

# 支架设计与颈动脉支架置入术后斑块内新生血管形成的关系探讨

姜英, 宁春平, 滕文慧, 倪杰, 张铭宇, 孙永梅, 王乃东\*

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月17日; 录用日期: 2021年11月7日; 发布日期: 2021年11月19日

## 摘要

目的: 利用超声造影技术(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)探讨支架设计与颈动脉支架置入后斑块内新生血管形成(intra-plaque neovascularization, IPN)的关系, 进而分析支架设计对颈动脉支架成形术后支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的影响。方法: 纳入2020年7月至2021年1月在青岛大学附属医院神经介入科行支架治疗颈动脉狭窄的患者58例, 于术前1周、术后1个月、3个月、6个月行CEUS随访检查, 根据支架设计类型分为开环支架组与闭环支架组, 分析支架设计与IPN的相关性, 并比较两组术后ISR的发生率。结果: 闭环支架组26例, 开环支架组32例, 随访期间累计5例IPN等级发生改变, 均为1级进展至2级, 两组术后6个月IPN分级例数比较有统计学意义( $P = 0.048$ )。支架设计与IPN分级存在线性关系( $\chi^2 = 3.834, P = 0.047$ ), 且呈负相关( $r = -0.259, P = 0.021$ )。闭环支架组发现1例ISR (3.85%, 1/26), 开环支架组未发现明显ISR, 两组ISR发生率比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 支架设计与颈动脉支架术后IPN存在一定的相关性, 而支架设计对ISR的影响则有待进一步的研究。

## 关键词

颈动脉支架成形术, 超声造影, 斑块内新生血管形成, 支架内再狭窄

# Relationship between Stent Design and Intra-Plaque Neovascularization after Carotid Artery Stenting

Ying Jiang, Chunping Ning, Wenhui Teng, Jie Ni, Mingyu Zhang, Yongmei Sun, Naidong Wang\*

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 17<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 7<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 19<sup>th</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 姜英, 宁春平, 滕文慧, 倪杰, 张铭宇, 孙永梅, 王乃东. 支架设计与颈动脉支架置入术后斑块内新生血管形成的关系探讨[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5177-5184. DOI: 10.12677/acm.2021.1111764

## Abstract

**Objective:** To investigate the relationship between stent design and intra-plaque neovascularization (IPN) after carotid artery stenting with contrast-enhanced ultrasound (CEUS), in order to analyze the influence of stent design on in-stent restenosis (ISR). **Methods:** A total of 58 patients who underwent carotid artery stenting from July 2020 to January 2021 in the Department of Neurointervention of the Affiliated Hospital of Qingdao University, were followed up by CEUS at 1 week before surgery, 1 month, 3 months and 6 months after surgery. The stent design was divided into open-cell stents and closed-cell stents. Then the correlation between stent design and IPN was analyzed, and the incidence of ISR between them compared. **Results:** Closed-cell stents ( $N = 26$ ), open-cell stents ( $N = 32$ ). During the period, 5 cases had changed from Grade 1 to Grade 2 in IPN. There was a statistical significance in comparing with IPN grades of two groups at 6 months after operation ( $P = 0.048$ ). There was a linear relationship between stent design and IPN classification ( $X^2 = 3.834, P < 0.05$ ), and that was a negative correlation ( $r = -0.259, P < 0.05$ ). One ISR was found in the closed-cell stents, and no ISR in the open-cell stents ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** There is a certain correlation between stent design and IPN after carotid artery stenting, while the influence of stent design on ISR needs further study.

## Keywords

Carotid Artery Stenting, Contrast-Enhanced Ultrasound, Intra-Plaque Neovascularization, In-Stent Restenosis

Copyright © 2021 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. 引言

颈动脉支架成形术是目前治疗颈动脉狭窄的方法之一，然而术后 ISR 增加缺血性卒中复发的风险，是限制支架应用及患者远期获益的主要原因[1]。研究发现早期 ISR 形成(术后 2 年内)主要归因于新生内膜增生及血管重塑[2]，IPN 作为新生内膜形成及血管重塑的表现之一，已被证实与 ISR 相关[3]。CEUS 是一种可视化检测 IPN 的无创成像技术，在临床上作为预测 ISR 的重要手段[4]。

