

颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄危险因素 Meta 分析

李倩 徐达 陈邓 朱丽娜 王海蛟 谭戈 张宇 刘凌

【摘要】 目的 系统评价颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的相关危险因素。**方法** 以 intracranial artery, stent, restenosis, risk factors, predictors 等英文词汇计算机检索 1990 年 1 月 1 日-2017 年 8 月 1 日美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、Cochrane 图书馆等数据库收录的关于颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄相关危险因素的病例对照研究和队列研究。采用 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)、RevMan 5.3 统计软件进行文献质量评价和 Meta 分析。**结果** 共获得 305 篇文献,经剔除重复和不符合纳入标准者,最终纳入 16 项高质量(NOS 评分 ≥ 6 分)临床研究共计 1102 例患者(包括 245 例颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄患者和 857 例颅内动脉狭窄支架植入术后无支架内再狭窄患者)。Meta 分析显示,糖尿病($OR = 1.880, 95\%CI: 1.290 \sim 2.740; P = 0.001$)、病变狭窄长度 > 10 mm($OR = 3.550, 95\%CI: 1.160 \sim 10.850; P = 0.030$)、前循环病变($OR = 1.680, 95\%CI: 1.170 \sim 2.420; P = 0.005$)、术后残留狭窄率 $\geq 30\%$ ($OR = 3.290, 95\%CI: 1.460 \sim 7.410; P = 0.004$)和使用金属裸支架($OR = 4.290, 95\%CI: 1.130 \sim 16.260; P = 0.030$)是颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的危险因素。**结论** 糖尿病、病变狭窄长度 > 10 mm、前循环病变、术后残留狭窄率 $\geq 30\%$ 和使用金属裸支架是颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的危险因素,临床医师应重视相关危险因素,进一步减少支架内再狭窄的发生。

【关键词】 颅内动脉硬化; 支架; 危险因素; Meta 分析

Risk factors of in-stent restenosis for intracranial artery stenosis: a Meta-analysis

LI Qian, XU Da, CHEN Deng, ZHU Li-na, WANG Hai-jiao, TAN Ge, ZHANG Yu, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

【Abstract】 Objective To assess the risk factors of in-stent restenosis (ISR) for intracranial artery stenosis by Meta-analysis. **Methods** Retrieve relevant case-control studies or cohort studies from online databases (January 1, 1990–August 1, 2017) as PubMed, EMBASE/SCOPUS and Cochrane Library with key words: intracranial artery, stent, restenosis, risk factors, predictors. Selection of studies was performed according to pre-designed inclusion and exclusion criteria. Quality of studies was evaluated by using Newcastle-Ottawa Scale (NOS). All data were pooled by RevMan 5.3 software for Meta-analysis. **Results** The research enrolled 305 articles, from which 16 high-quality (NOS score ≥ 6) studies were chosen after excluding duplicates and those not meeting the inclusion criteria. A total of 1102 cases (ISR: $N = 245$; non-ISR: $N = 857$) were included. Meta-analysis showed that diabetes ($OR = 1.880, 95\%CI: 1.290 \sim 2.740; P = 0.001$), lesions stenosis length > 10 mm ($OR = 3.550, 95\%CI: 1.160 \sim 10.850; P = 0.030$), anterior circulation lesions ($OR = 1.680, 95\%CI: 1.170 \sim 2.420; P = 0.005$), postoperative residual stenosis $\geq 30\%$ ($OR = 3.290, 95\%CI: 1.460 \sim 7.410; P = 0.004$) and bare metal stents ($OR = 4.290, 95\%CI: 1.130 \sim 16.260; P = 0.030$) increased the risk of ISR significantly. **Conclusions** Diabetes, lesions stenosis length > 10 mm, anterior circulation lesions, postoperative residual stenosis $\geq 30\%$ and bare metal stents were risk factors of in-stent restenosis. Clinicians should avoid related risk factors and reduce the occurrence of in-stent restenosis.

