

颅内动脉瘤支架植入术后新生内膜增生临床研究

张学贤, 杨 凯, 冯超凡, 万 程, 赵 卫, 胡继红, 孟雪柔, 李自恒

【摘要】 目的 探讨颅内动脉瘤支架植入术后新生内膜增生(NIH)变化及其影响因素。**方法** 收集2018年10月至2020年10月在昆明医科大学第一附属医院接受支架辅助弹簧圈栓塞(SACE)或血流导向装置(FD)治疗的42例颅内前循环动脉瘤患者临床资料。分析治疗后支架 NIH 状况及影响因素。两名高年资神经介入医师根据血管造影图像,测量并记录患者术后即刻、术后随访复查时支架段最狭窄处、颈内动脉岩段直径,并计算每幅图像比率(T值,支架段直径/岩段颈内动脉直径)。**结果** T值变化呈由大至小再由小变大的动态过程,远期随访10~15个月(中位12.5个月)T值已基本恢复至术后即刻水平。单因素分析结果显示年龄、动脉瘤长径是患者中期 NIH 的影响因素。多因素 logistic 回归分析显示年龄是中期 NIH 发生的预测因子($OR=0.903, 95\%CI=0.828\sim0.984, P=0.020$),患者年龄越大治疗后出现 NIH 的可能性越小。**结论** 颅内动脉瘤支架植入术后 NIH 变化是一逐渐加重、逐渐减轻的动态过程,远期随访时支架段血管直径基本恢复至术后即刻水平。年龄、动脉瘤大小是患者中期 NIH 影响因素,年龄是独立保护因素。

【关键词】 颅内动脉瘤; 支架; 新生内膜增生

中图分类号:R743 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-04-0328-05

Clinical study of neointimal hyperplasia after stent implantation for intracranial aneurysms ZHANG Xuexian, YANG Kai, FENG Chaofan, WAN Cheng, ZHAO Wei, HU Jihong, MENG Xuerou, LI Ziheng. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyzhaowei@foxmail.com

【Abstract】 Objective To explore the changes of neointimal hyperplasia(NIH) after stent implantation for intracranial aneurysms, and to discuss the factors affecting NIH. **Methods** The clinical data of 42 patients with anterior circulation intracranial aneurysms, who were treated with stent - assisted coil embolization (SACE) or flow diverter(FD) at the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University of China between October 2018 and October 2020, were collected. The postoperative NIH status in the stent and the factors affecting NIH were analyzed. The diameter of the narrowest part of the stent segment and the diameter of the petrosal segment of internal carotid artery were measured by two high-senior neurointervention physicians on postoperative instant angiographic images as well as on the follow-up angiographic images, and the ratio of stent segment diameter/internal carotid artery petrosal segment diameter(T-value) of each image was calculated. **Results** The T-value presented as a dynamic change process, which changed from large to small and then from small to large. Long-term follow-up for 10-15 months (median of 12.5 months) showed that the T-value basically recovered to the postoperative instant level. Univariate analysis indicated that age and aneurysm long diameter were the mid-term influencing factors for NIH. Multivariate logistic regression analysis revealed that age was a protective factor for mid-term NIH ($OR=0.903, 95\%CI=0.828-0.984, P=0.020$), indicating that the older the patient was, the lower the likelihood of occurring post - treatment NIH would be. **Conclusion** The postoperative NIH status after stent implantation for intracranial aneurysms is a dynamic process that gradually aggravates and then gradually alleviates. Long-term follow-up check reveals that the stent segment diameter has basically recovered to the postoperative instant level. The age and aneurysm size are the mid - term

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.04.002

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金(2020J0163)

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院医学影像科

通信作者: 赵 卫 E-mail: kyyzhaowei@foxmail.com

influencing factors for NIH, while the age is an independent protective factor for mid-term NIH. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 328-332)

