

·综述 General review·

椎动脉起始部支架置入术后再狭窄的病因及防治

赵慧玳, 李慎茂, 张广平

【摘要】 椎动脉狭窄是后循环梗死的重要病因,尤以起始部的狭窄更为常见。介入治疗已成为治疗椎动脉狭窄的重要方法。但是不得不面对椎动脉起始部支架置入术后再狭窄率较高的问题。近年来,随着关于再狭窄的病理生理学基础研究的深入,相关的防治方法不断发展。口服药物治疗、各种涂层支架、放射性血管支架与磁化支架等为解决支架置入术后再狭窄提供了各种方法。本文就其病因及防治作一综述。

【关键词】 椎动脉起始部; 支架; 再狭窄

中图分类号: R543.4 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2010)-12-1000-04

Causes and prevention of in-stent restenosis of vertebral artery origin after stenting ZHAO Hui-pin, LI Shen-mao, ZHANG Guang-ping. Department of Intervention, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LI Shen-mao, E-mail: lishenmao@vip.163.com

【Abstract】 Vertebral artery stenosis is an important cause of posterior circulation stroke. Vertebral artery stenosis most commonly occurs at its origin site. In recent years, balloon angioplasty and stent implantation have been widely employed in the treatment of vertebral artery origin stenosis. However, the long term outcome of stent implantation is affected by in-stent restenosis. Multiple contributory factors have been identified, but clear understanding of the overall underlying mechanism remains an enigma. With the development of pathophysiology, prevention and treatment methods of in-stent restenosis have been improved. In recent years, drug-eluting stents, radioactive stents and magnetic stents have been widely applied. To some extent, these stents and drug therapy can solve the problem of restenosis. This article aims to review the clinical application and the up-to-date research progresses in preventing and managing vertebral artery origin restenosis. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 1000-1003)

【Key words】 vertebral artery origin; stent; restenosis

脑血管病是造成人类死亡的三大主要疾病之一,脑血管病中缺血性脑卒中约占 80%,脑血管狭窄是其最重要的病因^[1]。椎动脉起始部狭窄在全部脑血管狭窄中所占比率高达 25%~40%^[2]。药物治疗无法扭转已经造成的形态学改变,该部位由于治疗技术难度大、风险高等因素不适合行外科手术。20 世纪 80 年代起,血管内成形术开始用于治疗椎动脉狭窄,方法包括球囊扩张和支架置入术等,手术成功率高^[2],但术后再狭窄的问题却不容忽视。再狭窄是指原治疗部位复发程度 > 50% 的狭窄^[3]。若单纯应用球囊扩张术治疗,1 年内再狭窄率大约是 75%~100%;置入支架后支架内再狭窄的比率约为 10%~43%^[2]。

1 支架内再狭窄的发生机制

支架内再狭窄的发生是动脉内膜损伤后修复过程稳态失衡的结果。血管内皮细胞损伤是支架内再狭窄的始动因素。支架的机械性支撑消除了血管回缩,但是长期压迫血管壁可导致支架内局部或广泛的内膜组织过度增生,这是支架置入后再狭窄的主要机制。研究证实,血管平滑肌细胞移行、增生和分泌是血管内膜增生的 3 个重要环节^[4]。发生再狭窄的病理基础是平滑肌细胞增生而非复发动脉粥样硬化^[5-6]。

另一方面,局部血栓形成也促进了再狭窄的发生。支架置入术后 24 h 内可激活凝血机制,引发血小板在损伤部位聚集,形成血栓。血栓机化也一定程度上促进发生再狭窄。

此外,支架置入术后局部血流动力学发生变化,支架降低了局部血流剪切力。同时局部血管壁

作者单位: 100053 北京首都医科大学宣武医院介入中心(赵慧玳现在北京市普仁医院)

