

颈动脉内膜剥脱术对于有症状的重度颈动脉狭窄患者所产生的临床效益 北美症状性颈动脉内膜剥脱术实验室

背景: 20世纪80年代中期,人们逐渐地将颈动脉内膜剥脱术用于中风的预防,但由于没有有力的证据证明其有效性,因而随后的一段时间内,手术数量又开始减少。我们研究的目的在于证实颈动脉内膜剥脱术是否可以降低有同侧颈动脉狭窄及近期发生过不良脑血管事件的患者发生的中风危险性。

方法: 我们在美国和加拿大的50个临床中心进行了一项随机试验,主要针对经诊断的两个狭窄程度的患者,即狭窄程度为30%~69%和70%~99%。在此,我们报道了对659名狭窄程度属于后者的患者所获得的研究结果,这些患者的症状性颈动脉狭窄程度在70%~99%之间,并且出现症状而前来就诊之前的120天内都曾有短暂的大脑半球或视网膜短暂性缺血发作或非致残性中风发作。所有的患者均接受了最佳的医疗,其中包括抗凝治疗。接受手术的患者,其手术都是由神经外科医生或血管外科医生来操作的。所有的患者在入院后,都在1、3、6、9和12月时由神经外科医生对其进行检查,随后的检查每4个月进行1次。终点采用双盲、独立样本回顾进行评估。随访过程未出现病例丢失。

结果: 通过寿命表法估计两年内发生同侧中风的累积危险性,在331名接受药物治疗的患者中,为26%,在328名接受外科治疗的患者中则为9%,其绝对危险性降低(\pm SE) $17 \pm 35\%$ ($P < 0.001$)。对于发生同侧明显的或致命的中风危险性,其相应的估计值则分别为13.1%和2.5%,绝对危险性可以降低 $10.6 \pm 2.6\%$ ($P < 0.001$)。即使对所有的中风和死亡病例都进行分析,发现颈动脉内膜剥脱术仍然是有益的。($P < 0.001$)

结论: 颈动脉内膜剥脱术对于近期有过大脑半球和视网膜短暂性缺血性发作或非致残性中风,以及同侧颈内动脉重度狭窄的患者,是非常有益的。(N Engl Med 1991; 325: 44553)

颈动脉内膜剥脱术于1954作为一种合理的、可用来预防狭窄颈动脉的远端发生缺血性中风的程序而引入的。尽管针对其有效性的首项随机研究结果不甚乐观,但外科医生仍在坚持进行此项手术,并且开始报道了围手术期并发症发生率逐渐降低的消息^{5,6}。

在美国的医院(除了退伍军人医院)中接受颈动脉内膜剥脱术的患者人数从1971年的1.5万上升到1985年的10.7万⁷。然而,对手术的有效性却一直未能确定,这可以从手术的比率在不同地区的显著差异反映出来,另外,非致死性和致死性中风发生次数的减少⁹⁻¹¹,控制危险因素对于减少中风的作用,以及抗血小板药物在预防中风方面的有效性逐渐被认可¹⁵,这些都增加了手术效果的不确定性。一项随机试验显示出颅内-颅外旁路对于预防中风是无效的¹⁶,这为重新审视北美现行的颈动脉内膜剥脱术的有效性提供了一次机会¹⁷,并且已经开始同时对无症状患者和症状性患者进行了一些随机临床试验,来补充当时正在进行的欧洲颈动脉外科试验¹⁸,此报道第一次描述了对颈动脉内膜剥脱术所进行的新一轮试验的权威性结果。

方法

有关此项研究方法的详细说明已经在其它杂志上出版¹⁹。下面介绍了关于这项试验的主要特点。

中心的选择

这项研究是在美国和加拿大的50个中心进行的。每个中心须符合术后30天内中风和死亡发生率 $< 6\%$,过去两年内连续做过50例的颈动脉内膜剥脱术,且每次手术都获得了当地

回顾委员会的研究方案的认可。

患者的选择

要具备此项试验的条件，患者须签同意书。患者应 <80 岁；在过去120天内曾有过大脑半球短暂性脑缺血发作（明确的局部神经功能障碍）或者单侧视觉消失持续不到24小时；或有非致残性中风的症状或征兆，持续超过24小时，且同侧颈内动脉存在30%~99%的狭窄；通过选择性的颈动脉血管造影进行评估，颈动脉在技术上适合内膜剥脱术。

神经放射学家一般采用的是数万毫米的珠宝商目镜，针对每个患者的血管造影图去测量。他们测量的基本原则是检查狭窄最严重部位的管腔直径以及颈动脉球旁正常动脉部分的管腔直径（至少两个图像）。狭窄程度是由这两个部位的管腔直径的比值决定的。由此可以看出狭窄的严重程度。如果经数据管理中心（罗伯茨机构）评定，发现狭窄程度小于30%，血管造影结果和客观的诊断结果是相一致的。在入院时将患者划分为两个既定的狭窄范围：即狭窄达30%~69%的和狭窄达70%~99%的，这一划分的可靠性已经被神经放射学家采用盲法在127位患者的随机试验中进行了核实：结果揭示其有高度的一致性。（ $\kappa=0.89$ ）

假如患者有以下情况，则应该被排除：（1）精神上不能胜任或不愿意签定同意书；（2）从血管造影图上没有看到颈动脉及其颅内血管的分支；（3）颅内病变太严重，超过外科手术所能达到的范围；（4）有肾、肝、肺功能衰竭，或有癌症，有可能在5年内死亡；（5）患者任何一侧出现脑梗死，受影响区域功能完全丧失；（6）有非动脉粥样硬化性疾病的症状（例如，纤维肌肉发育不良，动脉瘤或肿瘤）；（7）有可能引起心脏栓塞症状的心脏瓣膜或心脏节律异常；（8）以前做过同侧颈动脉内膜剥脱术。

