

# 颅内动脉粥样硬化性狭窄 Enterprise 支架置入术后 支架内再狭窄的危险因素分析

王圣杰 刘俊中 尹帅领 郭广涛 毛立武 周 游 孟飞龙 谢晓晓 张 卓 王天玉

**【摘要】目的** 探讨颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)Enterprise 支架置入术后支架内再狭窄(ISR)的危险因素。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月接受 Enterprise 支架置入术治疗的 178 例 ICAS 的临床资料。**结果** 术后随访 3~14 个月,平均 8.1 个月,178 例 DSA 随访显示,29 例发生 ISR,发生率为 16.29%。多因素 logistic 回归分析显示,Mori 分型、斑块钙化程度、残余狭窄、病变部位、mTICI 分级、术中夹层是 ISR 的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** ICAS 病人 Enterprise 支架置入术后发生 ISR 的危险因素众多,临床上,应充分评估 ISR 的危险因素并且积极采取措施控制风险因素,从而降低 ISR 的发生率。

**【关键词】** 颅内动脉粥样硬化性狭窄;支架置入术;Enterprise 支架;支架内再狭窄;危险因素

**【文章编号】** 1009-153X(2023)01-0005-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743; R 815.2

**Risk factors for in-stent restenosis in patients with intracranial atherosclerotic stenosis after Enterprise stenting**

WANG Sheng-jie, LIU Jun-zhong, YIN Shuai-ling, GOU Guang-tao, MAO Li-wu, ZHOU You, MENG Fei-long, XIE Xiao-xiao, ZHANG Zhuo, WANG Tian-yu. Department of Neurointervention, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

**【Abstract】 Objective** To explore the risk factors for in-stent restenosis (ISR) in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) after Enterprise stenting. **Methods** The clinical data of 178 patients with symptomatic ICAS who received Enterprise stenting from January 2019 to December 2021 were analyzed retrospectively. The postoperative follow-up ranged from 3 months to 14 months, with an average of 8.1 months. **Results** ISR occurred in 29 patients, with an incidence of 16.29%. Multivariate logistic regression analysis showed that Mori classification, degree of plaque calcification, residual stenosis, lesion site, mTICI grade, and intraoperative dissection were independent risk factors for ISR ( $P<0.05$ ). **Conclusions** There are many risk factors for ISR in ICAS patients after Enterprise stenting. In the clinic, the risk factors of ISR should be fully evaluated and measures should be taken to control the risk factors, to reduce the incidence of ISR.

**【Key words】** Intracranial atherosclerosis; Stenting; Enterprise stent; In-stent restenosis; Risk factor

颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)是缺血性卒中的常见原因,病人症状重、复发率高<sup>[1,2]</sup>。目前,球囊扩张支架成形术是治疗症状性 ICAS 的有效方案<sup>[3]</sup>,但术后仍会发生支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)。本文分析症状性 ICAS 病人行 Enterprise 支架置入术后发生 ISR 的危险因素,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择标准** 纳入标准:①年龄≥18 岁;②DSA 证实血管狭窄率≥70%的颅内大动脉粥样硬化性狭

窄或闭塞;③颅内动脉狭窄率的计算依据华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄(Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease, WASID)方法,狭窄率=(1-狭窄处直径/狭窄近端正常直径)×100%,其中轻度狭窄为 0~50%,中度狭窄为 50%~70%,重度狭窄为 70%~90%,近乎闭塞为 90%~99%,完全闭塞为 100%;④经规范抗血小板聚集治疗和他汀类药物药物治疗无效;⑤行球囊扩张并行支架置入术;⑥病人或其家属同意并签署支架置入治疗同意书;⑦术后完成脑血管造影随访。排除标准:①非 ICAS,如夹层、烟雾病等;②同时存在≥2 处重度狭窄且同时行支架置入术;③3 个月内发生过脑出血;④严重认知障碍及精神异常;⑤房颤、心脏瓣膜疾病等;⑥凝血功能严重异常;⑦妊娠期或哺乳期女性。

