

## ·临床研究 Clinical research·

## 雷帕霉素洗脱椎动脉支架治疗重度椎动脉起始部狭窄的临床效果观察

晋永强, 戴 健, 陈国栋, 江学伟, 刘 超, 汤璐璐

**【摘要】 目的** 探讨雷帕霉素药物洗脱椎动脉支架治疗重度椎动脉起始部狭窄(OVAS)的临床效果及术后支架内再狭窄率。**方法** 回顾性选取 2020 年 11 月至 2022 年 5 月于我院就诊行支架成形手术治疗的重度 OVAS 患者共 96 例,包括观察组(48 例)和对照组(48 例),观察组给予植入雷帕霉素洗脱椎动脉支架,对照组给予植入外周球囊扩张金属裸支架,观察对比围手术期基本情况、随访期间并发症发生情况和术后支架内再狭窄率。**结果** 两组患者均成功植入支架,围手术期均未发生短暂性脑缺血发作(TIA)、支架脱落或断裂、椎动脉或支架相关脑卒中等并发症。两组患者手术植入的支架长度及支架管径均无明显差异( $P>0.05$ ),两组患者术前血管狭窄率及术后血管残余狭窄率差异均不显著( $P>0.05$ ),术后两组患者的残余狭窄率均小于 20%。术后随访患者(12.33±5.82)个月,观察组和对照组患者椎动脉或支架相关的脑卒中发生率分别为 0%和 4.17%,无明显差异( $P>0.05$ )。观察组 47 例和对照组 45 例患者头晕、眩晕等症状均较前改善,均未再发后循环 TIA,均未发现支架相关血栓事件。观察组患者的支架植入术后再狭窄发生率(10.42%)明显低于对照组(29.17%, $P<0.05$ )。**结论** 雷帕霉素洗脱椎动脉支架能安全有效地治疗重度 OVAS,且能减少术后支架内再狭窄率。

**【关键词】** 椎动脉狭窄;雷帕霉素;药物洗脱支架;支架内再狭窄

中图分类号:R573.2 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-03-0275-05

**Clinical efficacy of rapamycin-eluting vertebral artery stents in the treatment of severe ostial vertebral artery stenosis** JIN Yongqiang, DAI Jian, CHEN Guodong, JIANG Xuwei, LIU Chao, TANG Lulu.

Maanshan General Hospital of Ranger-Duree Healthcare, Maanshan, Anhui Province 243000, China

Corresponding author: JIN Yongqiang, E-mail: 94614735@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical effect of rapamycin-eluting vertebral artery stent in the treatment of severe ostial vertebral artery stenosis(OVAS), and to analyze the incidence of postoperative in-stent restenosis (ISR). **Methods** A total of 96 patients with severe OVAS, who received stenting angioplasty at authors' hospital between November 2020 and May 2022, were retrospectively collected. The patients were divided into the observation group( $n=48$ ) and the control group( $n=48$ ). For the patients of the observation group implantation of rapamycin-eluting vertebral artery stent was carried out, while for the patients of the control group implantation of peripheral balloon dilatation bare metal stent(BMS) was performed. The perioperative basic data, the incidence of complications during follow-up period, and the postoperative incidence of ISR were compared between the two groups. **Results** Successful stent implantation was achieved in all patients of both groups. During perioperative period no complications such as transient ischemia attack (TIA), dropping-off or fracture of the stent, vertebral artery or stent-related stroke occurred. No statistically significant differences in the length and the diameter of the implanted stents, in the preoperative vertebral artery stenosis ratio, and in the postoperative residual stenosis ratio existed between the two groups(all  $P>0.05$ ). In both groups, the postoperative residual stenosis ratio was  $<20\%$ . The patients were followed up for a mean period of (12.33±5.82) months (range of 6–18 months), the incidence of postoperative vertebral artery or stent-related stroke in the observation group and the control group was 0% and 4.17% respectively, the difference between the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The improvement of clinical symptoms such as dizziness, vertigo, etc. was

