

## •临床研究 Clinical research•

## Neuroform EZ 支架辅助颅内动脉瘤栓塞后动脉内膜增生的动态演化规律

沈 寻, 王文蕾, 秦怀海, 郝伟丽, 张学敬, 高不郎

**【摘要】 目的** 对接受 Neuroform EZ 支架辅助栓塞治疗的颅内宽颈动脉瘤患者载瘤动脉直径进行准确测量,以明确载瘤动脉对支架植入的反应。**方法** 纳入 87 例患者 100 枚颅内未破裂动脉瘤,均行 Neuroform EZ 支架辅助栓塞治疗及高分辨率 3D 旋转血管造影。采用亚毫米级 3D 形态测量分析系统 Amira 成像软件对植入支架前后载瘤动脉直径和横截面积(CSA)进行测量和分析。**结果** 支架植入即刻与植入前相比,载瘤动脉 D 点直径(增大 0.18 mm 或 16.0%)、E 点直径(增大 0.09 mm 或 3.2%)显著增大(均  $P < 0.01$ )。初期血管造影随访中,与支架植入即刻相比,载瘤动脉平均直径在 A 点(缩小 0.21 mm 或 5.7%)、B 点(缩小 0.50 mm 或 14.1%)、D 点(缩小 0.44 mm 或 14.0%)、E 点(缩小 0.29 mm 或 10.7%)显著缩小(均  $P < 0.01$ )。末次血管造影随访中,支架内狭窄自行消失,血管直径恢复到支架植入即刻水平。载瘤动脉 CSA 百分比变化显示,支架植入 4 个月时开始下降,6 个月时逐渐增大,直至恢复至植入即刻初始水平。**结论** Neuroform EZ 支架辅助栓塞颅内动脉瘤时支架植入段动脉会发生动态、可逆的内膜增生和再狭窄反应。该发现可用于支架直径选择和抗凝药物应用,以降低支架植入不良反应,提高疗效。

**【关键词】** 颅内动脉瘤;支架辅助栓塞;载瘤动脉;支架内狭窄;Neuroform EZ 支架

中图分类号:R743.3 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2023)-01-0048-07

**The dynamic evolution of the arterial intimal hyperplasia after Neuroform EZ stent-assisted treatment of intracranial aneurysms** SHEN Xun, WANG Wenlei, QIN Huaihai, HAO Weili, ZHANG Xuejing, GAO Bulang. Department of Neurosurgery, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China

Corresponding author: GAO Bulang, E-mail: browngao@163.com

**【Abstract】 Objective** To accurately measure the diameter of the parent artery in patients with intracranial wide-neck aneurysm after receiving Neuroform EZ stent-assisted embolization so as to clarify the response of the parent artery to stent implantation. **Methods** A total of 87 patients with unruptured intracranial aneurysm (100 aneurysms in total) were enrolled in this study. All patients underwent Neuroform EZ stent-assisted embolization and high-resolution 3D rotational angiography. The parent artery diameter and cross-sectional area (CSA) were measured before and after stent implantation, and the results were analyzed by using Amira imaging software, which was a submillimeter-grade 3D morphometric analysis system. **Results** Immediately after stent implantation, the D-point diameter of the parent artery was increased by 0.18 mm (16.0%) and the E-point diameter of the parent artery was increased by 0.09 mm (3.2%), which were significantly larger than those measured before stent implantation (both  $P < 0.01$ ). Early follow-up angiography showed that the average diameter at A-point of the parent artery was decreased by 0.21 mm (5.7%), at B-point by 0.50 mm (14.1%), at D-point by 0.44 mm (14.0%), and at E-point by 0.29 mm (10.7%), the reductions in diameter were statistically significant when compared with the preoperative values (all  $P < 0.01$ ). The last follow-up angiography revealed that the in-stent stenosis disappeared spontaneously, and the vascular diameters returned to their original levels after stenting. The changing in the percentage of parent artery CSA showed that it started to decrease at 4 months after stent implantation, and began to gradually increase at 6 months after stent implantation until it returned to the initial level which was measured immediately after the stent implantation. **Conclusion** When using the Neuroform EZ stent in

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.01.010

作者单位:100028 北京 应急总医院神经外科(沈 寻、王文蕾、秦怀海);石家庄市人民医院科研中心(郝伟丽、张学敬、高不郎)

通信作者:高不郎 E-mail:browngao@163.com

assisting embolization of intracranial aneurysms, there will be a dynamic, reversible intimal hyperplasia and re-stenosis reaction in the artery of the stent-implanted segment. This finding should be taken into consideration when selecting the stent diameter and applying anticoagulant drugs, so as to reduce the side effects of stent implantation and improve the curative effect.