【Key words】 Intracranial arteriosclerosis; Stents; Risk factors; Meta-analysis

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.03.007

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院神经内科[李倩(现在三六三医院神经内科, 邮政编码: 610041)]

通讯作者: 刘凌(Email: zjllxx1968@163.com)

颅内动脉粥样硬化性狭窄(简称颅内动脉狭窄)是缺血性卒中的重要原因^[1-2],其导致的缺血性卒中复发率远高于其他原因^[3]。多项研究显示,血管内支架植入术可以有效降低缺血性卒中病残率、病死率和复发率,成为颅内动脉狭窄的重要治疗方法^[4-6],因此备受瞩目。但支架植入术后可能发生血栓形成、颅内出血、支架内再狭窄(ISR)和过度灌注等并发症,尤其是支架内再狭窄发生率较高^[7]。近年来,国内外有多项研究探讨颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的危险因素^[8-23],但研究结果不尽一致,需综合评价。本研究旨在系统评价颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄相关危险因素,以期为临床预防与治疗提供理论依据。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)研究类型:国内外公开发表的关于颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄相关危险因素的回顾性临床研究。(2)研究设计:关于颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄相关危险因素的病例对照研究或队列研究,并分为颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄组(再狭窄组)和颅内动脉狭窄支架植入术后无再狭窄组(无再狭窄组)。(3)研究对象:均符合颅内动脉狭窄诊断标准^[24],并经数字减影血管造影术(DSA)证实,均行颅内动脉狭窄支架植入术。(4)暴露因素:3项及以上临床研究报道的暴露因素,且对各项暴露因素的定义基本相似,包括社会人口学特征,如性别、年龄、吸烟史;基础疾病,高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症;治疗情况,病变狭窄长度、病变部位、术后残留狭窄;支架类型,金属裸支架(BMS)、药物洗脱支架(DES)、自膨式支架(SES)、球囊扩张式支架(BES)。(5)结局指标:随访 ≥ 12 个月出现颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄,支架内管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 或管腔直径较支架植入时减少 $> 20\%$ 定义为支架内再狭窄^[9]。

2. 排除标准 (1)横断面研究或者对原始研究的评述或综述。(2)重复发表的文献及其他重复报道的文献。(3)研究对象的纳入与排除标准不明确或不合理。(4)失访率过高或随访时间不符合研究设计。(5)结局指标不明确或非量化指标如图像等。(6)Newcastle-Ottawa量表(NOS)评分 < 6 分的低质量文献。

二、文献检索

参照PRISMA原则^[25],采用预先设计的文献检索策略,分别以intracranial artery, stent, restenosis, risk factors, predictors等英文词汇作为检索词,计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、Cochrane图书馆等国外知名数据库收录的关于颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄相关危险因素的病例对照研究或队列研究,同时查阅纳入研究的参考文献以补充可能遗漏的相关临床研究。语种限制为英文。检索时间1990年1月1日-2017年8月1日。

三、文献筛选及数据提取

由两位相互独立的评价者根据纳入与排除标准筛选文献。首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复、不符合纳入与排除标准的文献;其次,对可能纳入的文献进一步阅读全文并交叉核对结果;最后,对存在异议的文献,通过讨论或请第三位研究者协助解决分歧。对资料存疑或资料缺失的文献,通过与作者或通讯作者联系,尽可能获得确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下数据资料:(1)一般资料,包括文题、作者、来自国家或地区、发表日期等。(2)研究特征,包括研究对象(再狭窄组和无再狭窄组)一般资料、基线可比性以及相关危险因素[包括性别、年龄、吸烟史、高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、病变狭窄长度(≤ 10 和 > 10 mm)、病变部位(前循环和后循环)、术后残留狭窄(术后即刻支架部位狭窄率 $\geq 30\%$)、支架类型(金属裸支架和药物洗脱支架、自膨式支架和球囊扩张式支架)]、随访时间、失访人数和失访处理等。(3)结局指标,颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄。

四、质量评价

由两位相互独立的评价者采用NOS量表^[26]评价所纳入的非随机对照临床试验的方法学质量水平。分别对研究对象的选择、组间可比性和暴露因素测量进行评价:(1)研究对象的选择,共4分,分为4项条目,即再狭窄组病例的确定是否恰当、是否具有代表性,无再狭窄组病例的选择和数量确定是否恰当。(2)组间可比性,共2分,1项条目,即研究设计和统计分析中再狭窄组与无再狭窄组的可比性。(3)暴露因素测量,共3分,分为3项条目,即暴露因素的确定、是否采用相同方法确定再狭窄组和无再狭窄组的暴露因素、有无应答率。总评分为9分,评