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.03.009

作者单位: 243000 安徽马鞍山 德驭医疗马鞍山总医院

通信作者: 晋永强 E-mail: 94614735@qq.com

observed in 47 patients of the observation group and in 45 patients of the control group, and no recurrent posterior circulation TIA or stent-related thrombotic event occurred. The incidence of postoperative restenosis in the observation group was 10.42%, which was significantly lower than 29.17% in the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Rapamycin-eluting vertebral artery stent can safely and effectively treat severe OVAS and reduce the incidence of postoperative ISR. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 275-279)

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

椎动脉起始部狭窄(ostial vertebral artery stenosis, OVAS)可能引发后循环系统脑卒中,且伴发后循环卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的 OVAS 患者再发脑卒中的风险较高<sup>[1-2]</sup>,不仅严重影响患者的生活质量,而且增加其家庭经济负担,因而需尽早进行有效的治疗。目前重度 OVAS 的治疗主要采用支架植入术,但支架植入术后再狭窄一直是临床医师亟待解决的问题<sup>[3]</sup>,为减少因支架材料导致的支架内再狭窄,众多学者亦在探讨不同类型支架治疗 OVAS 的效果<sup>[4]</sup>。大多研究显示,药物洗脱支架(drug eluting stents, DES)的支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)率较金属裸支架(bare metal stents, BMS)低<sup>[5-6]</sup>。但是也有研究结果表明,DES 的椎动脉 ISR 与 BMS 相比无显著差异<sup>[7]</sup>,且 DES 的载药大部分是抗免疫、抗肿瘤药物,其远期疗效和药物副作用仍需临床更深入的观察。另外,在椎动脉专用支架问世之前,椎动脉支架多使用外周支架或部分颅内球扩支架,而雷帕霉素洗脱椎动脉支架作为近年来上市的首款适合椎动脉的专用支架,填补了该领域的部分空白。本研究旨在分析雷帕霉素药物洗脱椎动脉支架治疗重度 OVAS 的临床效果及术后 ISR 率,为临床治疗重度 OVAS 患者提供指导方案。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性选取 2020 年 11 月至 2022 年 5 月在我院神经内科就诊拟采取支架成形手术治疗的重度 OVAS 患者共 96 例,依据介入治疗支架的不同分成观察组(48 例)和对照组(48 例),所有患者均经 DSA 或 CTA 确诊为 OVAS,观察组给予植入雷帕霉素洗脱椎动脉支架,对照组给予植入外周球囊扩张金属裸支架。所有支架植入手术均由同组临床医师操作。本研究符合《赫尔辛基宣言》的所有原则和规定,术前患者本人和家属均已被告知相关详情,并签署知情同意书。纳入标准:年龄  $> 40$  岁;DSA 提示重度 OVAS(血管狭窄率  $> 70\%$ ),并伴发不同程度

的后循环系统缺血症状;椎动脉管径 3.0~5.0 mm。排除标准:椎动脉狭窄未达到手术指征患者;无法做到或配合定期随访患者;颅内肿瘤、恶性肿瘤或预期生命小于 2 年患者;有严重全身性疾病患者;有动静脉畸形或动脉瘤患者;有严重出血性疾病患者;有感染、炎症患者。

