

颅内动脉粥样硬化性狭窄的治疗现状与未来

罗继昌¹, 王 韬¹, 焦力群^{1,2}

中国国际神经科学研究所 首都医科大学宣武医院 ¹ 神经外科 ² 介入放射科, 北京 100053

通信作者: 焦力群, E-mail: liqunjiao@sina.cn

【摘要】 颅内动脉粥样硬化性狭窄 (intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS) 是导致缺血性卒中最主要的病因之一, 在亚洲人群中高发。自 2011 年美国主导的高质量随机对照研究结果发布以来, ICAS 的治疗一直备受关注和争议。近期, 首个基于中国人群的 ICAS 血管内治疗与药物治疗随机对照研究结果正式发布, 证实血管内治疗不劣于药物治疗效果, 对于药物难治性血流动力学障碍的 ICAS 患者, 血管内治疗获益可能更大, 从而使 ICAS 的治疗再次引起全球关注。基于此, 本文针对 ICAS 的疾病特点、治疗现状和未来发展进行系统阐述, 以期为临床提供借鉴和指导。期待未来通过更严格的管理, 提高患者的依从性, 进而减少卒中的复发率和死亡率。

【关键词】 颅内动脉粥样硬化性狭窄; 药物治疗; 血管内治疗; 卒中

【中图分类号】 R743.1; R651.1+2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)06-0907-08

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0592

Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Current Debates and Future Directions

LUO Jichang¹, WANG Tao¹, JIAO Liqun^{1,2}

¹Department of Neurosurgery, ²Department of Interventional Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, China International Neuroscience Institute, Beijing 100053, China

Corresponding author: JIAO Liqun, E-mail: liqunjiao@sina.cn

【Abstract】 Intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) is a leading cause of ischemic stroke, especially in Asia. Since the publication of high-quality randomized controlled trials conducted by the United States in 2011, ICAS has been a subject of controversy and concerns. Recently, the results of a randomized controlled trial published in the leading international medical journal compare the effectiveness of endovascular treatment and medical treatment for ICAS in the Chinese population, which has reattracted public attention to this issue. Endovascular therapy is not inferior to medical treatment, and the benefits of endovascular therapy may be greater in drug-refractory patients with hemodynamic disorders. Therefore, this paper systematically discusses ICAS disease characteristics, treatment status, and future directions, suggesting that endovascular therapy may be of further benefit to drug-refractory patients with hemodynamic disorders, and stricter medical management and improved patient compliance will further reduce stroke recurrences and mortality.

【Key words】 intracranial atherosclerotic stenosis; medical treatment; endovascular treatment; stroke

Funding: the 12th Five-year Plan for National Key Research and Development Program of China (2011BAI08B04); the 13th Five-year Plan for National Key Research and Development Program of China (2016YFC1301703)

Med J PUMCH, 2022,13(6):907-914

基金项目: “十二五” 国家科技支撑计划 (2011BAI08B04); “十三五” 国家科技支撑计划 (2016YFC1301703)

引用本文: 罗继昌, 王韬, 焦力群. 颅内动脉粥样硬化性狭窄的治疗现状与未来 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (6): 907-914. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0592.

颅内动脉粥样硬化性狭窄（intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS）是导致缺血性卒中最主要的病因之一，在中国卒中人群中的发病率高达 33%~50%，而白种人和黑种人的发病率仅为 5%~29%^[1-6]。保守估计我国 ICAS 相关卒中患者每年新增病例约 100 万，由此导致的直接经济损失每年超过 200 亿元，严重危害国民生命健康，制约社会和经济发展^[7]。

目前针对 ICAS 的防控和治疗手段主要包括药物和血管内介入治疗。随着 SAMMPRIS 和 VISSIT 研究成果的发表，药物治疗被大多数欧美指南推荐为 ICAS 的首选治疗方式，但研究发现即使积极进行药物治疗，症状性 ICAS 患者的 1 年卒中复发率仍高达 20%^[8-10]。因此，血管内介入治疗作为一种有效的替代治疗方式，对于重度狭窄、药物难治性及血流动力学障碍的患者发挥了巨大作用。

