

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.023

脑血管金属支架植入脑动脉血管血栓形成的风险评估

欧小凡¹, 容琼文²

(1. 海南省安宁医院神经内科, 海口 571100; 2. 海南医学院附属医院神经内科, 海口 571100)

【摘要】目的:探讨脑血管介入金属支架植入后脑动脉血管血栓形成的风险。**方法:**回顾性总结 2009 年 1 月–2010 年 1 月在我科行脑血管介入治疗, 并有金属支架植入的病例 87 例, 并对其术后情况进行跟踪随访 2 年, 监测其血清 D-二聚体(D-dimer)水平及血小板聚集性水平。应用单因素分析和 Logistic 回归方法找出急性、亚急性期和晚期新发脑梗死的危险因素。**结果:**本组患者 2 年内新发脑梗死 11 例, 占到 12.64%, 其中在支架植入术后急性、亚急性期发生 7 例, 晚期 4 例。患者未按时服用阿司匹林、肾功能异常、心脏支架病史、血小板聚集水平高是急性、亚急性期发生新发脑梗死的危险因素 ($P<0.05$ 或 $P\approx 0.05$), 高血压、未按时服用阿司匹林、糖尿病是动脉支架植入晚期血栓形成的危险因素 ($P<0.05$)。未按时服用阿司匹林则是两者共同的独立危险因素。**结论:**脑血管介入金属支架植入后, 若规范应用抗血小板聚集性治疗, 可能会降低再发脑梗死的风险。

【关键词】脑血管介入; 金属支架; 脑动脉血管的血栓形成; 血小板聚集; 危险因素

【中国图书分类法分类号】R743.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-03-26

Risk assessment of cerebral thrombosis after implantation of metal stent via cerebral vascular intervention

OU Xiaofan¹, RONG Qiongwen²

(1. Department of Neurology, Anning Hospital of Hainan Province;

2. Department of Neurology, the Affiliated Hospital, Hainan Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the risk of cerebral thrombosis after implantation of metal stent via cerebral vascular intervention. **Methods:** Clinical data of 87 patients who underwent implantation of metal stent via cerebral vascular intervention in our department during 2009–2010 were retrospectively summarized, and the postoperative conditions were followed for 2 years. Serum D-dimer level and platelet level were monitored. Risk factors of new cerebral infarction at acute, subacute and advanced stages were tested by single factor analysis and Logistic regression. **Results:** There were 11 cases (12.64%) with new cerebral infarction after metal stent implantation, 7 at acute and subacute stages while 4 at advanced stage. Not taking aspirin on schedule, renal dysfunction, history of heart stent disease, higher level of platelet aggregation were high risk factors of new cerebral infarction at acute and subacute stages ($P<0.05$ or $P\approx 0.05$), while hypertension, not taking aspirin on schedule, diabetes, hyperlipidemia were high risk factors of cerebral thrombosis formation at advanced stage ($P<0.05$). Failure to take aspirin on schedule was the independent risk factor at all stages. **Conclusions:** Regular using of anti-platelet aggregation therapy may reduce the risk of ischemic stroke after metal stent implantation via cerebral vascular intervention.

【Key words】 cerebral vascular intervention; metal stent; cerebral vascular thrombosis; platelet aggregation; risk factors

近年来, 随着生物支架的发展、影像技术的进步等, 推动了脑血管介入治疗的长足发展, 除了常规的造影技术外, 支架植入、动脉瘤栓塞、脑血管畸形的介入治疗以及颈内动脉瘤等的介入治疗在临床中获得较为普遍的开展, 不仅减除了很多患者需要开颅手术的痛苦, 而且降低了手术风险, 缩短了治疗周期, 提高了患者生存率和生存质量。介入手术围手术期, 为防止血栓形成往往应用肝素化^[1], 取得了较好的防止血栓形成的效果^[2-3], 那么对于金属支架的植入, 是否会增加患者血栓形成的风险, 目前

国内外文献报道较少, 笔者对我科 87 例脑血管介入术后植入金属支架的患者进行脑动脉血管血栓形成风险的随访, 现报道如下。

1 对象和方法

1.1 一般资料

回顾性总结 2009 年 1 月–2010 年 1 月因缺血性脑血管病在本院行介入治疗, 并有金属支架植入的病例 87 例, 对其术后情况进行跟踪随访 2 年, 对其血清 D-二聚体(D-dimer)水平、血小板聚集性水平进行检测。金属支架植入组男 48 例, 女性 39 例, 年龄 39–68 岁, 平均年龄(51.7 ± 10.9)岁。其中 37 例患者伴有不同程度的糖尿病、56 例患者伴有不同程度的高血压、30 例伴有高脂血症、19 例患者有冠心病史, 9 例

