

症状性颈动脉狭窄病人颈动脉内膜斑块剥脱术手术时机的选择

容嘉彬 欧阳光 综述 黄书岚 葛 剑 审校

【关键词】 症状性颈动脉狭窄;颈动脉内膜剥脱;手术时机;缺血性卒中
【文章编号】 1009-153X(2021)01-0053-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 743; R 651.1²

临床指南推荐症状性颈动脉狭窄的外科手术应该在非致残性卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)后 2 周内进行。研究认为早期手术(比如 48 h 内)能够有效预防最初几小时内的复发,然而,其手术时机仍然存在争议。本文对症状性颈动脉狭窄手术治疗时机进行综述。

1 颈动脉狭窄病人早期手术治疗的必要性

动脉粥样硬化被视为一种慢性炎症反应。当泡沫细胞内炎症反应平衡被打破时,细胞便裂解坏死,释放出脂质及一系列细胞因子,形成坏死核心^[1]。当斑块内脂质核心变大,出现活动性炎症时,斑块将不稳定,进而发生缺血性事件。与单独药物治疗相比,颈动脉内膜斑块剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)能显著降低颈内动脉粥样硬化导致的远期卒中复发风险。北美症状性 CEA 临床试验数据显示 CEA 能使远期卒中风险降低 17%;欧洲颈动脉手术试验显示,CEA 能使远期卒中风险降低 11.6%。但目前,症状性颈动脉狭窄最佳手术时机仍不清楚。手术时机的选择需充分考虑手术的获益和风险。早期手术能切除斑块,改善血流动力学,降低围手术期中复发的风险,改善病人认知功能;但早期手术病人血流动力学不稳定,易导致过度灌注,增加术后出血发生率或病死率。1995 年和 1998 年,美国心脏协会均建议 CEA 应该在 TIA 或微小卒中发生后 6 个月内进行,认为:①TIA 后卒中或 TIA 复发的几率并不高;②CEA 应延迟至 6~8 周后,否则出血转化风险明显增加;③早期对不稳定责任斑块剥脱会增加围手

术期卒中发生率。随后,欧洲颈动脉手术试验和北美症状性 CEA 临床试验的一系列数据修正这一观念。Rothwell 等^[2]研究表明包括性别、年龄、手术时机等因素均影响 CEA 预防卒中复发有效性,手术获益最大的是狭窄程度在 70%~99%、症状出现后 2 周内病人。Rothwell 等^[3]利用两个以人群为基础的研究(牛津血管研究和牛津社区卒中项目)和两个随机试验(英国 TIA 阿司匹林试验和欧洲颈动脉手术试验)分析了 2 416 例缺血性卒中病人 TIA 后脑血管事件复发时间,发现卒中前 TIA 发作 17%在卒中发生当天,9%发生在卒中前 1 d,43%发生在卒中前 7 d 内。这之前认为 TIA/微小卒中后缺血性症状复发的风险在 1 周内仅 1%~2%、在 30 d 内在 2%~4%大相径庭;同时,该研究证实 2 周内手术较 28 d 后手术预防卒中效果更好。

英国国家临床医学研究所和欧洲血管外科学会分别于 2008 年和 2009 年修正指南,指出 CEA 应在最后一次神经事件后 2 周内实施。美国心脏协会随后发表同样观点,指南建议:TIA 或卒中有血运重建手术指征且无早期手术禁忌症时,建议 2 周内早期手术。潘香君等^[4]对 CEA 治疗症状性颈动脉狭窄的研究显示早期手术效果更佳,14 d 内手术脑灌注改善和神经功能恢复均优于 14 d 后手术,而且不增加并发症。有关自然史的研究表明,颈动脉狭窄 50%~99%的 TIA/卒中发作病人,2 周内神经学事件(TIA 或微小卒中)复发的风险更高^[5]。英国一项调查研究表明,尽管 85%的病人在 14 d 内实施手术,但仍有 11%的病人在术前出现卒中复发^[6]。北美症状性 CEA 试验表明,对于颈动脉狭窄超过 70%的病人,单纯药物治疗 5 年内卒中复发率约为 28%。Marnane 等^[7]研究表明,对于斑块形态确定的病人,4 周内卒中复发的风险高达 27%。因此,大部分病人可以从早期手术中获益。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.01.018
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(容嘉彬、欧阳光、黄书岚)
通讯作者:黄书岚,E-mail: donghuyufu@qq.com