**【Key words】** intracranial aneurysm; stent-assisted embolization; parent artery; in-stent stenosis; Neuroform EZ stent

经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗后血管内狭窄的主要机制是内膜增生<sup>[1-3]</sup>。颅内动脉瘤治疗中常用支架辅助弹簧圈栓塞宽颈动脉瘤<sup>[4-8]</sup>。自膨式 Neuroform 支架薄壁,使用更加灵活,但会引起支架内狭窄<sup>[9-11]</sup>。既往大多数研究仅报道严重狭窄,而未研究支架内轻微和持续的内膜增生及可能导致的狭窄。尽管自膨式 Neuroform 支架植入时未使用能损伤血管壁的球囊扩张成形,但由于缺乏高分辨率血管造影成像检查,目前并无研究评估支架植入段血管内径的长期发展变化。随着三维数字旋转血管造影(three dimensional digital rotational angiography, 3D-DRA)、3D 可视化和建模软件的飞速发展,血管几何结构和管径精确测量得以实现。3D-DRA 与表面重建和分割算法相结合,克服了 2D-DSA 在最佳正交投影定量分析方面的局限性。本研究应用 3D-DRA 和亚毫米级 3D 形态测量分析系统 Amira 成像软件,对接受 Neuroform EZ 支架辅助栓塞的颅内宽颈动脉瘤患者载瘤动脉进行准确测量,以明确载瘤动脉对支架植入的反应。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

本研究是在获得医院伦理委员会批准、所有患者签署知情同意后,于 2013 年 6 月至 2020 年 6 月期间进行,所纳入患者为接受 Neuroform EZ 支架辅助栓塞治疗的颅内宽颈动脉瘤患者。纳入标准:未破裂宽颈动脉瘤、接受 Neuroform EZ 支架辅助栓塞、手术前后接受脑血管 3D-DSA 检查、术后有 3D-DSA 随访、3D 图像质量清晰可用于精密测量分析。排除标准:未接受 Neuroform EZ 支架辅助栓塞、脑血管 3D-DSA 检查,图像不清晰无法满足精密测量,破裂动脉瘤。共有 87 例患者 100 枚动脉瘤纳入本研究,其中女 71 例,男 16 例,中位年龄为 56 岁(25~92 岁)。动脉瘤位于颈内动脉床突段 28 枚、海绵窦段 17 枚、眼段 20 枚、岩段 4 枚,颈内动脉分叉处 2 枚、脉络膜前动脉 1 枚、后交通动脉 6 枚、大脑中动脉分叉处 2 枚、基底动脉 2 枚、椎基底动脉交界

处 1 枚、基底动脉尖端 15 枚、小脑后下动脉 1 枚、小脑上动脉 1 枚。动脉瘤大小范围为 3~30 mm(平均 8.3 mm)。所有患者在支架植入前后和随访时均常规接受高分辨率 3D-DRA 检查,并记录发生短暂性神经缺血事件和脑梗死发生率的临床数据,以评估预后。

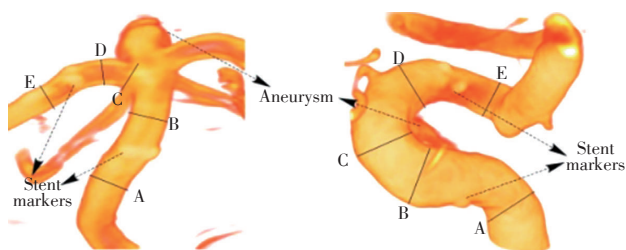
### 1.2 支架植入

术前 3~5 d,给予双抗硫酸氢氯吡格雷 75 mg/d 和阿司匹林 325 mg/d。术时使用肝素静脉抗凝,以达到 230~250 s 的激活凝血时间。手术在全身麻醉下进行,支架植入后所有患者均静脉滴注肝素,使部分凝血活酶时间达到 50~70 s,持续 12~24 h。支架植入后硫酸氢氯吡格雷 75 mg/d 服用 3 个月,之后服用阿司匹林 6 个月。3~6 个月后随访患者临床状况和血管造影,根据造影结果,6~12 月后进行第 2 次造影随访,之后每年随访 1 次。

### 1.3 载瘤动脉测量

每位患者均接受 2D 和 3D-DSA 血管造影成像检查,评估血栓形成、分支闭塞、动脉瘤闭塞程度、支架位置和支架内狭窄或内膜增生。利用亚毫米级 3D 形态测量分析系统 Amira 成像软件(Visage Imaging 公司,美国)对重建的 3D 成像数据进行分析。载瘤动脉直径测量:设 A、B、C、D、E 等 5 个测量点(见图 1)。如果使用 2 枚支架呈 Y 型植入治疗基底动脉尖端动脉瘤,近端支架段位于基底动脉主干,远端支架段位于双侧大脑后动脉 P1 段;血管测量时,A、B 点作为单个观察点加以测量,两侧 P1 段 C、D、E 点则分别进行测量,C 点选在两侧大脑后动脉面对动脉瘤起始 P1 处。支架植入前后及血管造影随访时,在相同测量点(A、B、D、E)进行测量;C 点测量是在支架植入即刻和造影随访时,因为栓塞前动脉瘤内无弹簧圈无法精确测量。如果 1 枚支架覆盖 2 枚动脉瘤,则 C 点选在较大动脉瘤处进行测量。使用 3D 动脉图像进行测量时,使用 Amira 软件的斜切片模块垂直于其血流主轴虚拟切割支架段动脉、形成动脉横截面,将动脉截面视为长轴和短轴直径分别为 a 和 b 的椭圆,利用 3D 尺寸的卡尺函数测量