在此背景下，由首都医科大学宣武医院神经外科主导的 CASSISS 研究，联合国内 7 家三级甲等医院历经 10 年的研究显示，30 d 内卒中或死亡的发生率在介入组为 5.1%，药物组为 2.2%；介入组与药物组 1 年随访期间的复合终点无显著性差异（8.0% 比 7.2%， $P=0.82$ ）；2 年责任血管区域卒中复发率亦无显著性差异（9.9% 比 9.0%， $P=0.80$ ）；3 年累积复合终点同样无显著性差异（14.2% 比 18.0%， $P=0.31$ ）^[11]。相较于 SAMMPRIS 和 VISSIT 研究，虽然 CASSISS 研究首次证明了 ICAS 血管内治疗不劣于药物治疗，但鉴于血管内治疗的有创性和卫生经济学考量，单纯药物治疗仍是 ICAS 患者首选的治疗方式。然而，单纯药物治疗对于 ICAS 所致卒中的二级预防效果是有限的，即使药物治疗的疗效相较于 10 年前有了显著提升，但 3 年的卒中复发或死亡风险仍达 18%，ICAS 药物治疗的效果远未达到临床预期，重新认识 ICAS 很有必要^[11]。因此，本文对 ICAS 的疾病特点、治疗现状和未来方向进行深入分析和阐述。

1 ICAS 的疾病特点

动脉粥样硬化是泛血管性疾病，在冠状动脉、外周血管和脑血管等动脉均可发生，其形成机制基本是一致的——血管内皮细胞在机械应力或生物化学物质刺激下发生损伤。以低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）为主的脂质在内膜下沉积，逐渐形成脂斑、脂质条纹、粥样瘤等病理结构。随着斑块逐渐增大，一方面导致血管管腔狭窄，影响血流；另一方

面增大的斑块趋于不稳定，易发生斑块破裂，进而发生急性栓塞事件^[12-13]。与冠状动脉和外周血管粥样硬化不同，ICAS 具有三大独特特征。

1.1 组织结构特殊性

与冠状动脉及外周血管等颅外血管管壁结构类似，颅内动脉也由内膜、中膜和外膜三层结构组成，但颅内动脉缺乏外弹力层和滋养血管。相较于颅外动脉，颅内动脉内弹性板致密，无外弹力层，血管中膜较薄，外膜较少且仅有少量弹性纤维，缺乏滋养血管^[14-15]。颈内动脉岩骨段（入颅处）血管的部分弹力层仍存在，但其海绵窦段的外弹力层缺失，此交接部位是狭窄形成的常见部位^[16]。正常情况下，颅内动脉缺乏滋养血管，主要因为颅内动脉管壁较薄，且外膜被脑脊液包绕，血管的营养供给可通过脑脊液弥散实现^[17]。但随着年龄的增长或发生导致血管壁结构变化的疾病时，如动脉粥样硬化、血管炎、动脉瘤等，颅内动脉将形成（异常）滋养血管^[18]。因此，颅内动脉滋养血管的出现亦提示其管壁结构发生变化，预示血管疾病的发生，同时这些特殊的结构特征也可能导致其外向代偿性扩张能力受限。此外，从血管解剖结构来看，颅内动脉相较于冠状动脉和外周血管更为迂曲，导致血管内治疗难度增加，对器械的顺应性和术者要求更高，增加了血管内治疗围术期并发症的发生风险。

1.2 流行病学特殊性

ICAS 是亚洲人群的高发疾病，欧美人群的发病率较低。有研究报道，韩国短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack, TIA）或缺血性卒中住院人群的 ICAS 发病率高达 65%^[19]，印度人群的 ICAS 发病率高达 50%^[20]，中国人群的 ICAS 发病率亦高达 47%^[7]，而欧美人群的 ICAS 发病率仅为 8%~12%^[21-23]。除此之外，相较于欧美人群，ICAS 在亚洲人群中所致卒中的发生年龄也更年轻^[24]。基因易感性和血管危险因素控制不佳可能是亚洲人群 ICAS 高发的主要原因。最新研究报道，LPL rs320 突变体可能是 ICAS 的危险基因，其在亚洲人群中多见，而 CYP11B2 rs1799998 突变体可能是 ICAS 的保护性基因，在欧美和亚洲人种中均存在突变^[25]。除人种基因差异外，经济发展水平也影响 ICAS 的发病率。相较于欧美发达国家，亚洲发展中国家由于缺乏完善的医疗体系和足够的医疗资源，导致亚洲国家人群的高血压、糖尿病和高血脂症等慢性疾病控制率不佳，促进了 ICAS 的发生和发展^[26]。