如果患者有未控制的高血压，糖尿病，或不稳定型心绞痛；过去6个月内有过心梗；有进行性神经功能障碍的征兆；过去的4个月内做过对侧颈动脉内膜剥脱术，或过去30天内做过大的外科手术，则其暂时不宜进行手术。如果脑血管事件在120天内得到恢复，暂时性的原因得以解除，则患者可以进行手术。有关不具备手术条件的以及具备手术条件但没有参与到随机试验的病人数据，包括在本次试验外接受颈动脉内膜剥脱术的患者人数，均向Mayo 临床试验的非随机化数据中心报告。

基础研究

患者应接受标准化的病史采集，体格检查及神经学检查，针对功能状态的12项评估，实验室检查，12导联心电图，头部断层扫描，颈动脉血管造影和多普勒超声扫描以及胸部X线片。

随机化选择

将基线数据送往数据管理中心后，便可以依据一个由计算机产生的随机化选择方案，来决定患者是接受药物治疗，还是药物治疗结合外科手术

治疗

根据显示，对所有的患者都要进行抗血小板治疗（通常用阿司匹林1300mg/d，或者如果副反应大的话，可用低剂量）、抗高血压，抗血脂及抗糖尿病治疗。决定接受外科治疗的患者通常需做颈动脉内膜剥脱术。手术方法由外科医生决定，具体操作过程已经在其它地方进行描述¹⁹。禁止同时做冠状动脉旁路移植和双侧颈动脉内膜剥脱术。对于有双侧狭窄的并且决定要做手术的患者，则可以做两侧的颈动脉内膜剥脱术，但必须先做有症状一侧。

随访

外科医生会在手术手后30天或在出院时（依据二者时间早晚）对患者进行首次评估，神经学家应对所有患者入院1个月患者进行临床，神经学以及功能状况的评估，然后第1年内每3个月1次，之后每4个月1次。对心血管危险因素进行中央监护，如有必要的话，将情况报告给神经科医生。如疑有脑血管事件发生，应做头部断层扫描。在入院后1个月以及发生颈动脉血流分配所引起的脑血管事件后都应重复做多普勒超声扫描，如临床状况允许

的话，在发生脑血管事件后应重复做颈动脉血管造影。

事件

评估死亡因素时应对患者所存在的即时的，潜在的以及相关的因素进行评估。对中风，则应依据由国际神经学疾病和中风机构中负责脑血管疾病划分的委员会的规定，对其位置、类型、侧支循环、严重程度以及持续时间进行评估。在断层扫描中发现的新损伤不认为是中风，除非是有持续 24 小时以上的征兆或症状。

病人的资格及其相关事件要经过 3 级评估：即由每个中心参加试验的神经学家和外科医生，由数据管理中心的指导委员（神经学家们会根据需要跟踪丢失的或附加的数据，然后呈现每个病例，但不涉及具体的治疗计划），最后由没有参加此试验过程的其它人员再进行评估。

统计学分析

根据狭窄程度和溃疡的血管造影证据对四个血管造影亚群逐个进行界定，并以此作为能够用来独立分析的最初样本量估算。然而，将血管造影的基线标准与外科样本进行比较，证实了血管造影在探测溃疡方面是不是敏感的。由此，将这一层从最初的分析中去除，仅剩下两个层次即重度狭窄（严重）—70%—99%和中度狭窄（中度）—30%—69%。

用 M-H 卡方检验和 K-M 生存曲线对经过药物和手术治疗的两组患者进行有关治疗失败前的生存时间的对比分析。初步分析将治疗失败定义为颈部损伤同侧的致命的或非致命性中风。其它的定义包括所有中风和其所引起的死亡并考虑中风的严重度，引起功能障碍持续超过 90 天的中风则应重点考虑。分析应包括术后 30 天内以及处于随机化后对照试验期间的药物治疗患者所发生的所有中风（不管发生的部位）和死亡案例（不管其原因）。

那些由于没有适度的颈动脉损伤或相应症状而不具备手术条件的患者则不作初步分析。对于转向其它治疗机构的患者，应对其转移之前的时间作初步分析，而转移后则不包括在内。

根据方案中的规定，从 1990 年 1 月开始对患者进行每月临时性分析（首位患者选择后 2 年）。如果仅为统计学研究者和临床流行病学家所知道的这些每月一次的检查结果，显示出药物治疗和手术治疗两类人群的差异已达到统计学意义，即 0.1% ($P < 0.001$)，那么就要通知国际健康监测委员会的主席。如果这一差异在 0.1% 水平上持续达 6 个月，或如果相关分析显示对这些结果的解释有明显的临床意义，则应召集全面监测委员会。假如应该排除，且十分确信经过内膜剥脱术相对危险性会减少 10% 时，也应召集此委员会。

通过将患者分为 3 个危险组来确认其危险因素的重要性，这与依照简单地计算危险因素的数量所划分的程度相似，这些危险因素包括：年龄 (> 70 岁)，性别（男），收缩压 ($> 160\text{mmHg}$)，舒张压 ($> 90\text{mmHg}$)，近期发生的症状 (< 31 天)，既往脑血管事件的类型（中风，非短暂性脑缺血发作），狭窄程度 ($> 80\%$)，血管造影图上呈现有溃疡及有吸烟史、高血压、心肌梗塞、充血性心力衰竭、糖尿病、间歇性跛行或高血脂，这些危险因素会继续发展，通过数据分析不能推断出来。

结果

对重度狭窄患者的研究的早期结局

1991 年 2 月 1 日，提前实行了一项规定即停止随机化选择，这是由于通过对有重度狭窄的患者（7099%）进行颈动脉内膜剥脱术，已经显示出治疗的有效性。2 月 22 日，监护和执行委员会通过了：（1）对重度狭窄患者的随机化选择应该停止；（2）应将重度狭窄患者手术治疗结果的总结，连同所有采用药物治疗的患者的名单，一起交给参加试验的临床医生，这些总结可能会对采用药物治疗的患者有用；（3）在 2 月 21 号之前所报道的所有中风和死亡，以及所有的患者评估都应尽快地收集起来，以包含在此报道中；（4）类似的针对有症状

