

SPECT 对症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄支架成形术的疗效评价

袁 阳 李昕宇 邓剑平 赵振伟[△] 高国栋

(第四军医大学唐都医院神经外科 陕西 西安 710038)

摘要 目的 通过 SPECT 脑血流灌注显像 对症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄行颅内支架成形术 进行血流动力学的疗效评价。方法 对 42 例症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄(狭窄程度>50%)患者 术前通过 SPECT 分为低灌注组和正常灌注组。术后 3 月复查 SPECT 做出血流动力学的疗效评价。通过术前及术后 1 年 mRS 评分 比较两组的远期疗效。结果 低灌注组发病症状一般为缺血性卒中 正常灌注组一般为 TIA($P<0.01$)。低灌注组术后血流灌注较术前改善明显($P<0.01$)。正常灌注组复发性 TIA 的发生率较低灌注组高($P<0.05$)。低灌注组术前术后 mRS 评分有统计学差异($P<0.05$)。结论 颅内支架成形术可以明确改善颅内低灌注区的血流灌注 对低灌注组术后缺血事件的预防效果好 并有改善神经功能作用。因此 存在颅内低灌注区的患者更具有颅内支架成形术的手术适应症。

关键词 SPECT 脑灌注显像 低灌注 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄 颅内支架成形术

中图分类号 R651.12 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)16-3102-05

Therapeutic Evaluation of Intravascular Stenting in Intracranial Atherosclerotic Stenosis by SPECT Brain Perfusion Imaging

YUAN Yang, LI Xin-yu, DENG Jian-ping, ZHAO Zhen-wei^A, GAO Guo-dong

(Department of NeuroSurgery, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Shaanxi, Xi'an, 710038, China)

ABSTRACT Objective: By use of SPECT brain perfusion imaging, the therapeutic effects of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis would be assessed before and after intracranial stent-assisted angioplasty. **Methods:** 42 cases of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis confirmed by DSA (the degree of stenosis> 50%) patients were divided into hypoperfusion group and normal perfusion group through preoperative SPECT brain perfusion imaging before intracranial stent-assisted angioplasty. 3 months after operation, the patients were examined with SPECT brain perfusion imaging again and made the evaluation of the cerebral hemodynamic changes. Through the score of mRS of the two groups were evaluated before surgery and after 1-year follow-up, we compared low perfusion group with normal perfusion group in long-term efficacy. **Results:** The incidence of symptoms was statistically related to perfusion: low perfusion commonly caused ischemic stroke and ischemic events with normal perfusion were generally TIA($P<0.01$). The perfusion was improved significantly ($P<0.01$) in low perfusion group compared with preoperative. The incidence of recurrent TIA in normal perfusion group is significantly higher than low perfusion group ($P<0.05$). There is a significant difference between preoperative Modified Rankin Scales and postoperative for the low perfusion group($P<0.05$). **Conclusion:** Intracranial stent assisted angioplasty could clearly improve the perfusion of the intracranial regions with hypoperfusion, and prevention of ischemic events in symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis had a better effect in stenotic-related patients with low perfusion regions. Stent-assisted angioplasty can improve neurological function of the group for the low perfusion group. Therefore, stenotic-related patients with low perfusion regions have more operative indications for intracranial stent-assisted angioplasty.

Key words SPECT brain perfusion imaging; Hypoperfusion; Symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis; Intracranial stenting

Chinese Library Classification(CLC): R651.12 Document code: A

Article ID :1673-6273(2012)16-3102-05

前言

颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, IAS)是一种高风险、高发病率的缺血性脑血管病,是导致缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)发作和复发的重要原因之一。在欧美,约占缺血性脑卒中的 8%~10%。但在亚洲人、西班牙

人和非裔美国人中颅内动脉粥样硬化性狭窄(IAS)较白种人发生率高,亚洲人中的患病率高达 22%~26%^[1,2]。症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的患者发生缺血性脑卒中中年复发风险为 10%~50%,即便有最佳的药物治疗,症状性颅内动脉狭窄患者的年卒中复发率仍高达 10%~24%^[3]。

WASID (Warfarin Versus Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease)试验,已经对药物(阿司匹林和华法林)治疗 IAS 患者的有效性和安全性做出了科学论证。经过严格药物治疗,IS 年发病率阿司匹林组 12%,华法林组 11%,2 年发病率 2 组分别为 15%和 13%,两者未有统计学差异^[3,4]。在治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄上,阿司匹林比华法林更优越,但两者的