【Key words】 intracranial aneurysm; stent; neointimal hyperplasia

血管内介入手术越来越成为治疗颅内动脉瘤的主要方法,其中支架辅助弹簧圈栓塞(stent-assisted coil embolization, SACE)治疗占 1/4 至 1/5^[1]。自 2008 年 Pipeline 栓塞装置(Pipeline embolization device, PED)问世以来,血流导向装置(flow diverter, FD)已成为颅内动脉瘤重要治疗方法之一^[2]。然而应用 SACE、FD 治疗后常见新生内膜增生(neointimal hyperplasia, NIH),严重者会导致支架内狭窄,甚至延迟性缺血并发症^[3]。颅内动脉瘤支架植入术后 NIH 研究较少,本研究探讨支架植入术后 NIH 发展及其影响因素。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在昆明医科大学第一附属医院接受 SACE 或 FD 治疗的前循环颅内动脉瘤患者临床资料。共纳入 42 例,其中男 13 例,女 29 例;年龄为(53.6±10.8)岁;动脉瘤长径为 1.64~13.46 mm,平均(5.57±2.73) mm;动脉瘤宽径为 1.19~10.33 mm,平均(4.16±2.08) mm;入院症状:头痛 22 例,头晕 14 例,无症状 6 例(体检发现)。42 例患者有 48 枚动脉瘤,其中颈内动脉瘤 28 枚(眼动脉段 23 枚、床突段 4 枚、交通段 1 枚)、大脑前动脉瘤 1 枚(A2 段)、大脑中动脉瘤 19 枚(M1 段 2 枚, M1、M2 分叉处 17 枚);2 例患者为双侧大脑中动脉瘤,1 例为双侧颈内动脉瘤,1 例为单侧 2 枚颈内动脉瘤,1 例为单侧 3 枚颈内动脉瘤。共植入支架 45 枚,其中低剖面可视化腔内支撑装置(low-profile visualized intraluminal support, LVIS)34 枚, Pipeline Flex 支架 11 枚。

1.2 术前准备

所有患者术前均接受阿司匹林、氯吡格雷基因检测或血栓弹力图检测,术后根据检测结果调整用药并规律抗血小板治疗至术后 1 年。术前 5 d 开始口服阿司匹林(100 mg/d)、氯吡格雷(75 mg/d),不满 5 d 者于术前 30 min 顿服阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg 负荷剂量。根据患者意愿选择 SACE 或 FD 治疗,患者签署手术知情同意书。

1.3 介入手术治疗

LVIS 辅助弹簧圈栓塞:患者全身麻醉,留置导

尿管, Seldinger 技术穿刺右股动脉,成功后置入 8 F 动脉鞘(日本 Terumo 公司),采用 Allura Xper FD-20 DSA 系统(荷兰 Philips 公司),超滑导丝配合导入引导管,分别超选至双侧颈内动脉、颈外动脉及椎动脉行正侧位 DSA 造影(必要时行 3D-DSA),明确动脉瘤大小、位置及形态,二维测量明确动脉瘤大小和载瘤动脉近端、中间段远端直径,结合三维测量选取合适直径和长度 LVIS;经右股动脉导丝交换导入器,置入颅内支撑导管,支架微导管置于动脉瘤远端约 1 cm 处, Echelon 栓塞导管置于动脉瘤腔内约 1/2 处,缓慢释放弹簧圈于瘤腔内,同时半释放 LVIS 覆盖瘤颈口,造影观察 LVIS 位置;继续释放弹簧圈,造影观察直至瘤腔致密栓塞,退出 Echelon 导管,完全释放 LVIS;造影观察 LVIS 展开、贴壁、通畅情况及瘤腔充盈情况,支架贴壁良好、瘤腔内无对比剂充盈后撤出导管,留鞘至术后 6 h 拔出。术后即刻行头颅 CT 平扫,观察颅内是否有出血。术中全身肝素化(静脉推注,首次剂量 50~100 U/kg,随后每小时追加 1 000 U)。

FD 治疗:患者全身麻醉,留置导尿管, Seldinger 技术穿刺右股动脉,成功后置入 6 F/8 F 动脉鞘,导丝配合置入造影导管至双侧颈内动脉、颈外动脉、椎动脉行 3D-DSA 造影,明确动脉瘤位置和大小,二维结合三维测量载瘤动脉近端、中间段、远端,选择合适直径和长度 Pipeline Flex 支架(美国 Medtronic 公司);退出造影导管,经动脉鞘置入 6 F/7 F 90 cm 动脉长鞘至载瘤动脉,引入 5 F Navien 导管(美国 ev3/Covidien 公司)头端至动脉瘤近端,路图下将 Phenom 支架输送导管(美国 Medtronic 公司)送至动脉瘤远端,引入 Pipeline Flex 支架至目标位置后,缓慢释放支架(对需要填塞弹簧圈患者,通过长鞘将 Echelon 导管置于动脉瘤腔约 1/2 处,缓慢释放弹簧圈,稀松栓塞瘤腔);行造影和头部高分辨率 C 臂 CT 观察支架位置、贴壁情况及载瘤动脉是否通畅,结果显示均良好及通畅后退管,留置动脉鞘。术后即刻行头颅 CT 平扫观察有无出血。术中全身肝素化剂量同上。

