.13$),两组风险无显著性差异(图 7)。

3 讨论

颅内前后循环 sICAS 病变形态学特点与梗死机制、早期神经功能恶化与侧支循环之间存在一定差异^[4]。脑部动脉通过几组吻合支建立丰富的侧支循环,其中 Willis 环最为重要。中国人群的 Willis 环结构变异率较高,且后循环变异率远远高于前循环。Li 等^[15]对中国 170 名健康成年人进行的一项 CTA 研究显示,Willis 环的结构变异率为 73%,其中前循环变异率为 21%,后循环变异率为 69%。在狭窄性病变中,大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)组病人代偿分级高于基底动脉(basial artery, BA)组;对同等程度的病变而言, MCA 组与 BA 组存在不同的梗死机制。后循环缺血性脑卒中通常占缺血性脑卒中的 20%~25%,难以在溶栓治疗时间窗内对病人及时进行评估并实施溶栓治疗,但后循环梗死半暗带

| 纳入文献 | 总例数 | 分组 | 例数 | 平均年龄 (岁) | 男性 (%) | 平均狭窄 程度 (%) | 前循环 (%) | 后循环 (%) | 随访时间 |
|--|-----|-----|------|-------------|-----------|----------------|------------|------------|------------|
| Tang 2010 ^[6] | 114 | 介入组 | 53 | 66.1 | 83.0 | 77.1 | 57.1 | 42.9 | 17.2±10.5月 |
| 内科组 | | 61 | 66.9 | 83.6 | 79.7 | 60.0 | 40.0 | 17.0±11.0月 | |
| Povedano 2010 ^[7] | 63 | 介入组 | 25 | 63.0 | 84.0 | — | 0 | 100 | 1年 |
| 内科组 | | 38 | 68.0 | 86.8 | — | 0 | 100 | — | |
| Mohammadian 2012 ^[8] | 63 | 介入组 | 34 | 67.9 | 58.8 | 81.7 | 100 | 0 | 15月 |
| 内科组 | | 29 | 70.3 | 62.1 | 77.1 | 100 | 0 | — | |
| Miao 2012 ^[9] | 70 | 介入组 | 36 | 53.4 | 71.9 | 83.9 | 100 | 0 | 9.9±3.9月 |
| 内科组 | | 34 | 49.2 | 73.5 | 85.0 | 100 | 0 | 9.7±4.4月 | |
| Derdeyn Chimowitz 2014 ^[10] | 451 | 介入组 | 224 | 61.0 | 56.7 | 80 | 61.2 | 38.9 | 2年 |
| 内科组 | | 227 | 59.5 | 63.9 | 81 | 67.9 | 32.2 | — | |
| Compter 2015 ^[11] | 19 | 介入组 | 9 | 65.0 | 73.7 | >50 | 0 | 100 | 3年 |
| 内科组 | | 10 | 66.0 | 74.1 | >50 | 0 | 100 | — | |
| Maier 2016 ^[12] | 139 | 介入组 | 79 | 70.0 | 60.0 | >50 | 0 | 100 | 640天 |
| 内科组 | | 60 | 76.0 | 41.0 | >50 | 0 | 100 | 510天 | |
| Wang 2017 ^[13] | 43 | 介入组 | 29 | 71.9 | 41.4 | 81.7 | 0 | 100 | 7年 |
| 内科组 | | 14 | 70.7 | 57.1 | 78.8 | 0 | 100 | — | |
| Markus 2017 ^[14] | 31 | 介入组 | 17 | 68.3 | 73 | — | 0 | 100 | 1年 |
| 内科组 | | 14 | 66.6 | 75 | — | 0 | 100 | — | |