作者简介:袁阳(1979-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:脑血管病的介入治疗,电话:15209288982, E-mail: blueyy@sohu.com

[△]通讯作者:赵振伟, E-mail: zzwzc@sina.com

(收稿日期:2012-03-30 接受日期:2012-04-25)

疗效均不理想^[4,5]。

伴随着影像学的发展,血管内治疗技术为颅内动脉粥样硬化性狭窄(IAS)的治疗开创了新的治疗方法,已从最初的单纯球囊扩张发展到目前的支架成形术。美国介入神经放射学会于2005年发表了关于颅内动脉粥样硬化性狭窄支架成形术的声明^[6],提出对狭窄率>50%的IAS患者,在内科保守治疗无效的情况下,可以选择颅内支架成形术。这也是目前国内外大多数中心行颅内支架成形术所遵循的手术适应症。

缺血性卒中的发生机制考虑,目前主要认为通过如下一个或多个因素引起的^[7,8]:①血流动力学失代偿,颅内低灌注;②局部斑块破裂或斑块内出血导致血栓形成;③血栓性栓塞;④发生在深穿支血管开口处的闭塞。不同发生机制的IAS的治疗策略也不同,应该区别对待。具有易损斑块特征(机制②③)的患者应该首选稳定斑块+抗栓治疗,颅内支架置入血管成形术为二线治疗方法^[8]。对于斑块覆盖深穿支血管开口,出现穿支狭窄或闭塞导致穿支卒中(机制④)的患者,颅内支架置入血管成形术可能导致斑块移位,加重穿支狭窄,甚至使其完全闭塞,导致穿支卒中的恶化^[9-11],需要慎重选择。只有对于灌注失代偿性缺血(机制①)进行支架成形术才有可能使症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄患者受益。

Giorgos^[12]等的研究显示:与MRI/CT相比,SPECT脑血流灌注显像对额叶、颞叶、顶叶、枕叶、脑皮质、丘脑及小脑等脑区的缺血改变更加敏感。SPECT为脑功能性显像,脑血流灌注一发生变化,局部的rCBF值就会降低。因此,本研究拟通过SPECT脑血流灌注显像,将IAS患者按术前颅内有无低灌注将进行分组,行颅内支架成形术后分别做出血流灌注的疗效评价。通过术后随访,统计复发缺血性卒中或TIA的发生率,及mRS评分变化,做出远期疗效评价。分析术前SPECT脑血流灌注显像分组对术前评估的意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料

病例抽取来源于唐都医院神经外科2010年1月至2011年1月经全脑血管造影证实颅内动脉粥样硬化性狭窄的病例,狭窄程度>50%,有安放血管内支架的指征,可耐受安放支架手术,术前检查无明确禁忌症的患者42例。

1.2 纳入标准

(1)年龄大于40岁,血管造影证实的颅内血管狭窄,狭窄程度 $\geq 50\%$;(2)3个月内发生与颅内动脉狭窄相关的缺血事件,包括短暂性脑缺血发作TIA或非致残性卒中,mRS ≤ 3 ;(3)颅内支架成形术实施时间与末次缺血事件的间隔时间符合以下标准:TIA患者 ≥ 24 小时,小卒中(NIHSS < 9 分)患者 > 7 天,大卒中(NIHSS ≥ 9 分)患者 > 6 周^[13];(4)至少有一个有动脉粥样硬化的高危因素(包括高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟等)。

1.3 排除标准

(1)合并其他脑血管病,如颅内动脉瘤、血管畸形;(2)其它原因的狭窄,如烟雾病、动脉炎、血管夹层等;(3)末次缺血事件与支架手术间隔时间不符合纳入标准;(4)合并有严重其他重要脏器疾病,预计寿命 < 2 年。