分 ≥ 6 分为高质量文献、 < 6 分为低质量文献。

五、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用 Mantel-Haenszel (M-H) 模型以比值比 (OR) 表示, 计量资料以均数差 (MD) 表示, 区间估计以 95% CI 表示, 效应量的检验水准均为 $\alpha = 0.05$ 。各项研究之间的异质性检验采用 χ^2 检验, 异质性定量判断采用 I^2 检验, 当 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ 时, 无异质性, 采用固定效应模型进行合并效应分析; 当 $P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 时, 存在异质性, 分析其异质性来源, 采用随机效应模型进行合并效应分析^[27]。通过敏感性检验对 Meta 分析结果的稳定性进行评价: 剔除试验设计异质性较高的文献, 将固定效应模型与随机效应模型相互转换 ($P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 采用固定效应模型、 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ 采用随机效应模型), 并将 OR 值变换为相对危险度 (RR) 值、MD 值变换为标准差均数差 (SMD) 值重新计算 95% CI, 经上述转换后所得研究结论一致则表明 Meta 分析结果稳定, 反之则不稳定。采用 Egger 法对所纳入文献的潜在发表偏倚进行检验, 以 $P > 0.05$ 为不存在发表偏倚。

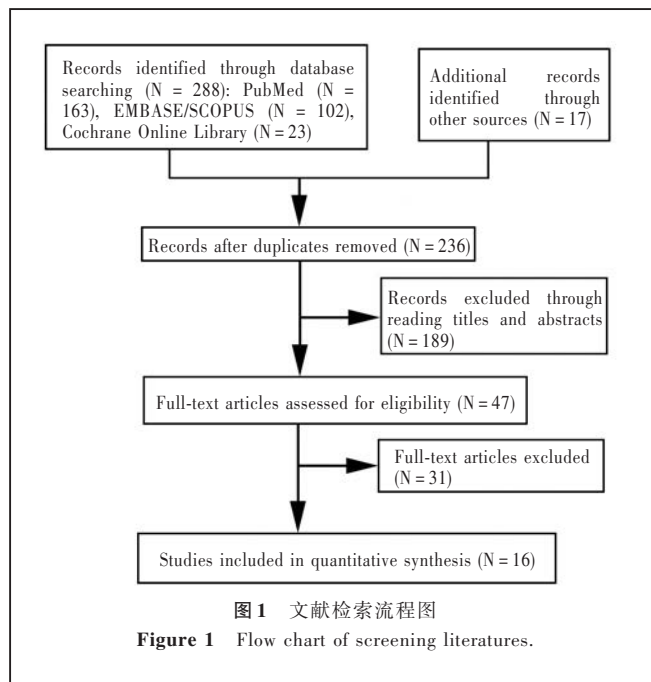
结 果

一、文献检索结果

经过初步检索获得相关英文文献共计 305 篇, 剔除重复文献 69 篇, 经阅读文题和摘要, 剔除不符合纳入标准文献 189 篇, 进一步阅读全文剔除文献 31 篇, 最终纳入文献 16 篇^[8-23] 共计 1102 例患者 (包括 245 例颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄患者和 857 例颅内动脉狭窄支架植入术后无再狭窄患者), 均为高质量文献 (NOS 评分 ≥ 6 分)。文献检索流程参见图 1, 所纳入文献的基线资料和质量评价参见表 1。

二、Meta 分析结果

1. 性别对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 7 项临床研究^[8, 13, 15, 17-18, 22-23] 共纳入 508 例患者 (再狭窄组 122 例, 无再狭窄组 386 例), 各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.440$, $I^2 = 0.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示, 再狭窄组与无再狭窄组患者性别差异无统计学意义 ($OR = 0.750$, 95% CI: 0.470 ~ 1.200; $P = 0.230$)。



2. 年龄对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 7 项临床研究^[8-10, 15, 17-18, 22] 包括年龄这一危险因素, 仅 4 项临床研究^[9, 17-18, 22] 报道两组年龄的均数 \pm 标准差, 故计算两组年龄的合并均数, 共计纳入 419 例患者 (再狭窄组 105 例, 无再狭窄组 314 例)。各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.190$, $I^2 = 37.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示, 再狭窄组与无再狭窄组患者年龄差异无统计学意义 ($MD = -0.970$, 95% CI: -3.180 ~ 1.250; $P = 0.390$)。

3. 吸烟史对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 7 项临床研究^[8-9, 11, 13, 15, 17, 22] 纳入 584 例患者 (再狭窄组 151 例, 无再狭窄组 433 例), 各项研究之间存在异质性 ($P = 0.020$, $I^2 = 59.000\%$), 故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示, 再狭窄组与无再狭窄组患者吸烟史比例差异无统计学意义 ($OR = 1.260$, 95% CI: 0.620 ~ 2.540; $P = 0.530$)。