1.3 发病机制特殊性

冠状动脉粥样硬化斑块所致心肌梗死最常见的发病机制是斑块破裂，血栓脱落导致远端血管栓塞，可合并病变血管轻度狭窄甚至不狭窄。虽然 ICAS 斑块破裂是其常见发病机制，但斑块增大导致管腔狭窄在临床诊疗中并不少见。有研究发现 ICAS 的严重程度与卒中风险具有强关联性，比斑块破裂在临床中更为常见^[27]，导致这一现象的原因是脑血管在内膜增厚时易发生管腔皱缩，血管的外向代偿重塑能力减弱^[28]。与冠状动脉相比，横断面外侧直径大于 3.7 mm 的颅内动脉外向代偿性重塑能力更弱。研究发现，冠状动脉的外向代偿性重塑可使管壁外向重塑面积高达 40% 的血管面积而保持管腔不狭窄，然而颅内动脉的这种代偿能力仅为 6%^[29]。

2 ICAS 的治疗现状

ICAS 的治疗主要包括药物治疗和血管内治疗。虽然药物治疗是目前国际公认的首选治疗方式，但单纯药物治疗的预防效果并不佳。SAMMPRIS 研究的事后分析发现，ICAS 所致分水岭梗死的患者 1 年卒中复发率高达 37%^[30]。此外，药物治疗对于远期预防效果也存在一定的局限性。SAMMPRIS 研究发现，ICAS 患者药物治疗 30 d 至 1 年的卒中复发风险是血管内介入治疗的 3 倍（6.6% 比 2.2%）^[31]。血管内介入治疗是一种不可替代的有效治疗方式，特别是针对亚洲 ICAS 高发人群，提供了更多治疗选择。

2.1 药物治疗及行为管理

ICAS 的药物管理包括抗血小板药物、血管危险因素控制药物，以及生活方式管理等^[32]。抗血小板药物是最主要的治疗药物，临床常用的抗血小板药物包括阿司匹林、双嘧达莫、氯吡格雷等，目前以阿司匹林应用最为广泛。单纯阿司匹林治疗 ICAS 的卒中年复发率为 4%~19%^[33-34]。多重应用不同抗血小板机制的药物可能具有更好的治疗效果，达到更好的临床预后。在冠状动脉开展的 2 项随机对照试验 CURE 和 CREDO 研究使双重抗血小板药物成为临床治疗症状性粥样硬化的主流^[35-36]。CARESS 研究证明了在症状性颈动脉狭窄患者中，阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板可更有效地减少血栓形成^[37]。CHANCE 研究发现，相较于单纯阿司匹林治疗，阿司匹林联合氯吡格雷（应用 3 周）治疗高危急性 TIA 或小卒中发作患者的卒中复发风险更低（8.2% 比 11.7%， $P < 0.001$ ），而两组患者的出血风险相

当^[38]。因此，目前国内外指南推荐，症状性 ICAS 急性期患者使用双重抗血小板药物治疗^[32]。

除抗血小板治疗外，血管危险因素的控制和不良生活方式的调整对于 ICAS 的治疗亦尤为关键。高血压、糖尿病、高血脂和吸烟的控制对于 ICAS 的发生发展和卒中或死亡均产生重要影响。研究发现，收缩压（ ≥ 160 mm Hg）明显升高可增加 ICAS 患者颅内动脉狭窄下游脑组织的梗死风险（ $HR = 3.9$ ，95% CI: 1.1~14.1）^[39]。目前指南推荐血压应控制在 140/90 mm Hg 以下，糖尿病患者收缩压应控制在 130 mm Hg 以下。血脂（特别是 LDL）不仅是动脉粥样硬化发生发展的关键因素，也是继发性卒中的危险因素，血脂紊乱患者发生粥样狭窄的风险是正常人的 1.62 倍^[40]。他汀降脂治疗是目前指南推荐的卒中二级预防有效手段之一，推荐 LDL 控制的达标值在 70 mg/mL 以下。此外，卒中二级预防指南推荐空腹血糖控制在 6.1 mmol/L，且糖化血红蛋白降至 7% 以下。

此外，越来越多的研究报道，不良的生活方式与 ICAS 发生发展及卒中发病关系密切。因此，生活方式的调整，如戒烟、限酒、运动、减肥、清淡高纤维饮食等，是目前卒中二级预防指南推荐的重要内容^[32]。