1.4 术前 SPECT 脑血流灌注显像

患者仰卧,关闭室内灯光,保持安静环境,5分钟后经静脉注射 $25\text{mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$,30分钟后行SPECT检查,采集矩阵 128×128 ,原始数据经计算机滤波反投影法衰减校正,重建,获得冠状、横断、矢状3个断面的断层图像,层厚6mm。SPECT重建后断层图像由两位以上有经验的核医学科医师在不了解病史的情况下共同阅片,通过视觉观察脑血流灌注显像各断层放射性分布情况,如某一脑区在3个断层方向或连续2个层面以上较对侧出现明显放射性减低、缺损则视为低灌注区。rCBF值的计算采用感兴趣区ROI技术,在工作站中勾画与狭窄血管相关的灌注减低区或指定脑区作为感兴趣区,勾画ROI时需排除陈旧梗死灶,计算感兴趣区内平均脑血流量,选择能清晰显示同侧小脑半球的层面,测量同侧小脑的平均脑血流量,将灌注减低区与同侧小脑的平均脑血流量比值,作为低灌注区的rCBF比,此比反映的即是改区的灌注情况。如无明显灌注减低,则选取狭窄动脉主要供应脑区作为感兴趣区,进行计算。因为小脑的血流量较其他区域相对恒定,所以将小脑的rCBF作为参照标准,如同侧小脑存在缺血改变时则与对侧小脑平均脑血流量比较。选择狭窄动脉同侧小脑以避免交叉性小脑神经功能联系不能现象的影响^[14,15]。

1.5 患者分组

将42例者按SPECT脑血流灌注显像是否具有低灌注改变分为两组。A组为低灌注组。B组为灌注正常组。基线特征统计以下方面:狭窄程度(术前狭窄 $> 50\%$, $< 70\%$ 为中度狭窄,术前狭窄 $\geq 70\%$ 为重度狭窄),病灶个数(多发狭窄,单一狭窄);按狭窄部位(前循环、后循环);发病症状分为(卒中、TIA)。如为多发狭窄,狭窄程度按重度狭窄计算,狭窄部位按照主要发病症状,确定前、后循环。

1.6 颅内支架置入血管成形术

术前3-7天患者接受抗血小板药物治疗,阿司匹林 $300\text{mg} +$ 波立维 75mg ,1/日^[16]。术前2h静脉微量泵注入尼莫地平。患者均采用全身麻醉。采用Seldinger法经股动脉穿刺放置6F动脉鞘,静脉注射 $2000 \sim 3000\text{IU}$ 肝素钠,之后每小时追加 $500 \sim 800\text{IU}$,维持活化凝血时间(ACT)在 $250 \sim 300\text{s}$ 。将6F引导管放置到颈内动脉近岩骨段或椎动脉V3段,在路径图下,将0.014英寸微导丝通过狭窄处,置于狭窄远端足够长位置,以确保足够支撑力。本研究使用球扩支架(Apollo支架)和自膨支架(Wingspan支架),使用钢球校准后测量狭窄血管远近端管径、窄径及狭窄长度,选择支架的长度和直径,支架长度需完全覆盖病变,且两端稍长3mm左右。当一个支架不能完全覆盖狭窄时,可串联放置另一个支架,两个支架部分重叠。手术成功标准:前向血流良好,支架完全覆盖狭窄且术后即刻残余狭窄率小于30%或狭窄率减轻20%。手术成功后,撤出球囊或支架导管,留置微导丝,观察30分钟后造影证实支架内血流通畅后,撤出微导丝及导引导管,保留动脉鞘,立即行头颅CT,排除颅内出血。无异常者待停用肝素3小时后拔除动脉鞘。术后低分子肝素 0.4ml 皮下注射,2/日,3~5天。术后3月停用波立维,术后6月将阿司匹林改为 100mg ,1/日,终生服用。术后按照AHA指南纠正动脉粥样硬化危险因素^[17]。

1.7 术后 SPECT 脑血流灌注显像

术后 3 月复查 A 组 测量术前低灌注区 rCBF 比 B 组 测量狭窄动脉主要供应脑区 rCBF 比 方法同术前。

1.8 随访

对术后患者行常规随访 12 月。随访内容: 复发性卒中和 TIA。术前及末次随访时使用改良的 Rankin 评分(modified Rankin Scale mRS) 评价颅内支架成形术后的远期功能预后, mRS≤ 2 分认为预后良好。mRS 以及神经事件的评定由治疗卒中经验丰富的神经内科医师独立完成。

1.9 统计方法

两组术前基线特征用二分类的 logistic 回归分析。评价两组支架成形术后的脑血流灌注改善情况用配对 T 检验进行分析。术后随访两组缺血性卒中及 TIA 的发生率用 X² 检验 两组

mRS 评分变化用 Wilcoxon 秩和检验 P<0.05 认为差异有统计学意义。采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 患者分组及基线特征分析