4. 高血压对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 8 项临床研究^[8-9, 11, 13, 15, 17-18, 22] 纳入 630 例患者 (再狭窄组 157 例, 无再狭窄组 473 例), 各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.710$, $I^2 = 0.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示, 再狭窄组与无再狭窄组患者高血压比例差异无统计学意义 ($OR = 1.320$, 95% CI: 0.860 ~ 2.040; $P = 0.210$)。

表 1 所纳入 16 项临床研究的一般资料和质量评价

Table 1. Basic characteristics and quality assessment of included 16 studies

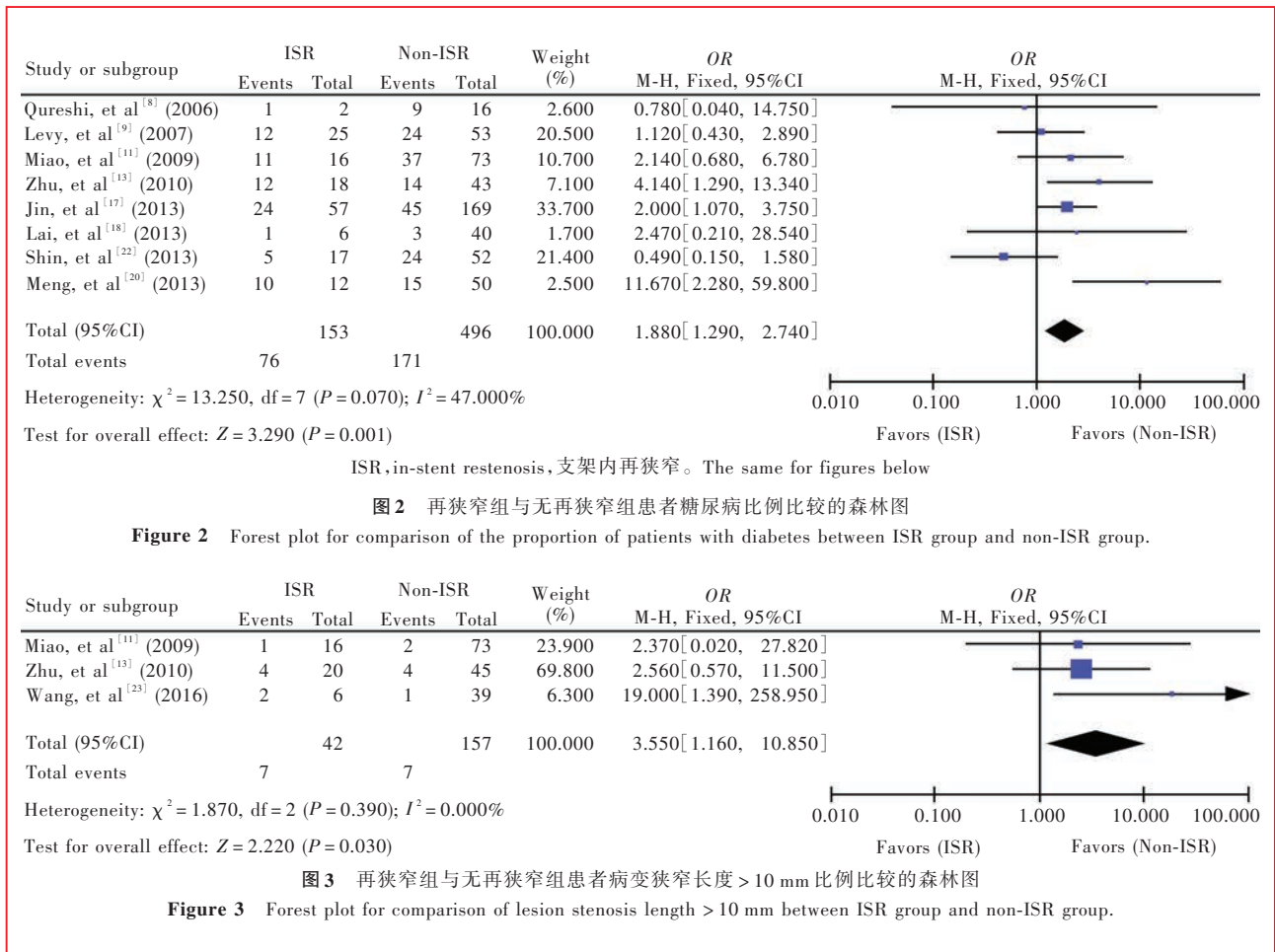
Study	Study design	Group	N	Sex [case (%)]		Age (year)	Risk factor	Follow up (month)	NOS (score)
				Male	Female				
Qureshi, et al ^[8] (2006)	Case-control study	ISR	2	1 (1/2)	1 (1/2)	59.40 ± 13.20	Sex, smoking, hypertension, diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, postoperative residual stenosis	14.30 ± 7.00	7
		Non-ISR	16	11 (11/16)	5 (5/16)				
Levy, et al ^[9] (2007)	Case-control study	ISR	25	52 (66.67)	26 (33.33)	59.90 ± 9.10	Age, smoking, hypertension, diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, lesion site	15.00	7
		Non-ISR	53			63.50 ± 6.90			
Turk, et al ^[10] (2008)	Cohort study	ISR	29	61 (65.59)	32 (34.41)	58.10	Lesion site	15.00	7
		Non-ISR	64						
Miao, et al ^[11] (2009)	Case-control study	ISR	16	69 (77.53)	20 (22.47)	48.09 ± 10.96	Smoking, hypertension, diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, lesion stenosis length, stent type (DES, BMS)	28.70 ± 16.40	7
		Non-ISR	73						
Wolfe, et al ^[12] (2009)	Cohort study	ISR	7	20 (68.97)	9 (31.03)	63.00 ± 11.40	Lesion site	20.00	7
		Non-ISR	22						
Zhu, et al ^[13] (2010)	Case-control study	ISR	18	13 (13/18)	5 (5/18)	58.80 ± 11.70	Sex, smoking, hypertension, diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, lesion stenosis length, lesion site	30.00	7
		Non-ISR	43	36 (83.72)	7 (16.28)				