图 1 纳入研究所包含病人的基本特征

纳入研究文献按第一作者+发表年份表示,“-”表示未报道

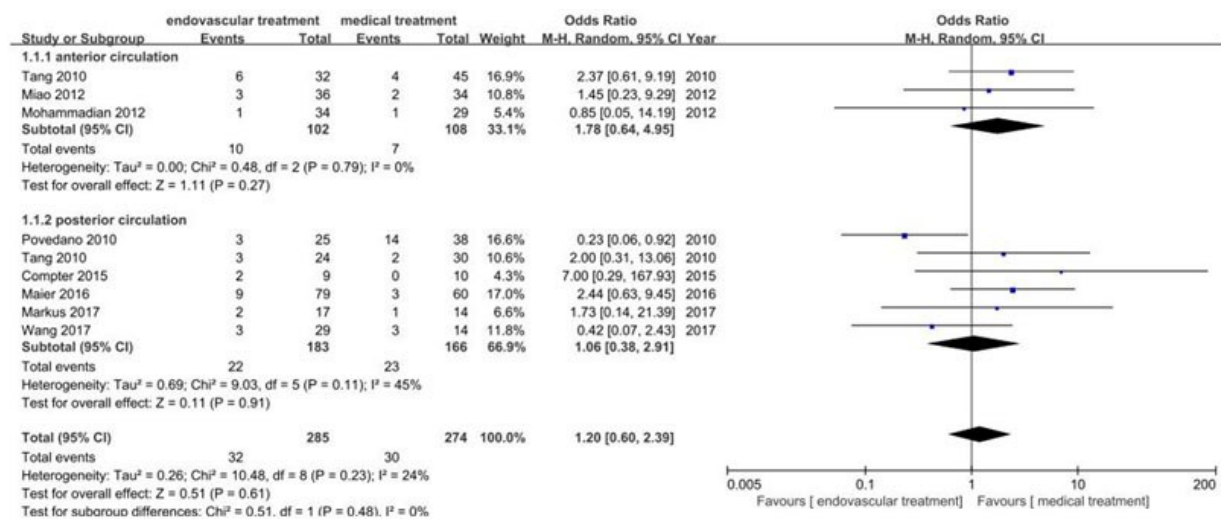


图2 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄病人血管内介入治疗组与强化内科治疗组 30 d 主要终点事件风险比较

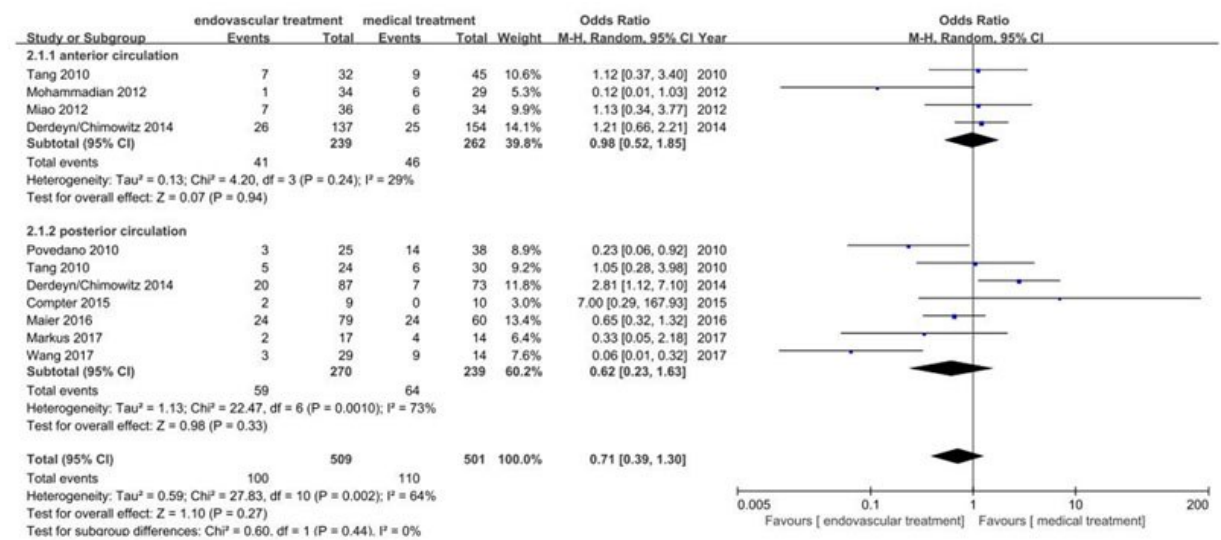


图3 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄病人血管内介入治疗组与强化内科治疗组远期血管事件风险风险比较