目前临床应用的颈动脉自膨支架主要有三种设计类型：开环、闭环以及双层，他们的主要差别在于游离细胞面积，开环 > 闭环 > 双层，然而关于支架设计对颈动脉术后 ISR 的影响研究尚无统一论[5]。本研究利用 CEUS 探讨不同设计类型的支架与颈动脉 IPN 的关系，进一步探讨支架设计对术后 ISR 的影响。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

前瞻性纳入 2020 年 7 月至 2021 年 1 月在青岛大学附属医院神经介入科接受支架治疗的 58 例颈动脉狭窄患者。通过超声、计算机断层扫描血管造影以及北美症状性颈动脉内膜切除试验标准[6]确定颈动脉狭窄程度： $<30\%$ 为轻度狭窄， $30\% \sim 69\%$ 为中度狭窄， $70\% \sim 99\%$ 为重度狭窄， $>99\%$ 为完全闭塞。所有患者术前服用阿司匹林( $100 \text{ mg/d}$ )联合氯吡格雷( $75 \text{ mg/d}$ )至少 5 天。介入医师酌情决定支架的选择(介入医师对本研究不知情)。

所有患者于术前 1 周、术后 1 个月、3 个月、6 个月行常规超声及 CEUS 检查。评估的斑块为主要狭

窄部位的责任斑块, 术后每次随访观察同一斑块。纳入标准: 1) 主要狭窄部位位于颈总动脉分叉处或颈内动脉起始段, 且患者存在不同程度的脑缺血症状; 2) 符合 2017 年颈动脉狭窄诊治指南[6]支架置入指征: 有症状性颈动脉狭窄患者无创影像学检查证实 $\geq 70\%$ 或血管造影发现狭窄超过 50%; 排除标准: 1) 对造影剂过敏, 合并急性心力衰竭、不稳定性心绞痛、肾功能不全; 2) 颈动脉解剖结构异常或存在颈动脉夹层; 3) 既往置入颈动脉支架。本研究经医院伦理委员会批准, 患者及家属均签署知情同意书。

## 2.2. 仪器与方法

1) 仪器与试剂: 使用 Philips iU22 型彩色多普勒超声诊断仪, 9L 线阵探头, 频率 5~10 MHz, 对患者进行常规超声及 CEUS 检查, 检查时仪器的参数设置保持不变。选择 SonoVue 造影剂(意大利 Bracco 公司), 进行 CEUS 前以 5.0 ml 生理盐水振荡均匀配置成混悬液备用。

### 2) 常规超声检查

患者采取仰卧位, 头偏向对侧, 平静呼吸, 放松肌肉, 采用二维灰阶与彩色多普勒血流成像及频谱多普勒, 确认颈动脉狭窄程度、最大责任斑块厚度及内部回声性质。斑块回声依据 Gray Weale 方法[7]: I 均质低/无回声斑块; II 不均质低回声斑块, 以低回声为主, 高回声面积 < 总斑块面积的 25%; III 不均质高回声斑块, 斑块以高回声为主, 低回声区域面积 < 总斑块面积的 25%; IV 均质高回声斑块; V 广泛钙化斑块(此类型显著影响 CEUS 图像评估不纳入统计)。

### 3) CEUS 检测

在常规超声的基础上, 以颈动脉纵切面显示管壁最厚处, 切换至造影模式, 机械指数 0.08~0.10, 增益设为 95%。经肘部正中静脉团注 1.5 ml 造影剂, 随后加注 5 ml 生理盐水冲管, 初始注射造影剂的同时计时, 保持探头稳定并连续记录储存相关动态成像  $\geq 60$  s, 若造影剂浓度减弱影响观察效果时, 再次团注造影剂 1 ml。为避免因推注时间引起的误差, 确保匀速推注首次造影剂及生理盐水且时间控制在 3 s 内。患者完成检查后, 留观 30 分钟, 所有患者的影像资料均传输至医学影像系统分析。