Al-Ali, et al ^[14] (2011)	Cohort study	ISR	10	68 (65.38)	36 (34.62)	67.60	Stent type (SES, BES)	31.00	7
		Non-ISR	94						
Ma, et al ^[15] (2011)	Case-control study	ISR	16	13 (13/16)	3 (3/16)	63.00 ± 7.00	Sex, smoking, hypertension, coronary heart disease, hyperlipidemia, lesion site, postoperative residual stenosis	23.00	7
		Non-ISR	27	17 (62.96)	10 (37.04)				
Yue, et al ^[16] (2011)	Cohort study	ISR	14	43 (67.19)	21 (32.81)	54.50 ± 9.90	Postoperative residual stenosis	36.00	7
		Non-ISR	50						
Jin, et al ^[17] (2013)	Case-control study	ISR	57	43 (75.44)	14 (24.56)	52.90 ± 11.50	Age, sex, smoking, hypertension, diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, lesion site, stent type (SES, BES)	12.00	7
		Non-ISR	169	146 (86.39)	23 (13.61)				
Lai, et al ^[18] (2013)	Case-control study	ISR	6	4 (4/6)	2 (2/6)	48.00 ± 11.70	Age, sex, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, lesion site	40.20 ± 22.50	7
		Non-ISR	40	25 (62.50)	15 (37.50)				
Lee, et al ^[19] (2013)	Case-control study	ISR	5	21 (67.74)	10 (32.26)	62.90 ± 13.60	Stent type (DES, BMS) Stent type (SES, BES)	40.30 ± 18.10	7
		Non-ISR	26						
Meng, et al ^[20] (2013)	Case-control study	ISR	12	47 (75.81)	15 (24.19)	49.00 ± 9.00	Diabetes, hyperlipidemia, postoperative residual stenosis, stent type (DES, BES)	12.00	7
		Non-ISR	50						
Park, et al ^[21] (2013)	Cohort study	ISR	5	34 (77.27)	10 (22.73)	60.40 ± 9.70	Stent type (SES, BES)	12.00	7
		Non-ISR	39						
Shin, et al ^[22] (2013)	Case-control study	ISR	17	8 (8/17)	9 (9/17)	59.00 ± 8.80	Age, sex, smoking, hypertension, diabetes, coronary heart disease, lesion site	24.00	7
		Non-ISR	52	30 (57.69)	22 (42.31)				
Wang, et al ^[23] (2016)	Case-control study	ISR	6	5 (5/6)	1 (1/6)	56.80 ± 8.00	Sex, lesion stenosis length, lesion site, postoperative residual stenosis	12.00	7
		Non-ISR	39	26 (66.67)	13 (33.33)				

