

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

无症状性颈动脉中重度狭窄的药物综合治疗疗效及预后

刘 玥*, 高 甜, 唐 鹏, 刘 鹏, 李晓青, 种 莉, 郭民侠, 李 锐

(陕西省人民医院老年神经科, 西安 710068)

【摘要】目的 对无症状性颈动脉中重度狭窄患者的预后进行观察。**方法** 对陕西省人民医院2008年1月~2010年6月住院患者进行颈动脉彩色多普勒超声筛查, 将存在颈动脉粥样硬化斑块且狭窄率 $\geq 50\%$ 、且无同侧大脑半球缺血性卒中史的患者给予抗血小板、他汀、降压、降糖、戒烟等综合治疗。随访2年, 观察患者死亡、卒中、心肌梗死等临床终点事件发生情况。**结果** 本研究共纳入颈动脉颅外段狭窄 $\geq 50\%$ 的患者177人, 失访5人, 共随访172人。38例(22.1%)发生缺血性卒中, 其中24例发生于狭窄血管供血区(占卒中总数的63.2%), 14例分别发生于对侧大脑半球及后循环, 死亡8例, 中位发病时间为18个月。坚持综合治疗组复合终点发生率(17.5%)明显低于未坚持综合治疗组(34.8%), 差别具有统计学意义($P = 0.046$)。**结论** 无症状性颈动脉中重度狭窄患者的药物综合治疗虽未减少卒中、死亡等独立终点事件发生率, 但可明显减少复合终点事件发生率。如果任一种治疗措施执行得不规范, 都可能导致复合终点事件发生率的升高。

【关键词】 无症状性颈动脉狭窄; 动脉粥样硬化; 药物综合治疗; 临床终点事件

【中图分类号】 R543.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00006

Comprehensive treatment regime on moderate to severe asymptomatic carotid artery stenosis: a two-year follow-up study

LIU Yue*, GAO Tian, TANG Peng, LIU Peng, LI Xiaoqing, CHONG Li, GUO Minxia, LI Rui

(Department of Geriatric Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect and prognosis of our comprehensive treatment regime on moderate to severe asymptomatic carotid artery stenosis. **Methods** A prospective study was carried out in the inpatients receiving carotid Color Doppler ultrasonography in Shanxi Provincial People's Hospital from Jan. 2008 to Jun. 2010. The inclusion criteria included: age over 45 years, carotid artery atherosclerotic plaques and stenosis $>50\%$, and without cerebral ischemic stroke. A comprehensive treatment regime was given to the subjects, including anti-platelet agents, statins, anti-hypertensive drugs, anti-diabetics, and smoking cessation. They all were followed up for 2 years to observe their clinical end point events, such as death, stroke, heart infarction and so on. **Results** There were finally 175 patients enrolled this study except 5 who were lost during follow-up. During the follow-up, 38 (22.1%) had ischemic stroke with a median onset time of 18 months. Twenty-four of them (accounting for 63.2% of total stroke) occurred in the areas with blood supplying by stenosed artery, and 14 had ischemic stroke in the opposite hemisphere and blood supplying areas of posterior circulation. Eight patients died. The composite end point event rate was significantly lower in patients with integrated treatment regime than those without (17.5% vs 34.8%, $P = 0.046$). **Conclusions** Our comprehensive treatment regime, though does not reduce the rate of independent end point event for patients with moderate to severe asymptomatic carotid artery stenosis, dose reduce the composite clinical end point event. The composite clinical end point event will be increased if any one of these measures is not strictly followed.