每个截面的管腔直径,根据公式 $[\pi] \times a \times b / 4$ 得出载瘤动脉横截面积(cross sectional area, CSA)<sup>[12-13]</sup>;根据 2 次测量数据,得出平均管腔直径: $(a+b)/2$ 。



左侧为基底动脉顶端 7 mm 宽颈动脉瘤,右侧为颈内动脉眼段 5 mm 宽颈动脉瘤。A 点,载瘤动脉内距支架近端边缘 2 mm;B 点,支架内距近端支架边缘 2 mm;C 点,瘤颈处支架中间段;D 点,支架内距远端支架边缘 2 mm;E 点,载瘤动脉内距支架远端边缘 2 mm

图 1 Neuroform 支架植入载瘤动脉直径的测量点

#### 1.4 统计学分析

采用 JMP 5.0 版软件包进行统计学分析。采用配对  $t$  检验对比支架植入前后和随访时血管直径和 CSA, logistic 回归模型检测管腔改变程度与临床并发症事件、临床特征、支架尺寸以及血管造影随访持续时间的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

87 例患者共 100 枚未破裂脑动脉瘤接受了 Neuroform EZ 支架辅助栓塞。有 6 例两侧均有动脉瘤患者植入两侧支架,4 例基底动脉瘤患者植入

Y 型支架,8 例因有支架移位、弹簧圈突出或动脉瘤巨大植入 2 枚支架,共植入 105 枚支架,技术成功率为 100%,无远端分支血管闭塞或栓塞并发症。植入的支架直径 3 ~ 4.5 mm、长 15 ~ 20 mm,选择支架时支架直径大于植入动脉内径 1 ~ 2 mm。

所有患者均接受 1 次或多次血管造影随访,85 枚动脉瘤接受 1 次动脉造影随访,随访时间为术后 1 ~ 48 个月(平均 5.7 个月);52 枚动脉瘤接受 2 次造影随访,随访时间为 3 ~ 56 个月(平均 16 个月);26 枚动脉瘤接受 3 次造影,随访时间为 6.5 ~ 67 个月(平均 27.9 个月);4 枚动脉瘤接受 4 次造影,随访时间为 12 ~ 72 个月(平均 28 个月)。13 例患者完成 36 ~ 72 个月(平均 45 个月)动脉造影随访,8 例随访时间超过 48 个月。

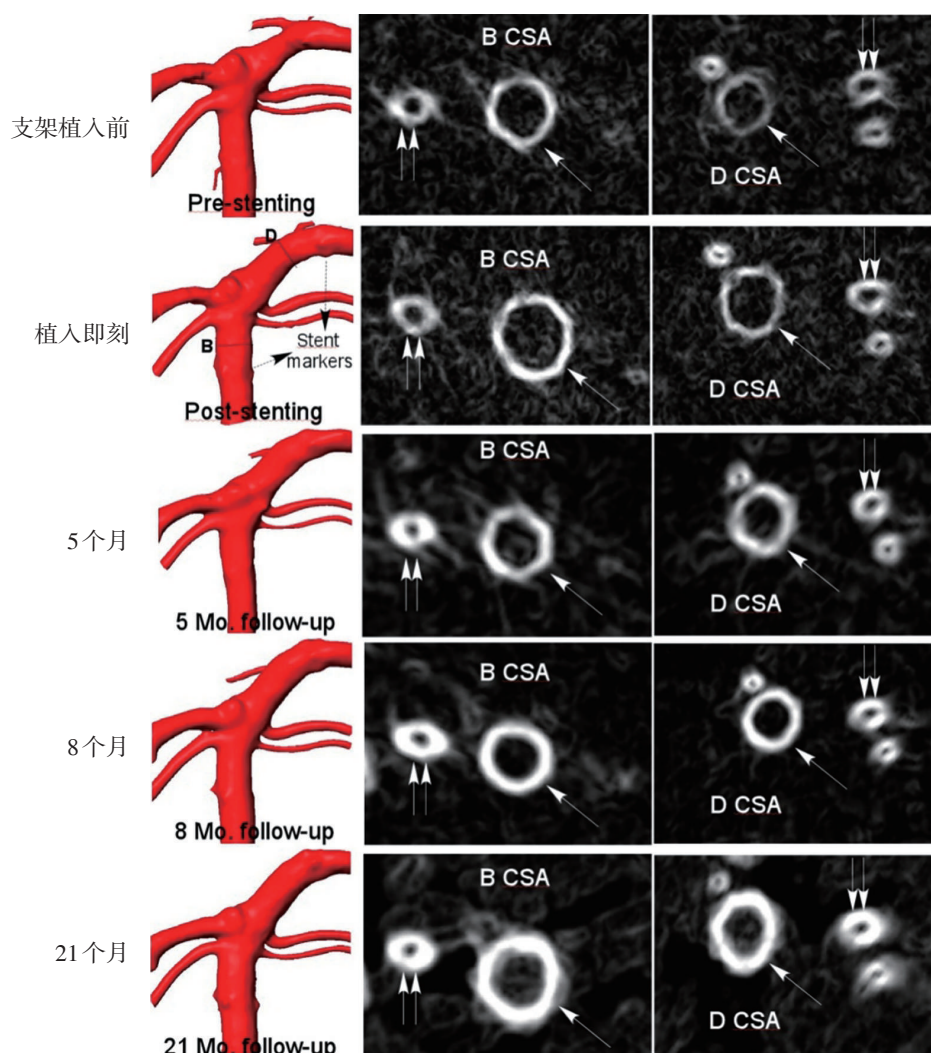
支架植入即刻,载瘤动脉 D 点直径(增大 0.18 mm 或 16%)、E 点直径(增大 0.09 mm 或 3.2%)显著增大(均  $P < 0.01$ ),但载瘤动脉 A、B 点直径无显著变化(均  $P > 0.05$ );与植入即刻相比,植入 1 ~ 3 个月(B、C、D、E 点)、4 ~ 6 个月(所有点)、7 ~ 9 个月(A、B、D、E 点)、10 ~ 15 个月(B、E 点)的平均血管直径均显著缩小( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );1 ~ 3 个月时支架近端 B 点血管直径缩小最大(0.50 mm 或 14.1%,  $P < 0.01$ ),4 ~ 6 个月时 E 点动脉直径缩小(0.296 mm 或 10.7%,  $P = 0.000 5$ )大于 A 点(0.258 mm 或 5.7%,  $P = 0.000 2$ )。支架植入后第 4 个月始,平均血管直径开始增大,并逐渐达到或超过支架植入即刻水平。CSA 百分比也有类似变化。见表 1,图 2。