对 42 例实施颅内支架成形术的症状性 IAS 患者, 进行病历资料和影像学资料的回顾性分析。其中符合 A 组入组条件者 29 例 符合 B 组入组条件者 13 例。使用二分类的 logistic 回归分析分析基线特征与灌注情况的关系 结果显示只有发病症状与灌注情况有统计学意义相关 ,即低灌注引发的缺血事件一般为缺血性卒中 ,正常灌注引发的缺血事件一般为 TIA。见表 1。

表 1 两组基线特征统计

Table 1 Baseline characteristics of the low and normal perfusion groups

	Stenosis position		Stenosis degree		Stenosis number		Symptoms	
	Anterior circulation	Posterior circulation	Moderate degree	Severe degree	Singleness	Multiple	Stroke	TIA
A group	13	16	6	23	24	5	24	5
B group	9	4	10	3	12	1	2	11
	P=0.113		P=0.756		P=0.918		P<0.01	

2.2 两组行颅内支架成形术前后 SPECT 脑血流灌注显像分析

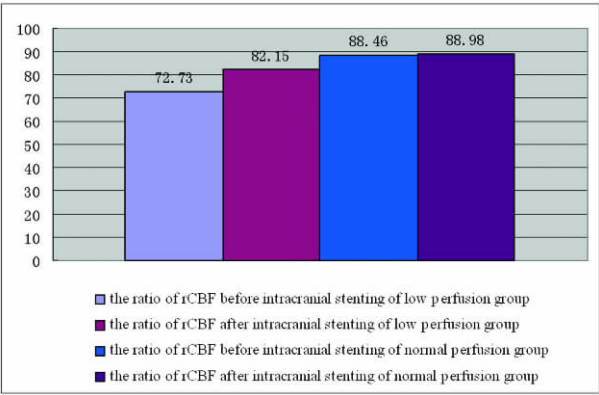


图 1 两组行颅内支架术前后 SPECT rCBF 均值比较

Fig.1 The two groups were compared with the mean ratio of rCBF before and after intracranial stenting

两组行颅内支架术前后的 rCBF 比, 使用配对 T 检验分析, 显示低灌注组术后脑血流 rCBF 改善明显 (t=-15.18 P<0.01)。正常灌注组与术前相比统计学无差异, 无明显改善(P=0.059)。见图 2。

2.3 术后随访

低灌注组 :复发性卒中发生率为 3.4%(2/29) ,TIA 发生率为 3.4%(1/29)。正常灌注组 :复发性卒中发生率为 7.7%(1/13) ,TIA 发生率为 30.8%(4/13)。见图 3。

两组间在 TIA 的发生率上存在明显差异(P<0.05) ,在复发性卒中的发生率上无统计学差异(P=0.528)。提示颅内支架成形

术在预防 TIA 发作上 ,对于低灌注患者效果更明确。

两组术前及术后 1 年 mRS 评分变化反映颅内支架成形术对两组神经功能的治疗作用, 低灌注组术前术后 mRS 评分有统计学差异(P<0.05) 提示支架成形术对低灌注组神经功能有改善作用。正常灌注组低灌注组术前术后 mRS 评分无统计学差异(P=0.361) 提示支架成形术对正常灌注组神经功能改善不明显。见表 2。

3 讨论

通过分析两组基线特征 ,可以发现 :颅内血流灌注情况与发病症状有统计学意义相关 ,即低灌注引发的缺血事件一般为缺血性卒中 ,正常灌注引发的缺血事件一般为 TIA。而前、后循环 ,狭窄程度 ,是否多发与低灌注无统计学意义相关 ,考虑因为颅内动脉粥样硬化性狭窄是否导致失代偿、脑血流量下降 ,不光取决于狭窄的严重程度 ,更与侧支代偿情况密切相关 ,是多因素综合作用的结果^[8]。

两组行颅内支架置入血管成形术前后的 rCBF 比值用配对 T 检验分析, 可以发现低灌注组术后脑血流 rCBF 比改善明显 (t=-15.18 P<0.01)。正常灌注组与术前相比差异不明显 ,无明显改善(P=0.059)。由此可见 ,支架成形术可以显著提高低灌注区的脑血流量 ,纠正低灌注区的血流动力学障碍。

