

颅内未破裂动脉瘤 Pipeline 栓塞装置置入术后
支架内狭窄的危险因素

葛慧剑 桂思铭 邓丁伟 李佑祥

【摘要】目的 探讨颅内未破裂动脉瘤(UIA)Pipeline 栓塞装置(PED)置入术后内支架狭窄(ISS)的发生率、临床预后和危险因素。方法 回顾性分析 2015 年 9 月至 2020 年 10 月接受 PED 治疗的 460 例 UIA 的临床资料。术后 6 个月复查 DSA 评估 ISS,以 PED 内的管腔直径较术前缩窄超过 50% 定义为 ISS。结果 术后中位随访时间 8 个月(IQR: 5~16 个月)。在随访过程中,66 例(14.3%)出现 ISS,其中 17 例(3.7%)出现载瘤动脉闭塞。末次随访,8 例 ISS 有所恢复,31 例为轻度 ISS,10 例为重度 ISS,17 例载瘤动脉闭塞;3 例出现偏瘫,1 例单侧视野缺损,1 例死亡,其余 61 例无症状;56 例(84.8%)颅内动脉瘤完全闭塞。多因素 logistic 回归分析显示,后循环动脉瘤(OR=2.895;95%CI 1.731~4.839;P=0.001)、球囊扩张(OR=2.380;95%CI 1.154~4.912;P=0.019)是 UIA 病人 PED 置入术后发生 ISS 的独立危险因素。结论 ISS 是 UIA 病人 PED 置入术后常见的并发症,后循环动脉瘤和球囊扩张术治疗的病人更易发生 ISS。

【关键词】颅内动脉瘤;未破裂动脉瘤;Pipeline 栓塞装置;支架内狭窄;危险因素

【文章编号】1009-153X(2023)07-0429-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.9; R 815.2

Risk factors for in-stent stenosis in patients with unruptured intracranial aneurysms after Pipeline embolization device implantation

GE Hui-jian¹, GUI Si-ming², DENG Ding-wei², LI You-xiang^{1,2}. 1. Department of Interventional Neuroradiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China

【Abstract】Objective To investigate the incidence, clinical prognosis and risk factors of in-stent stenosis (ISS) in patients with unruptured intracranial aneurysms (UIA) after Pipeline embolization device (PED) implantation. Methods The clinical and cerebral digital subtraction angiography (DSA) data of 460 patients with UIA who underwent PED placement from September 2015 to October 2020 were retrospectively reviewed. The DSA at 6 months after the PED implantation was used to assess the ISS, which was defined as the lumen diameter in PED was more than 50% narrower than that before the surgery. Results The median follow-up time was 8 months (IQR: 5~16 months). During the follow-up, ISS occurred in 66 patients (14.3%), of whom 17 patients (3.7%) suffered from occlusion of parent arteries. At the last follow-up, 8 patients with ISS were recovered, 31 mild ISS, 10 severe ISS, and 17 occlusion of parent arteries. Hemiplegia occurred in 3 patients, unilateral visual field defect occurred in 1 patient, and 1 patient died. Complete occlusion of aneurysms was achieved in 56 patients (84.8%) of 66 patients with ISS. Multivariate logistic regression analysis showed that posterior circulation aneurysm (OR=2.895; 95% CI 1.731~4.839; P=0.001) and balloon angioplasty (OR=2.380; 95% CI 1.154~4.912; P=0.019) were independent risk factors for ISS in UIA patients after PED implantation. Conclusions ISS is a common complication in UIA patients after PED implantation, and the patients with posterior circulation aneurysm or treated with balloon angioplasty are more prone to ISS.

