

# 颈动脉支架植入术后再狭窄的研究进展

孙慧<sup>1</sup>, 成江<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

<sup>2</sup>宁夏医科大学总医院心脑血管病医院神经内科, 宁夏 银川

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

## 摘要

血运重建是颈动脉狭窄患者预防缺血性卒中的有效策略。颈动脉支架植入术是颈动脉内膜切除术的一种安全替代方法, 尤其对于手术高危患者。然而, 支架内再狭窄增加了复发性缺血性卒中的风险, 限制了介入治疗的益处, 并对患者构成了显著威胁。颈部血管超声、CT血管造影、数字减影血管造影可用于检测支架植入术后再狭窄, 各有优缺点。再狭窄患者需要再干预治疗时, 可提供不同的治疗方案, 如球囊成形术、重复支架植入等, 但最佳治疗策略尚未明确。因此, 研究颈动脉支架植入术后再狭窄, 对提高颈动脉支架植入术的长期疗效至关重要。

## 关键词

颈动脉支架植入术, 支架内再狭窄, 影响因素, 影像学检测, 再狭窄的治疗

# Research Progress on Restenosis after Carotid Artery Stent Implantation

Hui Sun<sup>1</sup>, Jiang Cheng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

<sup>2</sup>Department of Neurology, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Revascularization is an effective strategy for preventing ischemic stroke in patients with carotid artery stenosis. Carotid artery stent implantation is a safe alternative to carotid endarterectomy, especially for high-risk patients undergoing surgery. However, stent restenosis increases the risk

\*通讯作者。

文章引用: 孙慧, 成江. 颈动脉支架植入术后再狭窄的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2540-2548.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441326

of recurrent ischemic stroke, limits the benefits of interventional treatment, and poses a significant threat to patients. Cervical vascular ultrasound, CT angiography, and digital subtraction angiography can be used to detect restenosis after stent implantation, each with its own advantages and disadvantages. When patients with restenosis need further intervention treatment, different treatment options can be provided, such as balloon angioplasty, repeated stent implantation, etc., but the optimal treatment strategy is not yet clear. Therefore, studying restenosis after carotid artery stent implantation is crucial for improving the long-term efficacy of carotid artery stent implantation.

## Keywords

Carotid Artery Stent Implantation, In Stent Restenosis, Influencing Factors, Imaging Detection, Treatment of Restenosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

脑卒中具有高发病率、高死亡率、高致残率及高复发率等特点, 严重损害人们的身心健康, 给社会带来巨大负担, 已成为国内位居首位的过早死亡原因[1]。在我国脑血管病住院患者中约 80% 为缺血性脑卒中, 且发病率呈缓慢上升趋势, 其中颈动脉狭窄约占 25%~30%, 90% 以上由动脉粥样硬化所致[2]。颈动脉内膜切除术(Carotid Endarterectomy, CEA)、颈动脉支架植入术(Carotid Artery Stenting, CAS)成为治疗颈动脉狭窄、预防卒中发生的重要手段。多项研究证实除初始围手术期外, CAS 和 CEA 在预防复发性卒中方面同样有效, 两者生活质量方面没有显著差异[3] [4]。国际颈动脉支架研究试验(International Carotid Stenting Study, ICSS)将 1713 名症状性颈动脉狭窄患者以 1:1 比例随机分配到全球 50 个治疗中心接受 CAS (n = 855)或 CEA (n = 858)治疗, 中位随访 4.2 年后发现两组致命或致残性卒中的数量(52 vs 49)和累计 5 年风险没有显著差异(6.4% vs 6.5%, HR = 1.06, 95% CI 0.72~1.57, p = 0.77), 治疗组之间 1 年、5 年或最终随访时改良 Rankin 量表评分没有显著差异[5]。随着介入技术的快速发展, CAS 已成为微创、简单和有效的治疗颈动脉狭窄方法, 其手术例数明显增加。然而, 颈动脉支架植入术后再狭窄(In-Stent Restenosis, ISR)是 CAS 常见并发症之一, 除了降低预后外, ISR 还会增加同侧中风风险[6], 对患者构成了明显威胁, 甚至需要再干预治疗, 从而削弱了 CAS 的治疗优势。因此 ISR 的防治对提高 CAS 治疗的长期疗效至关重要。目前临床医师对再狭窄的认识存在差异, 本文旨在对该疾病的研究进展方面作一综述, 减少 ISR 的发生, 最终改善患者的预后。

## 2. 再狭窄的机制与病理生理学

关于颈动脉再狭窄的发病机制尚未达成共识, CEA 后 ISR 的研究表明早期再狭窄为干预后 2 年内发生, 主要与肌内膜增生有关; 相反, 晚期再狭窄(定义为干预后 2 年以上发生)被认为源自复发性颈动脉粥样硬化[7] [8]。然而, 一些证据提示两者发病机制可能存在差异, 因为 CEA 后 ISR 卒中风险增加似乎比 CAS 后更明显[9]。