表 1 不同时点动脉上各测量点测得的血管直径和 CSA (上行 mm,下行 mm<sup>2</sup>, $\bar{x} \pm s$ )

测量点	支架植入前	植入即刻	1 ~ 3 月	4 ~ 6 月	7 ~ 9 月	10 ~ 15 月	16 ~ 24 月	25 ~ 36 月	> 37 月
A	3.71±0.09 (100%)	3.71±0.08 (100%)	3.55±0.16 (95.7%)	3.50±0.15 <sup>*</sup> (94.3%)	3.69±0.18 <sup>#</sup> (99.5%)	3.91±0.21 (105.4%)	3.72±0.17 (100.3%)	3.97±0.18 (107%)	3.85±0.15 (103.8%)
	11.32±0.53 (99.5%)	11.38±0.48 (100%)	9.83±0.82 <sup>#</sup> (86.4%)	11.10±0.83 <sup>*</sup> (97.5%)	10.69±1.02 (93.9%)	12.24±1.20 (107.6%)	11.18±0.93 (98.2%)	12.67±1.26 (111.3%)	11.58±0.73 (101.8%)
B	3.48±0.08 (98.3%)	3.54±0.07 (100%)	3.04±0.11 <sup>*</sup> (85.9%)	3.15±0.15 <sup>*</sup> (89.0%)	3.20±0.16 <sup>*</sup> (90.4%)	3.42±0.19 <sup>*</sup> (96.6%)	3.57±0.10 (100.8%)	3.67±0.15 (103.7%)	3.56±0.14 (100.6%)
	9.91±0.43 (98.2%)	10.09±0.36 (100%)	6.96±0.54 <sup>*</sup> (69.0%)	8.30±0.64 <sup>*</sup> (82.3%)	8.48±0.78 <sup>*</sup> (84.0%)	9.61±0.88 <sup>*</sup> (95.2%)	10.34±0.60 (102.5%)	10.39±0.87 (103%)	10.15±0.75 (100.6%)
C		3.56±0.11 (100%)	3.20±0.20 <sup>#</sup> (89.9%)	3.30±0.16 <sup>#</sup> (92.7%)	3.65±0.18 (102.5%)	3.57±0.17 (100.3)	3.43±0.17 (96.3%)	3.76±0.25 (105.6%)	4.09±0.32 (114.9%)
		9.89±0.56 (100%)	8.34±1.13 <sup>#</sup> (84.3%)	8.46±0.75 (85.5%)	10.16±0.95 (102.7%)	9.85±1.00 (99.6%)	9.67±0.81 (97.8%)	9.47±1.78 (95.8%)	13.99±2.39 (141.5%)
D	2.97±0.09 <sup>*</sup> (94.3%)	3.15±0.08 (100%)	2.71±0.11 <sup>*</sup> (86.0%)	2.82±0.13 <sup>*</sup> (89.5%)	3.10±0.16 <sup>#</sup> (98.4%)	3.15±0.15 (100%)	3.16±0.15 (100.3%)	3.15±0.21 (100%)	3.19±0.08 (101.3%)
	7.40±0.38 <sup>*</sup> (91.5%)	8.09±0.36 (100%)	6.10±0.46 <sup>*</sup> (75.4%)	6.45±0.53 <sup>*</sup> (79.9%)	7.36±0.69 <sup>*</sup> (91.0%)	8.20±0.69 (101.4%)	8.16±0.75 (100.9%)	7.85±0.98 (97%)	7.69±0.35 (95.1%)
E	2.89±0.09 <sup>*</sup> (96.7%)	2.99±0.09 (100%)	2.67±0.14 <sup>*</sup> (89.3%)	2.67±0.13 <sup>*</sup> (89.3%)	2.89±0.18 (96.7%)	2.90±0.11 <sup>*</sup> (97.0%)	2.79±0.17 (93.3%)	2.76±0.21 (92.3%)	2.86±0.13 (95.7%)
	7.03±0.38 <sup>*</sup> (93.0%)	7.56±0.41 (100%)	6.08±0.65 <sup>*</sup> (80.4%)	5.91±0.53 <sup>*</sup> (78.2%)	6.98±0.79 <sup>*</sup> (92.3%)	6.85±0.60 <sup>*</sup> (90.6%)	6.45±0.71 (85.3%)	5.92±0.75 (78.3%)	6.72±0.48 (88.9%)