1.4 影像学评估和随访

术后 3~6、12 个月随访复查颅内高分辨率 MRI 或头颈部 CTA 和 DSA,根据术后即刻和术后

随访血管造影图像,由两名高年资神经介入医师测量并记录患者支架段最狭窄处、颈内动脉岩段直径,并计算每幅图像比率(T),T是支架段直径/岩段颈内动脉直径^[1]。术后即刻造影比率记为T即刻,随访造影比率记为T随访。支架 NIH 百分比计算公式:T随访/T即刻;NIH 百分比<1 表示有 NIH,≥1 表示无 NIH。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计量资料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布用秩和检验,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。由两名高年资神经介入医师评估中、远期随访造影结果,并通过组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)确定两名医师间直径测量的可靠性(ICC<0.4 说明一致性程度较差,>0.75 一致性程度强^[4])。配对 *t* 检验评估每组 T 值随时间变化的统计学意义,并用 Bonferroni 法检验,组间 NIH 百分比用独立样本 *t* 检验,单因素和多因素 logistic 回归分析可能影响术后 NIH 的因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

中期随访 4~8 个月,中位时间为 5.8 个月;远期随访 10~15 个月,中位时间为 12.5 个月。中期 NIH 一致性程度很强(ICC 值 0.985, $P<0.01$),远期 NIH 程度评估也总体一致(ICC 值 0.932, $P<0.01$)。术后即刻、中期随访、远期随访 T 值分别为 0.64 ± 0.20 、 0.61 ± 0.20 、 0.63 ± 0.19 ,中期随访 T 值较术后即刻有缩小,差异有统计学意义($t=2.988$, $P=0.005$),远期随访 T 值较中期随访又有增大($t=-2.139$, $P=0.038$),远期随访 T 值仍小于术后即刻($t=2.679$, $P=0.01$),但与中期随访相比又有明显增大。可见 T 值变化呈由大至小再由小变大的动态过程,远期随访 T 值已基本恢复至术后即刻水平。

根据中期随访 T 值变化较明显的特征,仅对中期随访 NIH 百分比进行单因素分析,结果显示患者性别、支架类型、支架位置间中期 NIH 差异均无统计学意义($P>0.05$);将患者分为年龄≤53 岁组和>53 岁组,结果显示两组中期 NIH 差异有统计学意义($P<0.05$),年龄≤53 岁组患者中期更易出现 NIH;根据患者平均动脉瘤长径分为长径≤5 mm 组和>5 mm 组(单枚支架治疗多发动脉瘤按最大动脉瘤统计),结果显示两组间中期 NIH 差异有统计学意义($P<0.05$),动脉瘤越大越容易出现 NIH;表明年龄、动脉瘤长径是影响患者中期 NIH 的风险

因素,见表 1。将年龄、动脉瘤长径纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示年龄是患者中期 NIH 的影响因素,是 NIH 发生的重要预测因子($OR=0.903$, 95% $CI=0.828 \sim 0.984$, $P=0.020$),见表 2;年龄的回归系数 B 为负值,表明与 NIH 呈负相关,是患者术后支架 NIH 的独立性保护因素,患者年龄越大支架植入术后出现 NIH 的可能性越小。图 1 为 1 例 40 岁男性患者应用 Pipeline Flex 治疗前后 NIH 影像。

表 1 术后随访中期 NIH 单因素分析结果

参数	有 NIH(n=29)	无 NIH(n=16)	χ^2 值	P 值
性别			0.067	0.795
男	8	5		
女	21	11		
年龄			6.131	0.013 ^a
≤53 岁	18	3		
>53 岁	11	13		
支架类型			0.623	0.430
LVIS	23	11		
Pipeline Flex	6	5		
支架位置				
颈内动脉	14	11	1.751	0.224 ^a
大脑前动脉	1	0		1.000 ^b
大脑中动脉	14	5	1.225	0.351 ^a
动脉瘤长径			3.919	0.048
≤5 mm	11	11		
>5 mm	18	5		

^a连续修正的卡方检验;^bFisher 确切概率法

表 2 术后 NIH 多因素 logistic 回归分析结果

参数	B 值	标准误	卡方值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	-0.103	0.044	5.442	0.020	0.903	0.828~0.984
动脉瘤长径	0.127	0.140	0.818	0.366	1.135	0.862~1.495