通信作者: 李慎茂 E-mail: lishenmao@vip.163.com

的回缩亦可导致再狭窄。

2 椎动脉的自身特点引发再狭窄

椎动脉自身的解剖学和组织学特征与其支架内再狭窄发生率高的特点密切相关。首先,椎动脉的管径是导致支架内再狭窄的重要原因。左侧椎动脉起始部位管径为 (4.74 ± 0.85) mm,右侧为 (4.50 ± 0.94) mm。Lederman 等^[7]回顾分析了 363 例接受支架置入术的患者,管径 <4.5 mm 的再狭窄率为 36%, >4.5 mm 的为 12%。椎动脉起始部支架术后再狭窄率较高可能与椎动脉管径较细有关。其次,椎动脉起始部的变异较多也是发生再狭窄的原因之一。椎动脉起始部常出现先天性变异,大多表现为一侧椎动脉优势,而另一侧椎动脉自起始段至颅内段均较为纤细,甚至出现左、右椎动脉的管径相差近 1~2 倍或以上的情况。这种情况也导致较细的一侧血管置入支架后更易发生再狭窄。对于椎动脉血管内治疗,目标血管的参考直径应 >2 mm,否则易发生支架内再狭窄^[8]。正常情况下,双侧椎动脉从锁骨下动脉或主动脉弓发出后经内上方垂直上行,然而,约有 39% 正常人出现椎动脉起始部弯曲^[9]。这就导致血流在起始部易形成涡流,冲击新生血管内膜致其损伤,血小板易在损伤的内膜处聚集,并在起始部形成顽固而有弹力的斑块使管腔进一步缩小。此外,弯曲的椎动脉起始部被支架被动拉直后更易发生支架内再狭窄^[10]。然而,虽然已有上述病理生理学的推测,但目前尚无研究明确证实椎动脉的弯曲程度与支架内再狭窄的发生有相关性。从组织学特征分析,椎动脉起始部的血管壁含有大量富含弹性蛋白的平滑肌,对支架有较大的反弹力,因而更容易发生再狭窄。

3 影响再狭窄的因素

3.1 支架的选择

选择适当的支架非常重要。椎动脉起始部放置的支架应具有良好的柔顺性、较强的支撑力以及 X 线可视性。可选用的支架类型主要包括球囊扩张式和自膨式支架。前者柔顺性较佳,适用于走行迂曲的血管;后者具有良好的支撑性,适用于较平直的血管。具体方案则取决于病变血管的解剖学特点及动脉通路的选择^[11]。

选择支架类型的同时,还应考虑支架直径和长度。支架过细不能完全解除血管狭窄,还可能发生支架移位或脱落;过粗则会造成椎动脉撕裂及内膜

夹层,使血管中膜强直,加速血管内膜内皮细胞增生,进一步增加血管再狭窄的风险^[12]。帅杰等^[13]认为,支架的选择应以狭窄远心端作为参考,支架直径与血管管径的比例约为 1.1:1,支架长度应比狭窄段长度长 2 mm,使支架在狭窄两端各有 1 mm 的延长,防止在球囊扩张过程中由于支架可能发生回缩而未能完全覆盖狭窄段,致使手术失败。需要时,应在椎动脉起始段预留约 1 mm 长度的支架进行成形术。

有研究证实,支架厚度和网格密度是导致再狭窄的重要因素,加入纵向连接结构可以使椎动脉内壁低剪切力区明显减少,可降低再狭窄的发生率^[14]。Lee 等^[15]对置入药物涂层支架的 2 728 例患者进行了随访,复查血管造影 530 例,其中有 10 例发生再狭窄。认为在药物涂层支架中,支架折断可能是支架内血栓形成及发生再狭窄的一项新的潜在机制。Schaefer 等^[16]报道,支架内再狭窄与支架不完全膨胀密切相关。椎动脉的管径较细,部分置入的支架不能完全扩张,这也是导致椎动脉再狭窄率高的主要原因之一。