目前普遍认为 ISR 的病理生理过程是新生内膜形成、动脉重塑相互作用所致[10]。新生内膜形成是内皮损伤引发的过程, 可能由手术过程中球囊或支架损伤所致, 也可能是被外界因素(血糖控制欠佳)、血

小板源性生长因子(促进内皮细胞及血管平滑肌细胞增殖)或其他药物所加速[11] [12] [14]。动脉重塑是指动脉直径的永久性变化,而不是血管痉挛或扩张会导致动脉尺寸暂时变化[15]。这些过程中炎症反应起着至关重要的作用,大量单核巨噬细胞及T淋巴细胞浸润,并产生多种生长因子、趋化因子、细胞因子,进一步促进白细胞浸润,引起局部炎症反应,并且受到多种异质细胞支持,包括平滑肌细胞、成纤维细胞、循环祖细胞、外膜肌成纤维细胞,最终导致新生内膜增生和血管壁重构,引起支架内狭窄[15]。

支架内新动脉粥样硬化也被认为与ISR相关,是一种动脉粥样硬化斑块的再形成过程,该过程的特征三个主要阶段:1)早期泡沫状巨噬细胞浸润;2)明显的动脉粥样硬化斑块发展;3)坏死核心斑块形成,伴或不伴薄纤维帽[16]。

ISR发生涉及多种分子信号通路,极其复杂,其主要分子和细胞机制已得到很好地描述,但控制再狭窄进展的新信号分子和细胞类型仍在不断被发现。并且可能受到遗传因素的影响,但它们在伴有动脉粥样硬化危险因素的患者中更常见。这些因素使得理解导致这种病理生理过程的潜在机制更加困难[17]。

ISR的确切原因仍然存在争议且尚未完全了解,多种因素(生物学、遗传学、机械学和技术因素)都可能导致再狭窄的发生。ISR的生物和遗传因素无法通过目前的医学方法得到充分的改变,我们可以实施个体化治疗,避免ISR的机械和技术因素,以减少ISR的发生。

### 3. 再狭窄的定义及发生率

在支架保护血管成形术与颈动脉内膜切除术比较(Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy, SPACE) [18]研究中,ISR被定义为70%的狭窄,并由多普勒超声(Doppler Ultrasound Sonography, DUS)确定,但其研究方案未规定具体的临界值,通过当地超声室确定和评价的血流动力学参数对狭窄进行分级,2年ISR累计风险为10.7%。

在颈动脉和椎动脉腔内血管成形术(Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study, CAVATAS) [19]研究中,同样以DUS进行随访,规定以PSV 130~210 cm/s作为至少中度( $\geq 50\%$ )狭窄的临界值,PSV > 210 cm/s作为重度( $\geq 70\%$ )狭窄的临界值,对于复发症状或者有争议者额外行MRA、CTA或DSA评估狭窄严重程度,当多种成像方式的测量结果发生冲突时,第二位研究者对狭窄进行了最终分类。报告发现在血管内治疗的患者中再狭窄 $\geq 70\%$ 的1年、5年累计发生率分别为21.7%、30.7%,再狭窄 $\geq 50\%$ 或闭塞的发生率为48.5%、58.6%。然而,我们发现大多数被随机分配接受CAVATAS血管内治疗的患者均接受了不带支架的血管成形术,这可能导致ISR率偏高。在进行亚组分析后,我们发现在植入支架的患者中,5年随访后16%的患者出现中度ISR,6%的患者出现重度ISR。

在有症状颈动脉狭窄患者的内膜切除术与血管成形术试验(Endarterectomy vs Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis, EVA-3S)中,再狭窄被定义为以 $\geq 70\%$  ISR或血管闭塞,其中50%~69%的再狭窄应用DUS血管内径测量法确定,而 $\geq 70\%$ 的ISR或血管闭塞由内径测量法或速度参数确定,并规定收缩期峰值速度 > 300 cm/s用于定义 $\geq 70\%$ 的ISR。报告称 $\geq 70\%$  ISR的3年累计发生率为3.3%, $\geq 50\%$  ISR的3年再狭窄累计发生率为12.5% [20]。EVA-3S的研究者对部分患者延长随访期[21],由内径测量法或PSV(阈值210 cm/s)确定 $\geq 70\%$ 再狭窄或血管闭塞,5年再狭窄累计发生率为2.3%,10年累计发生率为5.0%。

在颈动脉血运重建内膜剥脱术对比支架置入术的随机临床试验(Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial, CREST) [6]研究中,ISR定义为颈动脉直径减少至少70%,采用超声进行随访评估术后再狭窄,并定义 $\geq 70\%$ 再狭窄的收缩期峰值速度阈值为300 cm/s或无血流。根据这一标准,报告在CAS后2年内累计ISR发病率为6.0%,4年内累计ISR发病率为6.7%。