**1.2 一般资料** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月接受 Enterprise 支架置入术治疗的 178 例症状性 ICAS 的临床资料,其中男 123 例,女 55 例;平均年龄

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.01.002

作者单位:450000 郑州,郑州大学附属郑州中心医院神经介入科(王圣杰、刘俊中、尹帅领、郭广涛、毛立武、周 游、孟飞龙、谢晓晓、张卓、王天玉)

通讯作者:王天玉, E-mail: xlhywangtianyu@163.com

(59.87±11.20)岁。既往脑梗死病史 73 例、饮酒史 37 例、吸烟史 56 例,合并高脂血症 75 例、高血压病 111 例、糖尿病 60 例、冠心病 33 例、同型半胱氨酸血症 26 例。

1.3 治疗方法

1.3.1 术前准备 术前 3~5 d 给予抗血小板药物[阿司匹林(100 mg, 1 次/d)+氯吡格雷(75 mg, 1 次/d)或阿司匹林+替格瑞洛(90 mg, 2 次/d)],并根据血栓弹力图结果调整抗血小板药物治疗方案,同时强化降脂药物治疗[阿托伐他汀(40 mg, 1 次/d)或瑞舒伐他汀(20 mg, 1 次/d)]。术前进行全面神经系统体格检查及头颅 MRI、CT 评估脑组织、缺血程度;高分辨率 MRI 评价斑块性质和位置;CTA 评估钙化程度(轻度钙化<血管直径的 1/2;重度钙化≥血管直径的 1/2);DSA 评估血管狭窄程度、狭窄长度、与分支血管关系等情况,并进行 Mori 分型。

1.3.2 手术过程 术前给予 3 000 U 肝素,术中每 1 小时追加 1 000 U。选择右侧股动脉入路,经动脉鞘交换引入 6F 长鞘至颈内动脉 C1 段。0.014 英寸 Synchro 微导丝、Prowler Select Plus 微导管配合下将 Catalyst5 中间导管置于狭窄近端血管。在路图下,微导丝、微导管配合下通过狭窄处至病变远端血管,并经微导管造影判断位于血管真腔后,沿微导丝将 Gateway 球囊送至狭窄部位进行缓慢球囊扩张。扩张满意后,复查造影以明确血管狭窄改善情况及有无夹层形成。在路图下,沿微导丝引入支架微导管至狭窄的远端,撤除微导丝引入 Enterprise 支架(长度超过狭窄段各 3~5 mm),调整支架位置以完全覆盖狭窄病变。释放完支架后造影,若支架内残余狭窄率>50%,则给予球囊后扩张处理。

1.4 术后随访 术后 24 h 内行头颅 CT 检查;术后 1、3、7 d 行神经系统体格检查,若出现神经功能受损,则立刻行头颅 CT、MRI 检查,必要时行 CTA 检查;记录围手术期并发症,包括缺血性脑卒中、症状性出血、死亡等。术后继续口服双重抗血小板药物及降脂药 6 个月后复查脑血管造影明确有无 ISR,根据复查造影结果选择延长双抗时间或长期单抗治疗。ISR 定义为以 WASID 法测量支架内或远近端 5 mm 内血管狭窄≥50%,或者在原血管狭窄基础上绝对管腔丢失≥20%<sup>[4]</sup>。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析;正态分布计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 logistical 回归模型分

析 ISR 的危险因素;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ISR 的发生率 术后随访 3~14 个月,平均 8.1 个月,178 例进行脑血管造影随访,29 例发生 ISR,发生率为 16.29%。

2.2 ISR 的危险因素 单因素分析显示,病变长度、钙化程度、Mori 分型、病变部位、残余狭窄、术中夹层、mTICI 分级与 ISR 有关(*P*<0.05,表 1)。多因素 logistic 回归分析显示,Mori 分型、钙化程度、残余狭窄、病变部位、mTICI 分级、术中夹层是 ISR 的独立危险因素(*P*<0.05,表 2)。