的中度狭窄（30%69%）患者的研究应该继续。赞助机构，即国际神经病学和中风机构，独自发行了一个类似的临床回顾，以迅速地将这项中间结果的总结通知给北美所有的内科医生。患者入院

从1988年1月1日—1991年2月21日有662名重度狭窄的患者先后被选入（其狭窄程度是由集中的放射学回顾决定的）。在这些患者中，有3位（0.5%）在随后的初步分析中因不符合入选标准而被座谈小组排除掉：其中1个（分配到外科治疗组）仅仅是由于青光眼症状，1个（分配到药物治疗的）是由于有椎基底动脉短暂性缺血发作，另1个（分配到外科治疗组）有颈内动脉的闭塞。随机化选择使得各个治疗组之间保持平衡，包括有特定脑血管事件，潜在的血管损伤以及有重要预兆的治疗组。

表 1-1 治疗团体的基本特征

特征	药物治疗组 (N=331)	手术治疗组 (N=328)
平均年龄	66	65
		占总数的百分比 (%)
性别		
男性	69	68
女性	31	32
入院时短暂性脑缺血发作	69	67
入院时中风发作	31	33
同侧狭窄		
70%-79%	43	40
80%-89%	33	38
90%-99%	24	22
对侧狭窄，70%-99%	9	8
种族		
白种人	89	93
黑种人	4	2
其他	7	5
先前心梗发作史	18	18
稳定性心绞痛	25	22
高血压	61	60
糖尿病	21	17
高脂血症	25	21
间歇性跛行	16	15
吸烟	33	37
在服用抗血栓药物治疗	85	85

在其它处报道的参加试验的患者和排除的患者之间的相似性，证实了没有将合格的患者排除出试验。

患者随访

所有的患者都进行了随访，没有一例退出；98%的存活患者将在2月21日试验结束之前

的4个月内接受随访检查，随访应平均持续18个月。22名接受药物治疗的患者（6.3%）被转为接受同侧的颈动脉内膜剥脱术。（10名是在发生TIA后，6名是在发生中风后，2名是作为预防其它外科手术，2名是在拒绝随机安排后，1名是在一个没有参加试验的内科医生的建议下）。在328名被安排接受外科治疗的患者中，只有1名拒绝手术而愿意接受药物治疗。其它接受过颈动脉内膜剥脱术的患者，平均都是在随机选择后2天接受手术的。在两类患者中都给予了药物治疗来减少中风的危险。在随后的随访检查的报道中。有187名药物治疗患者（57%）和178名手术治疗患者（54%）进行了抗高血压治疗；舒张期血压升高（>95mmHg）在手术治疗患者中比药物治疗患者中更为常见（13% vs 8%，P<0.05）。在最近的一次随访中，超过99%的药物治疗及手术治疗患者都接受了抗血栓治疗，最常用的为阿司匹林，其被用于94%的药物治疗患者及98%的手术治疗患者。

围手术期发病率和死亡率

围手术期被认为是从随机选择开始到手术后30天的一段时间（手术一般在随机选择后2天后进行）。328位经过随机选择且接受外科手术的患者均未发生中风或死亡的。在围手术期内，18例接受外科手术的患者（5.5%）都有过脑血管事件发生，其中12例轻微的，5例为较严重的（即引起功能衰弱持续≥90天）。1例为致命性的，另外，1例患者于手术后突然死亡，整个围手术期中风和死亡发生率为5.8%。由于限制了对大多数严重事件进行分析，导致明显中风和死亡发生率为2.1%以及0.6%致死率。

对331位接受药物治疗的患者随机选择后的32天进行比较发现11位（3.3%）有过脑血管事件发生，8例较为轻微的，2例较为严重的，1例为致命性的。这导致整个32天内中风和死亡率的发生率为3.3%，其中0.9%为主要中风和死亡发生率，0.3%为致命性中风和死亡发生率。

其它的手术并发症包括颅神经损伤（7.6%）创伤性血肿（5.5%）伤口感染（3.4%），心肌损害（0.9%）、充血性心力衰竭（0.6%）、心律不齐（1.2%）、以及其它心血管问题（1.2%）在这些并发症中，81%的被认为是轻微的（无持续后果及不延长住院时间），其它被认为是中度的（无持续后果，但延长住院时间）。

事件

如图表1-2中第一排所示，用寿命表对随机选择后2年内同侧致命性或非致命性中风的的发生情况进行评估，发现在药物治疗患者的发生率为26%，而手术治疗患者仅为9%（包括那些在术后随机选择后32天内发生的中风或死亡），绝对危险性降低17%。因此，对于每100个接受手术治疗的患者，有17例在随后的两年内将避免发生同侧中风。这代表相对危险性降低65%，表明有6例这样的患者都为了避免2年内发生有害事件而需要接受治疗。表2中的第2到第6行表明，在考虑到其它5种结果事件时，颈动脉内膜剥脱术仍然有益的。

表1-2. 根据治疗失败相关事件的定义，对所有患者随访两年期间事件发生情况以及治疗失败的统计情况

治疗失败相关事件	药物治疗患者 (N=331)	手术治疗患者 (N=328)	绝对差异 ±SE	相对危险性 下降情况
	事件（事件 发生率， %）	%	%	
所有同侧中风	61 (26.0)	26 (9.0)	17.0±3.5≠	65
所有中风	64 (27.6)	34 (12.6)	15.0±3.8≠	54

所有中风或者死亡	73 (32.3)	41 (15.8)	16.5±4.2≠	51
同侧明显的或致命性中风	29 (13.1)	8 (2.5)	10.6±2.6≠	81
所有明显的或致命性中风	29 (13.1)	10 (3.7)	9.4±2.7≠	72
所有明显的中风或者死亡	38 (18.1)	19 (8.0)	10.1±3.5 §	56

* “死亡”涉及到所有原因导致的死亡。除了定义的有关治疗失败的事件，每项值里还包括由所有原因引起的中风（任何严重程度以及任何部位的）：在手术组患者为随机选择后至术后 30 天内的发生情况；在药物治疗组患者则为随机选择后 32 天内的发生情况。

