[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.05.016
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.05.016

· 临床诊治经验与教训 ·

颈动脉支架成形术对颈动脉重度狭窄患者的治疗效果及认知功能影响

刘锋昌　封红春　姬金花　李璇　李翠　范凯　薄敏智　苑英奎

[关键词]　颈动脉狭窄；　支架成形术；　认知功能
[中图分类号]　R543.4　　[文献标识码]　B

双侧颈动脉可提供大脑 70% 的血液供应，对脑部供血起着重要作用[1-2]。一旦发生颈动脉狭窄，后果较为严重。患者颈动脉狭窄后出现的临床症状与其狭窄程度、斑块的稳定性及脑部的侧支循环建立等具有相关性[3-4]。多项临床研究证实颈动脉内膜剥脱术（CEA）对颈动脉狭窄的治疗安全有效，颈动脉支架成形术（CAS）治疗颈动脉夹层和颈动脉狭窄等均取得一定疗效[5-6]。目前 CAS 已成为临床治疗颈动脉狭窄及粥样硬化的重要干预手段，而临床试验等较少将认知功能作为终点事件进行分析，二者是否可改善机体术后认知功能仍存有争议[7-8]。本研究回顾性分析我院 120 例颈动脉重度狭窄患者的相关指标，探讨 CAS 对其治疗效果及认知功能影响。

对象与方法

1. 对象：纳入 2015 年 7 月 ~ 2019 年 7 月于我院收治的颈动脉重度狭窄患者 120 例，其中男 66 例，女 54 例，年龄 38.5 ~ 79.3 岁，平均年龄（65.61 ± 9.80）岁。按照治疗手段不同将患者分为内科保守治疗组（对照组，40 例）、CEA 组（35 例）及 CAS 组（45 例）。纳入标准：CEA 组及 CAS 组患者应分别符合 CEA 及 CAS 手术标准。排除标准：（1）合并严重的免疫系统疾病、恶性肿瘤史等；（2）有认知功能障碍史、痴呆或神经系统疾病史。本研究经我院伦理委员会审核批准。

2. 方法

（1）临床资料收集：收集 3 组患者的临床资料，包括性别、年龄、颈动脉狭窄临床表现、狭窄血管分布情况。

（2）治疗方法：对照组口服阿司匹林肠溶片 100 mg 每日 1 次，阿伐他汀 40 mg 每日 1 次，依达拉奉 30 mg 每日 1 次。术前处理方法：CEA 组术前 3 天采用双联抗血小板聚集治疗（阿司匹林肠溶片 100 mg 每日 1 次，硫酸氢氯吡格雷片 75 mg 每日 1 次）；CAS 组术前 3 天给予双联抗血小板聚集治疗，阿托伐他汀 50 mg 每日 1 次强化降脂治疗。CEA 手术方法：患者全身麻醉，暴露颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉，全身肝素化后，依次阻断动脉，行颈总动脉或颈内动脉切开术，动脉内膜剥开，血管重新缝合。CAS 手术方法：局部麻醉，穿刺右侧股动脉，置入 8 F 动脉鞘，全身肝素化后，经 8 F 导引管内置于颈动脉病变的近心端，将 Angioguard 保护伞安置在同侧颈内动脉的远端，在透视下将支架释放；重复颈动脉造影及颅内动脉造影。CAS 组和 CEA 组患者术后在神经监护病房内观察 24 h，心率范围稳定在 60 ~ 100 次/分，血压范围稳定在 70 ~ 80/100 ~ 120 mmHg。术后行低分子肝素 5 000 U 每日 2 次皮下注射 3 ~ 5 天。继续口服阿司匹林 300 mg 每日 1 次、氯吡格雷 75 mg 每日 1 次至少 3 个月后改用阿司匹林 100 mg 每日 1 次维持治疗。