3.2 支架置入的操作技术

在置入支架的操作中,应严格控制导丝、支架通过狭窄部位的时间,以减少对血管的刺激,避免血管痉挛引发急性缺血。在支架对位和释放过程中,应慎防支架移位。如果狭窄部过度迂曲,当支架打开后迂曲部即挺直,一种可能是使支架向前移位,则未能完全覆盖狭窄处血管;或者使支架向后移位,从而导致支架在锁骨下动脉中的部分过长。若置入的支架没有完全覆盖狭窄处血管,或者近端支架覆盖部分锁骨下动脉都可能使其周围形成湍流,从而加速再狭窄的发生^[17]。有研究报道,当遇到支架近段贴壁不良时可将球囊的头端在支架的近端点扩,使支架近端成形似“喇叭口状”,这样不仅可以防止急性或亚急性血栓形成,还可以减轻支架置入术后再狭窄程度。对已明确的“偏心性狭窄”或狭窄程度较高的病变,可以先实施球囊扩张。但徐林东等^[18]也指出,若术中使用球囊扩张次数过多、扩张时压力过大或时间过长,以及操作技术不熟练而使支架贴壁不良等因素均可增加再狭窄的风险。

对于术后残余狭窄率与支架内再狭窄的具体关系目前尚无确切结论,但一致认为,尽可能减少残余狭窄率,应多角度造影以便控制残余狭窄率 $\leq 20\%$ 。对于残余狭窄 $>20\%$ 的患者应给予球囊后扩张治疗。

3.3 患者自身因素

患者自身的多种因素均与再狭窄的发生相关,包括高龄、吸烟、糖尿病、高脂血症、高血压、小血管病变等。同样,病灶本身的特点包括病灶长度较长、多处病变或分叉处的复合病变等也会增加再狭窄的风险^[19]。目前研究认为,糖尿病、支架置入数、支架置入后最小管腔直径及过长的靶病变是再狭窄的独立危险因素,高血压、复杂病变、小血管病变、置入支架过长等亦可增加再狭窄的风险,而术前狭窄程度与再狭窄的发生率呈正相关^[20-22]。Levy 等^[23]也报道,糖尿病和吸烟加速再狭窄。Albuquerque 等^[24]研究发现,年龄<55 岁的患者在支架置入术后的再狭窄发生率较>55 岁的患者明显增加。此外,患者擅自停药也与再狭窄的发生密切相关。另有研究显示,阿伐他汀不仅能够稳定斑块,也能抑制平滑肌细胞迁移,减少动脉粥样硬化,对再狭窄有潜在的治疗效应^[25]。因此,坚持支架置入术后的抗血小板治疗,加强对糖尿病、高血压、高脂血症的防治对降低再狭窄发生的风险有重要意义。

4 影像学检查与随访

目前,DSA 仍是诊断再狭窄的金标准。CTA 可从不同角度清楚地显示椎动脉颅外段病变,但对医师的水平要求较高。MRA 易将动脉的重度狭窄高估为闭塞,也易将椎动脉起始部弯曲的患者误诊为椎动脉狭窄。CTA 和 MRA 很难准确评估通过支架的流量。血管超声显示的高流速状态提示可能出现再狭窄,它对椎动脉起始部狭窄检查的准确率为 60%~80%。有研究认为,血管超声对于评价置入支架治疗椎动脉起始部的疗效仍是首选的检查方法^[26]。

针对血管内治疗后椎动脉再狭窄的临床研究相对较少,大部分是单中心小样本的回顾性病例研究。目前,仅有一项非随机的多中心前瞻性研究,即椎动脉或颅内动脉有症状粥样硬化病灶支架置入术(stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries, SSYLVA)试验^[27]。该试验收集了 2000-2003 年的 61 例症状性脑血管狭窄的患者,其中 18 例患者的病变位置为颅外段椎动脉,用于评价 NeuroLink 支架系统治疗后的疗效和安全性。术后 6 个月造影结果显示,颅外段椎动脉再狭窄发生率为 42.9%,其中 67%发生于椎动脉起始部。

5 再狭窄的防治与新型支架开发

5.1 药物治疗

已有研究证实阿伐他汀类药物和氯吡格雷均可降低降低支架内再狭窄的发生率,而抗凝药物的效果则较不理想。需要注意的是,药物治疗可降低再狭窄的发生率,但无法完全阻止再狭窄的发生。因此,再狭窄防治的重点在于血管内治疗^[28]。