【Key words】 asymptomatic carotid artery stenosis; atherosclerosis; drug comprehensive treatment; clinical end point event

颈动脉狭窄是发生缺血性脑卒中的重要原因之一^[1], 大约7%的首次缺血性卒中的发生与 $\geq 60\%$ 的颈动脉颅外段狭窄有关^[2]。20世纪80年代以来, 临床采用血管重建术解除颈动脉狭窄以降低脑卒中的发生, 其主要方法是颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)。而随着血管内治疗技术的发展、介入治疗器械

的不断改进以及颈动脉支架置入(carotid angioplasty and stenting, CAS)技术的改进, CAS在治疗颈动脉狭窄中的地位也受到了越来越多学者的重视。在早期, 由于他汀类药物并未广泛使用, 多数关于颈动脉狭窄治疗的研究, 其血管重建治疗的药物治疗对照组仅有阿司匹林等抗血小板聚集药物, 而无他汀类药物。随

收稿日期: 2012-10-29; 修回日期: 2012-12-08

通讯作者: 刘 玥, Tel: 029-85251331-2561, E-mail: june0420@sina.com

着药物治疗的发展,尤其是他汀类药物的抗炎及稳定斑块作用的发现及广泛应用,使得卒中发生率降低了50%^[3,4]。2010年,有学者报道,治疗无症状颈动脉狭窄的患者中,最佳内科药物治疗(包括抗血小板聚集治疗与他汀类药物抗动脉硬化治疗)与颈动脉内膜剥脱术治疗相比,卒中发生率相近^[5]。

因此,对于伴有狭窄的颅外段颈动脉粥样硬化患者,如何选择治疗策略受到了越来越多的重视。本研究通过对颅外段无症状性颈动脉中重度狭窄患者进行药物综合治疗,观察其对预防卒中的效果及其对临床终点事件发生的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

前瞻性连续登记陕西省人民医院2008年1月~2010年6月期间颈动脉彩色多普勒超声筛查有颅外段颈动脉狭窄、且狭窄率≥50%的住院患者。其他纳入标准:动脉狭窄的病因考虑为动脉粥样硬化;年龄≥45岁。排除标准:(1)曾经被诊断症状性缺血性脑卒中(包括短暂性脑缺血发作或脑梗死),并经CT或MRI证实;(2)存在其他严重疾病状态,包括活动期癌症、显著肝肾功能不全、酒精或非法药品滥用等;(3)非动脉粥样硬化性血管狭窄,包括各种血管炎、血管痉挛、夹层动脉瘤、基底性脑膜炎或烟雾病等;(4)同侧颈内动脉曾行内膜剥脱或支架治疗、存在脑血管畸形或动静脉瘘;(5)不能配合研究。

详细评估患者危险因素,包括性别、年龄、吸烟史以及合并高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、冠心病、慢性阻塞性肺病的情况。根据患者危险因素,按照2011年美国颅外段颈动脉和椎动脉狭窄诊疗指南^[6]给予标准化治疗干预,包括:抗血小板、他汀、降压、降糖、戒烟等综合治疗。

1.2 随访和分组

分别于3个月、半年、1年、2年对患者进行随访,观察死亡、卒中、心肌梗死等临床终点事件发生情况,同时记录患者是否坚持治疗。坚持治疗的具体定义:

(1)抗血小板药:服用阿司匹林75~100mg/d或氯吡格雷75mg/d以上,漏服率<20%;(2)他汀类降脂药:使用任何一种他汀类降脂药5~80mg/d,漏服率<20%;(3)降压药:长期规律使用一种或多种降压药,漏服率<20%;(4)降糖药:长期规律使用一种或多种降糖药,漏服率<20%;(5)戒烟:每日吸烟少于1支。将进行标准化治疗干预且符合以上定义的患者纳入坚持综合治疗组;将未进行标准化治疗干预或

任一条不符合以上定义者归入未坚持综合治疗组。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件,组间计数资料的比较采用Mann-Whitney *u*检验,计量资料的比较采用*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况和坚持治疗情况

本研究纳入颈动脉颅外段狭窄≥50%患者177例,失访5例,共随访172例。年龄51~90岁。根据是否坚持综合治疗将入组患者分为坚持综合治疗组80例,年龄(74.5±7.9)岁,未坚持综合治疗组92例,年龄(73.8±8.9)岁。两组患者间人口学及病史特征见表1。

