

放疗致颈动脉损伤的研究进展

范稀文¹综述,王高仁¹,赵 森²审校

(1.南通大学附属肿瘤医院,江苏 南通 226001;2.复旦大学附属肿瘤医院,上海 200032)

摘要:近年来随着放疗技术的提高及多学科综合治疗的运用,头颈部恶性肿瘤患者的生存期明显延长。颈部放疗后引起的血管损伤以及后期发展形成的颈动脉狭窄(carotid artery stenosis, CAS)越来越引起更多的关注。许多研究表明放射线可促使血管内皮活化,并在氧化损伤机制和炎症反应的参与下引起血管内皮损伤,促进颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CMT)增加,导致颈动脉狭窄,从而增加发生脑血管事件的风险,如短暂性脑缺血发作和脑卒中。文章就有关颈部放疗后诱导颈动脉损伤的发生率、发病机制、危险因素、临床特点、诊断及治疗方法、未来研究领域进行综述。

关键词:放射疗法;颈动脉损伤;发病机制;危险因素;诊断

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)03-0221-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.03.B013

Research Progress on Carotid Injury Induced by Radiation Therapy

FAN Xi-wen¹, WANG Gao-ren¹, ZHAO Sen²

(1. The Affiliated Tumor Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China;

2. The Affiliated Tumor Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: With the improvement of radiotherapy technology and comprehensive treatment, the survival of patients with head and neck malignancies has gained remarkable progress. On the other hand, vascular injury and subsequent carotid artery stenosis (CAS) following radiotherapy have received increasing attention. Many studies have shown that radiation can induce endothelial activation and vascular injury with the participation of oxidative damage and inflammatory response, which result in the increase in carotid intima-media thickness (CMT) and CAS, consequently lead to a higher risk of cerebrovascular events such as transient ischemic attack and stroke. This article reviews the incidence, pathogenesis, risk factors and characteristics of radiation-induced carotid artery injury; and its treatment, prevention and suggestions for future studies are also discussed.

Subject words: radiotherapy; carotid injury; pathogenesis; risk factors; diagnosis

放疗是治疗头颈部肿瘤的主要方法之一。随着放射治疗技术的提高及多学科综合治疗的运用,患者的生存期明显延长,颈部放疗后颈血管的放射损伤引起人们注意。过去的研究主要集中在放疗后微血管和小动脉的损伤,大血管研究较少。目前认为颈部放疗后颈大血管损伤是影响患者生存质量的主要后遗症之一。颈动脉为颈部重要的血管,供应大脑前半球 2/3 的血液,因此放疗后引起的颈动脉损伤继而狭窄可能会引起患者出现一过性黑朦、轻瘫、感觉障碍等临床症状,严重狭窄会增加发生脑血管事件

的风险,如短暂性脑缺血发作和脑卒中^[1-3]。因此需要尽早诊断、预防及治疗颈动脉狭窄(carotid artery stenosis, CAS),提高患者的生存质量。放射诱导的血管损伤的准确机制仍不清楚,近年来研究发现放射线能对血管产生直接或间接损伤,引起血管内皮细胞受损,诱导并加速动脉粥样硬化^[4],继而导致颈动脉狭窄。该文就放疗致颈动脉损伤的相关研究作一阐述。

1 放疗与血管损伤相关性的临床研究

颈动脉有被放射线照射风险的人群主要是头颈部恶性肿瘤,乳腺癌和霍奇金淋巴瘤等患者也可能

通讯作者:王高仁,主任医师,教授,硕士生导师;南通大学附属肿瘤医院放疗科,江苏省南通市崇川区青年西路48号(226001);
E-mail:goldenwang2000@163.com