ICSS是迄今为止比较CEA和CAS治疗症状性颈动脉狭窄的疗效最大的一次研究,在这项试验中,

ISR 被定义为 $\geq 70\%$ 的残余或复发狭窄或颈动脉闭塞, 规定以超声进行随访, 根据超声血流速度数据集中确定随访期间的颈动脉狭窄程度, 具体标准与 CAVATAS 一致。报告 ISR 的 1 年和 5 年累计发病率分别为 6.9% 和 10.8% [5]。在 ICSS 的次要分析中, 以  $PSV > 130 \text{ cm/s}$  作为至少中度( $\geq 50\%$ )狭窄的临界值,  $PSV > 210 \text{ cm/s}$  作为重度( $\geq 70\%$ )狭窄的临界值, 报告在中位随访 4 年中至少中度的再狭窄患者 5 年累计发生率 40.7% [9]。

综上所述, ISR 的发生率从 2.3% 到 40.7% 不等, 这种差异主要由研究设计的可变性, 以及各自对 ISR 的定义和随访时间的不同所致。但总体上 ISR 通常被定义为治疗完成后无明显残狭窄, 而随访期间观察到的经治疗动脉(支架内全程和(或)支架两端 5 mm 节段内)狭窄 50% 或以上(至少中度)或 70% 或以上(重度), 或动脉闭塞。

#### 4. 检测方法

1) DUS: DUS 具有无创性、操作简便、经济实惠等优势, 常用于 CAS 术后的常规随访, 它可以观察颈动脉颅外段的支架, 明确形态、位置、长度、各段内径和血流速度等情况。多项研究报道 DUS 对于 CEA 术后再狭窄的评估与 CT 血管造影(Computerised Tomography Angiography, CTA)具有很好的相关性。在 Nikola Aleksic 等人[22]的研究中发现与 CTA 相比, DUS 检测颈内动脉再狭窄的特异性为 97.7%, 敏感性为 100%, 阳性预测值为 98.4%, 阴性预测值为 100%, 其中狭窄程度使用北美症状性颈动脉内膜切除术试验方法来估计, 并以再狭窄病变的 200~230 cm/s 的 PSV 对应于 50%~69% 的 ISR,  $> 230 \text{ cm/s}$  的 PSV 对应于 70% 或更大的 ISR。然而, CAS 后的 DUS 速度难以解释, 有学者认为支架的植入改变了动脉的可扩张性, 从而降低了血管的顺应性, 导致支架和动脉之间的顺应性不匹配, 使血流速度增加, 因此需要修订植入支架后颈动脉的速度标准, 否则会产生很高的假阳性率[23]。近年来多项研究进行 DUS 与 CTA、数字减影血管造影(DSA)比较来确定 CAS 后不同程度 ISR 的 PSV 阈值, 考虑 $\geq 220 \text{ cm/s}$  用于诊断 $\geq 50\%$ 再狭窄,  $\geq 300 \text{ cm/s}$  诊断 $\geq 70\%$ 再狭窄[24] [25]。这提出的 PSV 阈值被 CREST 和 EVA-3S 研究作为评估再狭窄的指标。但是在 ICSS 中的一项关于支架植入后颈动脉再狭窄的最佳阈值标准的子研究[26]表示 CTA 明确 50%再狭窄的 PSV 最佳临界值为 125 cm/s (灵敏度: 63%, 特异性: 83%), 且不应因支架的存在而校正流速。当前没有充足证据表明需要增加 PSV 阈值, 可能以 130 cm/s 作为 $\geq 50\%$  ISR 的阈值, 300 cm/s 作为 $\geq 70\%$  ISR 的阈值具有较高的临床应用价值。

2) CTA、磁共振血管成像(Magnetic Resonance Angiography, MRA): 两者均为非侵入性检查, 使用高分辨率采集, 提供有关新内膜表面和斑块形态的详细信息, 从而区分 ISR 后卒中高风险人群, 为后续治疗提供依据。然而 CTA 受到人工管腔狭窄和射束硬化伪影的影响, 这可能会妨碍再狭窄评估[27]。此外, MRA 虽不需要任何辐射或碘造影剂管理, 但对幽闭恐惧症患者、起搏器、植入式除颤器患者的使用存在限制。

3) 数字减影血管造影(Digital Subtraction Angiography, DSA): 它是诊断颈动脉狭窄的金标准, 因为它可以在血管迂曲和非正交平面的情况下进行准确诊断。然而, 这种技术是侵入性的, 需要使用肾毒性造影剂和大量的外部光束辐射暴露, 甚至会有穿刺部位并发症、血栓栓塞风险、动脉静脉瘘或夹层等并发症。因此, 可能只有不能通过无创检查明确诊断的或可能需要再干预的 ISR 患者应进行此项检查, 从而拟定后续诊疗方案。