2.2 临床事件发生情况

全部患者死亡8例(1例死于脑出血,2例死于心衰,5例死于肺部感染)。38例发生缺血性卒中(22.1%),其中24例发生于狭窄血管供血区(占卒中总数的63.2%),14例发生于对侧大脑半球及后循环。发病距开始随访时间5~21个月,中位发病时间为18个月。

2.3 坚持综合治疗情况与临床终点事件的关系

临床终点事件包括狭窄血管为责任血管的卒中以及狭窄血管为非责任血管的卒中、死亡等独立终点事件,以上所有独立终点事件的总发生率即复合终点事件发生率。坚持综合治疗组复合终点发生率(17.5%)明显低于未坚持综合治疗组(34.8%),差异具有统计学意义(*P*=0.046,表2)。

表1 入组患者特征
Table 1 General characteristics of the subjects (n)

参数	坚持综合治疗组 (n=80)	未坚持综合治疗组 (n=92)
男性	72	72
糖尿病	36	35
高血压	64	60
高同型半胱氨酸	40	26
1年内吸烟	38	27
经皮冠状动脉介入史	4	4
心脏手术史	4	2
慢性阻塞性肺病史	12	4
6个月内心肌梗死史	0	1
呼吸困难		
中度活动	24	16
静息	4	0
功能状态		
独立	56	78
部分独立	22	10
完全依赖	2	4

表2 是否坚持用药与临床终点事件的关系
Table 2 Effect of comprehensive integrated treatment on composite clinical end point event rate [n(%)]

组别	n	狭窄血管责任卒中	非狭窄血管责任卒中	死亡	合计
坚持综合治疗组	80	6(7.5)	6(7.5)	2(2.5)	14(17.5)*
未坚持综合治疗组	92	18(19.6)	8(8.7)	6(6.5)	32(34.8)

注: 与未坚持综合治疗组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

脑卒中是发病率高、死亡率高及致残率高的疾病, 已成为全球第三位的死亡原因。大动脉粥样硬化性狭窄, 尤其颅外大动脉粥样硬化性狭窄是导致缺血性卒中的重要原因之一。颈动脉颅外段狭窄所致卒中占有缺血性卒中的20%。NASCET研究发现^[7], 50%~59%者为12.6%, 狭窄60%~75%者为14.8%, 狭窄75%~94%者为18.5%。而且无症状性颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ 的患者心肌梗死与非卒中血管性死亡的发生危险均明显增加。

SMART等^[8,9]研究则发现, 给予综合治疗后, 可以使卒中相对风险降低 $\geq 80\%$ 。本研究同样证实综合治疗与未坚持综合治疗的患者相比, 明显可以减少复合终点事件发生率(17.5% vs 34.8%), 结果差异具有统计学意义。本研究将未能坚持其中任一种药物综合治疗措施的患者都纳入未坚持药物综合治疗组, 因此, 该结果表明, 如果任一种药物综合治疗措施的不规范执行, 都可能导致复合终点事件发生率升高。

本研究发无症状颈动脉中重度狭窄($\geq 50\%$)患者即使进行药物综合治疗, 2年复合终点事件发生率仍达17.5%, ACAS^[10]、CREST^[11]等大规模循证医学研究表明CAS/CEA围手术期卒中及死亡发生率 $< 6.7\%$, 随访终点事件发生率CEA为7.9%, CAS为10.2%。因此, 血管重建治疗仍是无症状性颈动脉中重度狭窄的重要治疗手段。且最新的2011年美国颅外段颈动脉和椎动脉狭窄诊疗指南更明确指出: 无症状性颈动脉狭窄是否需进行血管重建治疗, 需要结合患者伴发疾病、预期寿命等因素, 全面衡量风险与收益, 严格选择病例(Class I/Level C)。如果无症状性颈动脉狭窄程度超过70%, 且围手术期卒中、心肌梗死和死亡率较低时, 建议实施CEA(Class IIa/Level A)。CAS可以作为CEA的候选措施(I/B)^[6]。