### 4) 研究方法

ISR 定义为支架内或支架边缘 3 mm 范围内管径狭窄率  $> 50\%$  [1]。

CEUS 的增强采用分级半定量的方法进行评估, 基于斑块内微泡的位置及增强程度进行分级[8]: 斑块内无微泡和/或微泡局限于斑块外膜侧或斑块肩部为 1 级; 微泡到达斑块核心和/或斑块内广泛微泡为 2 级。影像资料分析由 2 位超声科医生分别分析(超声科医师对患者临床资料及辅助检查结果不知情), 若两位意见不一致, 则由上级医师进行判断, 并最终达成统一结果。

## 2.3. 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件, 符合正态分析的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较行  $t$  检验; 不符合正态分布的计量资料以四分位间距  $M (P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较行 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以频数表示, 组间比较行  $X^2$  检验或 Fisher 检验; 等级资料采用 Friedman 检验; 相关性分析采用 Mantel-Haenszel 卡方检验、Pearson 相关分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。2 位超声科医师对 IPN 分级结果判读的一致性检验采用 Kappa 检验[9]: Kappa  $< 0$  不存在一致性, Kappa  $< 0.4$  一致性较差,  $0.4 \leq$  Kappa  $< 0.75$  一致性一般, Kappa  $\geq 0.75$  一致性较好。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料比较

58 例支架置入成功率 100%, 男性 41 例, 女性 17 例, 年龄 44~83 岁, 平均(65.83  $\pm$  9.32)岁。其中

Wallstent (Boston Scientific, 美国)支架置入 26 枚, 纳入闭环支架组; Acculink (Abbott, 美国)支架置入 32 枚, 纳入开环支架组, 本研究未应用到双层支架。平均随访时间( $6.10 \pm 0.52$ )月。两组在一般资料、颈动脉斑块特征、支架特点及随访 6 个月服药情况比较无显著差异( $P > 0.05$ ), 见表 1。

**Table 1.** Baseline comparison between the two groups

**表 1.** 两组患者基线比较

基本资料	闭环支架(26)	开环支架(32)	$t/X^2/Z$ 值	$P$ 值
性别(男, 例, %)	18 (69.2)	23 (71.9)	0.048 <sup>b</sup>	0.826
性别(女, 例, %)	8 (30.8)	9 (28.1)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	63.65 $\pm$ 10.13	67.59 $\pm$ 8.35	1.719 <sup>a</sup>	0.195
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.45 $\pm$ 1.98	24.51 $\pm$ 2.60	2.297 <sup>a</sup>	0.135
高血压(例, %)	19 (73.1)	22 (68.8)	0.130 <sup>b</sup>	0.719
糖尿病(例, %)	12 (46.2)	20 (62.5)	1.550 <sup>b</sup>	0.213
冠心病(例, %)	10 (38.5)	14 (43.8)	0.165 <sup>b</sup>	0.684
吸烟史(例, %)	13 (50.0)	15 (46.9)	0.056 <sup>b</sup>	0.813
饮酒史(例, %)	10 (38.5)	12 (37.5)	0.006 <sup>b</sup>	0.940
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.61 $\pm$ 0.57	1.13 $\pm$ 0.46	3.084 <sup>a</sup>	0.085
LDL (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.22 $\pm$ 0.52	1.87 $\pm$ 0.73	2.906 <sup>a</sup>	0.094
血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.82 $\pm$ 0.66	5.92 $\pm$ 0.73	0.994 <sup>a</sup>	0.323
HbA1c (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	6.36 $\pm$ 1.17	6.52 $\pm$ 1.05	0.242 <sup>a</sup>	0.625
Hcy (umol/L, $\bar{x} \pm s$ )	15.10 $\pm$ 4.07	14.42 $\pm$ 5.19	2.197 <sup>a</sup>	0.144
颈动脉斑块特征				
斑块回声(例, %)			4.895 <sup>b</sup>	0.180
I	7 (21.9)	7 (21.9)		
II	10 (38.5)	9 (28.1)		
III	2 (7.7)	10 (31.3)		
IV	7 (26.95)	6 (18.8)		
狭窄程度(%, $\bar{x} \pm s$ )	79.65 $\pm$ 8.19	82.81 $\pm$ 7.84	0.261 <sup>a</sup>	0.611
斑块长度(mm, $\bar{x} \pm s$ )	17.05 $\pm$ 4.67	16.89 $\pm$ 4.13	0.492 <sup>a</sup>	0.486
斑块厚度(mm, $\bar{x} \pm s$ )	3.78 $\pm$ 0.60	4.00 $\pm$ 0.63	0.323 <sup>a</sup>	0.572
支架置入部位(例, %)			0.003 <sup>b</sup>	0.956
左	14 (53.8)	17 (53.1)		
右	12 (46.2)	15 (46.9)		
支架长度[mm, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	27.5 (25,30)	26 (25,30)	0.348 <sup>c</sup>	0.728
支架直径(mm, $\bar{x} \pm s$ )	7.31 $\pm$ 1.26	6.88 $\pm$ 1.13	0.289 <sup>a</sup>	0.593
随访 6 个月服药情况(例, %)				
抗血小板类	21 (80.8)	24 (75.0)	0.275 <sup>b</sup>	0.600
他汀类	20 (76.9)	19 (59.4)	2.005 <sup>b</sup>	0.157