收稿日期:2016-04-16; **修回日期:**2016-06-17

有接受锁骨以上区域的照射,其中以鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)居首位。Lam等^[5]分析了71例放疗后4~20年的患者和51例新诊断为鼻咽癌未作任何治疗的患者,经超声检查发现:在放疗组中患者78.9%发生了颈动脉狭窄,而在未放疗组中颈动脉狭窄仅21.6% ($P<0.01$),其中放疗组71例有2/3的患者颈动脉狭窄程度逐渐发展超过了50%,而未放疗组中无一例超过50%。Chang等^[6]报道了290例头颈部肿瘤患者,其中192例接受放疗,98例未接受放疗,在放疗组患者中38例发现了颈动脉狭窄超过50%,未放疗组无一例发生 ($P<0.01$)。

Cheng等^[7]开展了一项通过彩色多普勒超声探查放疗后颈动脉狭窄的前瞻性横断面研究,他们发现放疗后有27例(27/96, 28%)患者发生颈内动脉(internal carotid artery, ICA)狭窄,其中有12例(12/96, 13%)出现了重度的狭窄($\geq 70\%$)。而对照组仅8% ($P<0.01$)出现轻微狭窄,无一例狭窄 $\geq 70\%$ 。Greco等^[8]通过前瞻性对照研究来评价放疗诱导颈动脉狭窄的发生率,该研究分为手术联合放疗组和单纯手术组,通过彩色多普勒超声探查两组患者术前和术后颈动脉狭窄情况,检查发现术前两组动脉狭窄情况无差异,术后随访发现进展为中度狭窄($\geq 50\%$)的患者在手术联合放疗组和单纯手术组分别为15/25及6/37(60% vs 16%, $P=0.004$),进展为重度狭窄($\geq 70\%$)的患者分别为9/39及3/54(23% vs 6%, $P=0.029$),治疗后两组患者颈动脉狭窄进展的发生率分别为24/32及9/54(62% vs 17%, $P<0.0001$)。

通过上面的结论我们可以看出,恶性肿瘤患者接受颈部放疗后有很高的发生颈动脉狭窄的风险,严重狭窄的患者会增加脑血管事件的发生风险,进而影响患者的生活质量,这都需要引起临床医生的更多关注。

2 放疗致颈动脉损伤的发病机制

颈动脉管壁有内、中、外三层膜构成:内膜位于血管壁最内层,主要有内皮细胞和内弹性膜构成;中膜主要是平滑肌细胞;外膜包含结缔组织、成纤维细胞和平滑肌细胞。根据目前研究,放疗诱导血管损伤的准确机制仍不清楚,但大多数研究者认为,放疗引起的血管损伤机制包括:①放射线引起的内皮细胞

功能障碍及炎症反应;②氧化损伤;③大血管滋养管的破坏和闭塞,引起血管壁缺血坏死,进而纤维化。④加速动脉粥样硬化进程。

在放射诱导的血管损伤早期,放疗引起血管内皮细胞损伤,导致内皮细胞功能障碍^[7]。内皮细胞损伤后分泌大量黏附分子、炎性分子和趋化因子等,如细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1)、E-选择素(E-selectin)等^[9]。这些改变使得内皮细胞具有很强的促炎和促血栓形成作用,单核细胞分化成巨噬细胞吞噬氧化的低密度脂蛋白,与受损处内皮粘附进入内皮下间隙,形成泡沫细胞;血小板聚集在受损伤的血管内皮处,形成血栓。而内皮细胞功能障碍,引起通透性增加,血浆中脂蛋白渗出导致溶酶体系统激活和内皮细胞增生。研究发现放射线还能降低血管内白细胞的滚动速率,增加了白细胞和内皮细胞间的相互作用及渗出^[4],进一步促进炎症反应的发生发展。因此广泛的内皮损伤是细胞核破裂、血小板聚集、纤维素沉积的启动过程,继而导致血管壁内弹性膜结构破坏和内皮的增厚^[10]。随着血管壁广泛的纤维化,颈动脉管壁变得僵硬、弹性降低。进一步发展会出现动脉的舒张功能障碍。纤维组织增生、内皮增厚等最终会导致血管腔狭窄甚至闭塞^[6]。而且持续性内皮功能障碍,引起一氧化氮合酶缺乏和一氧化氮生物利用度降低,亦会影响一氧化氮介导的内皮依赖的舒张功能^[11]。一般炎性改变出现在放射治疗的早期,也许可以通过炎性生物标志物的升高进行监测。早期出现的炎性生物标志物也许可以用来评估放疗后颈动脉狭窄的进展,但这还需进一步的前瞻性研究^[12]。

