

Research Progress in the Treatment of Carotid Artery Stenosis

Xianghe Zhao^{1,2} Qingyun Zhang^{1,2*} Yang Jing^{1,2}

1. Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China
2. Hebei Key Laboratory of Panvascular Diseases, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

In today's society, due to the change of people's lifestyle and eating habits, the incidence rate of carotid artery stenosis is getting higher and higher, and gradually tends to be younger. Some studies suggest that it is closely related to the occurrence of stroke, and the main treatment methods for this disease include surgical treatment and simple drug therapy. At present, due to the updating of drugs and surgical techniques, there is still controversy over how to manage patients with different types of carotid artery stenosis and the optimal choice for management. Therefore, this paper reviews the research progress on the treatment of asymptomatic carotid artery stenosis and symptomatic carotid artery stenosis, in order to provide reference for clinical physicians in the selection of carotid artery stenosis and its treatment plans in practice.

Keywords

carotid artery stenosis; best medical treatment; carotid endarterectomy; carotid artery stenting; asymptomatic; symptomatic

颈动脉狭窄治疗的研究进展

赵祥贺^{1,2} 张青云^{1,2*} 景阳^{1,2}

1. 承德医学院附属医院血管外科, 中国·河北承德 067000
2. 河北省泛血管疾病重点实验室, 中国·河北承德 067000

摘要

当今社会, 由于人们生活方式及饮食习惯的改变, 颈动脉狭窄的发病率越来越高, 且越来越年轻化。有研究认为其与脑卒中的发生密切相关, 对此病的主要治疗方式包括手术治疗和单纯药物治疗。目前, 由于药物及手术技术的更新换代, 致使对于不同类型颈动脉狭窄病人如何管理以及管理的最优选择仍然存在争议。因此, 论文就无症状颈动脉狭窄和症状性颈动脉狭窄治疗的研究进展展开综述, 以期临床医师在实践中对颈动脉狭窄及其治疗方案的选择提供参考。

关键词

颈动脉狭窄; 最佳药物治疗; 颈动脉内膜剥脱术; 颈动脉支架成形术; 无症状; 症状性

1 引言

颈动脉狭窄 (CS) 定义为由斑块堆积引起的颈动脉狭窄或阻塞, 这种情况是由动脉粥样硬化引起的, 这会使脑卒中事件的风险增加^[1]。研究显示, 颈动脉斑块及颈动脉狭窄发生率与 2000 年相比明显增加^[2]。颈动脉狭窄是导致缺血性卒中的重要原因, 占缺血性脑卒中的 15%~46%^[3]。因此早发现早治疗是十分重要的, 可以防止并发症的发展。针对颈动脉狭窄的治疗, 目前认为最佳药物治疗 (best medical treatment, BMT)、颈动脉内膜切除术 (carotid

endarterectomy, CEA) 和颈动脉支架置入术 (carotid artery stenting, CAS) 是主要的治疗方案, 虽然这些方案都可以防止并发症的发展, 但何种治疗方式适合何种病人仍存在争议。因此, 论文围绕颈动脉狭窄的治疗展开综述。

2 无症状颈动脉狭窄的治疗

无症状颈动脉狭窄 (asymptomatic carotid stenosis, ACS) 是指在过去 6 个月内患侧颈动脉供血的区域未出现脑缺血事件, 通常是由于行颈动脉血管超声或查体时无意中发现^[4,5]。

2.1 BMT

最佳药物治疗是指通过药物和对危险因素的控制来治疗颈动脉狭窄。多项最新研究表示现代标准 BMT 与手术治疗 ACS 患者无明显差异。一项将 CEA 与单纯 BMT 相比的研究得出结果为前者卒中风险仅微低于后者^[6]。另有一项相