3 讨论

颅内动脉瘤破裂可导致严重致残和致死后果,介入治疗已成为主要治疗方式。临床常用 SACE、FD 两种治疗方式,效果良好。然而不可忽视的是 SACE、FD 治疗最常见并发症为缺血事件(2.5%~28%),常见原因为术后支架 NIH^[5]。轻度 NIH 患者并未出现明显缺血事件,NIH 随时间逐渐减轻,甚至完全消失,多不需要抗血小板外特殊治疗^[1,2,6-7]。Guzzardi 等^[8]回顾性分析 48 例 FD 治疗颅内动脉瘤患者,术后接受 6 个月阿司匹林、氯吡格雷治疗及 12 个月阿司匹林治疗,6 个月时支架完全通畅,仅 2 例出现轻度 NIH,无血流动力学性狭窄或临床症状,12 个月时轻度 NIH 自行消退。本研究中术后即刻造影、中期随访和远期随访发现部分患者在中期出现轻度 NIH,未予特殊干预并继续先前的用药方案,结果远期随访时 NIH 自行消退,基本恢复至术后即刻造影



患者男, 40 岁, 因“体检发现大脑中动脉瘤 1 周余”入院: ①术前颅内高分辨率 MRI 冠状位 CUBE T1 增强示左大脑中动脉 M1 段梭形动脉瘤, 瘤壁明显强化, 呈不稳定性(箭头); ②DSA 造影示左大脑中动脉 M1 段梭形动脉瘤(箭头); ③术中 Pipeline Flex 装置释放; ④术后即刻造影示瘤腔内对比剂滞留, 装置始起效(箭头); ⑤中期随访造影示动脉瘤缩小(黑箭头), 支架段出现 NIH(白箭头); ⑥远期随访造影示动脉瘤继续缩小(黑箭头), 支架段 NIH 较中期随访有明显好转, 虽未完全恢复至术后即刻造影水平, 但也基本恢复正常(白箭头)

图 1 1 例应用 Pipeline Flex 装置治疗颅内动脉瘤术前后 NIH 影像

水平。该结果与既往文献报道一致。

释放支架会损伤血管内膜, 引起血小板、炎性细胞和血管平滑肌细胞(VSMC)释放血小板衍生生长因子(PDGF), 刺激其去分化并与 PDGF 受体结合, 激活多条信号转导通路, 导致 VSMC 增殖和迁移, 而 VSMC 增殖和迁移是支架术后 NIH 的最主要原因^[9]。支架植入治疗颅内动脉瘤后支架 NIH 可视为动脉壁对支架的预期反应^[10], 虽然支架 NIH 可能与潜在的缺血并发症相关, 但它很可能在诱导动脉瘤闭塞过程中起重要作用^[11], 这是 NIH 两种不同病理改变的结果。FD 治疗颅内动脉瘤虽可能有助于动脉瘤腔内血栓形成, 但其最主要的还是诱导瘤颈口支架 NIH, 导致动脉瘤与载瘤动脉隔离, 实现动脉瘤闭塞。这也可能是 FD 在老年动脉瘤患者中治疗效果不佳的原因, 因为老年人 NIH 反应较弱^[12]。Chalouhi 等^[13]在 FD 治疗颅内动脉瘤后覆盖眼动脉通畅性研究中发现, 老年患者眼动脉通畅率较高, 这可能与老年患者支架植入术后 NIH 反应较弱有关。SACE 术后支架 NIH 发生还与支架类型有关, LVIS 术后 NIH 发生率约为 10%, Enterprise 支架发生率高达 17%^[14]。本组患者所用支架类型为 LVIS 和 Pipeline Flex, Pipeline Flex 为密网设计, 金属覆盖率较高, 主要通过诱导瘤颈口支架段 NIH 促进动脉瘤闭塞, 应更易出现 NIH 性狭窄, 但单因素分析结果显示 LVIS 与 Pipeline Flex 间 NIH 差异无统计学意义, 这可能是 Pipeline Flex 组样本相对小的缘故。支架类型与 NIH 的关系, 除了材料生物相容性因素外, 主要与密网程度即金属覆盖率有关, 同时可能还与自身张力有关。本研究单因素分析显示, 年龄、动脉瘤长径是影响患者支架术后中期 NIH 的风险因素; 多因素 logistic 回归分析显示, 年龄是独立保护因素, 年龄越大, 越不易出现 NIH, 这与既往文献报道结果一致, 而动脉瘤长径并非影响患者术