#: 差异有统计学意义( $P < 0.05$ );\*: 差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ )。支架植入后的数据为 100%, 括号中的百分比表示与支架植入后的数据相比的百分比变化





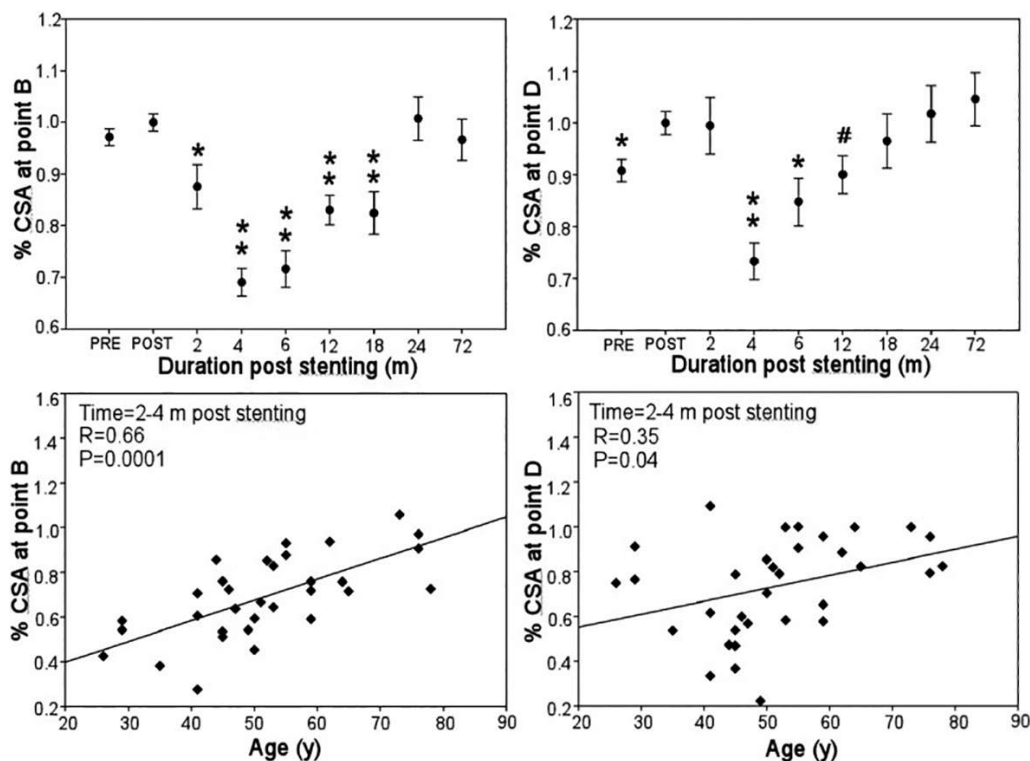
中间图、右侧图中单箭头分别表示B点、D点的CSA,双箭头表示旁边参考血管的CSA。—57岁女性基底动脉顶端3 mm动脉瘤;B点、D点血管测量直径在支架植入前分别为2.7 mm、2.2 mm,植入即刻分别为3.2 mm、2.9 mm,5个月时分别为2.8 mm、2.6 mm,8个月时分别为2.9 mm、2.8 mm,21个月时分别为3.3 mm、3.1 mm;参考血管CSA保持不变,B点、D点CSA定期变化;动脉瘤逐渐缩小