（3）酶联免疫吸附试验（ELISA）检测：分别于治疗前及治疗 1 周后采集患者晨起空腹静脉血 5 ml，离心半径 8 cm，4 000 r/min 离心 10 min 后将血清保存于 -20 ℃冰箱中备用；参照 ELISA 试剂盒（购自 Abcam 公司）说明书，用包被缓冲液稀释血清抗原至最适浓度，取 100 μl 加于微反应板孔中，4 ℃过夜或 37 ℃水浴 2 ~ 3 h。移去包被液，板孔用洗涤缓冲液洗 3 次，每次 5 min。每孔加入 100 μl 一定稀释倍数的被检血清，37 ℃作用 1 ~ 2 h 加入待检样品及后续试剂。洗涤去掉游离未结合反应物，每孔加入缓冲液稀释的酶结合物 100 μl，37 ℃作用 1 ~ 2 h。加入酶检测底物 50 μl，温育 30 min 后洗涤，再先后加入显色剂 A 50 μl、显色剂 B 50 μl，轻轻震荡混匀，37 ℃避光显色 15 min。每孔加入 100 μl 生物素化的抗人白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、尿 8-羟基脱氧鸟苷（8-OHdG）、C 反应蛋白（CRP）、超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）、肽素（Copeptin）、心肌型脂肪酸结合蛋白（H-FABP）、S100 钙结合蛋白 B（S100B）抗体，终止反应后 15 min 内以空白孔调零，用酶标比色计（芬兰雷勃公司）450 nm 测定吸光度（OD），计算标准曲线检测浓度，表示炎性因子（IL-6、TNF-α、CRP）、氧化应激因子（8-OHdG、SOD、CAT）及神经损伤因子（Copeptin、H-FABP、S100B）水平。

（4）颈动脉狭窄程度检查：采用脑血管数字减影造影（DSA）或 CT 血管造影（CTA）检查明确颈动脉狭窄，并行颅脑 CTP 检测治疗前及治疗后 6 个月的颈动脉的狭窄率，颈动脉狭窄率 =（1-病变部位最窄径/狭窄远端正常动脉管径）× 100%。

（5）生活质量评估：采用简明健康调查问卷（SF-60）量表、日常生活活动能力（ADL）量表于治疗前、治疗后 1 个月、6 个月及 12 个月对患者进行生活质量评估。

（6）认知功能评估：采用简易精神状态量表（MMSE）[9] 与蒙特利尔认知评估量表（MoCA）[10] 于治疗前、治疗后 1 个月、6 个月及 12 个月对患者进行认知功能评估。

作者单位：710043 陕西省西安市北方医院神经内科
通讯作者：苑英奎，E-mail：yyk7625@163.com

表 1　3 组患者临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	颈动脉狭窄临床表现			狭窄颈动脉分布情况		
				头晕	TIA	脑梗死	左侧	右侧	双侧
对照组	40	23/17	65.34±8.99	10(25.0)	0	0	13(32.5)	15(37.5)	12(30.0)
CEA 组	35	19/16	66.07±9.45	23(65.7)	1(2.9)	11(31.4)	11(31.4)	12(34.3)	12(34.3)
CAS 组	45	24/21	65.49±10.80	30(66.7)	4(8.9)	14(31.1)	15(33.3)	15(33.3)	15(33.3)
χ^2/F 值		0.159	1.528		6.534			0.255	
P 值		0.924	0.834		0.163			0.993	

表 2　3 组患者治疗前后炎性、氧化应激、神经损伤因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别		例数	炎性因子			氧化应激因子			神经损伤因子		
			IL-6(pg/ml)	TNF-α(pg/ml)	CRP(pg/ml)	8-OhdG(ng/ml)	SOD(U/ml)	CAT(U/ml)	Copeptin(pmol/L)	H-FABP(pg/ml)	S100B(pg/ml)
对照组	治疗前	40	23.22±4.77	35.68±4.32	35.24±4.67	15.33±2.56	178.5±17.6	3.35±1.09	8.90±1.10	539.9±17.8	5.44±0.52
	治疗后	40	17.68±4.58[a]	25.99±3.46[a]	28.47±2.55[a]	10.89±1.12[a]	199.7±18.9[a]	3.77±1.55[a]	7.67±1.04[a]	506.9±18.9[a]	4.85±0.35[a]
CEA 组	治疗前	35	23.44±4.89	35.44±4.56	35.46±4.89	15.46±2.89	178.9±15.4	3.36±0.95	8.95±1.18	538.5±15.7	5.46±0.50
	治疗后	35	13.56±2.90[ab]	22.38±4.50[ab]	24.66±3.46[ab]	8.78±2.13[ab]	208.9±13.4[ab]	3.96±1.45[ab]	6.75±1.03[ab]	435.9±13.4[ab]	4.35±0.35[ab]
CAS 组	治疗前	45	23.50±4.56	35.46±4.45	35.44±3.90	15.89±2.75	178.3±13.4	3.38±0.87	8.93±1.05	539.0±13.4	5.45±0.47
	治疗后	45	10.99±2.78[abc]	20.88±3.89[abc]	20.99±3.04[abc]	7.34±0.76[abc]	218.5±10.5[abc]	4.23±1.56[abc]	6.20±0.76[abc]	418.9±10.5[abc]	4.15±0.26[abc]