2.2 血管内治疗

ICAS 血管内治疗在国际上跌宕起伏。1980 年，单纯球囊扩张术的初步成功，掀开了 ICAS 介入治疗的篇章，由此进入 ICAS 介入治疗的时代。特别是 2005 年美国波士顿科学公司上市了一种新型的颅内专用自膨支架——Wingspan 支架，其以良好的柔软性和顺应性著称，于 2005 年 12 月获得美国食品药品监督管理局批准，适用于治疗 ICAS。目前大多数 ICAS 介入治疗所使用的器材均为 Gateway-Wingspan 支架系统，奠定了其在全球 ICAS 介入治疗的先驱地位。来自欧洲和北美的研究结果均显示了该支架系统治疗颅内动脉狭窄的可行性和安全性，并获得了较好的短期疗效^[41-42]。该支架系统于 2006 年进入中国市场，随后国内多家中心报道大样本量的 Wingspan 单臂研究，结果显示 ICAS 患者 30 d 主要终点事件发生率为 2%~10%，1 年主要终点事件发生率为 3.7%~19.4%^[43-49]。

2011 年，美国开展的一项多中心 ICAS 药物治疗与自膨支架介入治疗的随机对照试验 SAMMPRIS 研究发布，该研究纳入了近期（30 d 内）TIA 发作或非致残性卒中的 ICAS 重度狭窄患者 451 例，结果显示血

管内治疗组的 30 d 卒中或死亡率为 14.7% (10.2% 为缺血性卒中, 4.5% 为出血性卒中), 而药物治疗组的 30 d 卒中或死亡率仅为 5.8%。SAMMPRIS 研究随访观察也发现单纯药物治疗的长期疗效优于血管内治疗, 药物治疗组 1 年、2 年、3 年的卒中或死亡率分别为 12.6%、14.1% 和 14.9%, 而血管内治疗组分别为 19.7%、20.6% 和 23.9%^[50-51]。与 SAMMPRIS 研究类似, 2015 年发表的 VISSIT 研究——首次比较球囊扩张支架与药物治疗重度 (70%~99%) 症状性 ICAS 的随机对照研究, 结果同样显示单纯药物治疗优于血管内治疗^[10]。自此, 国际大多数医疗中心降低了应用血管内治疗 ICAS 的热情。ICAS 血管内治疗的增长趋势由此快速下降, 进入了后 SAMMPRIS 时代。然而, ICAS 是东亚人群无法回避的高发疾病, 特别是在中国。我国拥有巨大的人口基数, 并处于人口老龄化边缘, 而 ICAS 好发于老年人群, 因此 ICAS 的患病率在未来呈逐渐增长趋势^[26]。在后 SAMMPRIS 时代, 中国学者开始反思、分析中国人群 ICAS 的介入治疗, 设计适合中国 ICAS 患者的血管内治疗纳排标准和手术方案, 更加严格地把握手术适应证, 谨慎筛选患者。从 SAMMPRIS 和 VISSIT 研究事后分析发现, 血管内治疗更适合药物难治性、非穿支动脉型脑梗死患者, 避开缺血性卒中急性期 (≥3 周) 干预可能降低围术期并发症^[52]。

在此背景下, 首都医科大学宣武医院牵头开展了国内迄今为止最大宗的多中心 ICAS 介入治疗登记研究 (CRITCAS 研究), 在全国 27 家医疗中心共纳入 1140 例重度症状性 ICAS 患者, 以期了解中国 ICAS 的介入治疗现状, 研究结果显示 30 d TIA、卒中或死亡的发生风险为 9.7%, 在高容量医疗中心其发生风险更低, 仅为 5.4%^[53]。同期开展了 SAMMPRIS 研究后首个针对中国人群的多中心 ICAS 药物治疗与介

入治疗的随机对照试验 (CASSISS 研究), 首先在国内 13 个医疗中心开展先导试验, 结果显示 ICAS 介入治疗 30 d 并发症的发生率仅为 2%; 而后在严格筛选的 8 家高容量医疗中心开展随机对照研究, 共纳入 380 例药物治疗不佳、非穿支动脉型脑梗死的症状性 ICAS 患者, 结果发现无论短期结局还是长期结局, 血管内治疗的效果均不劣于药物治疗^[44,54]。这是继 SAMMPRIS 和 VISSIT 研究后血管内治疗效果的显著进步, 表明更加严格地筛选患者和提高术者经验, 血管内治疗可能使 ICAS 患者获益。

