

颈动脉粥样硬化与颈动脉内膜剥脱术

张勤奕¹, 张 茁², 展红霞³

(首都医科大学附属北京安贞医院 1 心血管外科, 2 神经内科, 北京市 100029, 3 中美脑中风协作组, 北京市 100012)

[作者简介] 张勤奕, 北京安贞医院心血管外科教授, 著名颈动脉内膜剥脱术手术专家, 中美脑中风协作组中方组长, 脑卒中筛查及防控工程专家组组长。1984年毕业于西安医学院, 从事心脏外科工作 10 余年。1998 年赴美留学, 学习和研究颈动脉内膜剥脱术 (CEA)。回国后, 先后创立了西安交大第一医院脑血管病中心、中美脑中风协作组、中风网, 并在全国十多个省份建立了以颈动脉内膜剥脱术为核心技术的脑血管病防治基地。至今, 中美脑中风协作组已对全国各地的近 50 余万人进行了脑中风的筛查和健康教育; 对 10 余万人进行了规范的心脑血管及相关疾病的调药; 对 5 万多人进行了超声血管检查; 对几千人进行了脑血管造影和颈动脉支架置入; 成功实施 CEA 手术千余例。2009 年经卫生部批准, 同中国老年保健医学研究会合作建立脑卒中筛查及防控工程, 编写了 CEA 手术规范和培训教材及《缺血性脑血管病外科治疗学》。他所领导的团队, 为 CEA 在中国的推广做出了巨大的贡献。张勤奕教授 E-mail 为 dr qiny@163.com。



[关键词] 动脉粥样硬化; 颈动脉狭窄; 颈动脉内膜剥脱术; 缺血性脑卒中

[摘 要] 动脉粥样硬化发展到一定程度, 或者发生破裂时, 会堵塞血管管腔, 影响血流通过。颈动脉是动脉粥样硬化斑块的好发部位, 血流受限严重将会导致中风发生。颈动脉内膜剥脱术是通过外科方法将堵塞在颈动脉内的斑块取出, 使血流通过得以通畅, 从而预防中风。本文阐述了颈动脉内膜剥脱术的发展过程、循证之路、风险和并发症等, 有利于临床医生更好地了解颈动脉内膜剥脱术与缺血性脑卒中的关系, 并在中国不断推广这项新技术。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Carotid Atherosclerosis and Carotid Endarterectomy

ZHANG Q in-Yi¹, ZHANG Zhuo², and ZHAN Hong-Xia³

(Beijing Anzhen Hospital of Capital University of Medical Sciences 1 Cardiovascular Surgery Department; 2 Neurology Department Beijing 100029 China; 3 Sino-American Stroke Group, Beijing 100012 China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis Carotid Stenosis Carotid Endarterectomy Ischemic Stroke

[ABSTRACT] As atherosclerosis developed, it will rupture or plug the vascular lumen when reached a certain extent, thus can affect the blood flow. Atherosclerotic plaque can always be found in carotid artery in which blood flow will supply our brain. Flow reduction will result in a stroke. Carotid endarterectomy (CEA) is one surgical method which will remove the plaque in the carotid artery through surgical method. So that can restore blood flow and prevent stroke. This article describes the development of CEA, evidence-based way, risks and complications, so that will help more clinicians to have a better understand the CEA as well as the relationship between ischemic stroke, thus encourage them to continue to promote this new technology in China.

临床上引起脑卒中的原因有多种, 其中由颈动脉粥样硬化性狭窄所导致的卒中占有脑卒中的 22%。针对这一部分脑卒中的病因治疗研究是一个很值得关注的问题。

1 颈动脉粥样硬化是一个逐渐发展的病变

动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 是一个缓慢发展的过程, 早期病变甚至可发生在 10 岁以前。血管内皮功能障碍是 As 的始动因素, 内皮细胞损伤致使血液中一些大分子物质如低密度脂蛋白、纤维蛋白原和免疫球蛋白等沉积于血管