3 讨论

虽然 Enterprise 支架在治疗颅内血管疾病的性能有所改善,但术后仍会发生 ISR。2012 年,Vajda 等<sup>[5]</sup>应用 Enterprise 支架治疗 189 例症状性 ICAS,术

表 1 颅内动脉粥样硬化性狭窄 Enterprise 支架治疗后发生 ISR 危险因素的单因素分析

危险因素	ISR	无 ISR
年龄(岁)	60.11±10.79	58.62±13.26
血清 hs-CRP(mg/L)	4.16(2.06, 11.16)	2.88(1.00, 6.75)
合并高脂血症	16(55.2%)	59(39.6%)
脑梗病史(例)	9(31.03%)	64(42.95%)
合并高血压(例)	16(55.17%)	95(63.76%)
合并糖尿病(例)	11(37.93%)	49(32.86%)
冠心病史(例)	7(24.14%)	26(17.45%)
合并同型半胱氨酸血症(例)	3(10.34%)	13(8.72%)
饮酒史(例)	5(17.24%)	32(21.48%)
吸烟史(例)	10(34.48%)	46(30.87%)
术前狭窄率	92.59±4.93	90.23±6.38
病变长度	10.28±6.41*	6.85±4.61
钙化程度	0.76±0.64*	0.33±0.53
狭窄位置(例)		
BA、MCA	11(37.93%)*	117(78.52%)
VA、ICA	18(62.07%)*	323(21.48%)
Mori 分型	2.45±0.51*	1.87±0.61
球囊压力	5.21±1.92	5.83±0.70
mTICI 分级	2.62±0.49*	2.98±0.14
术中夹层(例)	5(17.24%)*	4(2.48%)
残余狭窄	36.55±18.95*	18.02±11.87

注:与无 ISR 组相应比值,\* *P*<0.05;ISR. 支架内再狭窄;hs-CRP. 超敏 C 反应蛋白;BA. 基底动脉;MCA. 大脑中动脉;VA. 椎动脉;ICA. 颈内动脉

表 2 颅内动脉粥样硬化性狭窄 Enterprise 支架治疗后发生 ISR 危险因素的多因素 logistic 回归分析

危险因素	P 值	比值比(95%置信区间)
Mori 分型	0.018	4.975(1.320~18.750)
钙化程度	0.009	3.796(1.405~10.254)
残余狭窄	0.040	1.056(1.003~1.112)
病变部位	0.017	4.408(1.304~14.896)
mTICI 分级	0.045	0.105(14.896~0.947)
术中夹层	0.009	18.143(2.058~159.915)

后 10 个月 ISR 发生率为 24.7%。2015 年,Feng 等<sup>[6]</sup>应用 Enterprise 支架治疗症状性 ICAS,术后平均随访 22 个月,ISR 发生率为 6.81%。2017 年,刘恋等<sup>[7]</sup>应用 Enterprise 支架治疗复杂症状性 ICAS 共 24 例,术后平均随访 6 个月,ISR 发生率为 33.3%。本文 Enterprise 支架术后 ISR 发生率为 16.3%,与既往的研究结果类似。

本文结果发现钙化程度、Mori 分型、病变部位、残余狭窄、术中夹层、mTICI 分级是 Enterprise 支架置入术治疗 ICAS 术后发生 ISR 的独立危险因素。Enterprise 支架系统是一款闭环自膨式支架,起初用于辅助栓塞颅内动脉瘤。ISR 并不是动脉粥样硬化的进展,而是血管壁对支架刺激的过度反应,也是内膜增生的过程<sup>[8]</sup>。目前,ISR 的病理生理机制仍不明确。Farb 等<sup>[9]</sup>指出,在动脉内膜损伤后,炎症反应有助于支架内内膜生长,促进支架周围炎症细胞浸润。本文结果显示血清 C-反应蛋白水平与 ISR 无关。此外,球囊扩张和支架的置入会撕裂斑块、破坏动脉内膜,导致内皮细胞和平滑肌细胞的炎症反应。因此,气囊充气压力不宜过高,气囊直径不宜过大,以免损伤动脉壁。扩张狭窄时应选择约 75%管腔直径型号的球囊进行缓慢的扩张,不应寻求狭窄动脉的最佳扩张,以防止对内膜和中膜以及外膜滋养血管的损害和支架挤压斑块后的“雪犁效应”<sup>[10]</sup>。