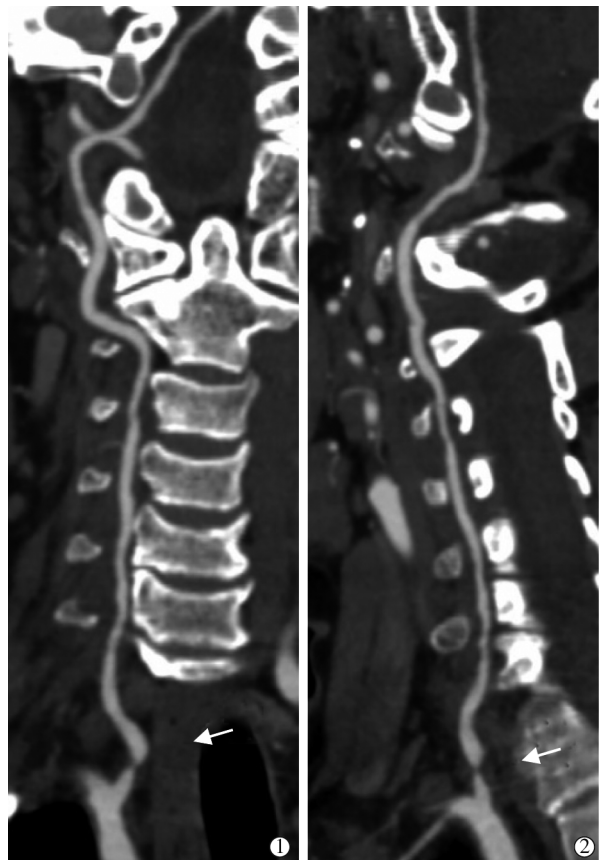
### 1.2 手术方法

所有患者术前双抗治疗 3~5 d(阿司匹林 100 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d)。同时术前完善血小板抑制率检查,符合手术标准。所有患者均植入 1 枚支架,对于双侧狭窄患者优先治疗优势侧狭窄。手术均由同组神经科医师完成。患者取平卧位,充分暴露右侧股动脉术区,消毒后常规铺无菌单,于术区给予局部浸润麻醉后,使用 Seldinger 技术行右侧股动脉路径穿刺成功后置入 8 F 动脉鞘,并予以全身肝素化,导引导管到位后,造影确认椎动脉狭窄位置,测量椎动脉原管径和狭窄处管径,选择合适尺寸的支架,依据情况决定是否需要预扩,需要预扩则使用相应尺寸普通球囊预扩,再植入支架,观察组植入雷帕霉素药物洗脱椎动脉支架系统(Maurora<sup>®</sup>,雅伦生物科技北京有限公司,国械注准 20203130645),对照组植入外周球囊扩张支架系统(PALMAZ BLUE<sup>™</sup>,康蒂思上海医疗器械有限公司,国械注进 20173461859),如果残余狭窄大于 20%,则使用合适尺寸的外周球囊进行后扩,直至残余狭窄小于 20%。术后继续双抗治疗,术后半年改单抗治疗(阿司匹林 100 mg/d)。

### 1.3 观察指标及标准

①观察两组患者的一般情况,临床中局限性椎动脉狭窄特别是 OVAS 的病因主要为动脉粥样硬化、伴或不伴斑块钙化和椎动脉内膜增生。如果为动脉粥样硬化形成斑块,其术前头颈 CTA 显示管壁有软组织密度影突向管腔,致管腔变窄,见图 1;如果为钙化斑块,则显示管壁出现高密度斑块,CT 值超过 120HU;若为椎动脉内膜增生所致椎动脉狭窄则无上述表现,只表现为局限性椎动脉狭窄。②术前 DSA 测量并记录椎动脉原管径和狭窄处管径,椎

动脉原管径需要测椎动脉狭窄远端正常血管的直径即可,部分患者椎动脉狭窄后会有狭窄后扩张表现,一般解除狭窄后可恢复,对于这类患者可于术后测量。OVAS 严重程度的评估参考《椎动脉起始部粥样硬化性狭窄诊断标准》<sup>[8]</sup>,椎动脉狭窄率=(椎动脉原管径-椎动脉狭窄处管径)/椎动脉原管径×100%。术中记录两组患者植入的支架长度和支架管径,观察并记录两组患者手术是否成功。手术成功标准:支架成功到位,完成释放,无支架脱落或移位,术后残余狭窄率小于 20%。术后即刻行 DSA 观察椎动脉残余狭窄情况,残余狭窄率=(正常血管内径-支架内径)/正常血管内径。同时记录围手术期并发症的发生情况。③支架内再狭窄:若椎动脉起始部血管狭窄率≥50% 视为再狭窄。术后每隔 3 个月随访,观察患者临床症状是否改善及有无发生椎动脉或支架相关血栓或脑血管事件,术后 3 个月复查头颈 CTA 或彩超,术后半年复查 DSA,观察并记录支架内再狭窄情况。