壁的内皮下。脂质被吞噬细胞吞噬后形成泡沫细胞, 外观为黄色点状或条纹状隆起称为脂纹, 是肉眼可见的最早病变。其他大分子物质的渗透促使脂纹发展成为纤维斑块。纤维斑块深层细胞坏死形成粥样斑块。上述过程进一步发展可继发以下病变: ①斑块内出血; ②斑块破裂; ③血栓形成; ④钙化; ⑤动脉瘤形成; ⑥血管腔狭窄等。As 又是一个全身的系统性病变, 早期一般不会表现出症状, 一旦出现症状, 病变已经发展到严重阶段, 因此, 应加强对 As 斑块的早期检测。

2 颈动脉粥样硬化斑块与缺血性脑卒中

颈动脉是动脉粥样硬化的好发部位。它可使颈动脉

增厚、变硬,失去弹性,产生狭窄,导致远端血流减少,影响大脑灌注。另外,由于血流冲击所产生的剪切力可以使得斑块表面发生破裂,破碎物也会随之进入血流,随血流移行达到远端脑血管,直至堵塞某一血管,造成梗死。目前研究表明颈动脉狭窄患者发生脑卒中的危险性随动脉狭窄程度的增加而显著增加;但临床事件的发生并不总是与动脉狭窄程度绝对相关,还要考虑斑块稳定性高低在其中的作用。

北美症状性颈动脉内膜剥脱术试验(NASCET)、欧洲颈动脉外科试验(ECST)、无症状性颈动脉粥样硬化研究(ACAS)等大型试验提示颈动脉粥样硬化有两种类型:一种是稳定型,不容易产生有症状栓塞或颈动脉闭塞,也就是说不容易产生严重后果;另一种是不稳定型,即使狭窄不太严重,产生有症状栓塞或颈动脉闭塞的危险性也较高。因此斑块不稳定性的概念应该有两个方面:①斑块的成份易于脱落致远端血管栓塞;②斑块的结构不稳定易于在短期内急速进展导致管腔堵塞,比如说血栓形成、斑块内出血。随着关于颈动脉粥样硬化斑块不稳定性研究的不断进展,已经总结出斑块不稳定性可能的机制和原因有:①脂质代谢紊乱;②介入治疗的机械性作用;③高血压——血压对斑块表面的机械冲击力;④炎症。在中美脑中风协作组进行1000余例颈动脉内膜剥脱术的过程中,发现术中取出的斑块标本,其成分以胆固醇和脂肪含量为主。

因此,对于颈动脉粥样硬化斑块,应选择合适的检测手段及时进行检测,及早确定其不稳定性及类型、可能的发病机制,以便能够按个体化原则给予有效的干预治疗,将其控制在未导致缺血性脑血管病之前。由于超声检查的无创性,以及它通过显像提供形态学方面信息的同时,还能通过多普勒提供血流动力学方面的信息,目前,超声检查被用于识别和筛查卒中高危病人。

3 颈动脉内膜剥脱术治疗颈动脉粥样硬化性狭窄

颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA),是治疗颈动脉粥样硬化性狭窄的经典方法。它通过外科手术在直观下将堵塞在颈动脉内的粥样硬化斑块去除,解除颅外颈动脉狭窄病变,恢复通过颈动脉的血流,达到避免或缓解卒中发作。据估计,大脑供血不足症状的患者中,有2/3的患者,其动脉粥样化斑块通常位于颈动脉的分叉部位,而这一部分都是可以通过外科手术到达的部位。

3.1 颈动脉内膜剥脱术的起源

在美国CEA从上个世纪就已经开始实施,至今已经有半个多世纪的历史。1856年, Savory在尸体解剖时无意中发现,脑卒中病人一侧肢体偏瘫,其对侧的颈动脉是闭死的,因此,他推测脑卒中和颈内动脉的阻塞可能有关。后来大量的尸体解剖证明,脑卒中和颈内动脉的确相关。1927年,通过血管造影发现大部分颈内动脉狭窄的病人颅内并没有病变,从而得出了颈内动脉狭窄可能引发脑卒中发生的因果关系。1953年,心脏外科医生DeBakey和他的同事共同完成了世界首例CEA,但关于这例病人手术后的情况未见报道。1954年, Eastcott为一例反复发生短暂性脑缺血发作(transient is-