≠ 治疗失败率是根据 Kaplan-Meier 生存率估计而推测出的

≠ 治疗组间的比较 P<0.001

§ 治疗组间的比较 P<0.01

最常发生的事件大部分都是同侧中风(药物治疗患者中的 61%, 手术治疗患者中为 26%), 尽管将其它情况考虑在内时, 这两个治疗群体的差异仍然很明显。但颈动脉内膜剥脱术仍被证明是有益的, 这就在于它能减少同侧中风发生率, 考虑到对侧颈动脉和椎基底动脉中风发生情况, 将中风考虑在内, 对药物治疗患者仅增加了 3 次事件, 对外科治疗患者仅增加了 8 次事件, 由于其它原因导致的死亡也考虑在内时, 则分别对这两类增加了 9 个和 7 个事件。对这两个群体, 总体死亡率没有明显不同。

表 1-2 中每一行所反映的内容都在图 1-1 的生存曲线中显示出来。这提示了两个有趣的观点。首先, 对外科手术患者早期出现的不利(即它们将面临围手术期中风和死亡的危险)都很快被克服, 药物治疗患者和外科治疗患者在随机选择后 3 个月其曲线发生交叉。其次, 在 30 个月内没有看到两个曲线有集中趋势, 这表明手术的有益效应至少持续这么长。

表 1-3 治疗组的总死亡率

死亡原因	药物治疗组 (N=331)	手术治疗组 (N=328)
		患者人数
中风	5	2
心梗	4	4
其它缺血性心脏疾病	3	1
猝死	1	3
其它心血管疾病	1	0
癌症	2	2
呼吸系统疾病	1	1
其它原因	4	2
总数 (%)	21 (6.3)	15 (4.6)

对于在随机选择后 1 个月内未发生死亡或大卒中的患者, 其两年内发生严重或致命中风的危险性在药物治疗患者中为 12.2%, 在手术治疗患者中为 1.6% (P<0.0001)。这样, 对于手术患者围手术期明显中风或死亡危险性增加 1.2% (2.1%0.9%), 可以被其随后 2 年内发生致命性中风的绝对危险性降低 10.6%所抵消。

按照治疗目的原则分析我们的结果,证明两组之间差异的标准误差及其统计学意义也是一样的。这些分析,包括3例被误选入内的不合格及当患者转变治疗方法时,计算其最先被制定的治疗过程中发生的事件总数,这些在药物治疗患者中仅增加了1种事件,在手术的治疗的患者中增加了2种事件。在本篇中报道的分析包括30位从技术上讲不具备条件的患者,其主要是由于血管造影的不适当(17例),严重的颅内狭窄(4例),大脑动脉瘤(3例),心脏疾病(3例)及其它的医学问题(3例)。从分析中排除这些患者,对于药物治疗组可减少5次事件,对手术治疗组可减少3次事件,但并不改变对结果的影响。有一项分析通过将大中心的结果与小中心的结果进行比较,将美国中心的结果以及加拿大中心的结果进行比较,揭示了在不同的大小或国家的研究中心进行的手术,其有效性并没有明显不同。

药物治疗患者2年内发生同侧中风的比例在低危组(0-5个危险因素)为17%,中度危险组(6个危险因素)为23%,高危组(≥ 7 个危险因素)为39% ($P < 0.001$)。对于手术患者,针对这些危险组的2年的预后没有明显不同,平均为9%。

一个次要的分析指出了将重度颈动脉狭窄进行更细的划分(即70%-79%, 80%-89%和90%-99%)这与手术后风险的降低程度相关,对于狭窄程度为90%-99%的入院患者其2年内发生同侧中风的危险可降低 $26 \pm 8.1\%$;对于狭窄程度为80%-89%的危险性可降低 $18 \pm 6.2\%$;对于狭窄程度为70%-79%的,危险性可降低 $12 \pm 4.8\%$ 。

图 1-1. 图为治疗组的生存曲线这些 kaplan-Meier 生存曲线显示了幸免6个表明治疗失败的事件的可能性,在每个图的底部显示了每个治疗群体中没有发生这些事件的患者人数;在外科治疗组中有328例未发生,在药物治疗组中有331例未发生,两组的曲线明显不同。(经 Mantel-Haenszel 卡方检验,各组事件的 $P < 0.001$,但任何主要的“中风或死亡”除外,后者的 $P < 0.01$)

讨论

在有症状的重度狭窄(70%-99%)患者中,接受过颈动脉内膜剥脱术的那些患者,其两年内发生同侧中风的危险可降低17% ($P < 0.001$),当把各种原因引起的颈动脉和椎基底动脉区域的中风及死亡都考虑在内时,这一有效性仍然存在。而且,当排除到轻微的和非致残性中风以及当把那些没有按照治疗方案进行的患者也包含在内时,这些有临床以及统计学意义的有益效果仍持续存在。

欧洲颈动脉外科试验最近报道了类似的结果¹⁸。在随机分配到颈动脉内膜剥脱术治疗组和药物治疗组的778个有症状的严重狭窄的(70%-99%)患者中,有7.5%的手术患者在术后30天发生同侧中风或死亡。用寿命表法对接下来3年内发生同侧中风的危险性进行评估,发现对于手术患者,其危险性为2.8%,而对于药物治疗患者,其危险性则为16.8% ($P < 0.0001$)。欧洲研究还总结出,对于374个存在轻度狭窄(0-29%)的有症状患者来说,手术后的即刻风险比任何潜在的长期有益效果更为重要。由于这一总结还不是很明确,欧洲和北美的试验组将继续针对中度狭窄组(30%-69%)患者进行研究。