后 NIH 的独立危险因素。Chalouhi 等^[13]在 FD 治疗颅内动脉瘤后覆盖眼动脉通畅性研究中发现, 较大动脉瘤与较高眼动脉闭塞风险相关。虽然很难解释这一观察结果, 但在包括 FD 在内的血管内治疗较大动脉瘤中具有较高的并发症发生率, 本研究中单因素分析也得出较大动脉瘤更易在支架术后出现 NIH 的结论, 而 Pipeline Flex 组患者 NIH 发生率与 LVIS 组患者差异无统计学意义, 可能说明在抵抗基因检测或血栓弹力图指导下规律抗血小板治疗, 对不同支架术后 NIH 均有较好的抑制作用。关于 LVIS 和 Pipeline Flex 间 NIH 发生率比较, 还需继续扩大样本量进行研究。支架术后 NIH 与支架贴壁情况密切相关, Sindeev 等^[15]研究发现, 支架近端未能完全展开导致贴壁不良时在支架近端与载瘤动脉间接接触区域附近可观察到非生理性高壁剪切应力区域, 这导致该区域 NIH 发生; 此外, 支架术后 NIH 还与心血管危险因素, 如吸烟、高血压和血脂异常密切相关。总之, NIH 是一复杂过程, 针对颅内动脉瘤支架植入术后 NIH 影响因素、不同类型支架应用后 NIH 差异, 还需扩大样本量进一步研究。

颅内动脉瘤支架植入术后严重 NIH 与潜在的延迟缺血并发症相关, 在严格、有效、规律的抗血小板治疗情况下, 通常不会发展为缺血并发症, NIH 会自行消退, 甚至随时间延长会基本恢复正常。

[参考文献]

- [1] Kim YS, Lee SW, Yeom JA, et al. Angiographic findings of in-stent intimal hyperplasia after stent-assisted coil embolization: are they permanent findings? [J]. J Neurosurg, 2016, 124: 328-333.
- [2] Wakhloo AK, Gounis MJ. Revolution in aneurysm treatment: flow diversion to cure aneurysms: a paradigm shift [J]. Neurosurgery,

- 2014, 61(Suppl 1): 111-120.
- [3] 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: 862-867.
- [4] 《药学与临床研究》编辑部. 如何正确运用组内相关系数进行一致性检验——药物研究中的统计学(一) [J]. 药学与临床研究, 2018, 26:7-8.
- [5] 蒋业清, 鲁刚, 葛亮, 等. 颅内动脉瘤介入治疗相关症状性缺血并发症分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:112-117.
- [6] Kuhn AL, Kan P, Srinivasan V, et al. Flow diverter for endovascular treatment of intracranial mirror segment internal carotid artery aneurysms[J]. Interv Neuroradiol, 2019, 25: 4-11.
- [7] Kuhn AL, Hou SY, Perras M, et al. Flow diverter stents for unruptured saccular anterior circulation perforating artery aneurysms: safety, efficacy, and short-term follow-up[J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7: 634-640.
- [8] Guzzardi G, Stanca C, Cerini P, et al. Long-term follow-up in the endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow-diverter stents: update of a single-centre experience[J]. Radiol Med, 2018, 123: 449-455.
- [9] 嵇再雄, 李家祺, 王建波. 酸枣仁皂苷 B 通过调节自噬抑制血小板衍生生长因子-BB 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:149-152.
- [10] Cohen JE, Gomori JM, Moscovici S, et al. Delayed complications after flow-diverter stenting: reactive in-stent stenosis and creeping stents[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21: 1116-1122.
- [11] Caroff J, Iacobucci M, Rouchaud A, et al. The occurrence of neointimal hyperplasia after flow-diverter implantation is associated with cardiovascular risks factors and the stent design[J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11: 610-613.
- [12] Thomas AJ, Ogilvy CS. Flow diversion for intracranial aneurysm treatment[J]. Neurosurgery, 2020, 86(Suppl 1): S1-S2.
- [13] Chalouhi N, Daou B, Kung D, et al. Fate of the ophthalmic artery after treatment with the pipeline embolization device[J]. Neurosurgery, 2015, 77: 581-584.
- [14] Feng X, Qian Z, Liu P, et al. Comparison of recanalization and in-stent stenosis between the low-profile visualized intraluminal support stent and enterprise stent-assisted coiling for 254 intracranial aneurysms[J]. World Neurosurg, 2018, 109: e99-e104.
- [15] Sindeev S, Prothmann S, Frolov S, et al. Intimal hyperplasia after aneurysm treatment by flow diversion[J]. World Neurosurg, 2019, 122: e577-e583.
- (收稿日期:2021-05-08)
(本文编辑:边 伟)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告