注: BMI: 体质指数, TG: 甘油三酯, LDL: 低密度脂蛋白, HbA1c: 糖化血红蛋白, Hcy: 同型半胱氨酸, <sup>a</sup> 为  $t$  值, <sup>b</sup> 为  $X^2$  值, <sup>c</sup> 为  $Z$  值。

### 3.2. 两组 CEUS 结果比较

两组主要在 I、II 类斑块中观察到 IPN。随访期间累计 5 例 IPN 等级发生改变, 均为 1 级进展至 2 级, 闭环支架组在术后 3 个月发现 1 例, 术后 6 个月发现 3 例; 开环支架组在术后 6 个月发现 1 例。两组 IPN 等级比较在术前 1 周、术后 1 个月及 3 个月无统计学差异( $P > 0.05$ ), 在术后 6 个月有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2 和图 1。

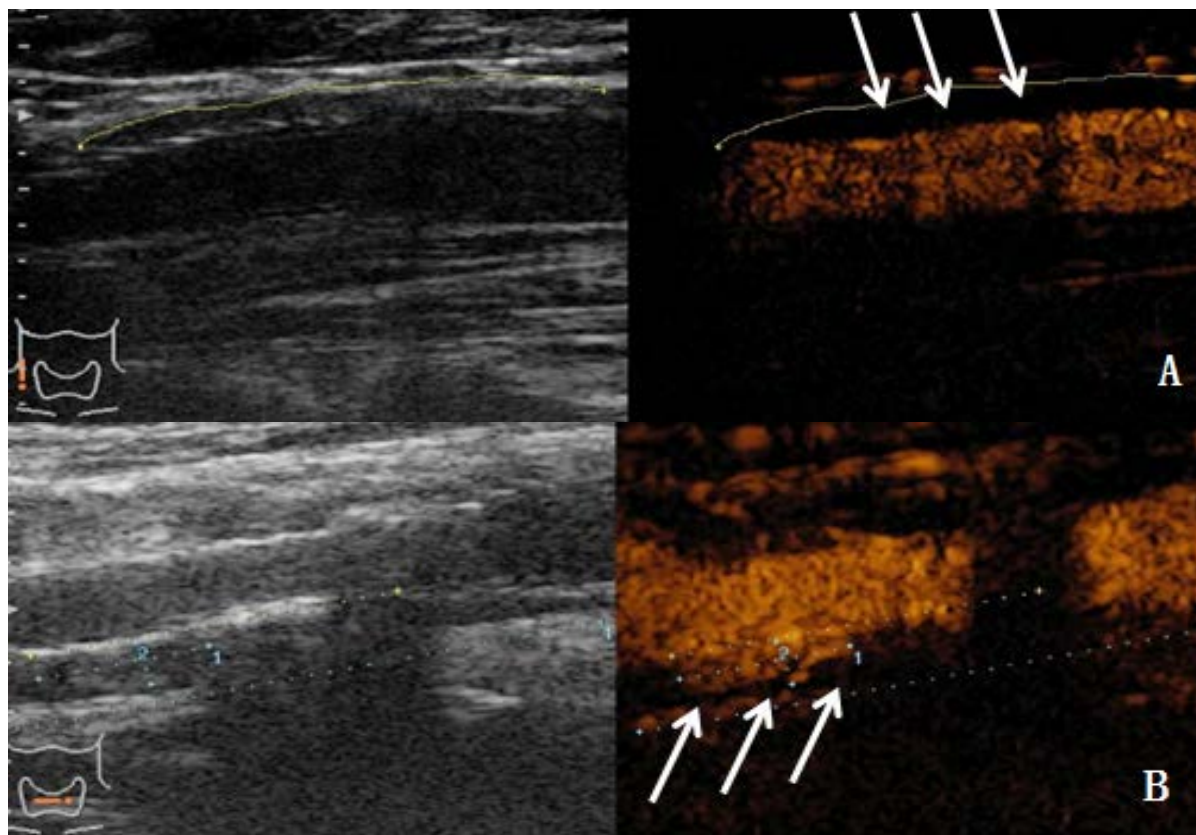
在 CEUS 模式下, 2 名超声医师间的一致性分析结果示: 术前 1 周 Kappa 系数 0.826 (95% CI: 0.636~1.016), 术后 1 个月 Kappa 系数 0.888 (95% CI: 0.737~1.039), 术后 3 个月 Kappa 系数 0.759 (95% CI: 0.577~0.982), 术后 6 个月 Kappa 系数 0.826 (95% CI 为 0.636~1.016), Kappa 系数均  $\geq 0.75$ , 说明 2 名超声医师对 IPN 等级的一致性评价较好。