在手术后,我们观察到,存在不同数目的基础危险因素的患者,他们的危险事件发生率并没有明显不同。因而,患者从颈动脉内膜剥脱术受益的程度直接与他们所面临的手术以外的危险因素成正比,那些入院时危险因素最大的也将获益最大。我们最初对于中风危险的估计(4-7%/年),是依据对安慰剂组与接受抗血栓药物治疗群体的结果对比获得的,它实际上低估了有重度狭窄的症状性患者发生中风的危险。用寿命表法对药物治疗患者2年内的情况进行估计,发现其发生同侧中风的危险为26%,任何区域发生中风的危险为28%,中风或死亡的危险性为32%。

我们劝告读者不要将我们的结论过于推广。首先，参加研究的外科医生的选择仅仅是通过由我们的外科医生委员会审查其内膜剥脱术结果，并证实其专业技能已达到很高的程度。如果在将这些结果普遍落实中，专业技能和质量控制方面都没有达到推广应用要求，且围术期明显中风和死亡发生危险超过 2.1%，那么内膜剥脱术的有益效应将会减少。如主要并发症发生率达 10%，则手术的益处将会完全消失。其次，我们测量狭窄的方法是很严格的。这儿报道的结论仅仅是针对一部分患者，这些患者中病变动脉的最狭窄部分的直径（分子）与颈动脉球外且不存在可识别的疾病的动脉部分的直径（分母）的比值，显示其狭窄程度为 70%–99%。假如在测量狭窄时，用颈动脉球或狭窄后扩张段的直径作分母，则我们的结论将不适用（因为这样狭窄程度将会高估）。第三，我们还没有资料来证实颈动脉内膜剥脱术对于以下患者的有效性，即术前 120 天内发生过缺血事件，已存在致命性中风或正在经历进展性中风的患者。我们的研究也不包括有其它主要器官功能衰竭或有可能产生栓塞的心脏疾病的患者。而且，根据显示，发生的同侧中风占主要，可以看出这项研究中所包含的患者没有广泛的脑血管疾病。

两个治疗群体的患者在接受随机选择之前，都要进行颈部和颅内颈动脉的血管造影，以排除存在通过外科手段所达不到的更严重的远端颈动脉疾病。由于并发于动脉造影的中风将会排除其参加试验的可能，此处报道的手术效应应该下调，以将血管造影的危险也考虑在内。由于大脑的动脉粥样化疾病，对于参加研究的患者，其由血管造影导致的明显中风或死亡的发生率应小于 1%²³⁻²⁵，如果能依据非侵入性超声检查的结果来决定是否做血管造影，则对于那些狭窄程度较轻的患者便可以避免血管造影的危险。对有症状的患者，要求大致将超声与血管造影进行比较，来准确估计这一诊断性方法的效果。

在我们所研究的重度狭窄的患者中，狭窄程度较轻一些的发生中风的危险性要低一些，他们从手术中获益将会比那些狭窄更严重的患者要小。这一观察进一步加强了颈动脉内膜剥脱术对于狭窄程度在 30%–69% 的患者有效性的不确定性。北美和欧洲试验组的研究者们正在继续对有症状的中度狭窄的有症状患者进行研究。他们将共同来判断存在这种狭窄程度的患者是否会从内膜剥脱术中受益，这样就会辨别在哪个程度上手术的风险将会超过其益处。

将两个试验中关于今后颈动脉内膜剥脱术开展情况的研究结果进行出版，其将会引起更多人的兴趣。在过去几年里，许多相关的内科医生对颈动脉内膜剥脱术的兴趣是在减少，证据的缺乏恰恰好像是成了不存在的证明，1985 年，在美国医院（除了退伍军人医院）进行了 107,000 例颈动脉内膜剥脱术，到 1989 年，这个数据已经减少到 70,000（Dyken NIL, Pokras R: personal communication）。鉴于此处报道的结果，颈动脉内膜剥脱术数量的减少将会剥夺掉一些有高度狭窄的患者参加手术的机会，而目前已经证实这些患者可以从手术中受益。

基于这些以及欧洲试验组所获得的那些结果，对于有短暂性脑缺血发作或近期轻微中风但没有明显心脏病因的患者，应该通过非侵入性超声扫描技术来进行检查，有可能他们将适合手术；对于轻微狭窄或没有狭窄的患者应该接受最好的药物治疗；那些有中度或严重狭窄的患者则应对动脉造影慎重考虑。如果血管造影图上显示为中度狭窄（30%–69%）的患者介绍给北美试验组中的一个研究中心，则试验组中针对中度狭窄的部分将会很快得出结论；有重度狭窄的患者（70%–99%）应考虑将其转给那些有能够熟练地操作和控制手术，且围术期发病率和死亡率很低的医生和研究机构，这些机构和医生都符合试验标准。

这些针对有症状的重度狭窄患者的阳性发现对于无症状的颈动脉狭窄患者的治疗选择提供不了任何信息。继续对这类患者进行研究是很必要的。

附

下面是参与北美症状性颈动脉内膜剥脱术试验的人员和机构

策划和书写执行委员会. Principal Investigator Henry J.M. Barnett, M.D. (John P Robarts Research Institute); Co-Principal Investigators—D, W Taylor, M.A. (biostatistics; Chairman, Writing Committee) R.B. Haynes, M.D. (epidemiology), and D.L. Sackett, M.D. (epidemiology) (McMaster University); S.J. Peerless, M.D. (surgery); G.G. Ferguson, M.D. (surgery), A.J. Fox, M.D. (neuroradiology) R.N Rankin, M.D. (neurosonography), and V.C Hanchinski, M.D. (neurology) (University of Western Ontario); D.O. Wiebers, M.D. (neurology) (Mayo Clinic); And M. Eliasziw, Ph.D. (biostatistics) (John P. Robarts Research Institute). Additional Members of Executive Committee (current and past): H.W.K. Barr, M.D. G.P Clagett, M.D., J.D. Easton, M.D., J.W. Harhison, M.D., R.C Heros, M.D., A.R. Hudson, M.D., J.R. Marler, M.D., R.A Ratcheson, M.D., D. Sim, Ph.D., D. Simard, M.D., M.D. Walker, M.D. P.M. Walker, M.D. and F.A. Wolf, M.D. Surgical Committee S.J. Peeless, M.D. (Chairman), C.G. Ferguson, M.D. (Secretary) G.P. Clagett M.D., R.C. Heros, M.D., A.R. Hudson, M.D., R.H. Peterson, M.D., M. Webster, M.D., R.A. Ratcheson, M.D. and P.M Walker, M.D.