2 症状出现后 48 h 内血运重建的安全性

英国国家卒中战略采取了更加积极的方法,建议有症状的病人在症状出现后 48 h 内接受 CEA。当时,这一建议被认为是非常激进的,且只有丹麦采取了这一时间窗。鉴于没有随机对照试验支持 48 h 这一时间窗,委员会为何提出这一建议尚不清楚。英国最近一项研究显示 48 h 内手术与 3~7 d 内手术相比,30 d 内卒中/病死率增加并不明显,考虑到 7 d 内卒中复发风险增加至 43%,建议 48 h 内手术是合理的^[8]。奥地利一项独立研究表明症状性颈动脉狭窄病人超早期手术并未增加手术相关风险;761 例总围手术期卒中/病死率为 3.3%,2 d 内手术围手术期卒中/病死率为 4.4%,3~7 d 内手术为 1.8%,8~14 d 手术为 2.5%;多因素回归分析显示手术时机并未影响围手术期卒中/病死率^[9]。尽管大多数现行指南建议在最近症状出现后 2 周内行 CEA,但目前手术时机的推荐有逐渐向 48 h 内转变的趋势^[10]。Ferrero 等^[11]评估 48 h 内手术,30 d 内卒中发生率为 3.4%,合并 TIA、卒中、不良心血管事件和病死等发生率为 3.9%;平均随访 32 个月,卒中发生率为 4.4%,病死率为 1.7%。虽然 48 h 内 CEA 会增加相关手术风险,但与延迟 CEA 导致复发性卒中的风险相比,48 h 内 CEA 相关的卒中风险增加要小得多^[12]。

尽管大量研究支持 48 h 内行 CEA,但目前仍有部分研究尚不支持 48 h 内 CEA。Huang 等^[13]研究表明 14 d 内与 14 d 后行 CEA 卒中/病死率具有明显差异,分别为 7.1%、1.1%;然而,3~14 d 与 14 d 后行 CEA 病死率无统计学差异,分别为 2.2%、1.1%。De Rango 等^[14]研究表明卒中后 48 h 内行 CEA 的卒中和病死率分别为 8.0%和 8.4%。Strömberg 等^[15]对瑞典 22 个血管中心进行的 2 596 例 CEA 进行分析,依据首次卒中距手术时间分组,卒中和病死率在 24 h 组为 11.5%,3~7 d 组为 3.6%,8~14 d 内为 4.0%,15~180 d 组为 5.4%;多因素回归分析显示手术时机为围手术期并发症独立危险因素。对于 48 h 内手术卒中风险更高,其可能原因为 48 h 手术组中,12%病人处于进展性卒中或频发性 TIA。对于进展性卒中或频发性 TIA,48 h 内手术并发症风险更高。Tanious 等^[16]分析 2012~2017 年国际数据库中 8 404 例 CEA,超过 48 h 与 48 h 内行 CEA 相比,明显降低术后卒中/死亡事件风险($P=0.003$)及术后相关并发症发生率($P=0.028$);延迟至 8 d 后手术显著减少术后卒中/死亡风险($P<0.01$)和术后并发症($P<0.01$);因此,颈动脉血

运重建应该在卒中事件后 8~14 d 内进行,可以降低术后卒中/死亡风险。

3 手术病人的选择至关重要

几乎大部分颈动脉粥样硬化病人脑梗死多因不稳定斑块的破裂形成栓子所致,因此其梗死区域多为皮层或皮层下;但也有部分病人脑梗死表现为分水岭梗死。Kazandjian 等^[17]研究发现卒中类型(皮层、皮层下、分水岭)、梗死面积以及术前美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分对预测术后并发症具有重要意义;与皮层梗死组相比,分水岭梗死组 CEA 后并发症发生率更高,但差异无统计学意义,仍需要大型临床研究进一步证实;术前 NIHSS 评分是个 1 月内死亡和卒中风险的重要影响因素,NIHSS 评分每增加 1 分,术后并发症风险增加 36%;严重卒中和更高的改良 Rankin 量表评分从 CEA 中获益更小且手术相关风险明显增加;术后并发症与术前梗死灶的大小密切相关,梗死灶每增加 2 cm,术后相关并发症发生率提高 1.7 倍。对于进展性卒中或频发性 TIA,48 h 内手术并发症风险更高^[18]。近期发生中、重度脑梗死病人,一般认为 6 周后行 CEA 较为安全^[19]。Batchelder 等^[20]对行 CEA 的症状性颈动脉狭窄病人 TIA/卒中后神经事件复发的流行性调查发现,早期进行双抗治疗(氯吡格雷 75 mg/d+阿司匹林 75 mg/d)显著降低卒中复发(5 倍),且双抗治疗并不增加出血几率;因此对拟早期 CEA 病人首次卒中事件后立即双抗治疗能有效降低卒中复发风险。有研究表明高剂量他汀类药物治疗同样能降低卒中复发的风险^[21];而且,术前他汀药物的使用对术后认知功能障碍有一定的预防作用^[22]。