#### 5. 再狭窄的影响因素

1) 一般临床特征与再狭窄的关系: 多项研究发现高龄、女性、吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常、心血管疾病、对侧颈动脉狭窄闭塞、外周血管疾病是 ISR 的危险因素[6] [9] [28]。

2) 狭窄处斑块的特征也可能影响再狭窄: 动脉粥样硬化斑块的形成是造成颈动脉狭窄最主要的病因, 许多研究者对斑块特征与 ISR 之间关系进行研究。通过颈部血管超声发现术前斑块特征似乎有助于预测 CAS 后 6 个月的 ISR, 因为透明病变、浮动斑块与  $> 50\%$  的 ISR 显著相关[29], 也有研究发现斑块内新生血管形成, 甚至斑块内出血与支架内内膜增生有显著的关联, 可能也是 ISR 的危险因素[30]。胡利刚等人研究指出斑块最大厚度与 CAS 后管腔缩小率呈正相关关系, 斑块最大厚度  $> 4.37\text{ mm}$  时患再狭窄的风险较大[31]。一项针对 105 名 CAS 后患者平均随访时间 1.95 年后发现长度超过 20 mm 的斑块与再狭窄显著相关[32]。斑块钙化也与 ISR 有关, 一项研究量化颈动脉斑块内的钙化百分比, 评估其与 ISR 的影响, 表明斑块钙体积为  $> 8.2\%$  与 36 个月时支架内狭窄较高相关, 可能是因为钙化血管有可能导致支架断裂, 导致 ISR 的发生[33]。

3) 手术相关情况也会影响支架内再狭窄: 研究表明无支架血管成形术、血管反应性受损是  $> 70\%$  再狭窄的独立预测因子[34], 术后残余狭窄  $> 30\%$  与 ISR 有关[32]。另一项研究指出支架长度、直径和类型也会影响 ISR 的发生, 其与支架长度呈正相关(支架长度增加 1 mm, 再狭窄机会增加 11.2%), 与支架直径呈负相关(直径增加 1 mm, 再狭窄比值比下降 50.1%), 并且闭环支架发生 ISR 风险较高[35]。

4) CAS 后药物治疗与再狭窄可能具有相关性: 氯吡格雷药物基因突变在经皮冠状动脉支架植入术患者术后 ISR 存在相关性已被证实[36], Mazighi 等人[37]报告的 ISR 患者在 CAS 手术后增加氯吡格雷剂量, 1 天后行血管造影检查提示 ISR 消失, 而这类患者检测氯吡格雷基因型提示存在抵抗, 故考虑在基因突变患者中使用常规剂量可能会增加 ISR 的发生率。另外降脂(他汀类药物)是再狭窄复发的保护因素[38]。

5) 其他指标在再狭窄中的评估: 炎症反应在 ISR 的发生中起着重要作用, 目前一些新型炎症指标被广泛应用, 如中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比率(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)、中性粒细胞计数与白蛋白计数比率(Neutrophil to Albumin Ratio, NAR)等。研究发现无症状患者 CAS 后 NLR (术前)升高可能是 ISR 的预测指标[39], CAS 前和 CAS 后 NLR 值高的患者再狭窄发生率最高[40], 因此推测 NLR 可作为预测 CAS 后 ISR 的独立预测指标。在对 NAR 的研究中发生术前 NAR 高的患者(基线 NAR 水平  $\geq 13.4$ )与 CAS 后 ISR 风险增加 1.94 倍相关[41], 作者推测术前 NAR 升高可能是接受 CAS 患者发生 ISR 的预测因素。Dai 等人对 261 例 CAS 患者进行了血小板平均体积(Mean platelet volume, MPV)与 ISR 关系的研究发现 CAS 前 MPV 值  $> 10.1\text{ fL}$  的患者发生 ISR 的风险是 MPV  $\leq 10.1\text{ fL}$  患者的 3 倍以上, 这些患者可能受益于 CAS 后加强抗血小板治疗[42]。多项研究表明血脂异常是再狭窄的危险因素, 并对血脂水平及血脂谱与 ISR 的关系进行研究, 一项单中心的研究提示非空腹甘油三酯水平(再狭窄临界值为  $127.5\text{ mg/dL}$ , 远低于正常上限)可能是预测 CAS 后颈动脉再狭窄的有用标志物[43], CAS 后高密度脂蛋白胆固醇水平可预测 1 年时颈动脉支架的通畅情况[44]。甘油三酯 - 葡萄糖(TyG)指数被广泛用作临床评估葡萄糖和脂质代谢异常情况的, 研究发现 TyG 指数与血运重建后血管再狭窄风险呈正相关, 可用于增量预测[45]。血管周围密度可以反映局部炎症严重程度, 研究它与再狭窄的关系发生手术侧较高的血管周围密度与 CAS 后早期 ISR 的发生相关, 可能会预测 ISR 的发生[46]。