【Key words】Unruptured intracranial aneurysms; In-stent stenosis; Pipeline embolization device ; Risk factors

颅内动脉瘤破裂是导致蛛网膜下腔出血的主要原因,致残率、病死率较高^[1]。在颅内动脉瘤的血管内治疗中,血流导向装置应用越来越多,具有重要的

地位,其中 Pipeline 栓塞装置(Pipeline embolization device, PED)是目前常用的血流导向装置。虽然 PED 已在临床上广泛使用近十年,但其所带来的并发症,尤其是远期预后方面还未得到深入研究,常见的并发症包括神经功能障碍和脑出血,可导致严重的不良结局^[2]。然而,其他方面的并发症,例如内支架狭窄(in-stent stenosis, ISS)等在其临床表现和病理方面得到的关注相对较少。ISS 可能导致偏瘫、脑供血不足,甚至导致病人死亡。自 PED 引入国内以

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.07.004
作者单位:100070 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经介入科(葛慧剑、李佑祥);100070,北京市神经外科研究所(桂思铭、邓丁伟、李佑祥)
通讯作者:李佑祥,E-mail:liyouxian@mail.ccmu.edu.cn

来,仅有少数研究分析 PED 置入术后 ISS 情况^[3]。本文探讨颅内未破裂动脉瘤(unruptured intracranial aneurysms, UIA) PED 置入术后 ISS 的发生率、临床预后和危险因素,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:使用 PED 治疗的 UIA,随访资料完整。排除标准:电子病历缺乏基线资料、动脉瘤特征、抗血小板治疗、操作细节和神经系统并发症等;颅内动脉瘤合并动静脉畸形;不能进行抗血小板聚集治疗或已经进行抗凝治疗的病人。

1.2 研究对象 2015 年 9 月至 2020 年 10 月收治符合标准的 UIA 共 460 例,其中男 152 例,女 308 例;中位年龄 52 岁(IQR:44~60 岁);体质指数中位数 24.6 kg/m²(IQR:22.7~26.7 kg/m²)。合并糖尿病 41 例、血脂异常 189 例、高血压病 194 例。既往有蛛网膜下腔出血史 22 例、脑缺血性卒中史 30 例、冠心病史 34 例、吸烟史 74 例、饮酒史 66 例、药物过敏史 56 例。

1.3 治疗方法 术前至少口服阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)5 d。手术在全麻下进行,将长鞘导管预置于颈内动脉或椎动脉合适节段,中间导管经长鞘导管超选至载瘤动脉近动脉瘤处。通过三维图像重建动脉瘤及载瘤动脉,根据测量结果选取合适的 PED。在空白路图下,采用微导丝携 Marksman 微导管或 Phenom-27 微导管经中间导管超选至动脉瘤远端载瘤动脉的合适位置,撤出微导丝并将 PED 通过 Marksman 微导管或 Phenom-27 微导管输送和释放。释放后 PED 存在缩短和位移的风险,或在血管造影中瘤颈部出现快速血流(射流征),则考虑弹簧圈辅助 PED 治疗。当 PED 无法完全贴合血管壁时,将进行微导丝按摩或球囊扩张。术后双重抗血小板治疗方案为:术后 6 个月内口服阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d);术后 6~12 个月口服阿司匹林(100 mg/d)。

1.4 随访方法 术后 6 个月进行首次 DSA 随访,术后 12 个月进行二次 DSA 随访。此外,还建议病人在此后每年进行 1 次影像学随访。

1.5 ISS 的评估标准 动脉瘤形态参数由三名经验丰富的神经介入医生根据研究手动测量。根据治疗前后 DSA 测量载瘤动脉直径、近端载瘤动脉直径和远端载瘤动脉直径(定义为在动脉瘤颈部,距颈部上游 1.5 倍载瘤动脉直径和距颈部下游 1.5 倍载瘤动脉直径的最小直径)。

ISS 是载瘤动脉内皮的过度生长超过支架壁的

限制,DSA 表现为载瘤动脉的直径减小,在造影剂充盈的血管腔和支架的金属网之间出现间隙。本文 ISS 被定义为 PED 内的管腔直径较术前缩窄超过 50%,其中 50%~74% 为轻度,75%~99% 为重度,100% 为 ISS 导致的载瘤动脉闭塞。根据 O'Kelly-Marotta(OKM)分级标准评估动脉瘤闭塞程度。