3 ICAS 的未来发展方向

相较于 SAMMPRIS 和 VISSIT 研究, 无论药物治疗还是血管内治疗, CASSISS 研究的短期和长期并发症发生率均有很程度的降低, 提示药物治疗和血管内治疗 ICAS 的效果相较于 10 年前有了很大提升 (图 1)。然而, 目前的治疗效果仍有待提高。虽然目前药物治疗仍是 ICAS 的首选治疗方式, 但是单纯药物治疗下某些特定的患者人群仍存在较高风险, 如何鉴别药物难治性 ICAS 患者特征是一个重要的临床课题。

3.1 ICAS 患者的评价与筛选

相较于 SAMMPRIS 和 VISSIT 研究, CASSISS 研究设计最明显的不同在于更为严格的患者筛选。基于脑组织影像排除了急性期脑梗死和穿支动脉型脑梗死患者, 血管内治疗效果不劣于单纯药物治疗。这为临床带来提示, 严格的患者筛选或许能使某些特征的 ICAS 患者接受血管内治疗获益更大。目前血管内治疗是药物难治性 ICAS 患者的一种有效替代方式。然而, 药物难治性 ICAS 患者的影像学特征如何定义, 目前尚无统一共识。目前药物难治性 ICAS 患者仅通过最佳药物治疗下反复缺血症状发作进行甄别, 但这

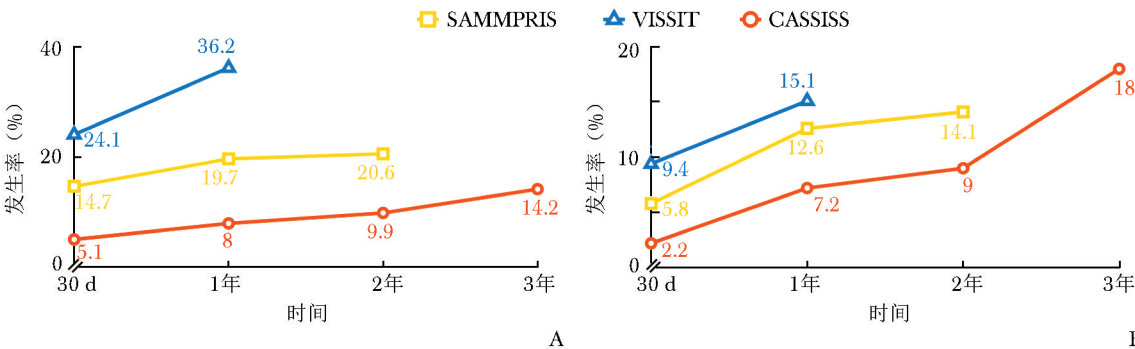


图 1 SAMMPRIS、VISSIT 和 CASSISS 研究血管内治疗组与药物治疗组患者的终点事件发生率比较
A. 血管内治疗; B. 药物治疗

种通过药物治疗进行甄别的方式存在很大的试错成本，患者需反复经历脑缺血症状复发风险，可能导致永久性、致残性神经功能缺损，给患者、家庭和社会带来沉重负担。传统的脑血管形态学评价通过管腔狭窄程度评价疾病进展和严重性，存在诸多局限性，斑块的结构学评价和功能学评价对于 ICAS 患者特征的鉴别亦具有重要意义。尸检研究报道，60 岁以上的人群中，约 60% 的人至少 1 根脑血管存在动脉粥样硬化，传统的形态学检查很难检测到，但通过斑块结构学影像评价（如高分辨率磁共振成像和血管内光学断层相干成像）可在体探测，提高了 ICAS 的诊断能力^[55]。此外，目前有研究发现血流动力学障碍的 ICAS 患者采用单纯药物治疗，1 年缺血性卒中的复发率高达 37%，对于此类患者血管内治疗可能获益更大^[30]，而穿支动脉型脑梗死不伴血流动力学障碍的 ICAS 患者，药物治疗可能获益更大。因此，在未来的临床诊疗和研究中，对 ICAS 患者进行多维度特征评价，可能是严格筛选患者的有效手段。