图2 支架内狭窄呈动态可逆过程图像

载瘤动脉CSA百分比变化显示,支架植入即刻B点和D点载瘤动脉CSA立即升高,4个月时逐渐降低至最低值,随后又逐渐升高至支架植入前水平。2~4个月时年龄与B点( $P<0.01$ )、D点( $P=0.04$ )、E点( $P=0.001$ )的CSA百分比间存在显著正相关,年龄越大CSA百分比越大,表明老年患者动脉CSA百分比变化更大、缓解更快,年轻患者内膜增生更重、缓解更慢。临床上,38枚支架内狭窄 $<30\%$ ,49枚支架内狭窄 $>30\%$ ,18枚支架内狭窄 $>50\%$ ;在动脉瘤发生的两个最常见部位颈内动脉和基底动脉处间,支架内狭窄 $>30\%$ 患者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见图3。

### 3 讨论

本研究分析了Neuroform EZ支架辅助栓塞颅内宽颈动脉瘤后支架引起的动脉内膜增生反应随时间变化的趋势,一个重要发现是,Neuroform EZ支架引起载瘤动脉内膜增生反应呈现一动态、可逆、与年龄相关过程。支架植入即刻血管直径显著增大,随时间推移支架段动脉内膜增生导致动脉内径缩小甚至狭窄,尤其是在支架植入后2~4个月。4个月后支架内膜增生狭窄得到缓解,部分病例狭窄完全消失。在B、D测量点,动脉内膜增生与年龄间呈相关关系,表明年轻患者更容易出现内膜增生现象、缓解更慢。本研究包含所有轻度和重度支架内



PRE: 支架植入前; POST: 支架植入即刻; duration post stenting: 支架植入随访时间;

\*\*  $P=0.0001$ ; \*  $P<0.01$ ; #  $P<0.05$

图3 支架植入后B点、D点CSA百分比随时间、年龄发生变化

狭窄患者,证明支架内狭窄并非个案,而是一普遍现象。

支架植入即刻能够显著增大D点和E点的动脉直径,但A点和B点的动脉直径并无显著变化,这可能反映植入支架与血管直径不相匹配。血管造影随访时,动脉平均直径在支架植入后10~15个月内显著缩小,而最初1~3个月内B点动脉直径缩小幅度最大。再狭窄是动脉壁对机械损伤的愈合反应,包括两个主要过程——内膜增生和血管重塑<sup>[14-15]</sup>。支架植入会引起动脉内膜增生和血管扩张。支架较球囊扩张的主要优势在于支架的支撑性能,可以防止血管收缩。但支架也会诱发更强的内膜增生,其净效益可归因于更大的初始管腔增益和防止回缩的作用。支架内再狭窄率因支架类型而异,局部血管的几何结构与新生内膜的增生区域在几何空间上相关,而血管对损伤的反应是由动脉壁剪切力(WSS)调节的。在健康血管和血管移植中,低WSS与内膜增厚密切相关<sup>[16-17]</sup>,低WSS区内膜增厚最大,高WSS区内膜增生最小。Jou等<sup>[16]</sup>研究发现,Neuroform支架近端的内膜增生比远端严重,且内膜增生部位位于具有高振荡指数的低WSS区。此外,

支架过度扩张可显著增加低WSS区血管截面,而支架释放压力的增加与血管损伤相关,这是一影响新生内膜增生程度的指标<sup>[18]</sup>。低WSS区域在支架的近端部分最为明显,表明支架入口更容易发生内膜增生。这种低WSS理论解释了支架植入段动脉的最大直径缩小是在B点。支架植入可能改变动脉壁WSS分布,进而触发诸多细胞成分反应,导致新内膜增生。

冠脉植入支架后,支架支柱接近管腔表面的WSS较高,支柱间WSS较低<sup>[19]</sup>。支柱上游WSS较低的血流停滞区要小于其下游区域。流体力学研究发现,在支架下游1 cm处支架干扰会产生低WSS的不稳定血流,但在支架下游4~5 cm处支架对血流的干扰作用则已完全消失<sup>[20]</sup>。动脉内重叠植入多枚支架后会使支架支柱进一步突入管腔内,从而引起更高的湍流强度,导致下游内膜增生。这种低WSS理论解释了动脉近端无支架覆盖的A点平均血管直径缩小,不如支架远端E点严重。