患者头颈 CTA 左侧椎动脉血管分析图像,CTA 表现为管壁软组织密度影突向管腔,致管腔变窄,符合动脉粥样硬化病致椎动脉狭窄表现

图 1 动脉粥样硬化致椎动脉狭窄 CTA 表现

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 24.0 软件进行分析,符合

正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以%表示,比较采用 $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者的年龄、性别、吸烟,是否合并有高血压、高脂血症、糖尿病、冠心病等基础疾病,术前主要症状、病变特征等一般资料相比均无显著统计学差异 ( $P>0.05$ ),见表 1。两组椎动脉狭窄患者植入支架术后血流均较术前明显改善,见图 2。

表 1 两组患者一般资料比较

参数	观察 ( <i>n</i> =48)	对照组 ( <i>n</i> =48)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	36/12	33/15	0.464	0.496
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	66.73±5.43	65.25±5.78	1.293	0.199
吸烟(例)	14	12	0.211	0.646
高血压(例)	12	16	0.807	0.369
糖尿病(例)	15	13	0.202	0.653
高脂血症(例)	19	16	0.405	0.525
冠心病(例)	8	9	0.072	0.789
主要症状(例)			0.429	0.807
头晕	31	34		
TIA	11	9		
脑梗死	6	5		
病变特征(例)			0.889	0.346
动脉粥样硬化	14	10		
动脉内膜增生	34	38		
伴斑块钙化(是/否,例)	3/45	2/46	0.211	0.646

2.2 两组患者手术资料比较

两组患者均成功植入支架,均无支架脱落或移位,围手术期未发生 TIA、支架脱落或断裂、椎动脉或支架相关脑卒中等并发症。两组患者手术植入支架长度及支架管径均无显著统计学差异 ( $P>0.05$ ),两组患者术前血管狭窄率及术后血管残余狭窄率差异均不显著 ( $P>0.05$ ),术后两组患者的残余狭窄率均小于 20%,见表 2。

表 2 两组患者手术相关资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	支架长度 (mm)	支架管径 (mm)	术前血管狭窄程度(%)	术后血管残余狭窄程度(%)
观察组	48	13.35±2.33	3.66±0.81	81.49±6.35	10.15±4.19
对照组	48	13.52±2.16	3.78±0.90	80.37±6.75	9.68±3.96
<i>t</i> 值		0.371	0.687	0.837	0.565
<i>P</i> 值		0.712	0.494	0.406	0.574

2.3 两组患者术后随访情况和再狭窄发生率比较

手术后随访(12.33±5.82)个月,6~18 个月,随访过程中观察组再发脑梗死 1 例,其责任血管是左侧颈内动脉系统;对照组再发脑梗死 3 例,其中 2 例





①和③分别为观察组和对照组患者术前 DSA 图,均提示重度 OVAS(椎动脉狭窄率 $>70\%$ ),②和④分别为观察组和对照组患者 OVAS 支架植入术后即刻造影图,显示管径恢复,血流通畅,椎动脉残余狭窄率 $<20\%$

图 2 两组患者支架植入术前后血流情况

为椎基底动脉系统,1 例为右侧基底节区急性腔隙性脑梗死,责任血管为右侧豆纹动脉。随访期间观察组和对照组患者的椎动脉或支架相关的脑卒中发生率分别为 0%和 4.17%,无显著统计学差异( $P>0.05$ )。观察组 47 例和对照组 45 例患者头晕、眩晕等症状均较前改善,均未再发后循环 TIA,均未发现支架相关血栓事件;观察组 5 例患者发生支架术后再狭窄,4 例行单纯球囊扩张术治疗后狭窄改善,1 例家属拒绝行血管内治疗,要求药物治疗;对照组 14 例患者发生支架术后再狭窄,9 例行单纯普通球囊扩张,2 例行紫杉醇药物涂层球囊扩张,3 例家属拒绝血管内治疗。观察组患者支架植入术后再狭窄发生率(10.42%)明显低于对照组(29.17%, $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者支架植入术后再狭窄发生率比较[例(%)]