3.2 ICAS 治疗方法的革新

除严格评价与筛选 ICAS 患者外，治疗方式和方法的革新也尤为重要，可为 ICAS 的治疗提供更多元化的选择。

3.2.1 药物治疗的革新

药物治疗是 ICAS 治疗的基石，药物治疗的严格管理和革新是 ICAS 治疗和二级预防的重要课题。目前药物治疗仍存在一些困境，主要为药物依从性和疗效达标率，可能是导致药物治疗 ICAS 效果不佳的原因之一。近年，一项由美国国立卫生研究院-神经病学与卒中研究所资助的前瞻性观察性研究（MyRIAD 研究）发现，抗血小板药物和降脂药物的患者依从性最好，然而患者生活习惯的改变很难，运动锻炼最差，其次降糖药和降压药达标情况也不佳^[56]。后续研究发现，血压控制不佳和不坚持运动锻炼是导致缺血性卒中复发最主要的原因^[57]。此外，药物治疗的目标达标率是另一个重要的考量指标。如降脂治疗是动脉粥样硬化治疗的核心，他汀类药物是目前最常用的降脂药物，然而有研究发现接受他汀类药物治疗的高危患者中仅 20%~30% 达到指南推荐的 LDL-C 靶目标（1.8 mmol/L），表明他汀类药物降脂治疗存在缺陷^[58-59]。因此，未来 ICAS 药物治疗应严格把控和管理治疗依从性和疗效达标率。

3.2.2 血管内治疗的革新

ICAS 血管内治疗效果不如单纯药物治疗，除较

高的围术期风险外，远期支架内再狭窄是导致卒中复发或死亡的重要原因。研究发现，传统的单纯球囊扩张术治疗 ICAS 的远期再狭窄率高达 50%，金属裸支架治疗的远期再狭窄率为 23%~29.8%^[60-63]。为解决此问题，药物涂层球囊和药物洗脱支架应运而生，其在冠状动脉介入治疗领域已被推荐为一线治疗方式^[64-65]。近期首都医科大学附属天坛医院完成了一项 ICAS 介入治疗多中心随机对照试验，研究表明对于症状性重度 ICAS 患者，药物洗脱支架的治疗效果明显优于金属裸支架，可显著降低缺血性卒中的复发风险（1% 比 9%， $P=0.03$ ）和支架内再狭窄率（10% 比 32%， $P<0.001$ ）^[66]。提示除更严格地筛选患者外，血管内治疗技术的革新可能进一步提升治疗效果。借鉴冠状动脉介入治疗的理念，目前越来越提倡“介入无植入”理念，借用球囊或支架的瞬时支撑能力使狭窄的血管打开，但无永久性植入物，从而避免外物刺激所致的血栓形成和再狭窄问题^[67]。因此，药物涂层球囊和可吸收支架逐渐被运用到血管内治疗领域。首都医科大学宣武医院在国际上率先使用药物涂层球囊治疗椎动脉粥样硬化性狭窄，26 例患者 30 d 内无卒中或死亡事件发生，2 年内无脑缺血症状复发和再狭窄，证实了药物涂层球囊在脑血管疾病治疗领域的安全性和有效性^[68-69]。

4 小结

近 10 年来，随着医疗技术的发展和进步，ICAS 的诊断、评估和治疗效果均取得较大提升。ICAS 治疗的争议是认识的进步，是技术革新的碰撞，是不满足现状的追求。纵观 ICAS 治疗的发展历程，无论是药物治疗，还是血管内治疗，多维度影像学评价为临床提供了更细致的患者筛选标准，技术革新为患者提供了更多元化的治疗选择。同时，也要求脑血管疾病领域的医生对 ICAS 应有更深刻的认识和更深入的探索。

作者贡献：罗继昌负责论文初稿撰写；焦力群、王韬负责论文修订和审核。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Weisberg LA. Clinical characteristics of transient ischemic attacks in black patients [J]. Neurology, 1991, 41:

- 1410-1414.
- [2] Qureshi AI, Safdar K, Patel M, et al. Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes, and prognosis [J]. *Stroke*, 1995, 26: 1995-1998.
 - [3] Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, et al. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study [J]. *Stroke*, 1995, 26: 14-20.
 - [4] Wityk RJ, Lehman D, Klag M, et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis [J]. *Stroke*, 1996, 27: 1974-1980.
 - [5] Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis [J]. *Int J Stroke*, 2006, 1: 158-159.
 - [6] Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier [J]. *Stroke*, 2008, 39: 2396-2399.
 - [7] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study [J]. *Stroke*, 2014, 45: 663-669.
 - [8] Lange MC, Ribas G, Scavasine V, et al. Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76: 649-653.
 - [9] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 993-1003.
 - [10] Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313: 1240-1248.
 - [11] Gao P, Wang T, Wang D, et al. Effect of Stenting Plus Medical Therapy vs Medical Therapy Alone on Risk of Stroke and Death in Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis: The CASSISS Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2022, 328: 534-542.
 - [12] Brinjikji W, Huston J, 3rd, Rabinstein AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124: 27-42.
 - [13] Yang B, Ma Y, Wang T, et al. Carotid Endarterectomy and Stenting in a Chinese Population: Safety Outcome of the Revascularization of Extracranial Carotid Artery Stenosis Trial [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12: 239-247.
 - [14] Moossy J. Morphology, sites and epidemiology of cerebral atherosclerosis [J]. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 1966, 41: 1-22.
 - [15] Velican C. Studies on the age-related changes occurring in human cerebral arteries [J]. *Atherosclerosis*, 1970, 11: 509-529.
 - [16] Masuoka T, Hayashi N, Hori E, et al. Distribution of internal elastic lamina and external elastic lamina in the internal carotid artery: possible relationship with atherosclerosis [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50: 179-182.
 - [17] Portanova A, Hakakian N, Mikulis DJ, et al. Intracranial vasa vasorum: insights and implications for imaging [J]. *Radiology*, 2013, 267: 667-679.
 - [18] Galili O, Herrmann J, Woodrum J, et al. Adventitial vasa vasorum heterogeneity among different vascular beds [J]. *J Vasc Surg*, 2004, 40: 529-535.
 - [19] Kim YD, Choi HY, Cho HJ, et al. Increasing frequency and burden of cerebral artery atherosclerosis in Korean stroke patients [J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51: 318-325.
 - [20] Sylaja P, Pandian JD, Kaul S, et al. Ischemic stroke profile, risk factors, and outcomes in India: the Indo-US Collaborative Stroke Project [J]. *Stroke*, 2018, 49: 219-222.
 - [21] Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Impact of metabolic syndrome on distribution of cervicocephalic atherosclerosis: data from a diverse race-ethnic group [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 284: 40-45.
 - [22] Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, et al. Intracranial atherosclerosis and dementia: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Neurology*, 2017, 88: 1556-1563.
 - [23] Hurford R, Wolters FJ, Li L, et al. Prognosis of asymptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischemic attack and minor stroke [J]. *JAMA neurology*, 2020, 77: 947-954.
 - [24] Leng X, Hurford R, Feng X, et al. Intracranial arterial stenosis in Caucasian versus Chinese patients with TIA and minor stroke: two contemporaneous cohorts and a systematic review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92: 590-597.
 - [25] Liu M, Sariya S, Khasiyev F, et al. Genetic determinants of intracranial large artery stenosis in the northern Manhattan study [J]. *J Neurol Sci*, 2022, 436: 120218.
 - [26] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 394-405.
 - [27] Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, et al. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21: 355-368.
 - [28] Pasterkamp G, Schoneveld AH, van Wolferen W, et al. The impact of atherosclerotic arterial remodeling on percent-