血管造影随访时一有趣的发现是,早期随访观察到的支架内径缩小(内膜增生和狭窄)获得了缓解,其缓解程度随时间推移而增大。支架内狭窄这

种自发缓解现象也见于其他研究报道。Fiorella 等<sup>[21]</sup>报道,在 9 枚迟发性(>2 个月)中度(>50%)或重度(>70%)Neuroform 支架狭窄中,有 4 枚发生狭窄自发消退,自发消退最早发生于术后 9 个月。Hasanefendioglu 等<sup>[22]</sup>也报道了球囊扩张支架内狭窄的自发缓解现象。然而,这些研究仅报道>50%支架内狭窄及其自发缓解现象,未发现程度更小的支架内狭窄,而本研究对支架内狭窄的研究呈定量、连续性。本研究中,管腔狭窄>50%患者有 20 例,仅占 23.0%,而所有其他患者的狭窄程度均<50%。此外,上述研究并未对支架内狭窄自发缓解现象给出合理解释。Fiorella 等<sup>[21]</sup>认为,这种支架内狭窄自发缓解现象是在非粥样硬化性脑血管内应用低径向力自膨式支架所特有。事实上,研究显示冠脉球囊扩张支架植入<sup>[23-24]</sup>、球囊扩张成形术<sup>[25-26]</sup>所引起的动脉狭窄均会自发缓解消退。球囊成形术会损伤靶血管、引发内膜增生,支架植入则会引起更强烈的内膜增生<sup>[10-11]</sup>。内膜增生是介入治疗后血管内再狭窄的主要机制,是动脉壁对球囊扩张或支架植入引起损伤的普遍反应,涉及炎症反应及一系列血栓性和增生性内膜反应<sup>[3,14,27]</sup>。组织损伤后愈合修复时会发生纤维化瘢痕形成,这时会有平滑肌细胞成熟和基质蛋白多糖减少;这种纤维化瘢痕形成过程则是介入治疗后血管狭窄(再狭窄)远期自发消退的可能机制之一<sup>[23,28-29]</sup>。球囊血管成形术后远期血管再狭窄的自发消退时间在 6 个月至 4.5 年<sup>[25-26,29]</sup>,但尚存在争议;支架内再狭窄自发消退时间据报道在 6~36 个月<sup>[23-24,28]</sup>。一项研究发现,在冠脉支架植入后 4 年也会发生远期狭窄,并将冠脉支架植入后远期血管反应分为 3 个阶段:早期再狭窄阶段(支架植入后直到 6 个月)、中期消退阶段(支架植入后 6 个月至 3 年)和 4 年后远期再狭窄阶段<sup>[28]</sup>。然而,目前尚不清楚远期狭窄是否为冠脉支架植入所特有现象。本研究中,支架内再狭窄最早缓解时间是支架植入后 4 个月,但在 8 例完成 4 年以上(48~72 个月)血管造影随访患者中未发现远期再狭窄现象;此外,在 3 年或 3 年以上接受 2 次或 3 次随访患者中也未发现支架段动脉发生再狭窄现象。再狭窄现象可能与支架植入时冠脉粥样硬化病情进展有关,且由于对动脉具有低损伤特征的 Neuroform EZ 支架主要应用于非粥样硬化性动脉瘤治疗,在支架内再狭窄自发缓解后再发生远期狭窄似乎也不可能,但需进一步研究证实。

本研究使用的是柔软的自膨式 Neuroform EZ 支

架,未行球囊扩张成形术<sup>[13]</sup>,这样就降低了对血管的损伤。然而在其他具有类似再狭窄自发缓解的冠脉介入治疗研究中使用了球囊扩张性支架,对血管造成的损伤更大,可破坏动脉内皮和引起斑块剥脱,严重损伤动脉平滑肌细胞,导致严重管腔狭窄<sup>[23-26]</sup>。本研究中也发现类似的载瘤动脉对支架植入的反应<sup>[12]</sup>。本研究认为,与普通组织对损伤的反应和修复类似,无论是支架植入、球囊扩张血管成形还是其他情况对内膜的损伤,动脉对损伤的共同反应在初期是内膜增生,不一定引起动脉狭窄,随后会发生内膜增生或狭窄的消退缓解。初期内膜增生可能持续几个月至 1 年,其后内膜自发性消退可能持续数月至数年。在有粥样硬化的靶动脉中动脉内膜增生或(再)狭窄发生自发缓解后,可能存在第 3 期内膜增生再狭窄,这可能是由动脉粥样硬化进展所引起。

综上所述,Neuroform EZ 支架辅助栓塞颅内动脉瘤时,支架植入段动脉会出现一动态、可逆的与年龄相关的内膜增生和再狭窄反应过程,支架植入初期内膜增生会随时间推移逐渐消退缓解。年轻患者在支架植入初期的内膜增生要比老年患者更严重、缓解更慢。这个发现可用于临床治疗时支架直径选择和药物应用。比如,选择支架时直径可再小些,以减小支架植入对动脉壁的损伤;支架植入初期发生强烈内膜增生反应时及对植入支架的年轻患者,抗凝剂和抑制内膜增生的药物剂量可适当增大,以降低支架植入不良反应,提高疗效。

