

·神经介入 Neurointervention·

国产雷帕霉素洗脱支架治疗椎动脉狭窄
临床研究

黄志志, 廖 宝, 梁 柯, 李绍发, 李登星

【摘要】 目的 评价国产雷帕霉素洗脱支架治疗椎动脉狭窄的安全性、有效性及术后支架内再狭窄。**方法** 回顾性分析 2013 年 5 月至 2018 年 12 月百色市人民医院采用血管内支架成形术治疗的 138 例症状性椎动脉起始部狭窄患者临床资料。其中 75 例接受国产雷帕霉素洗脱支架治疗(药物支架组), 63 例接受金属裸支架治疗(裸支架组)。观察手术成功率、围手术期并发症及术后支架内再狭窄发生率。**结果** 两组手术成功率均为 100%。无围手术期并发症发生。术后随访 1~18 个月, 平均 15.3 个月。药物支架组、裸支架组术后支架内再狭窄率分别为 12.0%(9/75)、28.6%(18/63)例, 差异有显著统计学意义($P=0.015$)。**结论** 国产雷帕霉素洗脱支架治疗椎动脉狭窄安全有效, 可有效降低术后支架内再狭窄。

【关键词】 雷帕霉素; 药物洗脱支架; 椎动脉狭窄; 支架内再狭窄

中图分类号: R543.4 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-11-1072-03

Domestic rapamycin-eluting stent for the treatment of vertebral artery stenosis: a clinical study

HUANG Zhizhi, LIAO Bao, LIANG Ke, LI Shaofa, LI Dengxing. Department of Neurology, Baise Municipal People's Hospital, Baise City, Guangxi Zhuang Autonomous Region 533000, China

Corresponding author: HUANG Zhizhi, E-mail: zhizhi9900@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of domestic rapamycin-eluting stent in treating vertebral artery stenosis, and to discuss the occurrence of postoperative in-stent restenosis. **Methods** The clinical data of 138 patients with symptomatic vertebral artery stenosis, who were admitted to the Baise Municipal People's Hospital of China to receive endovascular stent angioplasty during the period from May 2013 to December 2018, were retrospectively analyzed. Of the 138 patients, 75 received domestic rapamycin-eluting stent treatment(drug-eluting stent group, DES group) and 63 received bare-metal stent treatment(bare-metal stent group). The surgical success rate, perioperative complications and incidence of postoperative in-stent restenosis were analyzed. **Results** The surgical success rate was 100% in both two groups. No perioperative complications occurred. The patients were followed up for 1-18 months with a mean of 15.3 months. The postoperative in-stent restenosis incidences in the DES group and the bare-metal stent group were 12.0%(9/75) and 28.6%(18/63) respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.015$). **Conclusion** For the treatment of vertebral artery stenosis, domestic rapamycin-eluting stenting is safe and effective, it can reliably reduce the incidence of postoperative in-stent restenosis. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1072-1074)

【Key words】 rapamycin; drug-eluting stent; vertebral artery stenosis; in-stent restenosis

椎动脉狭窄是后循环脑梗死常见病因之一, 血管内支架成形术已成为有效治疗方法, 具有简单、微创优点^[1]。但椎动脉支架植入术后有较高的再狭

窄率^[2]。药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)可降低椎动脉支架内再狭窄发生^[3], 但其进口费用昂贵。本研究回顾性分析单中心应用国产雷帕霉素洗脱

支架治疗椎动脉狭窄的效果,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 5 月至 2018 年 12 月百色市人民医院采用血管内支架成形术治疗的 138 例椎动脉狭窄患者临床资料。所有患者均经 CTA 或 DSA 诊断为症状性椎动脉起始部狭窄,其中 75 例接受国产雷帕霉素洗脱支架治疗(药物支架组),63 例接受金属裸支架治疗(裸支架组)。患者纳入标准:①年龄 40~80 岁;②DSA 检查发现椎动脉狭窄 $\geq 70\%$,且有不同程度头晕、晕厥、短暂性脑缺血发作、共济失调、黑蒙等后循环缺血症状;③椎动脉管径 2.2~5.0 mm;④患者/家属签署手术知情同意书。排除标准:①严重出血倾向、感染;②伴发颅内肿瘤、动脉瘤或动静脉畸形;③伴恶性肿瘤或预期生命 < 2 年;④有严重的全身性疾病;⑤非动脉粥样硬化性椎动脉狭窄。