## 6. CAS 术后再狭窄的治疗

CAS 术后再狭窄的治疗目前以药物、血运重建为主。大部分 ISR 是无症状的, 其是否应接受血运重建存在质疑。因为无症状 ISR  $> 70\%$  的患者 4 年内发生卒中的风险不超过  $0.8\%$  [47], 并可能会出现围手术期和远期并发症。《欧洲血管外科学会 2023 年动脉粥样硬化性颈动脉和椎动脉疾病管理临床实践指南》[48]指出对  $> 70\%$  无症状再狭窄患者建议最佳药物治疗(I 级推荐 A 类证据), 但有些再狭窄可能导致缺血性卒中发生, 建议对最佳药物治疗卒中高危人群进行筛查, 比如有电子计算机断层扫描(Computerised

Tomography, CT)/磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)显示同侧无症状梗死、狭窄进展 > 20%、超声斑块分析显示斑块面积大或大面积黑区、透明回声斑块、MRI 上可见斑块内出血、脑血管储备受损和在 1 小时经颅多普勒监测期间至少发生一次自发性微栓子信号的患者, 从而基于医生的经验以及患者的选择进行血运重建。对 50%~99% ISR 的症状性患者建议进行再干预(I 级推荐 C 类证据)。目前有不同的治疗方案可供选择, 如经皮血管腔内血管成形术(常用球囊包活有常规、切割、药物涂层球囊)、重复支架置入、手术治疗(CEA、支架移除、颈动脉旁路移植术)。由于 ISR 发病率低, 缺少多中心前瞻性随机研究比较不同治疗方案, 因此最佳治疗方案尚未确定, 但持续增长的 CAS 治疗量, 研究严重再狭窄的治疗策略是有必要的。

**药物治疗:** 抗血小板聚集药物具有抗血小板聚集、扩张动脉和抑制血管平滑肌细胞增殖的作用。接受 CAS 患者围手术期双联血小板治疗对于降低血栓栓塞事件风险至关重要。《颈动脉狭窄诊治指南》推荐 CAS 术后每天联合服用阿司匹林 100 mg 及氯吡格雷 75 mg 至少 1 个月, 对氯吡格雷不耐受者可选用其他抗血小板药物, 以减少支架内再狭窄的发生[2]。西洛他唑是一种选择性磷酸二酯酶 III 型抑制剂, 可防止细胞内 cAMP 失活。它对于冠状动脉、外周动脉支架植入术后再狭窄方面的有益作用已被证实[49][50]。几项研究报告称 CLS 可减少颈动脉支架植入术后的支架内再狭窄, 长期 CLS 治疗(即 12 个月或更长时间)可能对降低 CAS 后 ISR 的发生率具有潜在的有益作用[51]。除此之外, 他汀类药物也对 ISR 具有良好的保护作用, 刘建峰等人研究发现术后坚持服用他汀类药物能减少支架内再狭窄的发生[52]。BMT 对减少 CAS 后再狭窄的发生可能有益。

**血运重建:** 治疗 ISR 的方法有很多种, 所有方法都可以有效缓解再狭窄, 但各有优缺点。CEA 治疗可能是实现最佳血管成形术效率的最佳方法, 但围手术期并发症可能会增加, 而对于具有高风险因素的患者, 再次 PTA 联合球囊/支架血管成形术可能提供更好的保护, 但有一定的再狭窄率。目前药物洗脱技术越来越成熟, 但仅在少数研究中使用 DEB 的经皮腔内血管成形术治疗 CAS 后 ISR, 表明 DEB 介入治疗 CAS 术后支架内再狭窄是一种延缓和减少再狭窄的有效治疗方法, 与普通血管成形术相比(0%~50%), 治疗后复发 ISR 率略低(0%~33.3%) [38]。这能否表明使用 DEB 的 PTA 优于使用普通球囊的 PTA, 可能需要更大规模的研究来证实。

紫杉醇、雷帕霉素等药物通过减少支架内新生内膜形成、抑制血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cell, VSMCs)增殖来减少再狭窄发生, 但并未消除再狭窄。而且这些药物在临床上的应用受到诸如其对 VSMCs 的非选择性抑制作用、血浆浓度和相关药物的长期持续释放等因素的限制。此时基因治疗突出了它的优势, 不仅特异性靶向和抑制 VSMCs 增殖, 而且在局部位点实现长期表达。研究者构建了大鼠颈动脉球囊损伤模型[53], 在重组慢病毒载体中使用平滑肌特异性 SM 22 $\alpha$  启动子来驱动 VSMC 中细胞周期抑制因子 p27 的过表达, 从而有效抑制 VSMC 增殖, 结果表明用 Lenti-SM22 $\alpha$ -p27 感染的大鼠具有显著较低的内膜/中膜比率, 并且在球囊损伤后第 28 天也显示出再狭窄的抑制, 并不影响再内皮化。但基因治疗研究集中在动物实验与理论研究上, 期待未来此方向的研究成果应用于临床, 为患者提供优质的治疗策略。