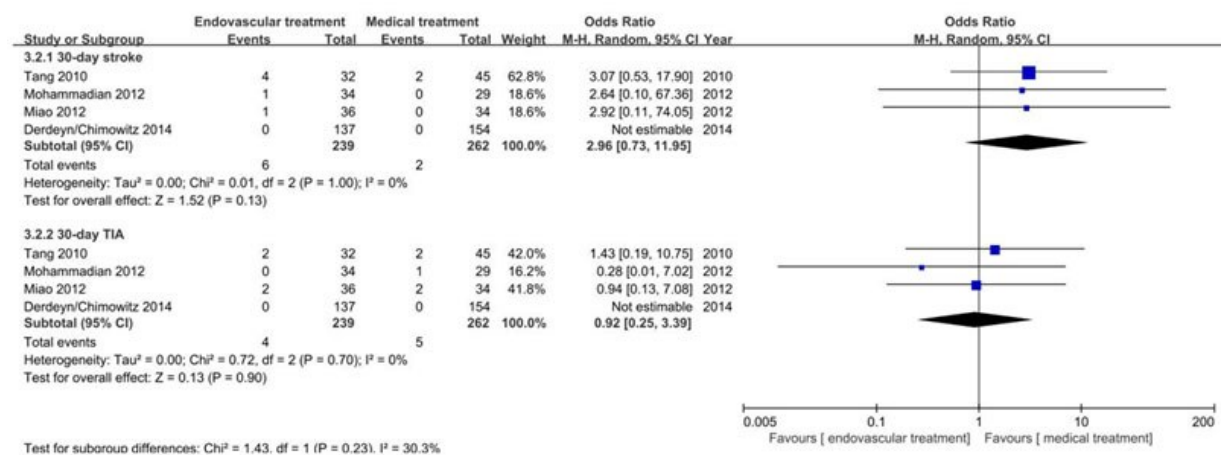


图4 症状性前循环粥样硬化性狭窄病人血管内介入治疗组与强化内科治疗组 30 d 卒中和短暂性脑缺血发作风险比较

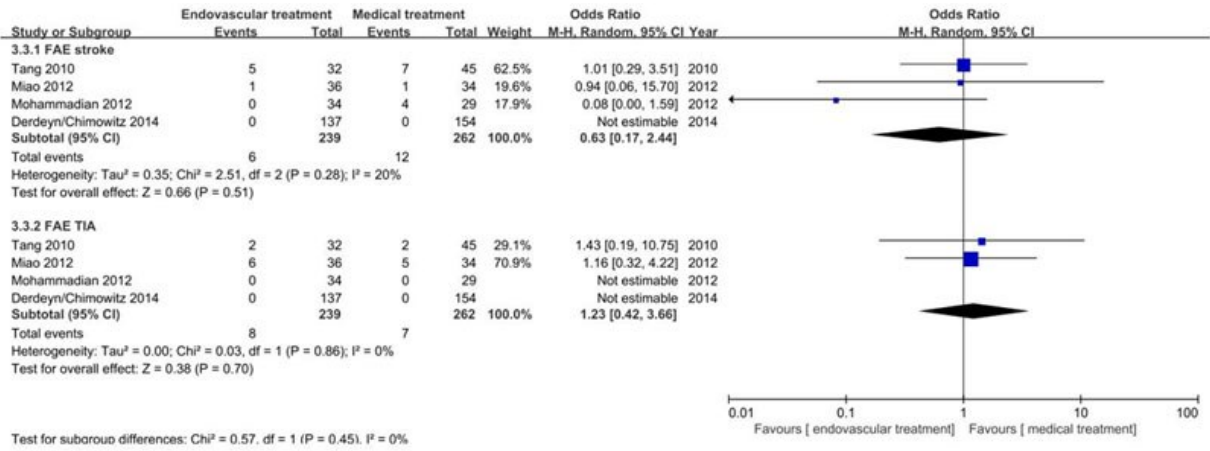


图 5 症状性前循环粥样硬化性狭窄病人血管内介入治疗组与强化内科治疗组远期卒中和短暂性脑缺血发作风险比较

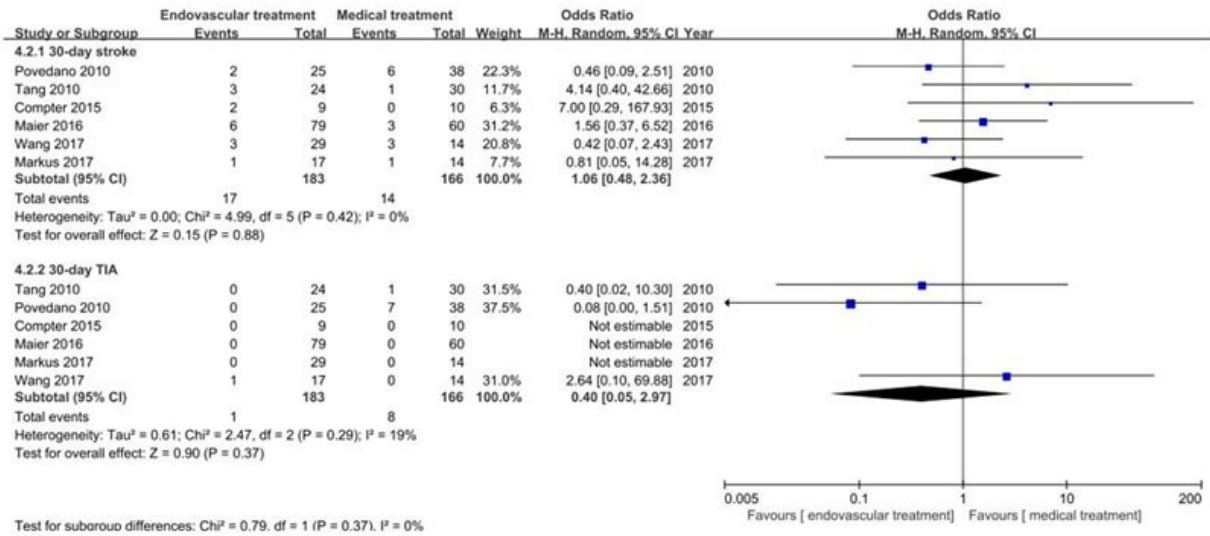