组别	例数	有支架术后再狭窄	无支架术后再狭窄
观察组	48	5(10.42)	43(89.58)
对照组	48	14(29.17)	34(70.83)
$\chi^2$ 值		5.315	
$P$ 值		0.021	

### 3 讨论

OVAS 可能引起后循环供血不足,可表现为不同程度的头晕、步态不稳、后循环 TIA、肢体麻木无力等临床症状,重者可引起脑梗死,导致患者偏瘫、吞咽困难等,甚至昏迷或死亡等,是后循环脑梗死的常见原因<sup>[9]</sup>。相关资料显示,伴发 TIA 发作的椎动脉狭窄患者 5 年卒中的发生率为 25%~35%<sup>[10]</sup>。因此早期积极合理地治疗,有益于减少后循环系统脑卒中的发生。随着临床 PCI 技术和医学生物材料的与时俱进,支架植入术已是治疗 OVAS 的有效方法<sup>[5]</sup>。相关椎动脉缺血支架研究<sup>[11]</sup>结果显示,颅外段椎动脉支架植入手术安全性较高,卒中复发概率较低,有

利于患者远期获益。本研究对比观察了雷帕霉素洗脱椎动脉支架和外周球囊扩张金属裸支架治疗重度 OVAS 的临床效果,结果显示,两组患者均顺利完成支架植入手术,均无支架脱落或移位,术后患者椎动脉血流改善显著,术后两组患者的血管残余狭窄率均低于 20%,两组患者围手术期均未出现 TIA、支架脱落或断裂、椎动脉或支架相关脑卒中等并发症。这表明雷帕霉素洗脱椎动脉支架和外周球囊扩张金属裸支架均能较好地改善椎动脉狭窄处的血流通畅性,手术成功概率较高,风险较小。

众所周知,支架植入狭窄的椎动脉后不仅可防止血管狭窄处微栓子脱落,还可使椎动脉狭窄处重建其血管结构,保持其血流畅通从而恢复脑组织正常灌注,进而预防缺血事件发生。本研究两组患者植入支架后,患者椎动脉血流通畅,后循环血供得到改善,因而大多患者头晕、眩晕及 TIA 等相关症状均较术前改善。随访期间,观察组未发生椎基底动脉相关脑卒中,对照组随访期间发生 2 例椎基底动脉相关的脑卒中,考虑可能与 ISR 造成椎基底动脉低灌注/栓子清除能力障碍有关,也有可能椎基底动脉穿支闭塞相关。

ISR 一直是椎动脉狭窄支架植入术后的难题。有研究表明,与未发生 ISR 的患者相比,ISR 患者脑血管事件的复发率更高<sup>[12]</sup>。因此,大多学者致力于研究如何避免支架植入术后再狭窄的问题,相关研究表明雷帕霉素药物洗脱支架的再狭窄率显著低于裸支架<sup>[13-15]</sup>。本研究观察组和对照组发现术后支架内再狭窄患者分别为 5 例(10.42%)和 14 例(29.17%),观察组患者的 ISR 率显著低于对照组,这表明雷帕霉素洗脱椎动脉支架能够有效减低术后 ISR 率。相关研究表明,颅外段支架植入术后再狭窄率与颅内支架相比较低,考虑可能是椎动脉特殊的解

剖学特点<sup>[2]</sup>的缘故。因雷帕霉素洗脱椎动脉支架符合椎动脉起始部的解剖结构,支架梁壁厚更薄,径向支撑力更强,对血流的影响小,可能有益于减少支架植入术后再狭窄。另一方面,因雷帕霉素具有抗增生、抗平滑肌迁移、抗炎、抗凝作用,雷帕霉素洗脱椎动脉支架植入血管后,其高生物相容性涂层可能减轻支架相关的炎症反应,保证了药物在血管狭窄部位缓慢稳定释放,药物发挥着抑制血管内膜增生和血管平滑肌迁移的作用,故可减少 ISR 的发生。