按照参加的患者顺序, 参加的中心如下: University of Western Ontario (University Hospital and St. Joseph's Health Centre), London, Ont. V.C. Hachmski, M.D. (Principal Investigator) G. Swan, R.N. (Coordinator) C. White, R.N. (Coordinator), G.G. Ferguson M.D. S.J Peerless M.D., and H. Reichman, M.D.; University of Toronto. Toronto Silver, F.L. M.D. (Principal Investigator) B. Huth S. Slattery, (Coordinator), N.H. Bayer, M.D. S. DS. Borren, M.D. V.M. Campbell, M.D., J.F.R. Fleming, MD. F. Gentili M.D. M.A. Keller, M.D., R.J. Moulton, M.D. P.J. Muller, M.D. P.M Walker, M.D., and M.C. Wallace, M.D. Virginia Commonwealth University Richmond: J.W. Harbison, M.D. (Principal Investigator) P. Rosenfeld, R.N. (Coordinator) W.L. Felton, M.D., H.M Lee, M.D., J.P Muizelaar, M.D., M. Sobel, M.D., W. Stringer M.D., and J.R. Taylor, M.D.; University of British Columbia Vancouver: V.P. Sweeney, M.D. (Principal Investigator) J.L. Bloomer R.N. (Coordinator), D. Cameron, M.D.; R Nugent, M.D. J. Reid, M.D., A.J. Salvian, M.D., J.G. Sladen, M.D., and P. Tell M.D.; University of Western Ontario (Victoria Hospital), London, Ont; J.D. Spence, M.D. (Principal Investigator) L. Sykes R.N. (Coordinator), B. Tate, R.N. (Coordinator), H.W.K. Barr, M.D. K. Harris M.D., and W. Pexman, M.D.; Laval University Hospital de St. Joseph, Quebec city Que.: D. Simard, M.D. (Principal Investigator) A. Lajeunesse, R.N. (Coordinator), J.M. Bouchard, M.D., J. Cote, M.D., D. Marois, M.D., C. Roberge, M.D., and J.F. Turcotte M.D.; University of Ottawa, Ottawa, Ont.: B.G. Benoit, M.D. (Principal Investigator), I. Polis (Coordinator), T. Polis, M.D. (Coordinator), E.A. Atack, M.D., D.M. Atack, M.D., A. Buchan, M.D., J.M.E.G. Belanger, M.D., G.H. Embree, M.D., D.N. Preston, M.D., and N. Russell, M.D.; University of Oregon, Portland: B.M Coull, M.D., (Principal Investigator), P. de Garmo, A.N.P (Coordinator), P. Marshall (Coordinator), D. Briley, M.D., G. Monta, M.D., S. Roman Goldstein, M.D., anti R. Yeager, M.D., Marshfield Medical Research Foundation, Marshfield Wis P. Karanjia, M.D. (principal Investigator), C. Matti, R.N. (coordinator), L. O'Rourke (Coordinator), B. Brink, M.D., R. Carlson, M.D., B. Hiner, M.D., L. Kolts, M.D., M. Kuehner, M.D., K. Madden,

M.D., and M. Swanson, M.D.; University of Montreal, Montreal: L.H. Lebrun, M.D. (Principal Investigator), M.P. Desrochers, R.N. (Coordinator), A. Bellavance, M.D., L. Choimiere, M.D., P. Couillard, M.D., N. Daneault, M.D., M. Duplessis, M.D., S. Fontaine, M.D., S. Lauzier, M.D., J. Raymond, M.D., G. Rowny, M.D., and A. Sfier, M.D.; University of Iowa, Iowa City: H. Adams, M.D. (Principal Investigator), V. Mitchell, R.N. (Coordinator), J. Biller, M.D., S.H. Cornell, M.D., J.D. Corson, M.D., and C. Loftus, M.D.; Dartmouth College, Hanover, N.H.: A.G. Reeves, M.D. (Principal Investigator), P. Orem, B.S., R.N. (Coordinator), L. Cromwell, M.D., R.E. Harbaugh, M.D., and R.E. Nordgren, M.D.; Laval University (Hospital St. Sacrement), Quebec City, Que.: E. Daigle, M.D. (Principal Investigator), L. Lessard, R.N. (Coordinator), Y. Douville, M.D., R. Labbe, M.D., F. Laroche, M.D., and H.P. Noel, M.D.; McGill University (Montreal General Hospital), Montreal: R. Cote, M.D. (Principal Investigator), F. Bourque, R.N. (Coordinator), S. Campion, R.N. (Coordinator), J.L. Caron, M.D., J.D. Chan, M.D., R. Ford, M.D., and D.S. Mulder, M.D.; Sunnybrook Medical Center, Toronto: J.W. Norris, M.D. (Principal Investigator), B. Bowyer (Coordinator), J. Twiner (Coordinator), P.W. Cooper, M.D., M. Fazl, M.D., M.J. Gawel, M.D., R. Maggisano, M.D., and D.W. Rowed, M.D.; University of Texas, Dallas: G.P. Clagett, M.D. (Principal Investigator), J.A. Heller, R.N. (Coordinator), A. Pruitt, R.N. (Coordinator), S. Myers, M.D., P. Purdy, M.D., and H. Unwin, M.D.; Mississauga Hospital, Mississauga, Ont.: G. Sawa, M.D. (Principal Investigator), G. Barnard (Coordinator), C. Kennedy, R.N. (Coordinator), V. Ozolins, M.D., and H. Schutz, M.D.; University of Minnesota, Minneapolis: S. Haines, M.D. (Principal Investigator), N. Olson, R.N. (Coordinator), J. Abel, R.N. (Coordinator), J. Davenport, M.D., R.C. Heros, M.D., M.J. Nelson, M.D., and D.A. Turner, M.D.; University of Pittsburgh, Pittsburgh: O. Reinmuth, M.D. (Principal Investigator), S. Decesare (Coordinator), M. Webster, M.D., and L. Wechsler, M.D.; University of Manitoba, Winnipeg: B. Anderson, M.D. (Principal Investigator), D. Gladish, R.N. (Coordinator), A. Auty, M.D., B. McClarty, M.D., G. Sutherland, M.D., and M. West, M.D.; Brown University, Providence, R.I.: J.D. Easton, M.D. (Principal Investigator), J.A. Sarafin, R.N. (Coordinator), R.A. Haas, M.D., and N. Knuckey, M.D.; State University of New York, Syracuse: A. Culebras, M.D. (Principal Investigator), J. Drucker, R.N. (Coordinator), C. Law, R.N. (Coordinator), E. Cacayorin, M.D., and C. Hodge, M.D.; McMaster University, Hamilton, Ont.: R. Duke, M.D. (Principal Investigator), P. Trevisani, R.N. (Coordinator); M. Alesi, R.N. (Coordinator), M. Molot, M.D., and J.D. Wells, M.D.; Ohio State University, Columbus: A.P. Slivka, M.D. (Principal Investigator), T. Brink, R.N. (Coordinator), J. Durham, M.D., W.L. Smead, M.D., A.E. Stockum, M.D., and J.G. Wright, M.D.; University of Texas, San Antonio: D.G. Sherman, M.D. (Principal Investigator), C. Sherman, R.N. (Coordinator), C. Easton, R.N. (Coordinator), R.G. Hart, M.D., W. Rogers, M.D., H.D. Root, M.D., and C. Tegeler, M.D.; University of Calgary, Calgary, Alb.: K.M. Hoyte, M.D. (Principal Investigator), M. Robertson, R.N. (Coordinator), K.M. Hunter, M.D., S.T. Myles,