- age of luminal stenosis varies widely within the arterial system. a postmortem study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 3057-3063.
- [29] Gutierrez J, Goldman J, Honig LS, et al. Determinants of cerebrovascular remodeling: do large brain arteries accommodate stenosis? [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235: 371-379.
- [30] Wabnitz AM, Derdeyn CP, Fiorella DJ, et al. Hemodynamic markers in the anterior circulation as predictors of recurrent stroke in patients with intracranial stenosis [J]. *Stroke*, 2019, 50: 143-147.
- [31] Yu W, Jiang WJ. Stenting for intracranial stenosis: potential future for the prevention of disabling or fatal stroke [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3: 140-146.
- [32] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2021, 52: e364-e467.
- [33] Kern R, Steinke W, Daffertshofer M, et al. Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease [J]. *Neurology*, 2005, 65: 859-864.
- [34] Jung JM, Kang DW, Yu KH, et al. Predictors of recurrent stroke in patients with symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. *Stroke*, 2012, 43: 2785-2787.
- [35] Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial [J]. *Circulation*, 2004, 110: 1202-1208.
- [36] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288: 2411-2420.
- [37] Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial [J]. *Circulation*, 2005, 111: 2233-2240.
- [38] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11-19.
- [39] Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis [J]. *Circulation*, 2007, 115: 2969-2975.
- [40] Turan TN, Makki AA, Tsappidi S, et al. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis [J]. *Stroke*, 2010, 41: 1636-1640.
- [41] Bose A, Hartmann M, Henkes H, et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study [J]. *Stroke*, 2007, 38: 1531-1537.
- [42] Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results [J]. *Stroke*, 2007, 38: 881-887.
- [43] Miao Z, Jiang L, Wu H, et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population [J]. *Stroke*, 2012, 43: 3284-3290.
- [44] Gao P, Zhao Z, Wang D, et al. China Angioplasty and Stenting for Symptomatic Intracranial Severe Stenosis (CASSISS): A new, prospective, multicenter, randomized controlled trial in China [J]. *Interv Neuroradiol*, 2015, 21: 196-204.
- [45] Miao Z, Zhang Y, Shuai J, et al. Thirty-Day Outcome of a Multicenter Registry Study of Stenting for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis in China [J]. *Stroke*, 2015, 46: 2822-2829.
- [46] Miao Z, Song L, Liebeskind DS, et al. Outcomes of tailored angioplasty and/or stenting for symptomatic intracranial atherosclerosis: a prospective cohort study after SAMMPRIS [J]. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7: 331-335.
- [47] Zhang L, Huang Q, Zhang Y, et al. Wingspan stents for the treatment of symptomatic atherosclerotic stenosis in small intracranial vessels: safety and efficacy evaluation [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33: 343-347.
- [48] Li J, Zhao ZW, Gao GD, et al. Wingspan stent for high-grade symptomatic vertebrobasilar artery atherosclerotic stenosis [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 268-278.
- [49] Yu J, Wang L, Deng J, et al. Treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis with a normal-sized Gateway balloon and Wingspan stent [J]. *J Int Med Res*, 2010, 38: 1968-1974.
- [50] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 993-1003.
- [51] Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial [J]. *Lancet*, 2014, 383:

- 333-341.
- [52] Luo J, Wang T, Gao P, et al. Endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenosis: current debates and future prospects [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 666.
- [53] Wang Y, Wang T, Dmytriw AA, et al. Safety of endovascular therapy for symptomatic intracranial artery stenosis: a national prospective registry [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7: 166-171.
- [54] Gao P, Wang D, Zhao Z, et al. Multicenter Prospective Trial of Stent Placement in Patients with Symptomatic High-Grade Intracranial Stenosis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37: 1275-1280.
- [55] Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis [J]. *Lancet*, 2014, 383: 984-998.
- [56] Romano JG, Prabhakaran S, Nizam A, et al. Infarct Recurrence in Intracranial Atherosclerosis: Results from the MyRIAD Study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30: 105504.
- [57] Del Brutto VJ, Liebeskind DS, Romano JG, et al. Risk Factors Control and Early Recurrent Cerebral Infarction in Patients with Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30: 105914.
- [58] März W, Dippel FW, Theobald K, et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 268: 99-107.
- [59] Assmann G, Benecke H, Neiss A, et al. Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterolemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events including Physicians' Experience and Evaluation) [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006, 13: 776-783.
- [60] Wang AY, Chang CH, Chen CC, et al. Leave Nothing Behind: Treatment of Intracranial Atherosclerotic Disease with Drug-Coated Balloon Angioplasty [J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31: 35-44.
- [61] Jiang WJ, Cheng-Ching E, Abou-Chebl A, et al. Multi-center analysis of stenting in symptomatic intracranial atherosclerosis [J]. *Neurosurgery*, 2012, 70: 25-30; discussion 31.
- [62] Wang ZL, Gao BL, Li TX, et al. Severe symptomatic intracranial internal carotid artery stenosis treated with intracranial stenting: a single center study with 58 patients [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2016, 22: 178-183.
- [63] SSVLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLVIA): study results [J]. *Stroke*, 2004, 35: 1388-1392.
- [64] Inoue T, Node K. Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents [J]. *Circ J*, 2009, 73: 615-621.
- [65] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40: 87-165.
- [66] Jia B, Zhang X, Ma N, et al. Comparison of Drug-Eluting Stent With Bare-Metal Stent in Patients With Symptomatic High-grade Intracranial Atherosclerotic Stenosis: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79: 176-184.
- [67] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 2584-2591.
- [68] Wang Y, Ma Y, Gao P, et al. First Report of Drug-Coated Balloon Angioplasty for Vertebral Artery Origin Stenosis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11: 500-502.
- [69] Wang Y, Feng Y, Wang T, et al. Drug-coated balloon for vertebral artery origin stenosis: a pilot study [J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13: 827-830.

(收稿: 2022-10-12 录用: 2022-10-20 在线: 2022-10-26)

(本文编辑: 李玉乐)