## 7. 总结

颈动脉支架植入术是有效预防缺血性卒中的有效手段, 但是 ISR 限制了介入治疗的益处。由于定义、后续方案和检测方法的不一, CAS 后报告的 ISR 发生率差异很大。新生内膜增生、血管重塑、新动脉粥样硬化形成是 ISR 的主要病理生理表现, 其中有着一系列较为复杂的过程。DUS 进行随访评估 ISR, 虽然其准确性不如血管造影, 但可重复性在指南中常推荐, 对不能明确诊断或后续需要再干预者, 需进一步结合 CTA、MRA、DSA 准确评估, 为后续治疗提供依据。治疗上以 BMT、血运重建为主, 随着科

技的进步, 基因治疗突出独特优势, 但仍需长时间的研究与临床试验。

## 参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 783-793.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 颈动脉狭窄诊治指南[J]. 中华血管外科杂志, 2017, 2(2): 78-84.
- [3] Bonati, L.H., Jansen, O., De Borst, G.J., *et al.* (2022) Management of Atherosclerotic Extracranial Carotid Artery Stenosis. *The Lancet Neurology*, **21**, 273-283. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00359-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00359-8)
- [4] Brott, T.G., Howard, G., Roubin, G.S., *et al.* (2016) Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 1021-1031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505215>
- [5] Bonati, L., Dobson, J., Featherstone, R., *et al.* (2015) Long-Term Outcomes after Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Symptomatic Carotid Stenosis: The International Carotid Stenting Study (ICSS) Randomised Trial. *Lancet*, **385**, 529-538. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61184-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61184-3)
- [6] Lal, B., Beach, K., Roubin, G., *et al.* (2012) Restenosis after Carotid Artery Stenting and Endarterectomy: A Secondary Analysis of CREST, a Randomised Controlled Trial. *The Lancet Neurology*, **11**, 755-763. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70159-X)
- [7] Hunter, G.C. (1997) The Clinical and Pathological Spectrum of Recurrent Carotid Stenosis. *American Journal of Surgery*, **174**, 583-588. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)80927-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)80927-0)
- [8] De Borst, G. and Moll, F. (2012) Biology and Treatment of Recurrent Carotid Stenosis. *The Journal of Cardiovascular Surgery*, **53**, 27-34.
- [9] Bonati, L., Gregson, J., Dobson, J., *et al.* (2018) Restenosis and Risk of Stroke after Stenting or Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): Secondary Analysis of a Randomised Trial. *The Lancet Neurology*, **17**, 587-596. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30195-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30195-9)
- [10] Bajeu, I.I., Niculescu A.G., Scafa-Udriste, A., *et al.* (2024) Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 1715. <https://doi.org/10.3390/ijms25031715>
- [11] Stilo, F., Montelione, N., Calandrelli, R., *et al.* (2020) The Management of Carotid Restenosis: A Comprehensive Review. *Annals of Translational Medicine*, **8**, Article 1272. <https://doi.org/10.21037/atm-20-963>
- [12] Willfort-Ehringer, A., Ahmadi, R., Gessler, A., *et al.* (2004) Neointimal Proliferation within Carotid Stents Is More Pronounced in Diabetic Patients with Initial Poor Glycaemic State. *Diabetologia*, **47**, 400-406. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1345-3>
- [13] Ma, X., Jiang, C., Li, Y., *et al.* (2017) Inhibition Effect of Tacrolimus and Platelet-Derived Growth Factor-BB on Restenosis after Vascular Intimal Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **93**, 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.027>
- [14] Goel, S.A., Guo, L.W., Liu, B. and Kent, K.C. (2012) Mechanisms of Post-Intervention Arterial Remodelling. *Cardiovascular Research*, **96**, 363-371. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs276>
- [15] Aoki, J. AND Tanabe, K. (2021) Mechanisms of Drug-Eluting Stent Restenosis. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, **36**, 23-29. <https://doi.org/10.1007/s12928-020-00734-7>
- [16] Byrne, R.A., Joner, M. and Kastrati, A. (2015) Stent Thrombosis and Restenosis: What Have We Learned and Where Are We Going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*, **36**, 3320-3331. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511>
- [17] Forte, A., Rinaldi, B., Berrino, L., *et al.* (2014) Novel Potential Targets for Prevention of Arterial Restenosis: Insights from the Pre-Clinical Research. *Clinical Science*, **127**, 615-634. <https://doi.org/10.1042/CS20140131>
- [18] Eckstein, H.H., Ringleb, P., Allenberg, J.R., *et al.* (2008) Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) Study to Treat Symptomatic Stenoses at 2 Years: A Multinational, Prospective, Randomised Trial. *The Lancet Neurology*, **7**, 893-902. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70196-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70196-0)
- [19] Bonati, L.H., Ederle, J., McCabe, D.J., *et al.* (2009) Long-Term Risk of Carotid Restenosis in Patients Randomly Assigned to Endovascular Treatment or Endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): Long-Term Follow-Up of a Randomised Trial. *The Lancet Neurology*, **8**, 908-917. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70227-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70227-3)
- [20] Arquizán, C., Trinquart, L., Touboul, P.J., *et al.* (2011) Restenosis Is More Frequent after Carotid Stenting than after Endarterectomy: The EVA-3S Study. *Stroke*, **42**, 1015-1020. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589309>
- [21] Mas, J.L., Arquizán, C., Calvet, D., *et al.* (2014) Long-Term Follow-Up Study of Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis Trial. *Stroke*, **45**, 2750-2756.