氧化损伤是另一个引起血管内皮损伤的机制。电离辐射增加了活性氧根和自由基,当氧自由基损伤超越细胞修复和清除的能力范围时,就会出现DNA损伤、脂质和蛋白质氧化等。

滋养血管由毛细血管和微血管组成,研究发现滋养血管最容易受放射线损伤,损伤后早期血管通透性增加,内皮细胞肿胀,导致血管闭塞。滋养血管损伤闭塞导致大血管壁持续的缺血性刺激,引起组织缺血性坏死和炎症反应,弹性组织和肌纤维被纤维组织替代,导致大血管外膜纤维化,内弹性膜结构破坏及内皮增厚,纤维蛋白沉积在血管壁的中层和

内膜,渐渐被胶原蛋白取代,最终导致颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)增加,进而形成斑块导致管腔大面积狭窄^[12-14]。

放射诱导动脉狭窄发生的最后机制是加速动脉粥样硬化进程。放射线引起内皮细胞损伤、增殖及纤维化,广泛的纤维化导致 CIMT 增加,进而形成斑块导致管腔大面积狭窄,同时斑块降低了血流速度并产生漩涡,血小板沉积加速,加速粥样硬化进程^[2,15]。虽然在组织学上放疗损伤形成的斑块和自发性粥样斑块非常相似,但放疗诱导形成的斑块有自己的特点,Fokkema 等^[16]通过对比发现照射诱导颈动脉狭窄与非照射诱导的血管狭窄的特点,认为颈动脉斑块照射后巨噬细胞浸润更少,脂质核心更小,狭窄部位局限于照射区域,病灶出现于相对不典型部位,与未放疗粥样硬化性损伤相比更稳定。这个研究结果与照射后动脉较未照射动脉更容易发生再狭窄是一致的^[17]。

尽管准确机制尚不清楚,但我们目前倾向认为放射诱导的颈动脉狭窄是放射损伤和传统危险因素共同作用的结果,传统危险因素包括高血压、糖尿病、高血脂、吸烟和肥胖等。所以对于有放疗史的病人,我们应该加强防治诱导动脉狭窄的传统危险因素。

3 动脉内膜中层厚度增加的危险因素

许多研究一直在探索影响放疗后颈动脉损伤发生发展的因素,Dorresteijn 等^[6]通过超声检测了 42 例接受单边放疗的腮腺肿瘤患者 CIMT 的不同改变,证明放疗对于血管损伤是一个独立的危险因素研究。同样 Huang 等^[13]通过超声检测随访时间超过 1 年的放疗后 NPC 患者的动脉内膜中层厚度(IMT),发现患者放疗后颈总动脉(common carotid artery, CCA)的 IMT 增厚和其他传统因素的相比,放疗后 NPC 患者 CCA 的 IMT 增厚显著增加。

颈动脉受到的放疗剂量是颈动脉损伤的另一个危险因素。研究发现接受 50~80Gy 的头颈部肿瘤患者较接受 35~45Gy 的淋巴瘤患者有更高颈动脉狭窄发生率^[4]。Gianicolo 等^[16]也报道了颈部的放疗,随着放射剂量从 25~70Gy 递增,颈动脉狭窄的发生率也不断增加。Martin 等^[18]指出放射剂量高于 35Gy