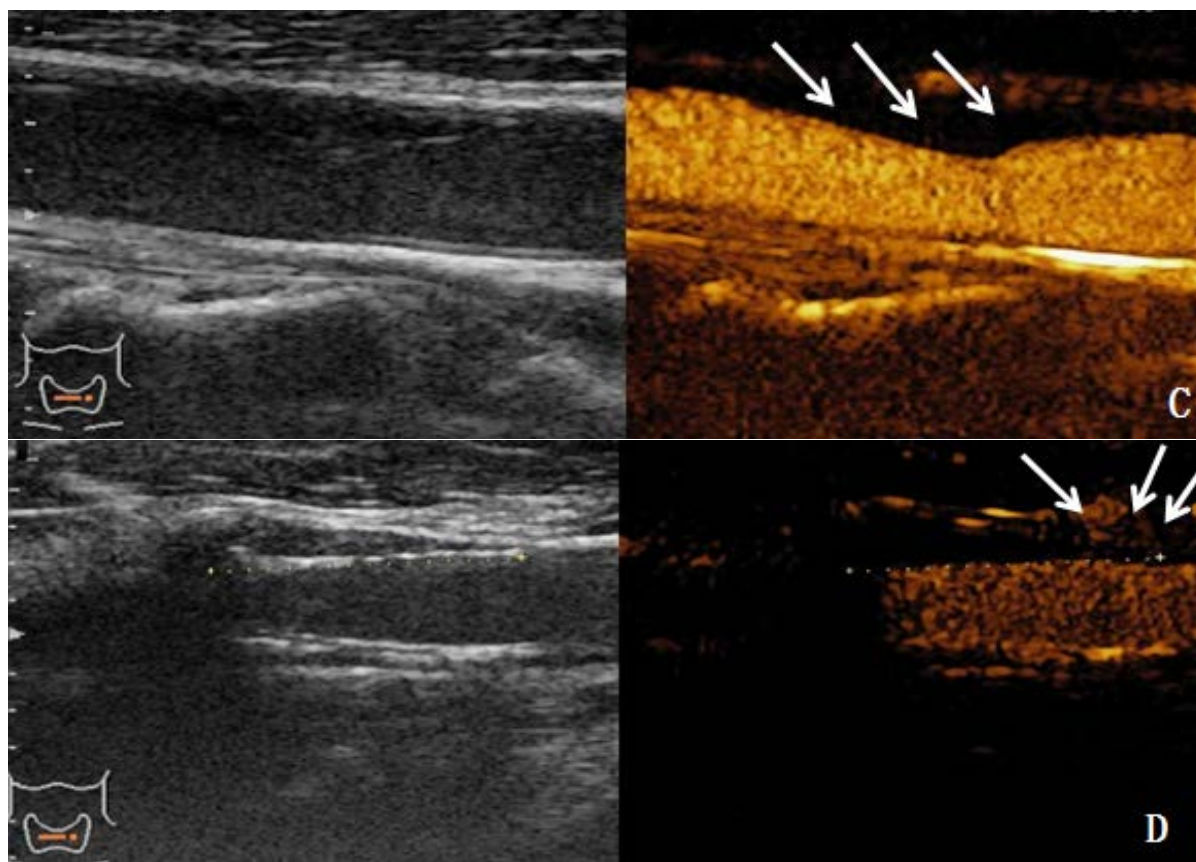
**Table 2.** CEUS observation before and after operation in both groups