- <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005671>
- [22] Aleksic, N., Tanaskovic, S., Radak, S., *et al.* (2011) Color Duplex Sonography in the Detection of Internal Carotid Artery Restenosis after Carotid Endarterectomy: Comparison with Computed Tomographic Angiography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **30**, 1677-1682. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.12.1677>
- [23] Lal, B.K., Hobson, R.W., Goldstein, J., *et al.* (2004) Carotid Artery Stenting: Is There a Need to Revise Ultrasound Velocity Criteria? *Journal of Vascular Surgery*, **39**, 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.10.043>
- [24] Setacci, C., Chisci, E., Setacci, F., *et al.* (2008) Grading Carotid Intrastent Restenosis: A 6-Year Follow-Up Study. *Stroke*, **39**, 1189-1196. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.497487>
- [25] Lal, B.K., Hobson, R.W., Tofighi, B., *et al.* (2008) Duplex Ultrasound Velocity Criteria for the Stented Carotid Artery. *Journal of Vascular Surgery*, **47**, 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.038>
- [26] Bosch, F.T., Hendrikse, J., Davagnanam, I., *et al.* (2017) Optimal Cut-Off Criteria for Duplex Ultrasound Compared with Computed Tomography Angiography for the Diagnosis of Restenosis in Stented Carotid Arteries in the International Carotid Stenting Study. *European Stroke Journal*, **2**, 37-45. <https://doi.org/10.1177/2396987316678361>
- [27] Lettau, M., Kotter, E., Bendszus, M., *et al.* (2014) Carotid Artery Stents on CT Angiography: *In Vitro* Comparison of Different Stent Designs and Sizes Using 16-, 64- and 320-Row CT Scanners. *Journal of Neuroradiology*, **41**, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2013.10.003>
- [28] Mousa, A.Y., AbuRahma, A.F., Bozzay, J., *et al.* (2015) Long-Term Comparative Outcomes of Carotid Artery Stenting Following Previous Carotid Endarterectomy vs De Novo Lesions. *Journal of Endovascular Therapy*, **22**, 449-456. <https://doi.org/10.1177/1526602815581597>
- [29] Takao, N., Hagiwara, Y., Shimizu, T., *et al.* (2020) Preprocedural Carotid Plaque Echolucency as a Predictor of In-Stent Intimal Restenosis after Carotid Artery Stenting. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 105339. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105339>
- [30] Hagiwara, Y., Takao, N., Takada, T., *et al.* (2019) Contrast-Enhanced Carotid Ultrasonography and MRI Plaque Imaging to Identify Patients Developing In-Stent Intimal Hyperplasia after Carotid Artery Stenting. *Medical Ultrasonography*, **21**, 170-174. <https://doi.org/10.11152/mu-1774>
- [31] 胡利刚, 唐景峰, 张洁, 等. 颈动脉重度狭窄患者斑块最大厚度对颈动脉支架成形术后再狭窄预测价值研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(14): 1241-1245.
- [32] Shankar, J.J., Zhang, J., Dos Santos, M., *et al.* (2012) Factors Affecting Long-Term Restenosis after Carotid Stenting for Carotid Atherosclerotic Disease. *Neuroradiology*, **54**, 1347-1353. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1031-y>
- [33] Grafmuller, L.E., Lehane, D.J., Dohring, C.L., *et al.* (2023) Impact of Calcified Plaque Volume on Technical and 3-Year Outcomes after Transcarotid Artery Revascularization. *Journal of Vascular Surgery*, **78**, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2023.03.017>
- [34] Zapata-Arriaza, E., Moniche, F., González, A., *et al.* (2016) Predictors of Restenosis Following Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke*, **47**, 2144-2147. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012650>
- [35] Megaly, M., Alani, F., Cheng, C.I., *et al.* (2021) Risk Factors for the Development of Carotid Artery In-Stent Restenosis: Multivariable Analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, **24**, 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.carev.2020.09.005>
- [36] Ma, W., Liang, Y., Zhu, J., *et al.* (2016) Relationship of Paraoxonase-1 Q192R Genotypes and In-Stent Restenosis and Re-Stenting in Chinese Patients after Coronary Stenting. *Atherosclerosis*, **251**, 305-310. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.901>
- [37] Mazighi, M., Saint Maurice, J.P., Bresson, D., *et al.* (2010) Platelet Aggregation in Intracranial Stents May Mimic In-Stent Restenosis. *American Journal of Neuroradiology*, **31**, 496-497. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1778>
- [38] Mihály, Z., Vértes, M., Entz, L. and Dósa, E. (2021) Treatment and Predictors of Recurrent Internal Carotid Artery In-Stent Restenosis. *Vascular and Endovascular Surgery*, **55**, 374-381. <https://doi.org/10.1177/1538574421993716>
- [39] Dai, Z., Li, R., Zhao, N., *et al.* (2019) Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Restenosis after Angioplasty and Stenting for Asymptomatic Carotid Stenosis. *Angiology*, **70**, 160-165. <https://doi.org/10.1177/0003319718784805>
- [40] Bao, X., Zhou, G., Xu, W., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio: Novel Markers for the Diagnosis and Prognosis in Patients with Restenosis Following CAS. *Biomarkers in Medicine*, **14**, 271-282. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0155>
- [41] Shen, H., Dai, Z., Wang, M., *et al.* (2019) Preprocedural Neutrophil to Albumin Ratio Predicts In-Stent Restenosis Following Carotid Angioplasty and Stenting. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **28**, 2442-2447. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.027>
- [42] Dai, Z., Gao, J., Li, S., *et al.* (2018) Mean Platelet Volume as a Predictor for Restenosis after Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke*, **49**, 872-876. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019748>