NOS, Newcastle-Ottawa Scale, Newcastle-Ottawa 量表; ISR, in-stent restenosis, 支架内再狭窄; DES, drug-eluting stents, 药物洗脱支架; BMS, bare metal stents, 金属裸支架; SES, self-expanding stents, 自膨式支架; BES, balloon-expanding stents, 球囊扩张式支架

5. 冠心病对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 7 项临床研究^[8-9,11,13,15,17,22]共纳入 584 例患者(再狭窄组 151 例,无再狭窄组 433 例),各项研究之间不存在异质性($P=0.780, I^2=0.000\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示,再狭窄组与无再狭窄组患者冠心病比例差异无统计学意义($OR=1.060, 95\%CI:0.670\sim$

$1.680; P=0.810$)。

6. 糖尿病对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 8 项临床研究^[8-9,11,13,17-18,20,22]纳入 649 例患者(再狭窄组 153 例,无再狭窄组 496 例),各项研究之间不存在异质性($P=0.070, I^2=47.000\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示,再狭窄组患者糖尿病比例高于无再



狭窄组且差异有统计学意义 ($OR = 1.880$, 95% CI: 1.290 ~ 2.740, $P = 0.001$; 图 2)。

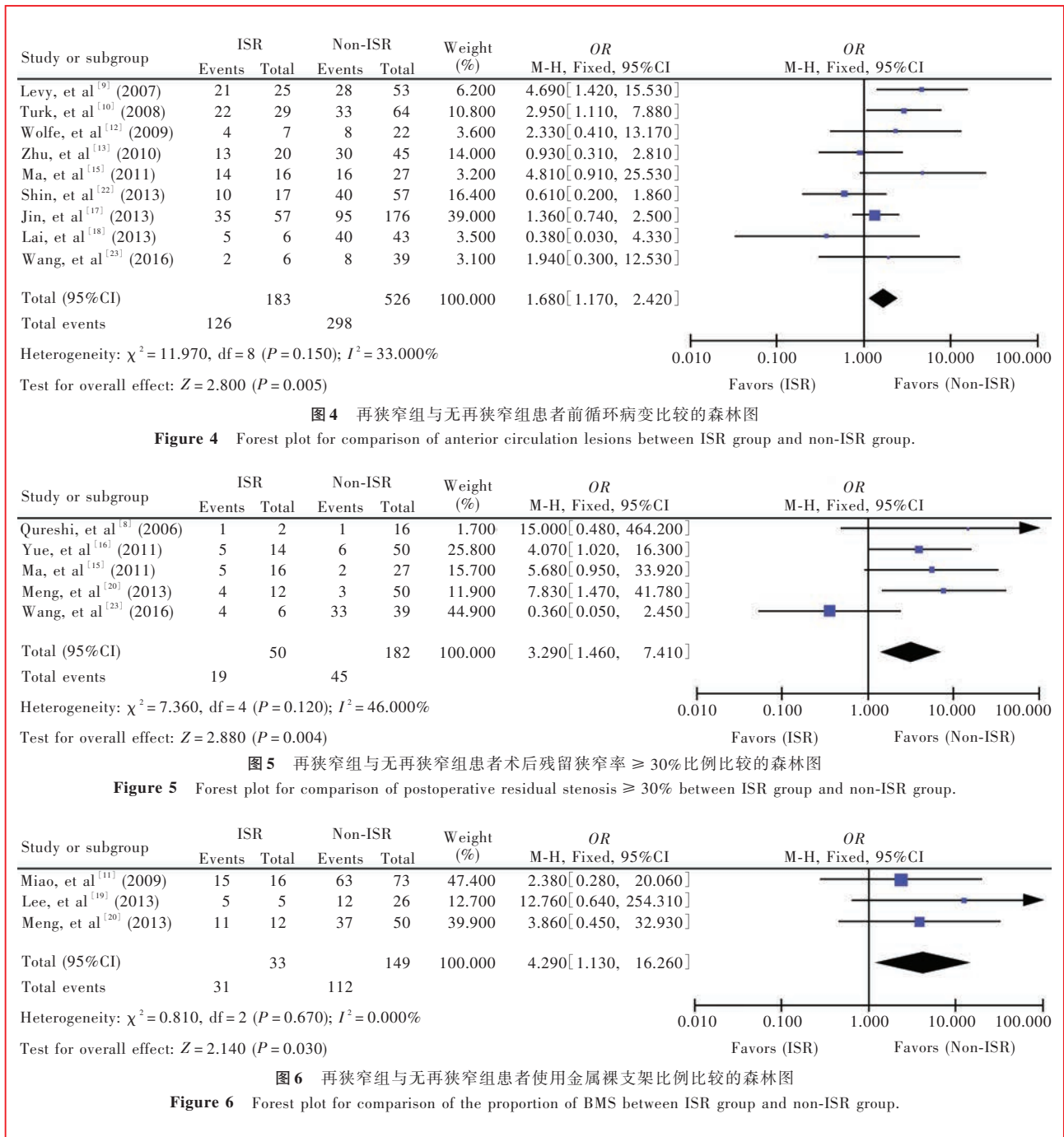
7. 高脂血症对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 8 项临床研究^[8-9, 11, 13, 15, 17-18, 20] 共计纳入 623 例患者 (再狭窄组 152 例, 无再狭窄组 471 例), 各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.760$, $I^2 = 0.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示, 再狭窄组与无再狭窄组患者高脂血症比例差异无统计学意义 ($OR = 1.010$, 95% CI: 0.650 ~ 1.570; $P = 0.950$)。