chemic attack, TIA)的病人检查,发现其一侧颈内动脉已闭死, Eastcott为病人实施了CEA,病人的症状得到了显著的缓解。后来广泛的报道引起了全世界关注,但由于手术要求的技术条件非常高,风险性也大,当时对手术适应证也很难把握,所以并未得到广泛推广。1968年后,美国开始大范围实施CEA,手术量的逐渐增加,与此对应的是,美国脑卒中病人的死亡率逐渐降低。1990年到1998年,手术量持续大量增加,有研究认为一些不必要的人接受了这项有一定风险的手术,为此,从1990年到1998年,美国做了一项震惊世界的大型循证医学研究,对3组有颈动脉狭窄、但未发生脑卒中症状的病人,接受和不接受CEA治疗下,观察其病情发展的差别。研究结果证实了CEA加上良好的药物治疗可以有效减少TIA及致死性和非致死性脑卒中的发生。1998年后,美国开始对手术条件、手术指征、医生技术等标准进行了严格规范,并由美国心脏协会(AHA)制定颁布了CEA相关标准,以降低手术的风险性,避免不必要手术的实施。2004年,美国实施CEA手术20万例,每年通过CEA能避免约11万例卒中发生。迄今全球已完成CEA超过一百万例。

3.2 关于颈动脉内膜剥脱术的几组循证医学试验

第1组是发表在1991年新英格兰杂志上的北美症状性颈动脉内膜剥脱术试验(NASCET)^[1]。该试验对659例症状性颈动脉狭窄>70%的患者进行随访。结果表明手术组同侧卒中的发生率显著低于药物治疗组,且手术组所有卒中(同侧和对侧)发生率、致残性卒中发生率和病死率也显著低于药物组,证明了CEA对症状性颈动脉狭窄的有效性。第2组是发表在1995年美国医学协会杂志上的无症状性颈动脉粥样硬化研究(ACAS)^[2]。该项研究入选1662例颈动脉狭窄>60%的无症状患者,进行手术和药物治疗的对比。在平均随访2.7年后,同侧卒中、围手术期卒中或死亡的5年累积风险在外科手术组病人为5.1%,药物治疗组病人为11.0%,意味着手术组的累积风险降低了53%。第3组为欧洲颈动脉外科试验(ECST)^[3,4]。该试验对778例重度颈动脉狭窄(70%~99%)患者进行治疗,445例行CEA,323例用药物治疗,其围手术期死亡率为7.5%,随访3年,累计卒中、死亡率在CEA组和药物组分别为12.5%和21.9%,结论认为对颈动脉狭窄70%~99%的患者,CEA的疗效远优于药物治疗。第4组为退伍军人管理局症状性颈动脉内膜剥脱术试验(VAST),其结论与NASCET试验没有明显差异。

上述试验均证明了CEA的有效性和安全性,只要严格把握手术指征,CEA能够有效地降低由颈动脉狭窄导致的缺血性卒中的发病率。随后,由AHA公布了CEA的质量标准:手术医生须年手术25台以上,围手术期卒中发生率和死亡率须控制在:症状性狭窄患者<6%、无症状性狭窄患者<3%。CEA手术成为治疗粥样硬化性颈动脉狭窄的金标准。根据美国AHA的规定,症状性颈动脉狭窄>70%和无症状颈动脉狭窄>60%,患者同时合并其它危险状况时,均需接受CEA。

4 关于颈动脉内膜剥脱术和冠状动脉粥样硬化的争议

颈动脉支架植入 (carotid artery stent CAS) 也是一种血管内治疗方法, 由于其微创、简单等优点, 因而深受欢迎。关于 CEA 和 CAS 的疗效对比一直以来也是一个争论的焦点。国际上陆续公布了几组针对 CEA 和 CAS 的前瞻性随机对照研究, 如 SAPHIRE 研究^[5]、SPACE 试验^[6]及 EVA-3S^[7]等比较经典的试验均证明了 CEA 在治疗颈动脉粥样硬化性狭窄方面要优于 CAS。另外, 2010年 1月美国卒中年会上公布了一项关注已久的试验结果, 即 CREST 试验^[8], 该试验结果显示: CEA 和 CAS 在治疗颈动脉粥样硬化和预防卒中、心肌梗死和降低死亡率方面的效果是相当的, 但 CAS 的远期效果尚有待进一步证明。对多数颈动脉狭窄患者而言, CEA 仍是首选。