M.D., R. Ramsay, M.D., H.A. Swanson, M.D., and B.I. Tranmer, M.D.; University of Missouri, Columbia: J. Byer, M.D. (Principal Investigator), C. Kelley, R.N. (Coordinator), M.K. Gumerlock, M.D., M. Nelson, M.D., and J. Oro, M.D.; University of Southern California, Los Angeles: M. Fisher, M.D. (Principal Investigator), J. Ahmadi, M.D., S. Ameriso, M.D. (Coordinator), F. Weaver, M.D., and A.E. Yellin, M.D.; Dalhousie University, Halifax, N.S.: C.W. McCormick, M.D. (Principal Investigator), J. McCormick, R.N. (Coordinator), R.O. Holness, M.D., W.J. Howes, M.D., G. Llewellyn, M.D., D. Mailoy, M.D., and S. Phillips, M.D.; University of Miami, Miami: R.E. Kelley, Jr., M.D. (Principal Investigator), L. Solari, R.N., B.S.N. (Coordinator), R. Safon, R.N. (Coordinator), J. Kochan, M.D., and A.S. Livingstone, M.D.; University of Texas, Houston: J. Grotta, M.D. (Principal Investigator), P. Bratina, R.N. (Coordinator), G. Clifton, M.D., and J. Yeakley, M.D.; Albert Einstein College of Medicine, Bronx, N.Y.: D. Rosenbaum, M.D. (Principal Investigator), E. Klonowski, R.N. (Coordinator), R. de los Reyes, M.D., S. Gupta, M.D., F. Moser, M.D., F. Veith, M.D., and K. Wengerter, M.D.; Boston University, Boston: P.A. Wolf, M.D. (Principal Investigator), E. Licata Gehr, R.N., M.S.N. (Coordinator), N.C. Allen, R.N., M.S.N. (Coordinator), V.L. Babikian, M.D., N. Cantelmo, M.D., C.S. Kase, M.D., and J.O. Menzoian, M.D.; St. Louis University, St. Louis: C. Gomez, M.D. (Principal Investigator), M. Jedlicka, R.N. (Coordinator), Y. Yusufaly, M.D. (Coordinator), E. Awwad, M.D., R. Bucholz, M.D., and K.R. Smith, Jr., M.D.; University of Alberta, Edmonton: M.G. Elleker, M.D. (Principal Investigator), E. Hutchings, R.N. (Coordinator), G. Andrew, M.D., R. Ashforth, M.D., B. Bharadwaj, M.D., and J.M. Findlay, M.D.; University of Illinois, Chicago/Peoria: C.M. Helgason, M.D. (Principal Investigator), S. Ciemons, R.N. (Coordinator), J. Arzbaecher, R.N. (Coordinator), M. Budi, R.N. (Coordinator), R. Crowell, M.D., J. DeBord, M.D., and J. Schuler, M.D.; University of Mississippi, Jackson: R.R. Smith, M.D. (Principal Investigator), R.L. Brown, R.N. (Coordinator), A.F. Haerer, M.D., and W. Russell, M.D.; Beth Israel Hospital, Boston: C. Mayman, M.D. (Principal Investigator), M. Tijerina, R.N. (Coordinator), K.C. Kent, M.D., J. Kleefield, M.D., and J.J. Skillman, M.D.; Temple University, Philadelphia: R.H. Rosenwasser, M.D. (Principal Investigator), G. Larese Ortiz (Coordinator), B. Tournier (Coordinator), A.J. Comerota, M.D., D. Jamieson, M.D., and T. Liu, M.D.; McGill University (Jewish General Hospital Notre Dame Hospital), Montreal: G. Mohr, M.D. (Principal Investigator), S. Entis, R.N. (Coordinator), P. LaPlante, R.N. (Coordinator), S. Brem, M.D., J. Carlton, M.D., and M. Goldenberg, M.D.; University of Tennessee, Memphis: J.T. Robertson, M.D. (Principal Investigator), J. Riley, R.N. (Coordinator); J. Connell, R.N. (Coordinator), F. Eggers, M.D., and S. Erkulwater, M.D.; Barrow Neurological Institute, Phoenix, Ariz.: R. Spetzler, M.D. (Principal Investigator), H. Jahnke, R.N. (Coordinator), J. Frey, M.D., and J. Hodak, M.D.; University of Saskatchewan, Saskatoon: A. Shuaib, M.D. (Principal Investigator), C. Regier, R.N. (Coordinator), and F.M. Denath, M.D.; Memorial University, St. John's, Newf.: A.E. Goodridge, M.D. (Principal Investigator), K. Murphy, R.N. (Coordinator),