#### [参考文献]

- [1] Kim C, Lee SG, Lim S, et al. A senolytic-eluting coronary stent for the prevention of in-stent restenosis [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2022, 8: 1921-1929.
- [2] Li M, Hou J, Gu X, et al. Incidence and risk factors of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients from southern China [J]. Eur J Med Res, 2022, 27:12.
- [3] Clare J, Ganly J, Bursill CA, et al. The mechanisms of restenosis and relevance to next generation stent design [J]. Biomolecules, 2022, 12:430.
- [4] Rai AT, Turner RC, Brotman RG, et al. Comparison of operating room variables, radiation exposure and implant costs for WEB versus stent assisted coiling for treatment of wide neck bifurcation aneurysms [J]. Interv Neuroradiol, 2021, 27: 465-472.
- [5] Xue G, Zuo Q, Zhang X, et al. Safety and efficacy of stent-assisted coiling for acutely ruptured wide-necked intracranial aneurysms: comparison of LVIS stents with laser-cut stents [J]. Chin Neurosurg



- J, 2021, 7: 19.
- [6] 白京岳, 孟庆斌, 王子博, 等. 颈内动脉-后交通动脉瘤常规支架辅助弹簧圈栓塞治疗临床结果及复发因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 1095-1099.
- [7] 陈炳基, 蒋小燕, 冯睿, 等. 支架辅助弹簧圈栓塞治疗宽颈肾动脉瘤临床效果观察[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 336-339.
- [8] 倪恒, 刘圣, 赵林波, 等. Neuroform EZ 支架辅助弹簧圈栓塞治疗颈内动脉眼动脉段动脉瘤中远期安全性和有效性分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 537-541.
- [9] Gao X, Liang G, Li Z, et al. Complications and adverse events associated with neuroform stent-assisted coiling of wide-neck intracranial aneurysms[J]. *Neurol Res*, 2011, 33: 841-852.
- [10] Kulcsar Z, Goricsan SL, Gizewski ER, et al. Neuroform stent-assisted treatment of intracranial aneurysms: long-term follow-up study of aneurysm recurrence and in-stent stenosis rates[J]. *Neuroradiology*, 2013, 55: 459-465.
- [11] Wan H, Lu G, Huang L, et al. Comparison of solitaire and neuroform stenting for coiling of intracranial bifurcation aneurysms[J]. *Interv Neuroradiol*, 2022: 15910199221081249.
- [12] 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: 297-302.
- [13] Hoit DA, Malek AM. Three-dimensional rotational angiographic detection of in-stent stenosis in wide-necked aneurysms treated with a self-expanding intracranial stent[J]. *Neurosurgery*, 2005, 57: 1228-1236.
- [14] Jakubiak GK, Pawlas N, Cieslar G, et al. Pathogenesis and clinical significance of in-stent restenosis in patients with diabetes[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18: 11970.
- [15] Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12: e007023.
- [16] Jou LM, Jou LD, Mawad ME. Hemodynamic effect of neuroform stent on intimal hyperplasia and thrombus formation in a carotid aneurysm[J]. *Med Eng Phys*, 2011, 33: 573-580.
- [17] Saito N, Mori Y, Komatsu T. Influence of stent flexibility on artery wall stress and wall shear stress in bifurcation lesions[J]. *Med Devices (Auckl)*, 2020, 13: 365-375.
- [18] Gunn J, Arnold N, Chan KH, et al. Coronary artery stretch versus deep injury in the development of in-stent neointima[J]. *Heart*, 2002, 88: 401-405.
- [19] Berry JL, Santamarina A, Moore JE Jr, et al. Experimental and computational flow evaluation of coronary stents[J]. *Ann Biomed Eng*, 2000, 28: 386-398.
- [20] Greil O, Kleinschmidt T, Weiss W, et al. Flow velocities after carotid artery stenting: impact of stent design. A fluid dynamics study in a carotid artery model with laser doppler anemometry[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2005, 28: 66-76.
- [21] Fiorella D, Albuquerque FC, Woo H, et al. Neuroform in-stent stenosis: incidence, natural history, and treatment strategies[J]. *Neurosurgery*, 2006, 59: 34-42.
- [22] Hasanefendioglu A, Bayrak B, Kocer N, et al. Regression of neointimal hyperplasia of an intracranial stent: 6 years follow-up of a wide-necked aneurysm[J]. *Turk Neurosurg*, 2010, 20: 90-95.
- [23] Asakura M, Ueda Y, Nanto S, et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up[J]. *Circulation*, 1998, 97: 2003-2006.
- [24] Hermiller JB, Fry ET, Peters TF, et al. Late coronary artery stenosis regression within the gianturco-roubin intracoronary stent[J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77: 247-251.
- [25] Mikuriya Y, Wakayama K, Kadota M, et al. Long-term angiographic follow-up results in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. *Jpn Circ J*, 1989, 53: 728-734.
- [26] Rosing DR, Cannon RO 3rd, Watson RM, et al. Three year anatomic, functional and clinical follow-up after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1987, 9: 1-7.
- [27] Haidegger M, Kneihsl M, Niederkorn K, et al. Blood biomarkers of progressive atherosclerosis and restenosis after stenting of symptomatic intracranial artery stenosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 15599.
- [28] Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries[J]. *Circulation*, 2002, 105: 2986-2991.
- [29] Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 17: 433-439.

(收稿日期: 2021-08-07)

(本文编辑: 边 佶)