5.2 血管内治疗

对支架内再狭窄的血管内治疗方法包括球囊成形术、支架再次置入、血管内放射治疗及光动力疗法等。这些治疗方法曾一度取得过一定效果,然而,大部分疗效源自于非随机小规模的临床试验。早期,球囊扩张术因相对安全易行被广泛用于治疗支架内再狭窄,问题在于远期疗效欠佳。有研究显示,球囊扩张术后患者 6 个月再狭窄复发率为 22%,且弥漫性病变患者的发生率更高^[28]。若行支架再次置入则考虑到管径过小会导致再次狭窄的问题。血管内放射治疗采用血管腔内近距离放射治疗再狭窄部位,其 5 年发生动脉再狭窄的风险显著低于未行放射治疗者,但放射治疗也会带来一定的不良反应,如血栓形成、内皮化延迟和动脉瘤等^[29]。光动力疗法采用血管内动力学治疗以防止血管成形术后的内皮增生与血管重塑,但疗效尚未经研究得以确定^[4]。

5.3 新型支架的开发

涂层支架是新型支架中的亮点,包括无机材料涂层支架、高分子涂层支架、药物涂层支架以及可降解聚合物涂层支架等,尤以药物涂层支架应用得最广泛。2006 年 3 月,美国心脏病学会(american college of cardiac, ACC)年会公布的巴赛尔支架疗效试验-晚期血栓形成事件(basel stent cost-effectiveness trial-late thrombotic events, BASKET-LATE)临床试验的结果显示,置入药物涂层支架的患者发生支架内血栓形成相关事件的概率是置入金属裸支架患者的 2~3 倍。该研究同时指出,提前停止抗血小板治疗是药物涂层支架内血栓形成的最为有力的预测因子;此类事件多发生于停用抗血小板药物后的 1~30 d,与药物涂层支架置入后支架内皮化明显延迟有关^[30]。而张晨君等^[31]对 9 865 例接受药物涂层支架置入术和 17 161 例接受金属支架置入术的心脏病患者进行荟萃分析后得出结论:术后 1~4 年内,前者的再狭窄发生率低于后者;同时,两组患者 1~4 年内心脏不良事件的发生率相比较无统计学意义。2 项研究得出不同结论的原因可能在于,在美国的研究中,患者支架置入术后半年均停用抗血小板药物;而中国患者服用抗血小板药物的时间多在 1 年以上。李建军等^[32]通过临床

试验证实,药物涂层支架的抗炎作用与再狭窄的发生率降低相关,药物涂层支架置入后局部炎性反应相对较轻,内皮修复过程快速、安全且功能完好,远期支架内再狭窄的发生率亦相应减少。

除涂层支架外,新开发的支架还包括放射性血管支架与磁化支架等。已有研究证明,上述支架虽在临床应用中可不同程度地降低了早期再狭窄的发生率及发生风险,但仍存在一些问题,主要是管腔的长期通畅性及对部分患者的疗效仍不理想^[21]。

综上所述,随着近年来关于对支架内再狭窄机制的研究愈加深,各类防治方法亦在不断发展,为解决支架内再狭窄提供了新的思路。我们相信,随着技术的进步,椎动脉起始部支架内再狭窄的问题会终会被克服。