作者介绍: 欧小凡, Email: oxf777@126.com,

研究方向: 脑血管病。

通信作者: 容琼文, Email: rqw-cn@163.com。

患者既往行心脏支架植入术。所有高血压患者均长期服用降压药,糖尿病患者则通过降糖药物或者注射胰岛素控制血糖、高血脂症患者服用降脂药等治疗,多数患者病情控制良好。

本组患者均因动脉狭窄植入金属支架。所有患者主要因一过性脑缺血发作或小的腔隙性脑梗死就诊,主要表现为头晕、头痛、轻度的肢体功能障碍。经头颅核磁共振检查明确有脑梗死的患者 71 例,梗死灶主要位于基底节区。结果检查无明显梗死灶,均考虑为一过性脑缺血发作,此类患者 16 例。经对症扩血管、抗血小板等治疗后,行脑血管造影,发现动脉狭窄率达 50% 以上者(其中颈内动脉狭窄 43 例,基底动脉狭窄 44 例),行金属支架植入术。术后复查头颅 CT,支架植入良好,除首次发病脑梗死灶外,未再有新的梗死灶。

1.2 服用药物情况

对于所有金属支架植入的患者,均嘱其长期按时服用阿司匹林,以抗血小板聚集,推荐剂量为 75 mg/d,餐后服用。随访中发现 19 例患者未能按时服用阿司匹林,其中 10 例患者每周 2~3 d 未服用阿司匹林,平均服用剂量 <50 mg/d,9 例患者则因胃肠道反应比较明显,自行减量或者停药,平均服用剂量 <40 mg/d,并且 4 例患者在服用 3 个月自行停用阿司匹林治疗。

1.3 随访

以电话和门诊的方式随访本组患者,随访内容包括:患者随访期内是否发生脑动脉血管的血栓形成所致的脑梗死、定期门诊复查 D-dimer 水平、血小板聚集性水平、头颅 CT 情况等,并进行记录。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。数据先经单因素分析、卡方检验分析各因素显著性,然后行非条件 Logistic 回归分析,对脑梗死危险因素进行筛选。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 新发脑梗死的情况

本组患者随访 2 年,以患者出现新的神经功能障碍,并且经头颅 CT 检查,在前次脑梗死灶以外的区域出现新的梗死灶,并且除外脑软化、其他栓子脱落导致的梗死灶,定义为患者新发脑梗死。2 年内新发脑梗死 11 例,其中在支架植入术后急性期(24 h 内)发生 1 例,亚急性期(术后 1~30 d)发生脑梗死的病例为 6 例,晚期发病(术后 >1 月)4 例,占本组病例数的 12.64%;目前国内外学者多认为,脑血管支架植入术后发生在急性、亚急性期的脑梗死多由于支架植入后血栓形成所致,而晚期的梗死则多与植入的支架无关,多由于新发的动脉硬化所致。因此本研究将患者发生在急性、亚急性期内的

病例与晚期发生脑梗死的病例分开来进行探讨评估。

2.2 急性期、亚急性期发生脑梗死危险因素

应用单因素分析对急性、亚急性期内发生的新发脑梗死的影响因素进行分析(表 1),可见未按时服用阿司匹林、心脏支架病史、肾功能异常、血小板聚集水平高等是急性、亚急性期发生新发脑梗死的危险因素($P < 0.05$ 或 $P \approx 0.05$)。而颈内

表 1 急性、亚急性期患者新发脑梗死危险因素
Tab.1 Risk factors of new cerebral infarction at acute and subacute stages