注:与同组治疗前比较,[a]$P<0.05$;与对照组同期比较,[b]$P<0.05$;与 CEA 组同期比较,[c]$P<0.05$

3. 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 3 组患者临床资料比较:3 组患者的年龄、性别、颈动脉狭窄临床表现及狭窄血管分布情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2. 3 组患者治疗前后炎性、氧化应激、神经损伤因子水平比较:治疗前,3 组患者 IL-6、TNF-α、CRP、8-OhdG、SOD、CAT、Copeptin、H-FABP、S100B 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 CAS 组、CEA 组、对照组患者 IL-6、TNF-α、CRP、8-OhdG、Copeptin、H-同组 ABP、S100B 水平依次下降,SOD 及 CAT 水平依次上升,且与同组治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

3. 3 组患者治疗前后颈动脉狭窄程度比较:治疗前 3 组患者颈动脉狭窄程度比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后 CAS 组、CEA 组、对照组患者颈动脉狭窄程度依次下降,且与同组治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3　3 组患者治疗前后颈动脉狭窄程度比较($\bar{x}\pm s$)

组别		例数	颈动脉狭窄程度(%)
对照组	治疗前	40	86.95±10.48
	治疗后	40	72.37±8.19[a]
CEA 组	治疗前	35	85.89±13.78
	治疗后	35	20.89±6.09[ab]
CAS 组	治疗前	45	85.42±12.09
	治疗后	45	13.50±1.23[abc]

注:与同组治疗前比较,[a]$P<0.05$;与对照组同期比较,[b]$P<0.05$;与 CEA 组同期比较,[c]$P<0.05$

4. 3 组患者治疗前后生活质量评估情况比较:治疗后 1 个月、6 个月及 12 个月 3 组患者的 SF-60 评分均较同组治疗前升高,CAS 组、CEA 组、对照组患者 ADL 评分较同组治疗前及同期依次下降,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4　3 组患者治疗前后生活质量评估情况比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别		例数	SF-60 评分	ADL 评分
对照组	治疗前	40	322.46±13.44	20.45±3.69
	治疗后 1 个月	40	356.78±13.40[a]	18.78±2.40[a]
	治疗后 6 个月	40	375.99±15.67[ab]	16.45±1.78[ab]
	治疗后 12 个月	40	389.80±17.89[abc]	14.57±1.23[abc]
CEA 组	治疗前	35	325.55±16.70	20.88±3.70
	治疗后 1 个月	35	380.78±13.40[ad]	17.45±2.44[ad]
	治疗后 6 个月	35	395.99±15.34[abd]	14.34±1.89[abd]
	治疗后 12 个月	35	409.80±17.67[abcd]	12.39±1.67[abcd]
CAS 组	治疗前	45	324.55±13.44	20.37±3.14
	治疗后 1 个月	45	396.78±13.40[ade]	16.50±2.89[ade]
	治疗后 6 个月	45	411.99±15.34[abde]	12.99±1.29[abde]
	治疗后 12 个月	45	432.30±10.98[abcde]	10.30±0.98[abcde]

注:与同组治疗前比较,[a]$P<0.05$;与组内治疗后 1 个月比较,[b]$P<0.05$;与组内治疗后 6 个月比较,[c]$P<0.05$;与对照组同期比较,[d]$P<0.05$;与 CEA 组同期比较,[e]$P<0.05$