时,头颈部肿瘤患者放疗后颈动脉发生粥样硬化狭窄增加,表明放疗剂量可能与血管损伤有关。

根据相关研究表明,放疗后的时间间隔是颈动脉狭窄的另一影响因素。Cheng 等^[19]证明了随访时间超过 5 年,患者放疗后患颈动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的风险是随访低于 5 年患者的 8.5 倍,他们支持颈部放疗超过 5 年的患者应行常规检查。Brown 等^[10]研究发现放疗后 10~15 年颈动脉狭窄明显增加($P=0.03$),其中超过 15 年($P=0.003$)而低于 10 年时颈动脉狭窄没有明显增加($P=0.05$)。在形成放疗诱导的颈动脉狭窄过程中,放疗剂量和放疗后间隔时间也许是最重要的危险因素^[20]。

Dorth 等^[21]在放疗后无症状头颈部肿瘤患者分析中发现,颈动脉狭窄与 Framingham 风险因素相关,每个相关因素危险比 HR 为 1.6,95%CI 为 1.2~2.2, $P=0.003$ 。总之,根据现有研究认为放疗是颈动脉狭窄的独立危险因素,放疗后时间间隔及放疗剂量是颈动脉狭窄的危险因素,其他影响颈动脉狭窄发生和发展的因素包括性别、年龄、吸烟、糖尿病、高胆固醇血症、高血压和既往发生缺血性心脏病以及是否接受过手术和原发病灶部位等因素。这些因素是否造成或进一步加重颈动脉狭窄仍有争议,需要更多前瞻性对照研究来探究。

4 放疗致颈动脉狭窄的临床特点

临床上,放疗诱导的颈动脉狭窄患者一般比传统的粥样硬化性狭窄的患者更年轻,和传统的致动脉粥样硬化的危险因素关联性更低,因此,一些研究者认为放疗诱导的颈动脉狭窄和传统的粥样斑块性狭窄比较,放射线的损害是本质性区别^[16,22]。放疗诱导的狭窄病变节段较长,狭窄最严重的损伤往往分布在狭窄区域的尾部,而对于传统的粥样斑块性狭窄,其狭窄最严重处大部分都位于狭窄区域的中心^[23]。Fokkema 等^[16]通过对比照射诱导颈动脉狭窄及粥样硬化性狭窄的血管特点,认为颈动脉斑块照射后巨噬细胞浸润更少,脂质核心更小,狭窄部位局限于照射区域,病灶出现于相对不典型部位,与未放疗粥样硬化性损伤相比更稳定,且更容易形成再狭窄。另外,一些临床数据显示 NPC 患者放疗后,有颞叶坏死较没有颞叶坏死的患者颈动脉血管疾病发生率更

高,如 CMT($P<0.001$)、颈内动脉狭窄($P=0.038$);而传统的粥样硬化性狭窄则无颞叶坏死相关性^[19]。其超声特点,放疗所致颈动脉狭窄的斑块多散开分布,声影较少,更多低回声^[24]。

放疗诱导颈动脉管腔狭窄,减少头部血流供应,导致相应的脑血管事件,如一过性黑朦、头晕、健忘、感觉障碍等,然而这种表现早期往往很微弱,大部分患者通常未察觉,这也给临床上早期发现并实施干预措施带来一定的困难^[25]。

5 放疗致颈动脉狭窄的临床诊断

听诊颈部血管杂音是一种传统的检测颈动脉狭窄方法。颈部血管杂音往往提示粥样斑块的形成^[26,27]。但是,听诊血管杂音低敏感性和阳性预测值,对颈动脉狭窄检测价值较低,临床检查听到颈动脉杂音时,需要进一步行颈动脉超声检查^[28]。虽然颈部血管听诊作为一种临床诊断标准,但是目前临床上很少用来诊断颈动脉狭窄^[27]。有研究报道,患者存在颈动脉杂音对其有显著的预后影响,如有颈动脉血管杂音的患者和没有血管杂音的患者相比,有高于4倍发生短暂性脑缺血发作的风险,2倍发生脑卒中的风险,且增加了死于脑卒中的风险^[26]。