研究表明,颈动脉支架成形术不应追求完美 DSA 结果,但残余狭窄程度越高,发生 ISR 的可能性越大<sup>[11]</sup>,残余狭窄每增加 1%,ISR 风险增加 5%<sup>[12]</sup>。这可能因为颅内动脉较细,残余狭窄越重越容易引起血流动力学的异常,导致血小板异常聚集,发生 ISR。因此,术中应尽量降低残余狭窄率,但同时应避免血管内膜的撕裂。术中动脉夹层明显增加 ISR 的发生率,这可能与内膜破裂引起炎症反应导致内膜增生有关。根据我们的经验,在支架置入前,先使用小球囊进行预扩张,有助于减少动脉夹层。

动脉粥样硬化也是一种炎症性疾病,其严重程

度可能部分反映全身血管壁炎症活动的强度。在动脉粥样硬化进展中,炎症在斑块钙化的发展中起着至关重要的作用<sup>[13]</sup>。本文发现,动脉粥样硬化钙化是导致 ISR 的重要危险因素。对于严重的斑块钙化动脉可能不能充分扩张,Enterprise 支架不容易或完全扩张,导致与管壁的粘附性差或支架不规则变形。在这种情况下,Enterprise 支架可能不太适合。

病变部位也是 ISR 的危险因素之一,椎动脉和颈内动脉 ISR 发生率显著高于基底动脉和大脑中动脉。这可能与支架的设计以及血管迂曲程度相关。Enterprise 支架是一种闭合式颅内支架,在弯曲或不规则血管的灵活性较低,导致支架形态在弯曲血管中扁平甚至扭曲,与动脉黏附能力差进一步加重内膜增生<sup>[14]</sup>。此外,Kang 等<sup>[15]</sup>发现,Mori 分型 B、C 型比 Mori 分型 A 型更容易发生 ISR。长而迂曲的病变限制支架充分附着于血管壁而增加 ISR 的风险<sup>[16]</sup>。因此,Mori 分型可以为支架的选择提供依据。此外,高血压、糖尿病和高脂血症等可能慢性影响动脉粥样硬化进程,但对 ISR 影响不大。

综上所述,斑块钙化程度、Mori 分型、病变部位、残余狭窄、术中夹层、mTICI 分级是 ICAS 病人 Enterprise 支架成形术后 ISR 的独立危险因素。临床上,应充分评估 ISR 的危险因素并且积极控制风险因素,从而降低 ISR 的发生率。

【参考文献】

[1] 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(3): 663-669.

[2] Park SC, Cho SH, Kim MK, *et al.* Long-term outcome of angioplasty using a wingspan stent, post-stent balloon dilation and aggressive restenosis management for intracranial arterial stenosis [J]. *Clin Neuroradiol*, 2020, 30(1): 159-169.

[3] 陈 虎,邓剑平,于 嘉,等.急性颅内大动脉粥样硬化性狭窄继发闭塞与单纯栓塞性闭塞的血管内治疗分析[J].中国临床神经外科杂志,2020,25:70-72.

[4] Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, *et al.* Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management [J]. *Neurosurgery*, 2007, 61(3): 644-650.

[21] Charry JD, Tejada JH, Pinzon MA, *et al.* Predicted unfavorable neurological outcome is overestimated by the Marshall CT score, CRASH decompressive craniectomy [J]. *World Neurosurg*, 2017, 101: 554-558.