相关因素	病例数 (n)	急、亚急性期新发 脑梗死病例数(n)	χ^2 值	P 值
性别			0.01	0.913 0
男	48	4		
女	39	3		
年龄(岁)			0.71	0.400 7
<55	38	2		
≥ 55	49	5		
糖尿病			0.00	0.985 4
有	37	3		
无	50	4		
肾功能障碍			5.73	0.016 7
有	15	4		
无	72	3		
肝功能异常			0.13	0.714 6
有	17	1		
无	70	6		
心脏支架病史			—	0.022 2
有	9	3		
无	78	4		
长期高血压病史			0.00	0.996 2
有	56	4		
无	31	3		
高血脂症			0.01	0.943 0
有	30	2		
无	57	5		
血小板聚集水平			3.33	0.068 1
>50 mm	24	4		
≤ 50 mm	63	3		
血管畸形			—	0.999 6
有	12	1		
否	75	6		
脑动脉支架位置			4.01	0.045 2
颈内动脉系统	43	6		
椎基底动脉系统	44	1		
阿司匹林服用情况			10.97	0.000 9
未按时	19	5		
按时	68	2		

注:表中卡方检验方法为常规卡方检验或 Yates 校正卡方检验,—,无卡方值,为精确概率检验

表 2 急性、亚急性期新发脑梗死的危险因素 Logistic 回归分析

Tab.2 Risk factors of new cerebral infarction at acute and subacute stages by Logistic regression analysis

变量	赋值说明	回归系数	标准误差	Wald χ^2 统计量	P 值	相对危险度	95%CI
服用阿司匹林情况	1=未按时服用,0=按时服用	1.356	0.191	9.550	0.002	3.880	1.642–9.169
心脏支架病史	1=有,0=无	0.023	0.059	0.029	0.865	1.023	0.787–1.330
肾功能异常	1=异常,0=正常	1.016	0.134	10.828	0.001	2.763	1.508–5.062
血小板聚集水平	1 为 ≥ 50 mm,0 为 < 50 mm	0.041	0.359	0.003	0.960	1.042	0.209–5.202

注:因变量 Y 的赋值为 1=急性、亚急性期新发脑梗死,0=急性、亚急性期无新发脑梗死

动脉支架植入新发脑梗死的病例数则明显多于椎基底动脉支架植入组,并且差异具有统计学意义($P<0.05$),这可能与颈内动脉血管较为迂曲回旋而血流又比较湍急,较易形成血栓所致,但不能作为脑动脉血管血栓形成的高危因素。而高血压病史、存在血管畸形、肝功能异常、糖尿病、高血压等则不是急性、亚急性期新发脑梗死的危险因素。

对服用阿司匹林情况、心脏支架病史、肾功能异常、血小板聚集水平采用 Logistic 回归法进行多因素分析(表 2),可

表 3 晚期患者新发脑梗死危险因素

Tab.3 Risk factors of new cerebral infarction at advanced stage

相关因素	病例数 (n)	晚期新发脑梗 死病例数(n)	χ^2 值	P 值
性别			0.05	0.831 4
男	48	2		
女	39	2		
年龄(岁)			0.07	0.794 1
<55	38	2		
≥55	49	2		
糖尿病			5.08	0.024 1
有	23	3		
无	64	1		
肾功能障碍			0.03	0.865 8
有	25	1		
无	62	3		
肝功能异常			0.08	0.778 0
有	17	1		
无	70	3		
心脏支架病史			—	0.640 8
有	9	0		
无	78	4		
长期高血压病史			4.07	0.043 6
有	26	3		
无	61	1		
高脂血症			1.95	0.162 2
有	36	3		
无	51	1		
血小板聚集水平			0.01	0.905 7
>50 mm	24	1		
≤50 mm	63	3		
血管畸形			0.44	0.505 7
有	12	1		
否	75	3		
脑动脉支架位置			0.03	0.868 7
颈内动脉系统	47	2		
椎基底动脉系统	40	2		
阿司匹林服用情况			—	0.031 3
按时	68	1		
未按时	19	3		

注:表中卡方检验方法为常规卡方检验或 Yates 校正卡方检验,—,无卡方值,为精确概率检验

知未按时服用阿司匹林、肾功能异常是脑血管支架植入术后急性、亚急性期新发脑梗死的独立危险因素。

2.3 晚期新发脑梗死危险因素

对支架植入术后患者晚期新发脑梗死的病例进行单因素分析(表 3),可见阿司匹林服用情况、高血压、糖尿病等是动脉支架植入晚期血栓形成的危险因素($P<0.05$),并且进一步研究发现,若患者同时具备以上 3 项危险因素,则 2 年内新发梗死发生率高达 100%,并且经线性回归分析,患者所具有的危险因素数目与发生新发脑梗死的风险呈正相关。

对阿司匹林服用情况、高血压、糖尿病等因素采用 Logistic 回归法多因素分析(表 4),可知高血压、未按时服用阿司匹林是脑血管支架植入术后晚期新发脑梗死独立危险因素。