5. 3 组患者治疗前后认知功能水平评估情况比较:治疗后 1 个月、6 个月及 12 个月 CAS 组、CEA 组、对照组患者 MMSE 及 MoCA 评分较同组治疗前及同期依次增加,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

6. 3 组患者认知功能水平与颈动脉狭窄程度的相关性比较:3 组患者治疗后 MMSE 评分与颈动脉狭窄程度均呈负相关(对照组 $r=-0.625$,CEA 组 $r=-0.725$,CAS 组 $r=-0.823$,P 均 <0.05);MoCA 评分与颈动脉狭窄程度均呈负相关(对照组 $r=-0.523$,CEA 组 $r=-0.709$,CAS 组 $r=-0.810$,P 均 <0.05)。

表 5　3 组患者治疗前后认知功能水平评估情况比较(分,$\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	MMSE 评分	MoCA 评分
对照组	治疗前	40	19.35 ± 1.15	17.20 ± 2.09
	治疗后 1 个月	40	20.45 ± 1.08[a]	18.39 ± 1.18[a]
	治疗后 6 个月	40	21.33 ± 1.40[ab]	19.03 ± 1.00[ab]
	治疗后 12 个月	40	22.58 ± 1.29[abc]	20.56 ± 1.11[abc]
CEA 组	治疗前	35	19.56 ± 1.04	17.19 ± 1.04
	治疗后 1 个月	35	22.34 ± 1.19[ad]	19.34 ± 1.05[ad]
	治疗后 6 个月	35	23.45 ± 1.08[abd]	21.35 ± 1.07[abd]
	治疗后 12 个月	35	24.88 ± 1.17[abcd]	22.78 ± 1.33[abcd]
CAS 组	治疗前	45	19.37 ± 1.14	17.34 ± 1.31
	治疗后 1 个月	45	23.50 ± 1.11[ade]	20.34 ± 1.56[ade]
	治疗后 6 个月	45	24.59 ± 1.07[abde]	22.58 ± 1.55[abde]
	治疗后 12 个月	45	26.60 ± 1.13[abcde]	24.05 ± 1.39[abcde]

注:与同组治疗前比较,[a]$P<0.05$;与组内治疗后 1 个月比较,[b]$P<0.05$;与组内治疗后 6 个月比较,[c]$P<0.05$;与对照组同期比较,[d]$P<0.05$;与 CEA 组同期比较,[e]$P<0.05$

讨　论

目前颈动脉狭窄的治疗方式主要有药物治疗及血运重建治疗术(CR)等,CR 包括 CEA 及 CAS 两种方式。CEA 在症状性颈动脉狭窄治疗过程中体现出一定优势[11-13]。随着介入学发展,CAS 的安全性及有效性等得到大幅提升,两种手术围手术期患者发生不良事件和术后卒中发生率及安全性无明显区别。同时针对于无症状患者,更易接受内科药物的保守治疗,导致颈动脉狭窄患者在治疗过程中究竟应采用哪种手术方式产生一定争论。对于颈动脉狭窄患者,3 种治疗方式的治疗效果等需进一步评判[14-15]。

炎性反应及脑组织的氧化应激是导致脑梗死患者神经损伤的重要原因之一,具有代表性炎性因子有 IL-6、TNF-α 及 CRP 等,具有代表性的氧化应激反应因子有 8-OhdG、SOD 及 CAT 等;此外机体血清中均存在诸多与神经功能关系密切的因子可间接反应出脑损伤患者神经损伤的严重程度,其中代表性的因子有 Copeptin、H-FABP、S100B 等[16-18]。本研究结果显示,治疗后 IL-6、TNF-α、CRP、8-OhdG、Copeptin、H-FABP、S100B 水平下降,SOD 及 CAT 水平上升,CAS 组数值最大,CEA 组次之,对照组最小,差异均有统计学意义。这提示,CAS 在颈动脉重度狭窄患者中疗效体现最明显,其可降低机体的炎症反应程度、氧化应激反应程度及神经损伤程度,促进患者术后疾病恢复。

CAS 可改善颈动脉狭窄缺血症状与体征,降低脑卒中事件发生率,部分患者在脑卒中的预防实践方面获得益处[19-20]。本研究结果亦显示 CAS 可大幅度降低患者颈动脉狭窄程度,改善患者的生活质量及认知功能水平;CAS 组患者 SF-60、ADL、MMSE 及 MoCA 评分数值最大,差异均有统计学意义,患者认知水平评分与颈动脉狭窄程度呈负相关性。