1.2 治疗方法

患者术前均接受常规血常规、肝肾功能、凝血功能、输血前 4 项、心电图等检查,口服阿司匹林片(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)至少 3 d。手术均由同一组神经介入医师完成。局部浸润麻醉,采用 Seldinger 技术穿刺右股动脉或同侧桡动脉,置入 6 F 动脉鞘,静脉肝素化,指引导管到位后造影,测量椎动脉正常管径;根据狭窄部位和程度选择合适支架,行椎动脉开口狭窄支架植入术——药物支架组植入国产 Firebird™ 支架(上海微创医疗器械集团公司)/Partner™ 支架(北京乐普医疗器械公司)/AlphaStent 支架(苏州恒晨医疗科技有限公司),裸支架组植入 Genesis 支架(美国 Cordis 公司)/Apollo 支架(上海微创医疗器械集团公司)/Hippocampus 支架(意大利 Invatec 公司)/Dynamic Renal 支架(瑞士 Biotronik 公司),如果残余狭窄明显,用大于支架工作压直径 0.5~1 mm 球囊后扩张。术中均不应用远端栓塞保护装置。术后低分子肝素针剂抗凝 3~5 d。术后继续口服阿司匹林片(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d),口服阿托伐他汀钙(20 mg/d);术后 6 个月停用氯吡格雷,长期服用阿司匹林(100 mg/d)。

1.3 疗效评价和随访

手术成功:支架输送至病变部位完成支架释放,无支架脱落、移位,残余狭窄 $< 20\%$,无严重并发症发生。残余狭窄率:术后即刻造影,残余狭窄率=(正常血管内径-支架内径)/正常血管内径。支架内

再狭窄:术后随访发现支架内再狭窄 $\geq 50\%$ 。支架内闭塞:椎动脉造影或彩色超声显示支架远端无前向血流。围手术期并发症:栓塞、支架内血栓形成、血管损伤、脑卒中或与支架植入相关死亡等。

术后 1、3、6、9、12、18 个月随访,复查椎动脉彩色超声、CTA 或 DSA,观察支架内再狭窄/闭塞等,观察术后支架相关心脑血管事件。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计数资料以百分比表示,比较用 χ^2 检验;定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。两组手术成功率均为 100%,植入支架管径和长度差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。靶病变血管狭窄程度由术前平均(79.5 \pm 5.3)%,改善至术后平均 2.3(0~15)%,围手术期未发生支架内血栓、动脉夹层等。术后随访 1~18 个月,平均 15.3 个月。药物支架组支架内再狭窄率为 12.0%(9/75),1 例支架回缩塌陷并完全闭塞,对侧椎动脉代偿供血良好未予再介入治疗,1 例症状性再狭窄 90%,予支架再植入术,疗效满意(图 1);裸支架组支架内再狭窄率为 28.6%(18/63)例,3 例支架回缩塌陷并完全闭塞,对侧椎动脉代偿供血良好未予再介入治疗,3 例重度再狭窄,其中 1 例接受支架再植入术,2 例接受单纯球囊扩张术,疗效均满意;两组其余再狭窄病例狭窄程度均 $< 70\%$,无相关临床症状,继续药物治疗随访观察。药物支架组 1 例术后 3 个月脑出血死亡,1 例术后 2 个月心肌梗死死亡;裸支架组 1 例术后 4 个月发生基底动脉栓塞(考虑为晚期支架内血栓形成),经取栓后仍死于后循环脑梗死,1 例术后 13 个月发生支架内闭塞,死于后循环脑梗死。两组术后支架内再狭窄发生率差异有显著统计学意义($P = 0.015$),心脑血管事件发生率差异无统计学意义($P = 1.000$)(表 3)。

表 1 两组患者基线资料比较 $n(\%)$

参数	药物支架组($n=75$)	裸支架组($n=63$)	P 值
年龄 ≥ 65 岁	45(60.0)	41(65.1)	0.540
男性	52(69.3)	42(66.7)	0.740
吸烟史	7(9.3)	8(12.7)	0.527
伴高血压病	64(85.3)	48(76.2)	0.171
伴糖尿病	19(25.3)	13(20.6)	0.520
伴冠心病	15(20.0)	9(14.3)	0.378
伴高脂血症	56(74.7)	48(76.2)	0.836

表 2 两组患者植入支架管径和长度 $\bar{x} \pm s, \text{mm}$

参数	药物支架组(n=75)	裸支架组(n=63)	P 值
支架管径	3.9±0.6	4.0±0.8	0.200
支架长度	13.5±1.5	13.2±2.3	0.180



①国产雷帕霉素洗脱支架植入术后 6 个月左椎动脉 DSA 示支架内再狭窄 90%;②再次植入支架后血流通畅

图 1 1 例药物支架植入术后再狭窄治疗

表 3 两组术后随访结果 $n(\%)$

参数	药物支架组(n=75)	裸支架组(n=63)	P 值
支架内再狭窄	9(12.0)	18(28.6)	0.015
心脑血管事件	2(2.7)	2(3.2)	1.000