【作者简介】赵祥贺 (1999-), 男, 中国河北沧州人, 本科, 住院医师, 从事血管外科疾病相关研究。

【通讯作者】张青云 (1979-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事血管普外科研究。

关研究的结果为 CEA+BMT 或 TF-CAS+BMT 组合治疗并不优于单独 BMT^[7]。因此,仅接受现代 BMT 的患者年卒中率可能会下降。

ACS 患者的现代 BMT 包括高血压的治理、严格的血糖控制、不同降脂药物的应用以及抗血小板治疗^[8]。

一项研究认为高血压与卒中的发病率明显相关,收缩压 (SBP) 每升高 20mmHg,或舒张压 (DBP) 每增加 10 mmHg,卒中风险就会增加一倍^[9]。因此欧洲心脏病学会和欧洲高血压学会认为对于 ACS 和 SCS 患者,将血压控制在 130/80mmHg 以下时,卒中风险将会明显降低^[10]。同样由于糖化血红蛋白与脑卒中的发生风险密切相关,因此针对 ACS 和 SCS 患者,建议使血糖控制在最佳范围^[4]。无症状颈动脉手术试验 -1 (ACST-1) 发现,服用他汀类药物的患者 10 年非围手术期卒中的发生率要比不服用他汀类药物的卒中发生率更低^[11]。最新研究认为他汀类药物加依折替贝对于 ACS 患者的降脂治疗同样可以长期预防卒中、心肌梗死和其他心血管事件^[12]。关于 PCSK-9 (前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin-9 型) 抑制剂的研究显示依洛尤单抗可通过降低低密度脂蛋白水平显著降低 ACS 患者卒中发生率及心血管事件的发生率^[13]。因此,以上几类药物对 ACS 患者均具有良好效果。且 PCSK-9 抑制剂可作为对他汀类药物或依折替贝不耐受患者的替代品^[13]。关于抗血小板药物的使用,一项 meta 分析表示一些抗血小板药物可以延缓颈动脉内膜中层厚度的进展,从而降低脑卒中的发生率^[14]。并且单独应用阿司匹林与氯吡格雷+阿司匹林联合应用相比,后者效果更佳^[15]。然而也有研究认为抗血小板治疗并不能降低脑卒中发生率,并且过度应用阿司匹林会使出血的风险增加^[16]。因此,对于是否应行抗血小板治疗应依据患者自身情况以及对患者出血风险评估后进行选择。

近几年出现的一些新的药物经过研究同样对 ACS 患者有不错的效果。一项 RCTs 对比了灯盏生脉胶囊与阿司匹林在治疗颈动脉狭窄方面的效果表明,灯盏生脉胶囊与阿司匹林在缺血性事件发生率方面没有显著差异,且其安全性要优于阿司匹林^[17]。另有一项研究证明了复方地龙胶囊这一中成药同样可以限制颈动脉狭窄的进展^[18]。

2.2 手术治疗

虽然多项研究表示现代 BMT 治疗 ACS 发生卒中的风险较前下降,但仍然需要对一些单纯 BMT 治疗的高卒中风险的 ACS 患者行手术治疗。若患者具有头颅 CT/MRI 上出现无症状性脑梗死、狭窄进展超过 20%、颈动脉 MRI 上提示斑块内出血和经颅多普勒监测 1 小时内至少出现一个自发微栓塞信号等一项或多项影像学特征时,这将会增加 ACS 患者的卒中风险^[4],此时则需要适当行手术治疗。但手术前提是术后 30 天卒中或死亡率低于 3%,且患者预期寿命超过 5 年才可行手术治疗^[19]。

在一项针对 ACS 患者的随机对照试验的最新荟萃分析

中^[20],当对 6 个最大的 RCTs 进行分析时,TF-CAS 发生 30 天任何卒中和死亡/任何卒中的发生率更高。与 CEA 相比,CAS 的 30 天心肌梗死更低。最新荟萃分析表示 CEA 和 TF-CAS 均降低了 ACS 患者的同侧卒中和致死性或致残性卒中的风险,TF-CAS 的围手术期结局与 CEA 相似,并且 CEA 和 TF-CAS 可能对无症状狭窄水平高的患者更有效^[21]。总的来说,手术后卒中风险在 CEA 和 TF-CAS 之间没有显著差异,两者均可用于 ACS 患者的治疗。

3 症状性颈动脉狭窄的治疗

症状性颈动脉狭窄 (symptomatic carotid stenosis, SCS) 是指患者在过去的 6 个月内病侧颈动脉供血的区域出现了脑缺血事件的发生,如病侧眼睛短暂性失明或一过性黑以及供血区域的大脑半球出现 TIA 或缺血性卒中^[5]。