8. 病变狭窄长度对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 3 项临床研究^[11, 13, 23] 共纳入 195 例患者计 199 个病灶 (再狭窄组 40 例计 42 个病灶, 无再狭窄组 155 例计 157 个病灶), 各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.390$, $I^2 = 0.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示, 再狭窄组患者病变狭窄长度 > 10 mm 比例高于无再狭窄组且差异有统计学意义 ($OR = 3.550$, 95% CI: 1.160 ~ 10.850, $P = 0.030$; 图 3)。

9. 病变部位对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 9 项临床研究^[9-10, 12-13, 15, 17-18, 22-23] 共纳入 705 例患者计 709 个病灶 (再狭窄组 181 例计 183 个病灶, 无再狭窄组 524 例计 526 个病灶), 各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.150$, $I^2 = 33.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示, 再狭窄组患者前循环病变比例高于无再狭窄组且差异有统计学意义 ($OR = 1.680$, 95% CI: 1.170 ~ 2.420, $P = 0.005$; 图 4)。

10. 术后残留狭窄对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 有 5 项临床研究^[8, 15-16, 20, 23] 共计纳入 232 例患者 (再狭窄组 50 例, 无再狭窄组 182 例), 各项研究之间不存在异质性 ($P = 0.120$, $I^2 = 46.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示, 再狭窄组患者术后残留狭窄率 $\geq 30\%$ 比例高于无再狭窄组且差异具有统计学意义 ($OR = 3.290$, 95% CI: 1.460 ~ 7.410, $P = 0.004$; 图 5)。

11. 支架类型对颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的影响 (1) 金属裸支架与药物洗脱支



架的比较:有 3 项临床研究^[11,19,20]共纳入 182 例患者(再狭窄组 33 例,无再狭窄组 149 例)比较使用金属裸支架与药物洗脱支架后支架内再狭窄率,各项研究之间不存在异质性($P = 0.670$, $I^2 = 0.000\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示,再狭窄组患者使用金属裸支架比例高于无再狭窄组且差异有统计学意义($OR = 4.290$, 95% CI: 1.130 ~ 16.260, $P = 0.030$;图 6)。(2)自膨式支架与球囊扩张式支架的比较:有 4 项临床研究^[14,17,19,21]共计纳入

412 例患者(再狭窄组 77 例,无再狭窄组 335 例),比较使用自膨式支架与球囊扩张式支架后支架内再狭窄率,各项研究之间不存在异质性($P = 0.420$, $I^2 = 0.000\%$),故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示,再狭窄组与无再狭窄组患者使用自膨式支架比例差异未达到统计学意义($OR = 1.370$, 95% CI: 0.800 ~ 2.350, $P = 0.250$)。

三、敏感性分析

将各项危险因素对颅内动脉狭窄支架植入术

表 2 效应模型相互转换和统计量值变换后的敏感性分析

Table 2. Sensitivity analysis of interconversion between fixed effects model and random effects model, and exchange of statistic values