[22] Bilgi K, Gopalakrishna KN, Chakrabarti D, *et al.* Outcome prediction of TBI: are there parameters that affect the IMPACT and CRASH models [J]. *World Neurosurg*, 2020, 146: e590-e596.

[23] Frankel M, Fan L, Yeatts SD, *et al.* The association of very early serum levels of S100B, GFAP, UCH-L1, and SBDP with outcome in ProTECT III [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36 (20): 2863-2871.

[24] Raj R, Siironen J, Kivisaari R, *et al.* Predicting outcome after traumatic brain injury: development of prognostic scores based on the IMPACT and the APACHE II [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(20): 1721-1732.

[25] Brooks JC, Shavelle RM, Strauss DJ, *et al.* Long-term survival after traumatic brain injury part I: external validity of prognostic models [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(6): 994-999.

[26] Li X, Lü C, Wang J, *et al.* Establishment and validation of a model for brain injury state evaluation and prognosis prediction [J]. *Chin J Traumatol*, 2020, 23(5): 284-289.

[27] Abujaber A, Fadlalla A, Gammoh D, *et al.* Prediction of in-hospital mortality in patients with post traumatic brain injury using National Trauma Registry and Machine Learning Approach [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020, 28(1): 44.

[28] Gravesteijn BY, Nieboer D, Ercole A, *et al.* Machine learning algorithms performed no better than regression models for prognostication in traumatic brain injury [J]. *J Clin Epidemiol*, 2020, 122: 95-107.

(2021-05-01 收稿, 2021-05-01 修回)

~~~~~

(上接第 7 页)

[5] Vajda Z, Schmid E, Guthe T, *et al.* The modified Bose method for the endovascular treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the Enterprise stent [J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(1): 91-101.

[6] Feng Z, Duan G, Zhang P, *et al.* Enterprise stent for the treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: an initial experience of 44 patients [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 187.

[7] 刘 恋, 马 宁, 莫大鹏, 等. Enterprise 支架治疗复杂症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12: 592-597.

[8] Gao B, Safain MG, Malek AM. Enterprise stenting for intracranial aneurysm treatment induces dynamic and reversible age-dependent stenosis in cerebral arteries [J]. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7(4): 297-302.

[9] Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, *et al.* Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans [J]. *Circulation*, 2002, 105(25): 2974-2980.

[10] Lee KY, Chen DY, Hsu HL, *et al.* Undersized angioplasty and stenting of symptomatic intracranial tight stenosis with Enterprise: Evaluation of clinical and vascular outcome [J]. *Interv Neuroradiol*, 2016, 22(2): 187-195.

[11] Wang ZL, Gao BL, Li TX, *et al.* Symptomatic intracranial vertebral artery atherosclerotic stenosis ( $\geq 70\%$ ) with concurrent contralateral vertebral atherosclerotic diseases in 88 patients treated with the intracranial stenting [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(9): 1801-1804.

[12] Zhang K, Li TX, Wang ZL, *et al.* Factors affecting in-stent restenosis after angioplasty with the Enterprise stent for intracranial atherosclerotic diseases [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 10479.

[13] Zhu Y, Xian X, Wang Z, *et al.* Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.

[14] Valdivia y Alvarado M, Ebrahimi N, Benndorf G. Study of conformability of the new leo plus stent to a curved vascular model using flat-panel detector computed tomography (DynaCT) [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64(3 Suppl): 130-134.

[15] Kang K, Zhang Y, Shuai J, *et al.* Balloon-mounted stenting for ICAS in a multicenter registry study in China: a comparison with the WEAVE/WOVEN trial [J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(10): 894-899.

[16] Peng G, Zhang Y, Miao Z. Incidence and risk factors of in-stent restenosis for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(8): 1447-1452.

(2022-10-31 收稿, 2022-12-25 修回)