3.1 BMT

有效管理颈动脉疾病的基础是最佳药物治疗和改变生活方式。其中抗血小板治疗是 SCS 患者主要治疗方法^[1]。一项 meta 分析认为阿司匹林+氯吡格雷治疗比单独使用阿司匹林可降低非致死性复发性卒中的风险,而带来的风险是出血概率增加,由于在出现 TIA 或轻微卒中的前 10 天至 21 天内出现早期复发性卒中风险高,因此建议在 21 天时停用双抗,既可以减少卒中的出现,又可以降低出血风险^[22]。因此长期双抗治疗效果并未比单抗治疗效果好。然而若患者拟行 CEA 手术治疗,相关研究认为双抗治疗与单抗治疗相比虽然可以防止围手术期卒中的发生,但出血风险更大,其弊大于利,因此建议在 CEA 期间尽可能避免双抗治疗^[23]。但尚无随机对照试验比较双抗和单抗在 CEA 患者中的疗效,对此结果持保留态度。针对行 CAS 的患者,有 RCTs 认为双抗比单抗利大于弊,围手术期应常规应用阿司匹林+氯吡格雷^[24]。SCS 患者同样需要控制血压、血糖及降脂,控制目标及治疗药物与 ACS 无明显差异。

3.2 手术治疗

除非患者存在手术禁忌时可单独 BMT 治疗,否则对于症状性颈动脉重度狭窄的患者,均应考虑手术治疗^[25]。SCS 患者最常用的手术治疗方式同样为 CEA 和 CAS,目前两种手术方式已十分成熟,多项研究均认为 CEA 和 CAS 对于 SCS 患者术后短期及长期卒中、急性心肌梗死和死亡的发生风险相似,无显著区别^[24,26]。因此,对于 SCS 患者可以根据患者自身情况以及医生熟练程度来选择手术方式。

对于症状出现后多久可以行手术治疗,指南推荐在症状出现后 14 天内行手术治疗,且推荐行 CEA^[4],原因是卒中出现后 14 天内出现早期复发性卒中风险高,但是有人对此有不同意见。一项研究表示,不同卒中程度,手术干预的最佳时机并不相同,与 3~14 天内行 CEA 的患者对比,mRS 评分为 0~1 分的患者在 3 至 14 天内行 CEA 受益最大;mRS 评分为 2 分的患者在 15~90 天内获益更明显;mRS 评分为

3~4分的患者在3~90天内均可从CEA中获益；而mRS评分为5分的患者，任何时机手术干预风险都很大。因此，脑卒中的最佳CEA时机应随术前脑卒中严重程度而变化^[27]。此研究的不足之处在于仅观察患者住院期间术后并发症的发生情况，并未进行短期随访。因此可以将此结果作为一个参考。CAS手术方式干预SCS患者的最佳时机尚未确定。然而多项研究认为卒中症状出现后7天内行CAS与8~14天行CAS相比风险更大，且与CEA相比，7天内行CAS风险同样更高^[28,29]。因此，需要更多研究来确定CAS手术干预的最佳时机。

4 新型血运重建手术

经颈总动脉穿刺的颈动脉血运重建术(TCAR)是一种新型微创手术治疗颈动脉狭窄的选择。一项最新研究发现TCAR的术后并发症发生率与CEA相比相差不大，且比TF-CAS结果更好^[30]，因此TCAR可以作为治疗颈动脉狭窄的另一种手术方式。然而，TCAR术式尚未完全普及，尚无随机对照试验将其与CEA及CAS进行对比。

5 总结与展望

对于ACS患者，严格遵循现代最佳药物治疗可明显降低脑卒中及死亡的发生率，改善预后。但若患者依从性差且其具有某些增加卒中发生率的影像学特征时，建议行手术治疗。对于症状性颈动脉重度狭窄患者，若其无明显手术禁忌证，均应行手术治疗。CEA和CAS两种手术方式对于ACS或SCS患者的预后均无明显差异。因此需要根据患者自身条件、自身独特特征及危险因素选择适合的治疗方案。