3 讨论

脑动脉血管的血栓形成是指在颅内外供应脑部的动脉血管壁发生病理性改变的基础上,在血流缓慢、血液成分改变或血黏度增加等情况下形成血栓^[4],致使血管闭塞而言。脑动脉血管的血栓形成原因主要包括以下几个方面^[5]:(1)脑动脉粥样硬化是最常见的原因。脑动脉粥样硬化主要发生在管径 500 μm 以上的动脉,血小板聚集性、纤维蛋白复合物黏附于粥样斑块,导致管腔狭窄或血栓形成。颅内和颅外动脉粥样硬化经常合并存在,颅内动脉粥样硬化常见于较大血管,如颈内动脉,大脑前、中动脉起始段,椎动脉在锁骨下动脉的起始部,椎动脉进入颅内段,基底动脉起始段及分叉部。动脉闭塞常见于颈内动脉,颈部颈内动脉是动脉粥样硬化的易患部位。(2)脑动脉炎。如结缔组织病及细菌、病毒、螺旋体感染均可导致动脉炎症,使管腔狭窄或闭塞。(3)其他原因。包括:药源性(如可卡因、安非他明);血液系统疾病(如红细胞增多症、血小板聚集性增多症等)所致的细胞性血液高黏度综合征;手术后狭窄或闭塞、动脉内膜切除术后、动脉瘤或动脉支架成形术后的狭窄或闭塞复发等^[6]。

脑血管介入治疗目前发展迅猛,治疗往往通过在颅内血管腔内填塞弹簧圈或者放入金属支架达到治疗的目的。在治疗疾病的同时也将金属异物带入颅内血管腔中,特别是金属支架在血管腔内血流的反复冲击下,易不断受到血细胞、血小板聚集性冲刷而产生挂壁血栓,是否会导致脑动脉血管血栓

表 4 晚期新发脑梗死的危险因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Risk factors of new cerebral infarction at advanced stage by Logistic regression analysis

变量	赋值说明	回归系数	标准误差	Wald χ^2 统计量	P 值	相对危险度	95%CI
服用阿司匹林情况	1=未按时服用,0=按时服用	1.324	0.514	6.635	0.01	3.762	1.373–10.310
高血压	1=有,0=无	0.785	0.239	10.828	0.001	2.192	1.373–3.498
糖尿病	1=有,0=无	0.038	0.138	0.077	0.782	1.039	0.792–1.362

注:因变量 Y 的赋值为 1=晚期新发脑梗死,0=晚期无新发脑梗死

形成的风险性增加,目前国际上尚未有权威的报道,对于这方面的研究相对较少。Jr Holmes 等^[7]回顾了支架内血栓形成的相关文献,将支架内血栓形成的危险因素分为下述几类:(1)支架因素:包括支架的几何外形、多聚物和所载药物;(2)患者因素:包括临床表现和并存疾病;(3)操作因素:包括残留夹层或支架扩张不全;(4)抗血小板聚集性治疗的范围和疗程以及患者对抗血小板聚集性治疗的反应。作者希望通过增进对支架内血栓形成危险因素的了解促进建立支架内血栓形成的最佳预防策略^[8]。