5 颈动脉内膜剥脱术的风险及并发症

CEA 是一种看似简单, 实际上隐藏风险却很大的手术。术后最严重的并发症包括死亡、心肌梗死及围手术期卒中。美国 AHA 规定的 CEA 标准为: 术后 30 天病死率应 < 2%, 无症状患者脑卒中发生率应 < 3%, TIA 患者和已有卒中患者应 < 6%。根据美国 2010 年公布的 CREST 试验结果^[8,9], CEA 术后 30 天的死亡率为 0.3%, 卒中发生率为 2.3%, 心肌梗死发生率为 2.3%。中美脑中风协作组至今为止在中国开展的 1 000 余例 CEA 的实践中, 围手术期死亡和心肌梗死发生率均为 0, 卒中发生率为 2.5%。这些均证明只要严格把握手术指征, 对手术医生进行严格的培训, CEA 手术完全可以作为一项常规手段来预防颈动脉狭窄导致的卒中发生。

CEA 术后并发症包括: ① 颅神经损伤。不常见, 且多为持续数周至数月的可逆性短暂神经功能缺失。精细的外科技术以及解剖学知识, 应用锐性剥离及常规使用双极电凝, 将有助于预防大多数颅神经损伤的发生。② 伤口血肿。是相对常见的一个并发症, 因伤口血肿一般相对较小, 几乎很少引起不适, 大的血肿或有扩散倾向的需要紧急处理。在内膜剥脱术后关闭切口时进行细致的止血是减少这一并发症的重要因素。③ 高血压。是一个很重要的并发症, 血压控制不良会增加出现一些术后并发症的危险, 如颈部血肿和高灌注综合征。其病理生理原因可能是因手术影响了颈动脉窦压力感受器的敏感性。因此, 除术前要积极控制高血压外, 在分离颈总动脉时应仔细, 避免损伤迷走神经和颈动脉窦压力感受器。④ 术后低血压。发生率约为 5%, 补液或输注低剂量的肾上腺素效果较好, 通常都能在 24~48 h 内恢复。严重低血压者应查心电图和心肌酶以排除心肌梗死。⑤ 高灌注综合征。发生率为 0.3%~1.0%, 一般出现在有严重狭窄和长期低灌注导致脑瘫或脑自动调节功能受损的患者。明显增加的脑血流会导致一侧头痛, 站立位姿势可有所缓解。⑥ 脑出血。是继发于高灌注综合征的一个很严重的并发症。对有出现高灌注综合征危险的患者进行严格的血压

控制, 避免或限制高灌注综合征的严重程度。⑦ 癫痫。一般不常见, 由高灌注综合征导致的脑水肿是癫痫发作的一个重要原因, 通常可应用苯妥英钠进行治疗。⑧ 狭窄复发。颈动脉内膜剥脱术后约有 0.6%~3.0% 的患者颈动脉狭窄复发并产生症状, 无症状性狭窄的发生率要更高一些, 达 6.7%~49.0%。复发的原因可分为局部或全身性因素, 而重要的局部决定性因素之一则是颈动脉内膜剥脱部位的残余病灶。因此, 手术时应尽可能地将病变斑块剥除干净。

6 颈动脉内膜剥脱术在中国的实践及体会

我国开展 CEA 手术较晚, 从上世纪末开始才有个别单位开始实施。据 2001 年第六届全国血管外科会议统计, 1995~2000 年, 5 年内全国的 CEA 手术病例数不足 200 例。近年来, 开展 CEA 的单位和病例数增长很快, 但截止目前, 年手术量也未达千例。CEA 在中国之所以开展较慢, 主要有几个方面的障碍: ① 手术要求的技术较高; ② 中国缺少专业的培训机构; ③ 国内对于脑卒中的病因研究还不够深入; ④ 筛查体系不够健全, 大量适合手术的病人不能被提前发现而实施 CEA。