颈动脉狭窄的影像学诊断主要包括血管彩色多普勒超声(CCDU)、无创性磁共振血管成像(MRA)和数字减影血管造影(DSA)。超声具有价格低廉、操作简单、无创性、可反复操作等优点,而且可很好地用来测量 CMT,检测粥样硬化性疾病,预测脑血管事件^[29-31]。而加入新技术(超声二维应变成像)能更有效地发现血管壁僵硬,检测血管早期的粥样硬化性改变^[32],所以超声在临床上随访放疗后患者及诊断放射性颈动脉损伤都具有广泛的应用价值。CCDU 的不足之处在于,对于重度狭窄的患者而言,超声检测无法显示流速极低的血流信号,因此,对于颈动脉完全闭塞的鉴别有一定的困难。CMT 可作为早期粥样硬化性标志,用超声测量 CMT 时,可选择颈总动脉远端管壁的纵向平面。DSA 是确诊颈动脉狭窄的金标准,怀疑有明显颈动脉狭窄患者可以通过 DSA 确诊,但是 DSA 毕竟有一定的创伤性,且偶可出现粥样硬化斑块和血栓脱落、动脉痉挛等并发症。在一项实验中,实验者对 42 例患者进行颈动脉

的检测,以 DSA 的检测结果为金标准,CCDU 诊断颈动脉狭窄的敏感性、特异性和准确性分别为 90.9%、65.5%和 82.1%。MRA 检查颈动脉狭窄的敏感性和特异性均高于 CCDU,并且检查过程中受主观因素影响较少,可重复性高,一次扫描可显示颈动脉全程,这方面 MRA 确实优于超声。但是随着图像采集时间延长,出现患者吞咽及呼吸运动伪影的概率相应增加,从而影响医师对颈动脉狭窄程度的判断。

虽然临床上诊断放疗所致颈动脉损伤的方法很多,但是较为常用的是 CCDU,对于诊断较困难的患者可选择 MRA,或进一步行 DSA。

6 放射性颈动脉损伤的防治

目前在颈动脉狭窄预防方面尚无特异性方法,但我们提倡头颈部肿瘤放疗合理应用:严格掌握该部位放疗指征、放疗剂量、时间剂量分割和放疗体积合理应用,尽可能减少颈动脉放射范围和放疗剂量。另外,对放射性颈动脉损伤的预防还应针对患者原有的血管疾病相关危险因素进行干预,积极改善传统相关危险因素。研究表明对进行放射性治疗的肿瘤患者,早期使用药物可以减轻放射性血管损伤,较常用的包括:抗血小板聚集药、他汀类、抗氧化药、血管紧张素转化酶抑制剂、抑制素。尤其是他汀类药物,具有独立于降脂以外的修复血管损伤的作用,包括抗炎、抗氧化、修复内皮、促新生血管形成、稳定斑块及抑制血小板聚集等都有独特的作用^[33]。体外实验表明他汀类药物能够抑制放射线引起的微血管内皮活化,抑制白细胞、血小板与内皮的黏附,同时也能有效地阻止放疗诱导的颈动脉狭窄的进展^[34]。Favre 等^[35]研究发现给颈动脉狭窄的患者运用他汀类药物能显著降低血管事件的发生率。因此他汀类对于放疗后动脉损伤有广泛的应用前景。且药物具有无创性、花费小、患者易接受等优点。但目前缺乏系统性、前瞻性的临床和动物实验干预研究^[36]。

对于检查发现颈动脉狭窄比较严重或者有症状的患者,可能需要外科治疗,如行颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy, CEA)或颈动脉血管成形术或血管内支架植入术(carotid angioplasty and stenting, CAS)。虽然颈动脉内膜切除术是颈外动脉狭窄