- [43] Miura, Y., Kanamaru, H., Yasuda, R., *et al.* (2021) Nonfasting Triglyceride as an Independent Predictor of Carotid Restenosis after Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting. *World Neurosurgery*, **156**, e415-e425. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.09.091>
- [44] Topakian, R., Sonnberger, M., Nussbaumer, K., *et al.* (2008) Postprocedural High-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Carotid Stent Patency at 1 Year. *European Journal of Neurology*, **15**, 179-184. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02026.x>
- [45] Qu, X.P., Wu, Y.L., Shen, L.L., *et al.* (2024) Utility of the Triglyceride-Glucose Index for Predicting Restenosis Following Revascularization Surgery for Extracranial Carotid Artery Stenosis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **33**, Article ID: 107563. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107563>
- [46] Hu, J., Hu, N., Hu, T., *et al.* (2023) Associations between Preprocedural Carotid Artery Perivascular Fat Density and Early In-Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting. *Heliyon*, **9**, e16220. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16220>
- [47] Kumar, R., Batchelder, A., Saratzis, A., *et al.* (2017) Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **53**, 766-775. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.02.016>
- [48] Naylor, R., Rantner, B., Ancetti, S., *et al.* (2023) Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **65**, 7-111. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.04.011>
- [49] Friedland, S.N., Eisenberg, M.J. and Shimony, A. (2012) Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Effect of Cilostazol on Restenosis Rates and Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention. *American Journal of Cardiology*, **109**, 1397-1404. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.349>
- [50] Soga, Y., Iida, O., Hirano, K., *et al.* (2012) Restenosis after Stent Implantation for Superficial Femoral Artery Disease in Patients Treated with Cilostazol. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **79**, 541-548. <https://doi.org/10.1002/ccd.23304>
- [51] Miyazaki, Y., Mori, T., Iwata, T., *et al.* (2016) Continuous Daily Use of Cilostazol Prevents In-Stent Restenosis Following Carotid Artery Stenting: Serial Angiographic Investigation of 229 Lesions. *Journal of Neurointerventional Surgery*, **8**, 471-475. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011565>
- [52] 刘建峰, 侯凯, 张峰, 等. 他汀类药物对颈内动脉狭窄支架成形术后支架内再狭窄的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2014, 22(1): 43-46.
- [53] Jing, L., Wang, W., Zhang, S., *et al.* (2015) Targeted Inhibitory Effect of Lenti-SM22 $\alpha$ -P27-EGFP Recombinant Lentiviral Vectors on Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells without Compromising Re-Endothelialization in a Rat Carotid Artery Balloon Injury Model. *PLOS ONE*, **10**, e0118826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118826>