总之,近几年来,症状性颈动脉狭窄的围手术期管理发生了巨大的变化。目前的证据表明 CEA 应在 TIA/卒中的 2 周内进行。对于 CEA 是否应在 48 h 内完成仍缺乏有力证据,一般认为 CEA 应在 48 h 到 2 周完成。术前慎重选择病人、围术期抗凝药和降脂药的管理能明显降低风险发生率。

【参考文献】

- [1] Bobryshev YV, Nikiforov NG, Elizova NV, *et al.* Macrophages and their contribution to the development of atherosclerosis [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 62: 273-298.
- [2] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, *et al.* Endarterecto-

- my for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery [J]. *Lancet*, 2004, 363(9413): 915-924.
- [3] Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short [J]. *Neurology*, 2005, 64(5): 817-820.
- [4] 潘香君, 惠品晶, 丁亚芳, 等. 颈动脉内膜切除术治疗症状性颈动脉狭窄的疗效及其与手术时机的关系[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(1): 32-37.
- [5] Johansson EP, Arnerlöv C, Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: the ANSYSCAP study [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(4): 220-227.
- [6] Ali M, Stephenson J, Naylor AR. Delay prior to expedited carotid endarterectomy: a prospective audit of practice [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013, 46(4): 404-10.
- [7] Marnane M, Prendeville S, McDonnell C, *et al.* Plaque inflammation and unstable morphology are associated with early stroke recurrence in symptomatic carotid stenosis [J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 801-806.
- [8] Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, *et al.* Editor's Choice—delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK National Vascular Registry [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016, 52(4): 438-443.
- [9] Rantner B, Schmidauer C, Knoflach M, *et al.* Very urgent carotid endarterectomy does not increase the procedural risk [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 49(2): 129-136.
- [10] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42(1): 227-276.
- [11] Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, *et al.* A retrospective study on early carotid endarterectomy within 48 hours after transient ischemic attack and stroke in evolution [J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(1): 227-238.
- [12] Naylor AR. Time is brain [J]. *Surgeon*, 2007, 5(1): 23-30.
- [13] Huang Y, Głowiczki P, Duncan AA, *et al.* Outcomes after early and delayed carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid artery stenosis [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(4): 1110-1119.
- [14] De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, *et al.* Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks [J]. *Stroke*, 2015, 46(12): 3423-3436.
- [15] Strömberg S, Gelin J, Osterberg T, *et al.* Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk [J]. *Stroke*, 2012, 43(5): 1331-1335.
- [16] Tanious A, Pothof AB, Boitano LT, *et al.* Timing of carotid endarterectomy after stroke: retrospective review of prospectively collected national database [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(3): 449-456.
- [17] Kazandjian C, Kretz B, Lemogne B, *et al.* Influence of the type of cerebral infarct and timing of intervention in the early outcomes after carotid endarterectomy for symptomatic stenosis [J]. *J Vasc Surg*, 2016, 63(5): 1256-1261.
- [18] Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery [J]. *Stroke*, 2009, 40(10): e564-572.
- [19] 唐 骁, 郭大乔, 符伟国. 颈动脉狭窄规范化治疗争议与共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(12): 1334-1339.
- [20] Batchelder A, Hunter J, Cairns V, *et al.* Dual antiplatelet therapy prior to expedited carotid surgery reduces recurrent events prior to surgery without significantly increasing peri-operative bleeding complications [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 50(4): 412-419.
- [21] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A. High-dose z [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559.
- [22] 章 杰, 张喜成, 韦润泽, 等. 颈动脉内膜剥脱术后认知功能障碍患病率及危险因素的 Meta 分析[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(9): 907-911.

(2019-01-21 收稿, 2020-05-02 修回)