1.6 统计学方法 使用 R 软件(v4.1.1 版本)进行分析;正态分布定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;非正态分布定量资料以中位数和四分位数间距(interquartile range, IQR)表示,使用 Mann-Whitney U 检验;定性资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验;使用多因素 logistic 回归模型分析 ISS 的危险因素;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ISS 的发生率 术后中位随访时间 8 个月(IQR:5~16 个月)。在随访过程中,66 例(14.3%)出现 ISS,其中 17 例(3.7%)出现载瘤动脉闭塞。末次随访,8 例 ISS 有所恢复,31 例(47.0%)出现轻度 ISS,10 例(15.2%)出现重度 ISS,17 例(25.8%)出现载瘤动脉闭塞;3 例出现偏瘫,1 例单侧视野缺损,1 例死亡,其余 61 例无症状;56 例(84.8%)颅内动脉瘤完全闭塞。

394 例(85.7%)未出现 ISS,其中 382 例(83.0%)颅内动脉瘤完全闭塞。

2.2 ISS 的危险因素 单因素分析显示,性别、年龄、动脉瘤部位、动脉瘤大小、载瘤动脉、治疗方法与 ISS 有关(*P* < 0.05,表 1)。多因素 logistic 回归分析显示,年龄、后循环动脉瘤、球囊扩张术是 UIA 病人 PED 置入术后发生 ISS 的独立影响因素(*P* < 0.05,表 1),其中年龄越大,ISS 风险越低;而后循环动脉瘤、球囊扩张术明显增加 ISS 风险。

3 讨论

本文 UIA 病人 PED 置入术后 ISS 的发生率为 14.3%,其中 47.0% 的 ISS 为轻度,25.8% 的 ISS 逐渐发展为载瘤动脉闭塞。先前的研究显示 PED 置入术后 ISS 的发生率差异较大,最低为 1.1%,最高为 29.3%^[4]。由于这些研究的总病例数很少,并且缺乏对 ISS 病人的长期随访数据,因此很难对 ISS 的影响因素做进一步分析。我们将 PED 内的管腔直径较术前缩窄超过 50% 定义为 ISS。载瘤动脉在 PED 置入术后出现的轻度内膜增生可能是动脉瘤腔愈合过程中的一部分^[5]。因此把 ISS 定义为能够观察到明显的

图 1 颅内未破裂动脉瘤 Pipeline 栓塞装置置入术后支架内狭窄的危险因素的 logistic 回归分析

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	P 值	比值比	95%置信区间	P 值	比值比	95%置信区间
男性	0.044	1.727	1.016~2.936	0.668	1.152	0.603~2.204
年龄	0.036	0.327	0.115~0.929	0.024	0.285	0.095~0.850
糖尿病	0.956	1.026	0.414~2.543			
血脂异常	0.567	0.855	0.500~1.462			
高血压病	0.380	0.615	0.208~1.821			
既往 SAH 病史	0.922	0.940	0.270~3.269			
既往脑卒中史	0.486	0.647	0.191~2.198			
冠心病	0.570	1.307	0.519~3.290			
吸烟史	0.390	1.339	0.688~2.604			
饮酒史	0.562	1.233	0.608~2.501			
药物过敏史	0.674	0.835	0.361~1.932			
后循环动脉瘤	0.003	2.175	1.336~3.542	0.001	2.895	1.731~4.839
动脉瘤瘤颈	0.035	1.058	1.004~1.116	0.982	0.999	0.910~1.096
动脉瘤最大直径	0.006	1.039	1.011~1.067	0.249	1.095	0.938~1.278
动脉瘤高度	0.009	1.043	1.011~1.076	0.602	1.054	0.866~1.283
动脉瘤宽度	0.025	1.037	1.005~1.070	0.232	0.932	0.830~1.046
动脉瘤垂直高度	0.026	1.039	1.005~1.074	0.615	0.962	0.827~1.119
载瘤动脉直径	0.009	1.423	1.093~1.852	0.984	1.010	0.383~2.663
载瘤动脉近端动脉直径	0.025	1.314	1.035~1.666	0.105	1.067	0.987~1.154
载瘤动脉远端动脉直径	0.152	1.216	0.930~1.590			
球囊扩张术	0.019	2.012	1.121~3.613	0.019	2.380	1.154~4.912
血管内治疗史	0.573	0.703	0.206~2.397			