未来应需要更多的随机对照试验对新型血运重建手术与CEA和TF-CAS之间治疗效果的比较以及需要更多的研究来探索早期(<14天)进行CAS的安全性。

参考文献

- [1] Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, et al. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications[J]. *Cureus*, 2023,15(5):e38794.
- [2] 李雯博,刘洁,刘阳,等.无症状性颈内动脉狭窄和颅内动脉狭窄诊治进展[J].*中国卒中杂志*,2023,18(10):1115-1120.
- [3] Mettananda K C D, Eshani M D P, Wettasinghe L M, et al. Prevalence and correlates of carotid artery stenosis in a cohort of Sri Lankan ischaemic stroke patients[J]. *BMC neurology*, 2021,21(1):385.
- [4] Naylor R, Rantner B, Ancetti S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease[J]. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2023,65(1):7-111.
- [5] 陈忠,杨耀国.颈动脉狭窄诊治指南[J].*中国血管外科杂志(电子版)*,2017,9(3):169-175.
- [6] Chang R W, Pimentel N, Tucker L Y, et al. A comparative effectiveness study of carotid intervention for long-term stroke prevention in patients with severe asymptomatic stenosis from a large integrated health system[J]. *Journal of vascular surgery*, 2023,78(5):1239-4127.e4.
- [7] Reiff T, Eckstein H H, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial[J]. *The Lancet Neurology*, 2022,21(10):877-888.
- [8] Wang T, Sun X, Wang X, et al. Carotid revascularisation versus medical treatment for asymptomatic carotid artery stenosis[J]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2024,7(7):Cd015499.
- [9] Arnett D K, Blumenthal R S, Albert M A, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019,140(11):e596-e646.
- [10] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*, 2019,72(2):160.
- [11] Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2010,376(9746):1074-1084.
- [12] Kim B K, Hong S J, Lee Y J, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2022,400(10349):380-390.
- [13] 王郁馨,张志远.PCSK9抑制剂依洛尤单抗注射液治疗他汀类药物不耐受的高脂血症患者临床观察[J].*天津药学*,2020,32(4):23-4+72.
- [14] Huang R, Mills K, Romero J, et al. Comparative effects of lipid lowering, hypoglycemic, antihypertensive and antiplatelet medications on carotid artery intima-media thickness progression: a network meta-analysis[J]. *Cardiovascular diabetology*, 2019,18(1):14.
- [15] 刘雨帆,厉郡华,秦霞,等.分析氯吡格雷与拜阿司匹林共同治疗重度颈动脉狭窄的效果[J].*系统医学*,2021,6(14):51-53.
- [16] Côté R, Battista R N, Abrahamowicz M, et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group[J]. *Annals of internal medicine*, 1995,123(9):649-655.

- [17] Shen X, Zou S, Jin J, et al. Dengzhan Shengmai capsule versus Aspirin in the treatment of carotid atherosclerotic plaque: A single-centre, non-inferiority, prospective, randomised controlled trial[J]. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 2022,106:154408.
- [18] 郭响,闫素英,宋珏娴.复方地龙胶囊联合抗血栓药物治疗气虚血瘀型颈动脉狭窄的疗效[J]. *中国实用神经疾病杂志*,2023,26(2):133-138.
- [19] Mannheim D, Karmeli R. A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis[J]. *The Journal of cardiovascular surgery*, 2017,58(6):814-817.
- [20] Saratzis A, Naylor R. 30 Day Outcomes After Carotid Interventions: An Updated Meta-analysis of Randomised Controlled Trials in Asymptomatic Patients[J]. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2022,63(1):157-158.
- [21] Gao X, Guo J, Pan D, et al. Treatment Strategies for Asymptomatic Carotid Stenosis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis[J]. *Operative neurosurgery (Hagerstown, Md)*, 2024.
- [22] Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ (Clinical research ed)*, 2018,363:k5108.
- [23] Patel R J, Marmor R, Dakour H, et al. Dual Antiplatelet Therapy Is Associated with Increased Risk of Bleeding and Decreased Risk of Stroke Following Carotid Endarterectomy[J]. *Annals of vascular surgery*, 2023,88:191-198.
- [24] Bonati L H, Dobson J, Featherstone R L, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2015,385(9967):529-538.
- [25] Mohd A B, Alabdallat Y, Mohd O B, et al. Medical and Surgical Management of Symptomatic and Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Literature Review[J]. *Cureus*, 2023,15(8):e43263.
- [26] 宋亚峰.颈动脉内膜剥脱术与经皮支架植入术治疗中、重度颈动脉狭窄效果对比研究[J].*河南外科学杂志*,2024,30(1):30-33.
- [27] Solomon Y, Marcaccio C L, Rastogi V, et al. In-hospital outcomes after carotid endarterectomy for stroke stratified by modified Rankin scale score and time of intervention[J]. *Journal of vascular surgery*, 2023,77(2):529-537.e1.
- [28] Rantner B, Kollerits B, Roubin G S, et al. Early Endarterectomy Carries a Lower Procedural Risk Than Early Stenting in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery: Results From 4 Randomized Controlled Trials[J]. *Stroke*, 2017,48(6):1580-1587.
- [29] Coelho A, Peixoto J, Mansilha A, et al. Editor's Choice - Timing of Carotid Intervention in Symptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 2022,63(1):3-23.
- [30] Abdelkarim A, Hamouda M, Malas M B. What Is the Best Technique for Treating Carotid Disease?[J]. *Advances in surgery*, 2024,58(1):161-189.