**表 2.** 两组手术前后 CEUS 观察结果[例, (%)]

时间	术前 1 周内		术后 1 个月		术后 3 个月		术后 6 个月	
	1 级	2 级	1 级	2 级	1 级	2 级	1 级	2 级
闭环支架	20 (76.9)	6 (23.1)	20 (76.9)	6 (23.1)	19 (73.1)	7 (26.9)	16 (61.5)	10 (38.5)
开环支架	28 (87.5)	4 (12.5)	28 (87.5)	4 (12.5)	28 (87.5)	4 (12.5)	27 (84.4)	5 (15.6)
$X^2$							3.90	
$P$ 值	0.319		0.319		0.193		0.048*	

注: IPN: 斑块内新生血管形成, \*有统计学意义。





**Figure 1.** IPN observed by CEUS after carotid stenting. A. IPN Grade 1 after closed-cell stent; B. IPN Grade 2 after closed-cell stent; C. IPN Grade 1 after open-cell stent; D. IPN Grade 2 after closed-cell stent (arrows show enhancement)

**图 1.** 颈动脉支架术后 CEUS 观察 IPN。A 为闭环支架术后 IPN 1 级；B 为闭环支架术后 IPN 2 级；C 为开环支架术后 IPN 1 级；D 为开环支架术后 IPN 2 级(箭头示增强)

### 3.3. 相关性分析

对支架设计与 IPN 等级进行相关性分析, 结果显示支架设计与 IPN 等级类存在线性关系( $X^2 = 3.834$ ,  $P = 0.047$ ), 且呈负相关( $r = -0.259$ ,  $P = 0.021$ )。即游离细胞面积越大, IPN 等级越低, 提示闭环支架可能更易出现 IPN。

### 3.4. 两组术后 ISR 结果比较

随访期间闭环支架组出现 1 例 ISR (3.85%, 1/26), 开环支架组未发现 ISR。两组 ISR 比较差异无统计学意义( $P = 0.448$ )。

## 4. 讨论

作为血管对损伤及置入物的病理生理反应, ISR 主要在新内膜增生及血管重塑的基础上形成, 而血管重构继发于新生内膜增生, 因此 ISR 主要由新生内膜增生引起[2]。既往的研究发现新生内膜增生面积与新生血管密度、巨噬细胞浸润程度呈正相关, ISR 与新生内膜中新生血管形成有关[3]。IPN 被认为是斑块易损性的标志, 支架置入后内膜受损, 炎症反应持续存在, 在炎症细胞因子、血管内皮生长因子等刺激下促使 IPN, 一方面为红细胞、巨噬细胞及营养物质提供直接进入通道, 促进动脉粥样硬化性斑块生长; 另一方面新生血管内皮细胞间连接不紧密, 渗漏性高, 容易诱发斑块内出血, 甚至斑块破裂,

导致局部血栓形成,引起血管狭窄或闭塞[10]。CEUS 通过检测 IPN 识别易损斑块,为临床评估斑块性质、指导预后提供可靠的影像学资料[4]。本研究主要在 I、II 类斑块中观察到 IPN,这与既往 Sun 等人的研究结果相似[11]。