参考文献

- [1] 陈 军,黄清海,刘建民,等.缺血性脑血管病 304 例血管造影分析[J].介入放射学杂志,2009,18:248-251.
- [2] Albuquerque FC, Fiorella D, Han P, et al. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis[J]. Neurosurgery, 2003, 53: 607-616.
- [3] 贾志豪.冠状支架内再狭窄发生机制及防治研究进展[J].现代生物医学进展,2008,8:1346-1349.
- [4] 卢旺盛.支架植入后再狭窄防治的研究进展[J].介入放射学杂志,2003,12:230-232.
- [5] Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2000, 50: 160-167.
- [6] Wehman JC, Hanel RA, Guidot CA, et al. Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease: indications for intervention, endovascular techniques, short-term and long-term results[J]. J Interv Cardiol, 2004, 17: 219-232.
- [7] Lederman RJ, Mendelsohn FO, Santos R, et al. Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures [J]. Am Heart J, 2001, 142: 314-323.
- [8] Anonymous. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial [J]. Lancet, 2001, 357: 1729-1737.
- [9] 华 杨.椎动脉起始部狭窄影像学的比较[J].中国脑血管病杂志,2007,4:471-476.
- [10] Mukherjee D, Roffi M, Kapadia SR, et al. Percutaneous intervention for symptomatic vertebral artery stenosis using coronary stents[J]. J Invasive Cardiol, 2001, 13: 363-366.
- [11] 马玉苹,徐格林.椎基底动脉狭窄的介入治疗[J].国际脑血管病杂志,2006,14:673-676.
- [12] 石 进,张英谦.血管内支架成形术治疗椎动脉开口部狭窄的临床观察[J].中华老年心脑血管病杂志,2007,9:611-614.
- [13] 喻 明,聂本刚,帅 杰,等.椎动脉支架成形术治疗椎动脉狭窄患者效[J].四川医学,2008,29:1492-1493.
- [14] 吴 瑕,徐 克,等.血管内支架构型变化对血流动力学及支架内再狭窄形成的影响[J].介入放射学杂志,2009,18:297-300.
- [15] Lee MS, Jurewitz D, Aragon J, et al. Stent fracture associated with drug-eluting stents: clinical characteristics and implications [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 69: 387-394.
- [16] Schaefer A, Klein G, et al. Mechanism of coronary artery restenosis after stenting for acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2004, 94: 1037-1040.
- [17] 张临洪,徐武平,经 屏,等.经皮血管内球囊成形支架置入术治疗症状性椎动脉狭窄[J].卒中与神经系统疾病,2006,13:290-293.
- [18] 徐林东,刘连友,等.冠状动脉支架内再狭窄的防治[J].实用心肺血管病杂志,2008,16:73-76.
- [19] 张学彬.血管支架内再狭窄的防治[J].血管支架内再狭窄的防治,2008,2:266-269.
- [20] 郭红丽.防治冠状动脉支架后再狭窄的方法[J].滨州医学院学报,2008,31:373-375.
- [21] 高 静.冠状动脉支架内再狭窄的临床预测因素分析[J].中国老年心脑血管病杂志,2008,10:61.
- [22] Kornowski R, Fort S, Almagor Y, et al. Impact of vessel size, lesion length and diabetes mellitus on angiographic restenosis outcomes: Insights from the NIR TOP study [J]. Acute Card Care, 2008, 10: 104-110.
- [23] Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, et al. Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management[J]. Neurosurgery, 2007, 61: 644-651.
- [24] Albuquerque FC, Levy EI, Turk AS, et al. Angiographic patterns of wingspan in-stent restenosis[J]. Neurosurgery, 2008, 63: 23-28.
- [25] 王建红,郭富强.支架内再狭窄的发病机制研究[J].介入放射学杂志,2008,17:
- [26] 邹冬芳,何 文,胡向东,等.椎动脉及锁骨下动脉狭窄血管内支架成形术的超声评价[J].中国医学影像技术,2006,22:114-116.
- [27] SSVLVIA Study Investigators Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLVIA): study results[J]. Stroke, 2004, 35: 2433-2434.
- [28] Bauters C, Banos JL, Van Belle E, et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis[J]. Circulation, 1998, 97: 318-321.
- [29] Grise MA, Massullo V, Jani S, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial[J]. Circulation, 2002, 105: 2737-2740.
- [30] Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 2108-2111.
- [31] 张晨君,毛 颖,等.药物支架及裸支架置入后血管内再狭窄的 Meta 分析[J].中国组织工程研究与临床康复,2009:4321-4324.
- [32] 李建军.支架内再狭窄与炎症相关吗? [J] 中国介入心脏病学杂志,2008:299-300.

(收稿日期:2010-05-27)