中美脑中风协作组自 2002 年成立后一直致力于在中国推广和开展 CEA。经过近 8 年的努力, 目前已经在中国开展 CEA 手术 1 000 余例。手术结果全部达到美国 AHA 规定的 CEA 手术标准。2009 年中美脑中风协作组与中国老年保健医学研究会一道发起脑卒中筛查及防控工程, 并为这项工程建立了技术支撑团队, 负责制定 CEA 手术指南及编写培训教材。

对中国绝大多数医院和医生来说 CEA 是一种较新的技术, 在开展 1 000 余例 CEA 的过程中, 我们对脑卒中的病因和防治方面有一些新的体会: (1) 牙周病与颈动脉斑块增厚之间存在相关性, 颈动脉斑块增厚是动脉粥样硬化的一个测定指标。在对脑卒中患者进行筛查和 CEA 手术的过程中发现大部分患者的牙齿均有脱落, 或者存在牙龈及口腔感染, 因此推断牙齿脱落及口腔内感染与颈动脉粥样硬化有关, 是脑卒中的一个危险因素, 提示治疗口腔内感染将对卒中预防起到重要作用。(2) 在 CEA 过程中还发现一部分患者颈动脉周围大量炎性淋巴结包绕。我们猜想, 淋巴结炎症是否与颈动脉粥样硬化进展或与脑卒中的发生有关? 慢性炎症已经证实可以影响动脉粥样硬化的形成过程, 动脉粥样硬化是机体的炎症损伤修复的结果, 存在动脉粥样硬化的人群长期处于一个慢性低度炎症的状态, 可以形成斑块或不稳定斑块, 进而导致管腔狭窄或栓子脱落, 最终可能导致卒中或 TIA。这些均是已经被证实的病理过程, 而颈部淋巴结炎症与颈动脉粥样硬化, 与卒中或 TIA 之间是否还存在其他一些内在的关联? 这是今后需要进一步论证的一个课题。

7 颈动脉粥样硬化性狭窄病变的筛查与评估

研究发现 C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白、分泌性磷脂酶 A2 和纤维蛋白原作为急性时相反应物在动脉粥样硬

化的早期即有合成增加,粥样斑块中的炎症反应过程,促进动脉粥样硬化的发生发展,可作为早期评价动脉粥样硬化严重程度及判断其预后的无创性的生化指标^[9]。

目前对于这种病变的检测,较多采用的是颈动脉超声多普勒扫描,因其无创,且费用不高,临床上广为采用,也容易在社区等医疗单位普及,开展初级筛查。但是对于超声检测人员的技术要求较高,据估计,全国目前各级医院的超声设备普及率很高,但是真正能够规范开展颈动脉超声检测的单位却寥寥无几。因此,卫生部目前启动的脑卒中筛查及干预工程的主要任务就是要在全国开展这样的培训。

[参考文献]

- [1] NASCET Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis [J]. *N Engl J Med*, 1991, **325**: 445-453.
- [2] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Arteriosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis [J]. *JAMA*, 1995, **273** (18): 1459-461.
- [3] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) [J]. *Lancet*, 1998, (**351**): 1379-387.
- [4] Rothwell PM, Gulkarov SA, Warlow CP, FRCP for the European Carotid Surgery Trialists' Collaboration. Reanalysis of the final results of the European carotid surgery trial [J]. *Stroke*, 2003, (**34**): 514-523.
- [5] Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPHIRE) Trial. HARBAGH, ROBERT EMD [J]. *Neurosurgery*, 2005, **56** (1): N8.
- [6] SPACE Collaborative Group. Ringleb PA, Allenberg J et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2006, **368** (9543): 1239-247.
- [7] Mas Jean-Louis JL, Gilles Chatellier, Bernard Beyssen et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis [J]. *NEJM*, 2006, **355**: 1660-671.
- [8] Brott TG, Hobson RW, George Howard et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [J]. *NEJM*, 2010, (**363**): 11-23.
- [9] 陈淑芬,董强. 动脉粥样硬化的早期生化标志物 [J]. *中国卒中杂志*, 2007, **2**(10): 862-878.

(此文编辑 李小玲)