3 讨论

椎动脉支架术可有效预防脑卒中发生,手术操作简单、成功率高,逐渐受到规范推广应用。Markus 等^[4]报道分析症状性椎动脉狭窄支架成形术临床研究,结论认为颅内椎动脉狭窄支架植入术安全,并发症发生率低。本研究两组手术成功率均为 100%,残余狭窄率 $\leq 15\%$,无围手术期相关并发症发生,表明椎动脉支架植入术安全有效。然而有研究表明,球囊扩张式金属裸支架治疗颅外椎动脉狭窄后支架内再狭窄和支架断裂风险较高,支架断裂风险随时间增加^[5]。雷帕霉素洗脱支架是目前治疗冠状动脉狭窄常用药物支架之一,伴高血压、伴糖尿病、同型半胱氨酸(Hcy)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、吸烟史、冠状动脉开口病变、冠状动脉分叉病变、慢性完全闭塞病变、术前血管狭窄程度、参考血管管径、植入支架直径、植入支架长度等,均为发生支架内再狭窄相关因素^[6]。关于椎动脉支架术后再狭窄发生率,目前国内报道差异大。马妍等^[7]回顾性分析 775 例椎动脉起始部血管内介入治疗患者,平均随访 12 个月,支架内再狭窄发生率为 35.9%。国内文献综合报道,颅外段椎动脉支架植入术后 100 例以上患者随访 >1 年,支架内再狭窄率为 25.4%^[8]。本研究中裸支架组再狭窄发生率为 28.6%,与之相当。Ortega-Gutierrez 等^[9]报道采用二代雷帕

霉素洗脱支架治疗 30 例椎动脉起始部狭窄患者,平均随访 8.8 个月,支架内再狭窄发生率仅为 6.7% (2 例)。本研究中药支架组再狭窄率明显低于裸支架组($P<0.05$),即使发生严重支架内再狭窄,予单纯球囊扩张或支架再植入的效果仍满意。雷帕霉素洗脱支架植入后靶血管再内皮化延迟明显^[10],使得晚发支架内血栓风险增加。晚发支架内血栓形成原因,除了有药物支架应用外,还有多种因素,如支架长度、大小,支架贴壁是否良好,用药等。本研究中有 1 例金属裸支架植入患者发生晚发支架内血栓形成,而药物支架植入患者未发生,考虑与椎动脉起始部迂曲、选择的支架偏小、贴壁不良有关。总之,国产雷帕霉素洗脱支架治疗椎动脉狭窄安全有效,可有效降低支架内再狭窄风险,且其费用较进口药物支架明显降低,值得推广。根据临床应用经验,目前国产 DES(冠状动脉支架)偏软,径向支撑力稍差,因此期待专用于椎动脉开口的国产新型 DES 问世。

[参考文献]

- [1] 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会脑血管病介入. 症状性动脉粥样硬化性椎动脉起始部狭窄血管内治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95:648-653.
- [2] 赵慧玘,李慎茂,张广平. 椎动脉起始部支架置入术后再狭窄的病因及防治[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19:1000-1003.
- [3] Song L, Li J, Gu Y, et al. Drug-eluting vs. bare metal stents for symptomatic vertebral artery stenosis[J]. J Endovasc Ther, 2012, 19: 231-238.
- [4] Markus HS, Larsson SC, Kuker W, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: the vertebral artery ischaemia stenting trial[J]. Neurology, 2017, 89: 1229-1236.
- [5] Li M, Tsang A, Tsang FC, et al. Long-term risk of in-stent restenosis and stent fracture for extracranial vertebral artery stenting[J]. Clin Neuroradiol, 2019, 29: 701-706.
- [6] 钟继明,黄学成,张景昌,等. 冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入术后支架内再狭窄临床预测因素探讨[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:874-877.
- [7] 马妍,宋刚,王旭,等. 椎动脉起始段狭窄支架置入术后再狭窄危险因素的分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12: 337-341.
- [8] 冯瑶,李龙,宋刚,等. 中国颅外段椎动脉支架置入术的文献评价与现状[J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16:316-320.
- [9] Ortega-Gutierrez S, Lopez GV, Edgell RC, et al. Second generation drug-eluting stents for endovascular treatment of ostial vertebral artery stenosis: a single center experience[J]. Front Neurol, 2019, 10: 746.
- [10] 张琳,张瑞岩,朱政斌,等. 国产雷帕霉素洗脱支架和裸支架植入后血管再内皮化实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18:616-619.

(收稿日期:2019-09-19)

(本文编辑:边 倩)