的标准治疗手段,但放疗后动脉血管壁纤维化,表面瘢痕组织形成,狭窄病变广泛,斑块分布弥散,除此之外,既往患者接受根治性颈部淋巴结清扫术,可增加创伤并发症及颅神经损伤的发生率,都限制了颈动脉内膜切除术的应用^[25,37]。Tallarita 等^[38]报道了接受根治性颈淋巴结清扫手术的患者较没有接受该手术的患者有更高的创伤并发症(14% vs 5%)和颅神经损伤(28% vs 9%)。

颈动脉血管成形术或血管内支架植入术可用于颈动脉内膜切除术手术风险较高的患者,它没有颅神经损伤及伤口并发症,在临床上得到较多的应用^[39]。但是,较长段血管的血管成形术和放置支架较易诱发内膜增生,发生支架内再狭窄,有增加晚期脑血管事件发生率。近期研究中,Huang 等^[40]报道了运用颈动脉内膜切除和颈动脉血管成形术或血管内支架植入术两种手术方法治疗后,随访 5 年期间,患者的死亡率、发生短暂性脑缺血或脑卒中、有害脑血管事件等无明显差异。未来进一步研究新的更安全支架、放置技术等,颈动脉血管成形术或血管内支架植入术用于放疗诱导的颈动脉狭窄将会增加组织耐受性,更安全。

头颈部肿瘤患者接受颈部放疗后都有发生颈动脉损伤和脑血管事件等并发症的风险,这都很大程度影响了患者的生活质量。因此,放疗结束后长期超声检测颈动脉及积极改善传统的危险因素相当重要。颈动脉血管成形术或血管内支架植入术也许是一种较好的办法来治疗严重狭窄的患者,但是,积极开展针对危险因素的防治以及进行临床与基础相结合的前瞻性干预对照研究来探究发病机理、预防措施和早期检测方法将成为这一研究领域的重点。

参考文献:

- [1] Hokari M, Isobe M, Asano T, et al. Treatment strategy for bilateral carotid stenosis: 2 cases of carotid endarterectomy for the symptomatic side followed by carotid stenting [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10): 2851–2856.
- [2] Gujral DM, Chahal N, Senior R, et al. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(1): 31–38.
- [3] Lee CC, Su YC, Ho HC, et al. Increased risk of ischemic stroke in young nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5): e833–e838.
- [4] Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer [J]. *Am J Surg*, 2004, 187(5): 594–598.
- [5] Lam WW, Leung SF, So NM, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy [J]. *Cancer*, 2001, 92(9): 2357–2363.
- [6] Chang YJ, Chang TC, Lee TH, et al. Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers [J]. *J Vasc Surg*, 2009, 50(2): 280–285.
- [7] Cheng SW, Ting AC, Lam LK, et al. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126(4): 517–521.
- [8] Greco A, Gallo A, De Virgilio A, et al. Carotid stenosis after adjuvant cervical radiotherapy in patients with head and neck cancers: a prospective controlled study [J]. *Clin Otolaryngol*, 2012, 37(5): 376–381.
- [9] Huang TL, Hsu HC, Chen HC, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 261.
- [10] Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, et al. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(5): 1361–1367.
- [11] Hatoum OA, Otterson MF, Kopelman D, et al. Radiation induces endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via enhanced production of reactive oxygen species [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(2): 287–294.
- [12] Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, et al. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(2): 94–102.
- [13] Huang CC, Huang TL, Hsu HC, et al. Long-term effects of neck irradiation on cardiovascular autonomic function: a study in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47(3): 344–350.
- [14] Cheng SW, Ting AC, Wu LL. Ultrasonic analysis of plaque characteristics and intimal-medial thickness in radiation-induced atherosclerotic carotid arteries [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, 24(6): 499–504.
- [15] Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2410–2418.
- [16] Fokkema M, den Hartog AG, van Lammeren GW, et al. Radiation-induced carotid stenotic lesions have a more stable phenotype than de novo atherosclerotic plaques [J].