综上所述,CAS 较 CEA 及内科保守治疗更能改善颈动脉重度狭窄患者的治疗效果及认知功能水平,究其原因可能因其手术过程对颈动脉破坏性较小,从而对机体的炎症反应、氧化应激因子、神经损伤因子及认知功能有一定改善作用。因本研究样本量有限,还需进一步扩大样本量及展开多中心的研究来确定颈动脉狭窄与认知水平表达之间的机制,为临床干预颈动脉狭窄患者提供更多的理论依据。

参　考　文　献

[1] 毛中臣,付志新,韩新生,等. 颈动脉支架成形术治疗颈动脉狭窄的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2020,23(15):1323-1327.

[2] 孙起军,毛明利,严威,等. 颈动脉支架成形术对颈内动脉重度狭窄患者认知功能的影响[J]. 当代医学,2020,26(21):68-71.

[3] Yang Wh, JingJ, Xiu LJ, et al. Regional cerebral blood flow in childrenwith autism spectrum disorders: a quantitative 99mTc-ECD brain SPECT study withstatistical parametric mapping evalution[J]. Chin Med J,2011,124(9):1362-1366.

[4] Ishii K,Hanaoka K,Okada M,et al. Impact of CT attenuation correction bySPECT/CT in brain perfusion images[J]. Ann Nucl Med,2012,26(3):241-247.

[5] 张巧莲,李双英,孙艳,等. 丁苯酞对颈动脉支架成形术后患者认知功能的影响及对并发症预防的效果[J]. 现代医学,2020,48(5):593-597.

[6] 韩奕芃,罗富强,唐星瑶,等. 颈动脉手术围术期血压监测管理的研究进展[J]. 中国医药,2020,15(9):1473-1476.

[7] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(7): 2160-2236.

[8] 于世海. 支架成形术对重度颈动脉狭窄患者脑灌注的影响分析[J]. 中国医疗器械信息,2019,25(21):130-131.

[9] 李晨,杨晓丽,张书凡,等. 总胆红素水平与老年脑小血管病患者认知功能障碍的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2021,38(1):27-29.

[10] 黄静文,陆春丽,许诚楷,等. 中年 2 型糖尿病患者踝肱指数与认知功能的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2021,38(3):169-172.

[11] Demarin V, Zavoreo I, Kes VB. Carotid artery disease and cognitive impairment[J]. J Neurol Sci,2012,322(1-2):107-111.

[12] Zhao J, Tang H, Sun J, et al. Analysis of cognitive dysfunction with silent cerebral infarction: a prospective study in Chinese patients[J]. Metab Brain Dis,2012,27(1):17-22.

[13] Jiwa NS, Garrard P, Hainsworth AH. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: a systematic review[J]. Neurochem,2010,115(4):814-828.

[14] Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK, et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2009,5(3):103-116.

[15] Sztriha LK, Nemeth D, Sefcsik T, et al. Carotid stenosis and the cognitive function[J]. J Neurol Sci,2009,283(1-2):36-40.

[16] 邱利君,经屏. 前循环颅内外动脉狭窄与认知功能障碍[J]. 中国卒中杂志,2017,12(11):1023-1032.

[17] 黄金波. 颈动脉支架成形术对无症状重度颈动脉狭窄患者认知功能的影响[J]. 中国实用医药,2017,12(29):51-52.

[18] 朱青峰,朱义霞,王瑜,等. 支架成形术对重度颈动脉狭窄病人脑灌注及认知功能的影响[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(10):652-654.

[19] Nicola C, Martino P, Paolo F, et al. Impact of Tirofiban on Serum Troponin Changes in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting: A Propensity Matched Analysis[J]. Ann Vasc Surg,2020,64:151-156.

[20] Lin Y, Jianlin L, Guangyu Q, et al. The middle-term outcome of carotid endarterectomy and stenting for treatment of ischemic stroke in Chinese patients[J]. Sci Rep,2018,8(1):4697.

(收稿时间:2021-05-11)

(本文编辑:张一冰)