图 6 症状性后循环粥样硬化性狭窄病人血管内介入治疗组与强化内科治疗组 30 d 卒中和短暂性脑缺血发作风险比较

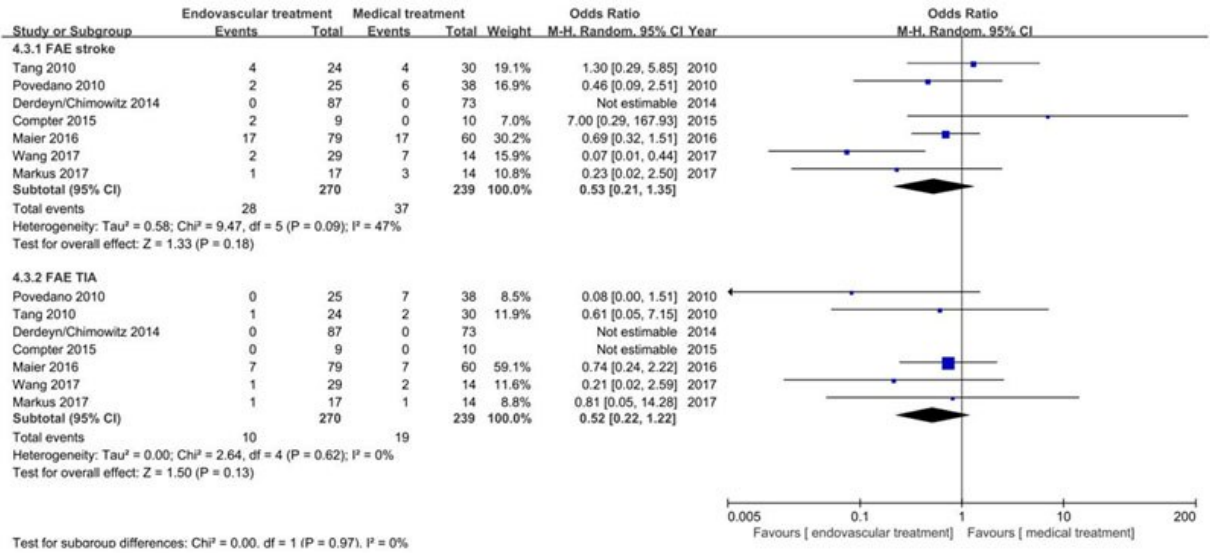


图 7 症状性前循环粥样硬化性狭窄病人血管内介入治疗组与强化内科治疗组远期卒中和短暂性脑缺血发作风险比较

脑组织比前循环的抗缺血能力强,所以治疗时间窗相对要宽^[16]。徐东为等^[17]报道表明,急性前循环脑动脉闭塞并原位狭窄取栓术后支架置入可能使病人获得更大的收益,抗血小板药物的使用并不增加相关的出血并发症。