注:动脉瘤最大径. 动脉瘤瘤体任意两点之间的最大距离;瘤颈宽度. 瘤颈的最大距离;动脉瘤最大高度. 瘤颈与瘤体顶部之间的最长距离;动脉瘤垂直高度. 瘤颈平面与瘤体顶部之间的垂直距离;动脉瘤宽度. 与动脉瘤最大高度相垂直的最大距离;载瘤动脉直径. 载瘤动脉在动脉瘤瘤颈处的最小距离;载瘤动脉近端直径. 近心端载瘤动脉在距离动脉瘤 1.5 倍瘤颈处的直径;载瘤动脉远端直径. 远心端载瘤动脉在距离动脉瘤 1.5 倍瘤颈处的直径;纵横比. 最大高度/瘤颈宽度之比;高/宽比. 垂直高度/动脉瘤宽度之比;大小比. 最大直径/载瘤动脉直径之比;颈部比. 瘤颈宽度/载瘤动脉直径之比

血流动力学异常及明显的载瘤动脉缩窄是合理的。

本文多因素 logistic 回归分析发现高龄是 ISS 的保护因素,而球囊扩张和后循环动脉瘤是 ISS 的危险因素。Sweid 等^[6]报道高龄与内皮再生能力降低有关,这可能是高龄病人 PED 置入术后较低的 ISS 发生率的原因之一,因为大脑低内皮化能力降低了神经细胞和血管平滑肌细胞的增殖和分化潜力。然而,由于低内皮化可延迟动脉瘤闭塞,因此 PED 治疗对老年人来说仍是一把双刃剑^[7]。

接受过球囊扩张治疗的病人更易发生 ISS,这种情况可能有两个主要原因:首先,这些病人的脑血管基础状况较差,颅内动脉可能存在局部狭窄或动脉粥样硬化,使微导管无法到达最佳着陆区域,如果不使用球囊扩张,将很难确保 PED 贴附于血管壁以达

到动脉瘤闭塞效果;其次,球囊扩张可能会对血管壁造成一定的机械损伤,导致血管局部炎症加剧,随后出现过度的内膜增生^[6]。如果球囊扩张术不可避免,则需要进行长期的随访,并且根据血管造影随访的结果动态调整抗血小板药物的治疗方案,以免出现过度的血管内皮化而导致 ISS。

Chalouhi 等^[8]报道前循环(特别是颈内动脉)动脉瘤是 PED 置入术后 ISS 的危险因素(OR=3.1; P=0.03)。然而该研究中后循环动脉瘤较少,这可能是由于 PED 最初的手术适应证不包括后循环动脉瘤。随着 PED 疗效和安全性的增加, PED 的适应证得到了扩展。但是,后循环动脉瘤大多是夹层形态,常常伴有较高的载瘤动脉狭窄率^[9]。我们发现后循环动脉瘤 PED 置入术后 ISS 的发生率高于前循环动脉