但也有研究报道,雷帕霉素延缓了血管内膜损伤的修复及持续的炎症反应,延迟了支架内膜化的进程<sup>[16]</sup>,可能导致延迟的再狭窄和迟发性血栓风险。本研究随访期间未发现支架相关血栓,雷帕霉素洗脱椎动脉支架引进的是永久氟化物涂层技术,相关资料显示其具有较好的生物相容性,且永久性氟化物涂层可隔离血液和金属的相互作用,减少血小板的吸附,理论上其发生持续炎症和远期血栓的概率较小。但本研究随访时间仍较短,尚需临床更近期的随访。

在雷帕霉素椎动脉专用支架问世之前,临床也有少量使用冠脉药物支架行椎动脉支架术的案例,但与冠脉药物支架相对比,其对于椎动脉作用上拥有规格更全面、尺寸更对应等特点,特别是对于 4.5~5.0 mm 大直径优势椎动脉的相关临床患者。而从材质上来说,其使用钴铬金材质及加强支架壁厚的 profile,提高了径向支撑力,可降低远期折断率。而相比于普通外周支架大多采用不锈钢材质,其通过性更好,抗疲劳性更强,稳定性更高。

综上所述,雷帕霉素药物洗脱椎动脉支架和外周球囊扩张支架均能安全有效治疗重度 OVAS,与外周球囊扩张金属裸支架相比,雷帕霉素洗脱椎动脉支架能够减少支架内再狭窄率。当然本研究因样本量较小而存在一定的局限性,需临床大量病例的进一步研究及远期随访。随着生物材料的发展及再狭窄机制的深入剖析,期望未来有其他更好的治疗方法,如血管内皮生长因子修饰的支架、基因治疗、药物治疗等,以更好地解决关于椎动脉支架术后再狭窄的相关问题。

#### [参考文献]

[1] Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, et al. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its

relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies[J]. *Stroke*, 2013, 44: 598-604.

[2] Thompson MC, Issa MA, Lazzaro MA, et al. The natural history of vertebral artery origin stenosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: e1-e4.

[3] Kohta M, Fujita A, Yamashita S, et al. Ultrasonographically - guided stent placement at the vertebral artery origin without contrast medium: a case report[J]. *J Clin Ultrasound*, 2020, 48: 362-366.

[4] 夏金超,汪勇锋,许岗勤,等. 不同类型支架治疗椎动脉开口狭窄的对照研究[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29: 136-139.

[5] Tank VH, Ghosh R, Gupta V, et al. Drug eluting stents versus bare metal stents for the treatment of extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 770-774.

[6] Langwieser N, Buyer D, Schuster T, et al. Bare metal vs. drug-eluting stents for extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis of nonrandomized comparative studies[J]. *J Endovasc Ther*, 2014, 21: 683-692.

[7] Maciejewski DR, Pieniazek P, Tekieli L, et al. Comparison of drug - eluting and bare metal stents for extracranial vertebral artery stenting[J]. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 2019, 15: 328-337.

[8] Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 445-453.

[9] Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis[J]. *Stroke*, 2011, 42: 2212-2216.

[10] Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, et al. Incidence and prognosis of  $\geq 50\%$  symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study[J]. *Brain*, 2009, 132: 982-988.

[11] 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.

[12] Jiang Y, Xu X, Wen Z, et al. In-stent restenosis after vertebral artery stenting[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 430-433.

[13] Li J, Hua Y, Needleman L, et al. Arterial occlusions increase the risk of in-stent restenosis after vertebral artery ostium stenting [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 574-578.

[14] 黄志志,廖宝,梁柯,等. 国产雷帕霉素洗脱支架治疗椎动脉狭窄临床研究[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29: 1072-1074.

[15] Ma G, Song L, Ma N, et al. Safety and efficacy of rapamycin-eluting vertebral stents in patients with symptomatic extracranial vertebral artery stenosis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 649426.

[16] 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:2023-03-21)

(本文编辑:茹实)