ISR 受多种因素的影响,年龄、性别、糖尿病已被证实是 ISR 的危险因素[1] [12],然而关于支架设计是否影响 ISR 目前尚无定论。开环支架径向支撑力及柔韧性好,能更好贴壁,但由于网孔面积大,易造成斑块碎片脱出;闭环支架网孔更紧密,可限制斑块的突出,但其柔韧性及径向支撑力不及开环支架,易损伤血管内膜[5]。基于这两类支架特点,Alparslan 等[13]研究发现开环支架更容易出现 ISR;而 Megaly 等[12]多因素分析 ISR 的危险因素得出闭环支架发生 ISR 的风险更大。本研究结果显示闭环支架组 ISR > 开环支架组,原因可能在于闭环支架游离细胞面积小,贴壁面积大,更容易损伤刺激血管内膜,促使炎症反应及新生内膜增生,新生血管形成概率增加。本研究结果也验证了这一点,支架设计与 IPN 存在线性关系,且呈负相关,即支架游离细胞越大,IPN 等级越低,提示闭环支架可能更易出现丰富的新生血管。但两组术后 ISR 差异无统计学意义,这可能与样本量较小有关。

本研究存在一定的局限性:1) 本研究属于单中心前瞻性研究,样本量较小,随访时间仅 6 个月,ISR 的监测可能需要更长时间的随访;2) 纳入的支架设计类型并未包括双层支架,有待后期进一步研究。

综上所述,支架设计与颈动脉支架术后 IPN 存在一定的相关性,CEUS 可以提供 IPN 情况,但是不同设计的支架术后 ISR 的比较尚需进一步开展研究。

## 参考文献

- [1] Dai, Z. and Xu, G. (2017) Restenosis after Carotid Artery Stenting. *Vascular*, **25**, 576-586. <https://doi.org/10.1177/1708538117706273>
- [2] Willfort-Ehringer, A., Ahmadi, R., Gruber, D., et al. (2004) Arterial Remodeling and Hemodynamics in Carotid Stents: A Prospective Duplex Ultrasound Study over 2 Years. *Journal of Vascular Surgery*, **39**, 728-734. <https://doi.org/10.1177/1708538117706273>
- [3] Zhang, M., Cresswell, N., Tavora, F., et al. (2014) In-stent Restenosis Is Associated with Neointimal Angiogenesis and Macrophage Infiltrates. *Pathology—Research and Practice*, **210**, 1026-1030. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.04.004>
- [4] Camps-Renom, P., Prats-Sánchez, L., Casoni, F., et al. (2020) Plaque Neovascularization Detected with Contrast-Enhanced Ultrasound Predicts Ischaemic Stroke Recurrence in Patients with Carotid Atherosclerosis. *European Journal of Neurology*, **27**, 809-816. <https://doi.org/10.1111/ene.14157>
- [5] Osipova, O., Popova, I., Starodubtsev, V., et al. (2020) Is It Possible to Prevent Cerebral Embolization by Improving the Design and Technology of Carotid Stent Implantation?. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **18**, 891-904. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1833718>
- [6] 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.
- [7] Gray-Weale, A.C., Graham, J.C., Burnett, J.R., et al. (1988) Carotid Artery Atheroma: Comparison of Preoperative B-Mode Ultrasound Appearance with Carotid Endarterectomy Specimen Pathology. *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)*, **29**, 676-681.
- [8] Magnoni, M., Ammirati, E., Moroni, F., et al. (2019) Impact of Cardiovascular Risk Factors and Pharmacologic Treatments on Carotid Intraplaque Neovascularization Detected by Contrast-Enhanced Ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **32**, 113-120.e116. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.09.001>
- [9] Casagrande, A., Fabris, F. and Girometti, R. (2020) Beyond Kappa: An Informational Index for Diagnostic Agreement in Dichotomous and Multivalued Ordered-Categorical Ratings. *Medical and Biological Engineering and Computing*, **58**, 3089-3099. <https://doi.org/10.1007/s11517-020-02261-2>
- [10] Xu, J., Lu, X., Shi, G.P. (2015) Vasa Vasorum in Atherosclerosis and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 11574-11608. <https://doi.org/10.3390/ijms160511574>
- [11] Sun, X.F., Wang, J., Wu, X.L., et al. (2016) Evaluation of the Stability of Carotid Atherosclerotic Plaque with Contrast-Enhanced Ultrasound. *Journal of Medical Ultrasonics*, **43**, 71-76. <https://doi.org/10.1007/s10396-015-0647-z>
- [12] 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.carrev.2020.09.005>

- [13] Alparslan, B., Nas, O.F., Eritmen, U.T., *et al.* (2016) The Effect of Stent Cell Geometry on Carotid Stenting Outcomes. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **39**, 507-513. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1211-3>