- Eur J Vasc Endovasc Surg, 2012, 43(6): 643–648.
- [17] Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, et al. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2012, 43(3): 793–801.
- [18] Martin JD, Buckley AR, Graeb D, et al. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(4): 1197–1205.
- [19] Ye J, Rong X, Xiang Y, et al. A study of radiation-induced cerebral vascular injury in nasopharyngeal carcinoma patients with radiation-induced temporal lobe necrosis [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42890.
- [20] Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, et al. Carotid artery disease after head and neck radiotherapy [J]. Vasa, 2015, 44(1): 23–30.
- [21] Dorth JA, Patel PR, Broadwater G, et al. Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck cancer after radiotherapy[J]. Head Neck, 2014, 36(2): 215–219.
- [22] Park BD, Divinagracia T, Madej O, et al. Predictors of clinically significant postprocedural hypotension after carotid endarterectomy and carotid angioplasty with stenting[J]. J Vasc Surg, 2009, 50(3): 526–533.
- [23] Abayomi OK. Neck irradiation, carotid injury and its consequences[J]. Oral Oncol, 2004, 40(9): 872–878.
- [24] Lam WW, Liu KH, Leung SF, et al. Sonographic characterisation of radiation-induced carotid artery stenosis [J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 13(3): 168–173.
- [25] Eckstein HH, Kuhn A, Dorfner A, et al. The diagnosis, treatment and follow-up of extracranial carotid stenosis[J]. Dtsch Arztebl Int, 2013, 110(27–28): 468–476.
- [26] Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, et al. Carotid bruits and cerebrovascular disease risk: a meta-analysis [J]. Stroke, 2010, 41(10): 2295–2302.
- [27] Ratchford EV, Jin Z, Di Tullio MR, et al. Carotid bruit for detection of hemodynamically significant carotid stenosis: the Northern Manhattan Study [J]. Neurol Res, 2009, 31(7): 748–752.
- [28] Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, et al. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis [J]. Lancet, 2008, 371(9624): 1587–1594.
- [29] Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, et al. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery [J]. Laryngoscope, 2000, 110(11): 1811–1814.
- [30] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis [J]. Circulation, 2007, 115(4): 459–467.
- [31] Toprak U, Aytas I, Ustuner E, et al. Sonographic assessment of acute changes in plaque size and echogenicity and in intima-media thickness of carotid arteries after neck radiation therapy[J]. J Clin Ultrasound, 2012, 40(9): 566–571.
- [32] Bjallmark A, Lind B, Peolsson M, et al. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery [J]. Eur J Echocardiogr, 2010, 11(7): 630–636.
- [33] Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Veith FJ. Best medical treatment for a symptomatic carotid artery stenosis [J]. Lancet, 2011, 377(9760): 123.
- [34] Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C, et al. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses[J]. Radiat Res, 2005, 163(5): 479–487.
- [35] Favre JP, Nourissat A, Duprey A, et al. Endovascular treatment for carotid artery stenosis after neck irradiation [J]. J Vasc Surg, 2008, 48(4): 852–858.
- [36] Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review[J]. Radiother Oncol, 2009, 90(2): 163–165.
- [37] Ting AC, Cheng SW, Yeung KM, et al. Carotid stenting for radiation-induced extracranial carotid artery occlusive disease: efficacy and midterm outcomes[J]. J Endovasc Ther, 2004, 11(1): 53–59.
- [38] Tallarita T, Oderich GS, Lanzino G, et al. Outcomes of carotid artery stenting versus historical surgical controls for radiation-induced carotid stenosis [J]. J Vasc Surg, 2011, 53(3): 629–636.e1–e5.
- [39] Tamberella MR, Yadav JS, Bajzer CT, et al. Cutting balloon angioplasty to treat carotid in-stent restenosis [J]. J Invasive Cardiol, 2004, 16(3): 133–135.
- [40] Huang MP, Fang HY, Chen CY, et al. Long-term outcomes of carotid artery stenting for radiation-associated stenosis [J]. Biomed J, 2013, 36(3): 144–149.