术后随访显示两组在 TIA 发生率上有统计学意义差异 ,正常灌注组在 TIA 发生率上比低灌注组高(P<0.05)。提示支架成形术对低灌注组预防 TIA 的效果好。两组术前及术后 1 年

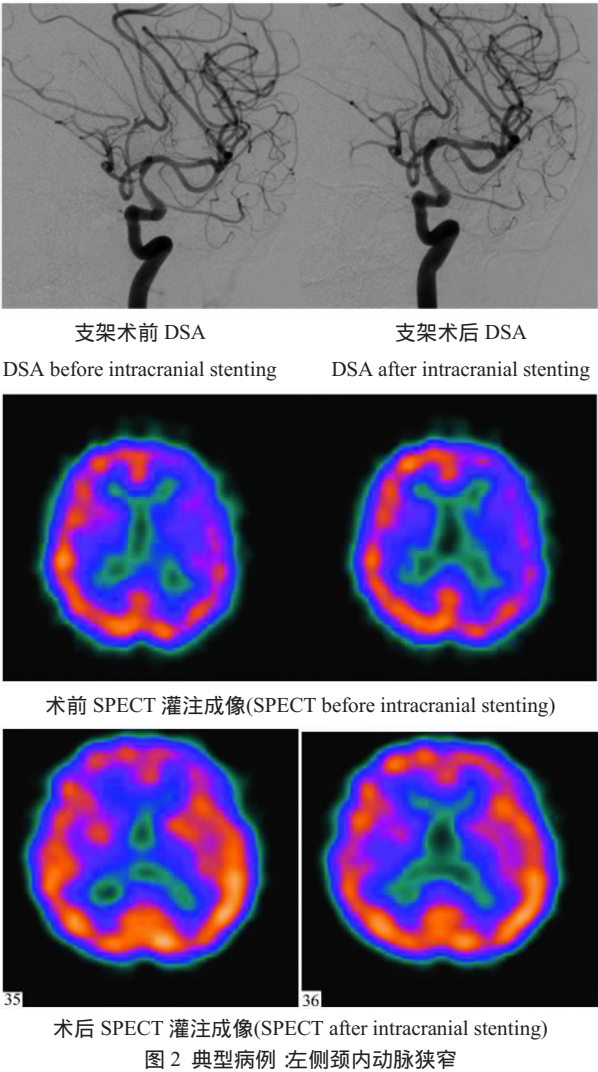


图 2 典型病例 左侧颈内动脉狭窄
Fig.2 Typical cases the left Internal carotid artery stenosis

mRS 评分变化可以发现:低灌注组术前后 mRS 评分有统计学差异($P<0.05$),提示支架成形术对低灌注组神经功能有改善作用,而对正常灌注组神经功能改善不明显($P=0.361$)。另外,与 WASID 试验的经典结果相比(狭窄度 $\geq 70\%$ 与 $<70\%$,年卒中率 18%与 6%),低灌注组(平均狭窄率 76.5%)复发性卒中发生

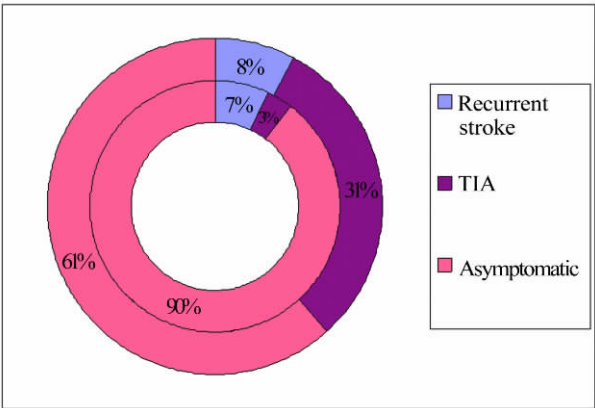


图 3 两组术后随访复发性卒中及 TIA 发生率(内环:低灌注组,外环:正常灌注组)

Fig.3 The postoperative follow-up were conducted to indicate recurrent stroke and TIA incidence of the two groups(inner ring: low perfusion group, outer ring: normal perfusion group)