本研究中, 无症状颈动脉中重度($\geq 50\%$)狭窄患者发生死亡、卒中等临床终点事件发生率与以上文献(12.6%~18.5%)^[7,11]相比, 发生率稍高(强化药物治疗组17.5%, 对照组34.8%)。因本研究中

入组患者年龄大, 平均年龄为74.3岁, 而文献中入组患者平均年龄为66岁, 高龄可能使临床终点事件发生率增多。此外, 由于种族和地区差异, 可能导致临床终点事件发生率存在差别。本研究为单中心队列研究, 不可避免存在选择偏倚及信息偏倚等因素, 导致结果与文献有所差异。

综上所述, 抗血小板、他汀、降压、降糖、戒烟等综合治疗可明显减少无症状性颈动脉中重度狭窄患者卒中、死亡等复合终点事件发生率。如果任一种药物综合治疗措施执行得不规范, 都可能导致复合终点事件发生率升高, 药物综合治疗对于降低无症状性颈动脉中重度狭窄的患者的临床终点事件发生具有重要意义。血管重建治疗仍可考虑作为无症状性颈动脉中重度狭窄患者的有效治疗及预防手段。

【参考文献】

- [1] Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, *et al.* Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis[J]. JAMA, 2000, 283(11): 1429-1436.
- [2] White H, Boden-Albala B, Wang C, *et al.* Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study[J]. Circulation, 2005, 111(10): 1327-1331.
- [3] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. N Engl J Med, 2008, 359(21): 2195-2207.
- [4] Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, Karam JG, Loney-Hutchinson L, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators[J]. J Cardiometab Syndr, 2008, 3(1): 68-69.
- [5] Woo K, Garg J, Hye RJ, *et al.* Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis[J]. Stroke, 2010, 41(5): 975-979.
- [6] Brott TG, Halperin JL, Abbara S, *et al.* 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management

- of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery [J]. *Circulation*, 2011, 124(4): 489-532.
- [7] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, *et al.* Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(20): 1415-1425.
- [8] Faries PL, Chaer RA, Patel S, *et al.* Current management of extracranial carotid artery disease[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2006, 40(3): 165-175.
- [9] Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, *et al.* Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study[J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1470-1475.
- [10] Walker MD, Marler JR, Goldstein M, *et al.* Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis[J]. *JAMA*, 1995, 273(18): 1421-1428.
- [11] Sheffet AJ, Roubin G, Howard G, *et al.* Design of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial (CREST) [J]. *Stroke*, 2010, 5(1): 40-46.
- (编辑: 王雪萍)

· 启 事 ·

《实用老年医学》征订、征稿启事

《实用老年医学》是以实用为主、面向基层、指导临床、理论联系实际、普及与提高相结合的综合性老年医学杂志,由江苏省老年医学研究所主办。主要内容有老年医学的基础理论、临床医疗、预防保健及流行病学等方面的论著、基础与临床、讲座综述、经验交流、病例报告等。每期辟有专题论坛,聘请国内有关专家学者撰稿,较集中地反映老年医学在各个领域的新理论、新技术、新进展,适合从事老年医学及医疗保健工作的医务人员阅读,深受广大读者欢迎。多次获得江苏省、华东地区、全国优秀科技期刊奖,并被中国科技部评为中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊,中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,为波兰哥白尼索引(IC)收录期刊,美国化学文摘(CA)收录期刊、美国乌利希期刊指南(UPD)收录期刊以及俄罗斯全俄科学技术信息研究所(VINTI)数据库收录期刊。

《实用老年医学》为双月刊,大16开本,88页,每期定价8.00元,全年48.00元。中国标准连续出版物号:ISSN1003-9198, CN32-1338/R。欢迎各单位及个人到当地邮局订阅,邮发代号28-207。

编辑部地址:南京市珞珈路30号

邮编:210024

电话:025-86632917

邮箱:sylnyx@126.com

投稿网址:www.sylnyx.com