A. Badejo, M.D., and M. Mangan, M.D.; Good Samaritan Hospital, Cincinnati: R.E. Welling, M.D.' (Principal Investigator), D. Feldman, B.A. (Coordinator), R. Lukin, M.D., and R.L. Reed, M.D.; University of California, San Diego: J. Rothrock, M.D. (Principal Investigator), N. Kelly, R.N. (Coordinator), K. Hogan, R.N. (Coordinator), R.J. Hye, M.D., and J. Hesselink, M.D.; University of New Mexico, Albuquerque: L. Kesterson, M.D. (Principal Investigator), L. Rivera, R.N. (Coordinator), K. Martinez, R.N. (Coordinator), A. Bruno, M.D., and A. Champlin, M.D.; Wadsworth Veterans Affairs Hospital, Los Angeles: S.N. Cohen, M.D. (Principal Investigator), J. Kawafuchi, R.N. (Coordinator), J.G. Frazee, M.D., J. Freischlag, M.D., N. Martin, M.D., G. Peters, M.D., and G. White, M.D.; Neurological Institute, New York: J.P. Mohr, M.D. (Principal Investigator), A. Cruz, R.N. (Coordinator), S.K. Hilal, M.D., and D. Quest, M.D. Management Staff (Mayo Clinic, McMaster University, and the John P. Roberts Research Institute): L. Bailey, P. Beattie, B. Bergman, E. Bosch, R. Cook, M. Douglas, J. French, M.J. Gagnon, M.J. Livingstone, H. Meldrum, D. Pahl, D. Kaderabek, J. Richardson, B. Sharpe, C. Swan, C. White, and M. Wright; Staff Neurologists O. Benavente, M.D., M. Brown, M.D., I. Meissner, M.D., T. Mirsen, M.D., and J. Streifler, M.D., Adjudicating Committee: T. Brott, M.D. (neurologist), J. D'Alton, M.D. (neurologist), R. Gunton, M.D. (cardiologist), I. Kricheff, M.D. (neuroradiologist), J. Little, M.D. (neurosurgeon), T. Riles, M.D. (vascular surgeon), J. Robertson, M.D. (neurosurgeon), and G. Wortzman, M.D. (neuroradiologist). Monitoring Committee: M.D. Walker, M.D. (Chairman, National Institute of Neurological Disorders and Stroke), B. Brown, Jr., Ph.D. (Stanford University), E.S. Flamm, M.D. (New York University), A.M. Imparato, M.D. (New York University), J.R. Marler, M.D. (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), R.G. Ojemann, M.D. (Massachusetts General Hospital), W. Powers, M.D. (Washington University), T. Price, M.D. (University of Maryland), and D.E. Strandness, M.D. (University of Washington).

参考文献

1. Eastcott HHG, Picketing GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; 2: 994-6.
2. Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, Hass WK, Remington RD, MACDONALD m. Joint study of extracranial arterial occlusion. V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA* 1970; 211: 1993-2003.
3. Kurtzke J. Formal discussion In: Whisnant JP, Sandok BA. eds. *Cerebral vascular disease- Ninth Princeton Conference*. New York: Grune & Stratton, 1974: 190-3.
4. Shaw DA, Venables GS, Cartlidge NEF, Bates D, Dickinson PH. Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischemic. *J Neural Sci* 1984; 64: 45-53.
5. Baker WH, Littooy FN, Greisler HP. et al. Carotid endarterectomy in private practice by fellowship-trained surgeons. *Stroke* 1987; 5: 957-8.
6. Sundt TM Jr, Whisnant JP, Houser OW, Fode NC. Prospective study of the

effectiveness and durability of carotid endarterectomy. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 625-35.

7. Pokras R, Dyken ML. Dramatic changes in the performance of endarterectomy for diseases of the extracranial arteries of the head. *Stroke* 1988; 19: 1289-90.

8. Warlow CP. Carotid endarterectomy: does it work? *Stroke* 1984; 15: 1068-76.

9. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 1990; 21: 989-92.

10. Kotila M. Decline in the incidence of stroke. *Stroke* 1988; 19: 1572-3.

11. Arraiz GA. Mortality patterns from 1931 to 1986 of Canadians aged 35 to 64. *Chronic Dis Can* 1989; 10: 22-7.

12. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-94.

13. Klag MJ, Whelton PK, Seidler AJ. Decline in US stroke mortality: demographic trends and antihypertensive treatment. *Stroke* 1989; 20: 14-21.

14. Garraway WM, Whisnant JP. The changing pattern of hypertension and the declining incidence of stroke. *JAMA* 1987; 258: 214-7.

15. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1998; 296: 320-31.

16. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intercranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1191-200.

17. Barnett HJM. Symptomatic carotid endarterectomy trials. *Stroke* 1990; 21: Suppl 11: III-2-III-5

18. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70%-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-47.

19. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991; 22: 711-20.

20. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease. *Stroke* 1990; 21: 637-76.

21. Streifler JY, Benavente OR, Fox J. The accuracy of angiographic detection of carotid plaque ulceration: results from the NASCET study. *Stroke* 1991; 22: 149. abstract.

22. Laupacis A, Sackett DL, Roben' RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1998; 318: 1728-33.

23. Dion JE, Gates PC, Fox AI, Barnett HJM, Blom RI. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke* 1987; 18: 997-1004.

24. Hankey J, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 1990; 21: 209-22.

25. Earnest F IV, Forbes G, Sandoke BA, et al. Complications of cerebral angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 247-53.