率 3.4% VS 18%,正常灌注组(平均狭窄率 65.4%)复发性卒中发生率 7.7% VS 6%,提示支架成形术对低灌注组预防复发性卒中要好于正常灌注组。

GESICA^[18]研究提示:并非所有的颅内动脉粥样硬化性狭窄患者都有较高风险,存在血流动力学障碍的患者卒中或 TIA 的复发率可高达 61%;而没有血流动力学障碍的患者则为 38%。因此,在症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄中,具有血流动力学障碍导致低灌注特征的患者为卒中的高危人群,可能更适合接受颅内支架置入血管成形术治疗。Jiang 等^[11]也提出了将术前脑灌注成像(CTP)提示狭窄动脉供血区域广泛的低灌注,作为颅内支架成形术患者的入选标准。

支架成形术对于存在与狭窄相关的低灌注的患者可以纠正其血流动力学障碍,改善神经功能,预防术后缺血事件的发生,较正常灌注的患者可能受益更多。因此,从术前评估角度出发,我们可以认为存在与狭窄相关的低灌注的患者更具有支架成形术指征。SPECT 脑血管灌注显像可以从血流动力学方面区分低灌注和正常灌注患者,对于症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的术前评估具有重要意义。

表 2 两组术前及 1 年随访 mRS 评分情况
Table 2 The score of MRS of 2 groups were evaluated before surgery and after 1-year follow-up

mRS	Low perfusion group		Normal perfusion group	
	Preoperative	One year postoperative	Preoperative	One year postoperative
0	6	14	5	8
1	9	8	4	2
2	8	4	3	2
3	6	1	1	0
4	0	2	0	1
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
≤ 2	23(79.3%)	26(89.7%)	12(92.3%)	12(92.3%)
	P<0.05		P=0.361	

参考文献(References)

- [1] Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke[J]. *Neurology*, 1998,50:812-813
- [2] Wityk RJ, Lehman D, Klag M, et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis[J]. *Stroke*, 1996,27(11):1974-1980
- [3] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett Smith H, et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis[J]. *N Eng J Med*(S0028- 4793), 2005,352:1305-1316
- [4] Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: Subgroup analyses from WASID [J]. *Neurology*, 2006,67(7):1275-1278
- [5] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. *Circulation*, 2006,113:555-563
- [6] Higashida RT, Meyers MP, Cormors JJ, et al. Intracranial angioplasty & stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American society of interventional and therapeutic neuroradiology, society of interventional radiology, and the American society of neuroradiology[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005,16:1281-1285
- [7] Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited[J]. *Brain*, 2002,125:595-607
- [8] Schumacher H C, Khaw AV, Meyers P M, et al. Intracranial angioplasty and stent placement for cerebral atherosclerosis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15:S123-S132
- [9] Jiang WJ, Srivastava T, Gao F, et al. Perforator stroke after elective stenting of symptomatic intracranial stenosis[J]. *Neurology*, 2006,66: 1868-1872
- [10] Takis C, Kwan ES, Pessin MS, et al. Intracranial Angioplasty: Experience and Complications[J]. *AJNR Am J Neuroradiol* (S0195- 6108), 1997,18:1661-1668
- [11] Masuo O, Terada T, Walker G, et al. Patency of Perforating Arteries After Stent Placement? A Study Using an in Vivo Experimental Atherosclerosis-induced Model [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*(S0195-6108), 2005,26:543- 548
- [12] Giorgos SS, Georgios A. Interhemispheric asymmetry in brain perfusion before and after carotid stenting: a 99mTc-HMPAO SPECT study [J]. *J Endovasc Ther*, 2006,13:729-737
- [13] Morgenstern LB, Lisabeth LD, Moccozzi AC, et al. A Population-based Study of Acute Stroke and TIA Diagnosis [J]. *Neurology* (S0028- 3878), 2004,62:895-900
- [14] Kesselring J. Constantin von Monakow's formative years in Pfäfers [J]. *J Neurol*, 2000,247:200-205
- [15] Komaba Y, Mishina M, Utsumi K, et al. Crossed cerebellar diaschisis in patients with cortical infarction: logistic regression analysis to control for confounding effects[J]. *Stroke*, 2004,35(2):472-476
- [16] Jiang W J, Wang Y J, Du B, et al. Stenting of symptomatic M I stenosis of middle cerebral artery: an initial experience of 40 patients[J]. *Stroke*, 2004, 35: 1375-1380
- [17] Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guide-lines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases: American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee[J]. *Circulation*, 2002,106:388-391
- [18] Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenosis. The GESICA Study[J]. *Neurology*, 2006,66:1187-1191