本文通过 Meta 分析比较 AMT 与 AMT 联合 EIT 对前后循环不同部位的 sICAS 的疗效和风险,结果显示前循环和后循环 sICAS 的病人,两种治疗方法的疗效和风险均无显著性差异。本文汇总分析中纳入的大多数研究为单中心,远期随访时间不统一,部分研究尤其是 VISSIT 研究因数据不充分而无法引用,从而削弱了本汇总分析的证据强度。

综上所述,在目前情况下,不论是前循环还是后循环 sICAS,不推荐 EIT 作为初始治疗方法;对于 AMT 无效以及严重 sICAS 合并侧支循环形成不良的病人,可考虑 EIT;对于个体化定制 EIT 与最佳药物治疗,尚需要进一步研究。

【参考文献】

[1] 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 缺血性脑血管病介入治疗抗血小板策略中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(11): 803-809.

[2] Wijngaard R, Ghislaine H, Marianne W, *et al.* Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: current perspectives and future directions [J]. Brain Behav, 2016, 6(11): e00536.

[3] Ashley W, Marc CH. Angioplasty, stenting and other potential treatments of atherosclerotic stenosis of the intracranial arteries: past, present and future [J]. J Stroke, 2017, 19(3): 271-276.

[4] López-Cancio E, Matheus MG, Romano JG, *et al.* Infarct patterns, collaterals and likely causative mechanisms of stroke in symptomatic intracranial atherosclerosis [J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 37(6): 417-422.

[5] Higgins PT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 [M/OL]. London: The Cochrane Collaboration, 2017. 186-258.

[6] Tang CW, Chang FC, Chern CM, *et al.* Stenting versus medical treatment for severe symptomatic intracranial stenosis [J]. Am J Neuroradiol, 2011, 32(5): 911-916.

[7] Povedano G, Zuberbuhler P, Lylyk P, *et al.* Management strategies in posterior circulation intracranial atherosclerotic disease [J]. J Endovasc Ther, 2010, 17(3): 308-313.

[8] Mohammadian R, Pashapour A, Sharifipour E, *et al.* A comparison of stent implant versus medical treatment for severe symptomatic intracranial stenosis: a controlled clinical trial [J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2012, 2(1): 108-120.

[9] Miao Z, Jiang L, Wu H, *et al.* Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population [J]. Stroke, 2012, 43(12): 3284-3290.

[10] Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, *et al.* Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial [J]. Lancet, 2014, 383(9914): 333-341.

[11] 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 [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(6): 606-614.

[12] Maier IL, Karch A, Lipke C, *et al.* Transluminal angioplasty and stenting versus conservative treatment in patients with symptomatic basilar artery stenosis: perspective for future clinical trials [J]. Clin Neuroradiol, 2018, 28(1): 33-38.

[13] Wang J, Zhong C, Zhang Y, *et al.* Seven years' follow-up of comparative study between stenting and medication for treatment of symptomatic vertebrobasilar artery stenosis [J]. Interv Neuroradiol, 2018, 24(1): 43-50.

[14] Markus HS, Larsson SC, Kuker W, *et al.* Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial [J]. Neurology, 2017, 89(12): 1229-1236.

[15] Li Q, Li JL, Lv FJ, *et al.* A multidetector CT angiography study of variations in the circle of Willis in a Chinese population [J]. J Clin Neurosci, 2011, 18(3): 379-383.

[16] Merwick Á, David W. Posterior circulation ischaemic stroke [J]. BMJ, 2014, 348(9): 192-198.

[17] 徐东为, 赵振伟, 李江, 等. 急性前循环脑动脉闭塞支架成形术的疗效 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(5): 328-330, 342.

(2018-05-29 收稿, 2018-06-30 修回)