本组研究中,笔者对行血管内金属支架植入的患者随访 2 年,发现新发脑梗死在急性、亚急性期为 7 例,而在晚期则为 4 例,两数据比较可见差异没有统计学意义,这可能与本组病例数较少有关,但是否可以推论金属支架植入后,晚期可降低新发脑梗死的风险,而在急性、亚急性期则新发脑梗死的风险增高,尚需进一步研究。本研究应用单因素卡方检验,得出患者未按时服用阿司匹林、心脏支架病史、肾功能异常、血小板聚集水平高等是急性、亚急性期发生新发脑梗死的危险因素,而高血压、未按时服用阿司匹林、糖尿病等是动脉支架植入晚期血栓形成的危险因素。这从一定程度上表明急性、亚急性期和晚期新发脑梗死的病理机制是不同的,前者多由于植入的支架所致血栓形成,后者则可能因为固有的慢性疾病,由其他部位的血管粥样硬化逐步发生血管腔闭塞所致。而未按时服用阿司匹林在所有病程中都属于危险因素,并且通过多因素 Logistic 回归分析知,其可作为独立危险因素。因此若能在接受金属支架植入术后按时服用阿司匹林治疗,有可能不会增加脑动脉血管血栓形成的风险。另外笔者同时观察患者血小板聚集性水平和 D-dimer 水平^[9]。血小板聚集性由骨髓中的巨核细胞产生。其主要功能是促进止血和加速凝血,具有保持血管壁完整性的作用,并且其还是脑动脉血管血栓形成过程中的主要成分,因此血小板聚集性水平维持在一个较为合理的生理状态下是比较安全的指标,若血小板聚集性水平过高,则患者血栓形成的风险将会明显增加。D-dimer 是纤维蛋白降解产物,人体纤溶系统,它对保持血管壁的正常通透性、维持血液的流动状态和组织修复起着重要作用^[10]。纤维蛋白降解产物 D 的水平升高,表明体内存在着频繁的纤维蛋白降解过程。因此,纤维 D-dimer 是深静脉血栓、肺栓塞、弥漫性血管内凝血的关键指标,若 D-dimer 水平过高则可能提示血栓形成的风险增加。蒋丹丽^[11]报道颈动脉支架置入术后脑栓塞发生率与主动脉弓特点具有一定的相关性而本研究中笔者还发现颈动脉系统金属支架植入后较之椎基底动脉系统在急性期具有更高的新发脑梗死

几率,笔者分析原因可能与血管走形和血流速度相关,还需进一步探讨。

综上所述,脑血管介入金属支架植入术后,急性、亚急性期和晚期发生脑动脉血管的血栓形成的危险因素不同,但未按时服用抗血小板聚集药则是急性期、亚急性期和晚期的共同独立危险因素。若按时服用抗血小板聚集药治疗,可能会大大降低再发脑梗死的风险。本研究病例数较少,随访年限偏短,而且患者脑动脉血管血栓形成受到多种因素的影响,因此尚需更深入的探讨。

参 考 文 献

- [1] des Etages A, Chan H. Current intervention strategies for cerebral venous sinus thrombosis[J]. Internet Journal of Neurosurgery, 2007, 4(12): 1528-1532.
- [2] Abila A A, Dumont T M, Kan P, et al. Stroke intervention for middle cerebral artery thrombus in a young patient with an ipsilateral Spetzler-Martin grade V arteriovenous malformation[J]. J NeuroIntervent Surg, 2012, 19(2): 1021-1028.
- [3] Winkler P A, Stummer W, Linke R, et al. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism[J]. J Neurosurg, 2000, 93(1): 53-61.
- [4] 张梅, 姜铁民, 田军, 等. 支架内血栓形成病例的临床特点分析[J]. 中国循环杂志, 2009, 24(4): 376-378.
- [5] Zhang M, Jiang T M, Tian J, et al. Stent thrombosis characteristic of clinical analysis[J]. Chinese Circulation Journal, 2009, 24(4): 376-378.
- [6] Dujovny M, Aviles A, Agner C, et al. Cranioplasty: cosmetic or therapeutic[J]. Surgical Neurology, 1997, 47(3): 238-241.
- [7] Rosner M J, Rosner S D, Johnson A H. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results[J]. Journal of Neurosurgery, 1995, 83(6): 949-962.
- [8] Jr Holmes D R, Kereiakes D J, Laskey W K, et al. Thrombosis and drug-eluting stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 109-118.
- [9] 王大明, 王利军. 脑血管病的介入治疗[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 19(3): 153-154.
- [10] Wang D M, Wang L J. Interventional treatment of cerebral vascular disease[J]. Chinese Journal of Neurology, 2011, 19(3): 153-154.
- [11] 边树疆, 朱兵, 田广磊, 等. 血浆 D-二聚体检测在下肢深静脉血栓诊断中的价值[J]. 现代生物医学进展, 2011, 8(19): 1728-1729.
- [12] Bian S J, Zhu B, Tian G L, et al. Plasma D-dimer detection in the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis value[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 8(19): 1728-1729.
- [13] 张春荣. D-二聚体的检测及其临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(12): 657-658.
- [14] Zhang C R. Two-D dimer assay and its clinical application[J]. Modern Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2009, 18(12): 657-658.
- [15] 蒋丹丽. 颈动脉支架置入术后脑栓塞发生率与主动脉弓特点的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6(3): 160.
- [16] Jiang D L. Relationship between cerebral embolism incidences and features of aortic arch after implanting carotid artery stent[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2009, 6(3): 160.

(责任编辑:冉明会)