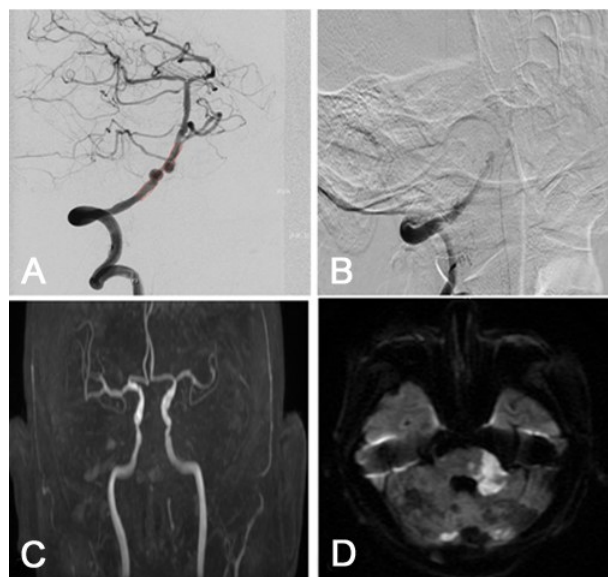


图 1 颅内未破裂动脉瘤 PED 置入术后并发支架内狭窄的影像表现

A. 术前 DSA 显示右侧椎动脉多发动脉瘤,呈串联状,左侧椎动脉闭塞;B. PED 置入术后 4 个月复查 DSA 显示 PED 支架内及远端血管闭塞;C. 术后 4 个月 MRA 显示椎-基底动脉系统不显影;D. 术后 4 个月 DWI 显示小脑及脑干多发亚急性梗死灶;PED. Pipeline 栓塞装置

瘤,其中 1 例死于 ISS 后基底动脉闭塞引起的并发症(图 1)。此外,本文一些后循环动脉瘤体积较大,常囊括了部分载瘤动脉区域,并且动脉瘤腔内也有血栓形成;为了使 PED 充分覆盖动脉瘤,可能需要使用多个 PED 进行重叠放置,且 PED 有时会在不同直径的血管之间放置^[10]。这些因素都增加了术后 ISS 的风险。对于 ISS 病人,建议进行密切随访和长期抗血小板治疗。如果血管几乎完全闭塞并引起症状,可以采用血管成形术、支架再置入甚至动脉分流术缓解血管狭窄引发的问题。

总之, PED 置入术后 ISS 是一种常见的并发症,后循环动脉瘤和球囊扩张术后治疗的病人更易发生 ISS。

【参考文献】

[1] Kan P, Siddiqui AH, Veznedaroglu E, *et al.* Early postmarket results after treatment of intracranial aneurysms with

the pipeline embolization device: a U.S. multicenter experience [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(6): 1080-1087.

[2] Kulcsár Z, Houdart E, Bonafé A, *et al.* Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(1): 20-25.

[3] Wang T, Richard SA, He J, *et al.* Institutional experience of in-stent stenosis after pipeline flow diverter implantation: a retrospective analysis of 6 isolated cases out of 118 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(11): e25149.

[4] Ravindran K, Salem MM, Marulanda AE, *et al.* Quantitative assessment of in-stent stenosis after Pipeline embolization device treatment of intracranial aneurysms: a single-institution series and systematic review [J]. *World Neurosurg*, 2018, 120: e1031-e1040.

[5] John S, Bain MD, Hui FK, *et al.* Long-term follow-up of in-stent stenosis after Pipeline flow diversion treatment of intracranial aneurysms [J]. *Neurosurgery*, 2016, 78(6): 862-867.

[6] Sweid A, Starke RM, Herial N, *et al.* Predictors of complications, functional outcome, and morbidity in a large cohort treated with flow diversion [J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(4): 730-743.

[7] Szikora I, Turányi E, Marosfoi M. Evolution of flow-diverter endothelialization and thrombus organization in giant fusiform aneurysms after flow diversion: a histopathologic study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(9): 1716-1720.

[8] Chalouhi N, Polifka A, Daou B, *et al.* In-Pipeline stenosis: incidence, predictors, and clinical outcomes [J]. *Neurosurgery*, 2015, 77(6): 875-879.

[9] Han JL, Chen JG, Tong X, *et al.* Morphological characteristics associated with ruptured intracranial vertebral artery dissecting aneurysms [J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(4): 321-324.

[10] Ge HJ, Chen XH, Liu K, *et al.* Endovascular treatment of large or giant basilar artery aneurysms using the Pipeline embolization device: complications and outcomes [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 843839.

(2023-04-25 收稿, 2023-06-04 修回)