Item	Switching model			Exchange of statistic value		
	OR or MD value	OR or MD 95%CI	P value	RR or SMD value	RR or SMD 95%CI	P value
Sex (male)	0.710	0.440- 1.150	0.160	0.930	0.820-1.050	0.250
Age	-0.800	-3.810- 2.210	0.600	-0.080	-0.300-0.140	0.490
Smoking	1.030	0.700- 1.520	0.880	1.140	0.830-1.580	0.420
Hypertension	1.340	0.870- 2.070	0.190	1.080	0.970-1.200	0.180
Coronary heart disease	1.080	0.680- 1.730	0.740	1.040	0.770-1.400	0.810
Diabetes	1.910	1.050- 3.510	0.040	1.480	1.080-2.020	0.010
Hyperlipidemia	1.010	0.650- 1.580	0.950	1.000	0.900-1.130	0.950
Lesion stenosis length (> 10 mm)	3.720	1.180-11.750	0.030	3.090	1.190-8.030	0.020
Lesion site (anterior circulation)	1.680	1.020- 2.770	0.040	1.210	1.070-1.370	0.003
Postoperative residual stenosis ($\geq 30\%$)	3.520	1.130-10.980	0.030	2.050	1.320-3.170	0.001
BMS	4.060	1.050-15.630	0.040	1.240	1.080-1.410	0.002
SES	1.320	0.760- 2.320	0.330	1.190	0.900-1.570	0.230

BMS, bare metal stents, 金属裸支架; SES, self-expanding stents, 自膨式支架

后支架内再狭窄影响的评价结果中固定效应模型与随机效应模型相互转换、OR 值与 RR 值或 MD 值与 SMD 值变换, 研究结论仍一致, 表明 Meta 分析结果稳定(表 2)。

四、发表偏倚

Egger 法显示, 进行自膨式支架与球囊扩张式支架比较的文献存在发表偏倚($P = 0.019$), 而进行性别、年龄、吸烟史、高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、病变狭窄长度、病变部位、术后残留狭窄率、金属裸支架与药物洗脱支架比较的文献均不存在发表偏倚($P > 0.05$), 可以忽略发表偏倚对研究结果的影响。

讨 论

血管内支架植入术是颅内动脉狭窄的重要治疗方法, 但术后支架内再狭窄是影响其远期疗效的主要并发症^[28]。目前, 支架内再狭窄机制尚不明确, 现有观点认为可能与早期血管弹性回缩、附壁血栓形成、晚期血管重塑和内膜过度增生有关^[29]。为有效预防支架内再狭窄, 应从其危险因素入手, 明确危险因素有利于优化介入治疗指征, 调整随访时间和制定相应策略。本 Meta 分析显示, 糖尿病、病变狭窄长度 > 10 mm、前循环病变、术后残留狭窄 $\geq 30\%$ 和使用金属裸支架是发生支架内再狭窄的危险因素, 而性别、年龄、吸烟史、高血压、冠心

病、高脂血症、使用自膨式支架并非支架内再狭窄的危险因素。

糖尿病是支架内再狭窄的最重要危险因素^[30], 其与支架内再狭窄相关的指标包括糖化血红蛋白(HbA1c)和胰岛素抵抗。血糖水平升高可以导致血管内皮功能障碍, 生长因子功能障碍, 血小板粘附聚集作用增强, 脂质更易沉积于血管壁^[31]; 同时, 在高水平胰岛素状态下, 丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)激活, 促进血管内膜过度增生^[32], 导致支架内再狭窄的发生。有研究显示, 支架植入术患者早期进行胰岛素抵抗治疗可以降低支架内再狭窄发生率^[33]。因此, 积极控制血糖、治疗胰岛素抵抗是降低支架内再狭窄发生率的有效措施。

在血管因素方面, 本 Meta 分析显示, 病变狭窄长度和病变部位均可以影响支架内再狭窄发生率。病变狭窄长度越长、支架内再狭窄发生率越高, 因此, 在选择病例时, 对病变狭窄长度 > 10 mm 的患者应谨慎, 除手术难度增加外, 支架内再狭窄发生率亦升高^[34]。前循环病变患者支架内再狭窄发生率高于后循环病变患者, Turk 等^[10]认为, 颈内动脉颅内段尤其是床突段狭窄患者术后支架内再狭窄发生率较高, 故不适宜行自膨式支架植入术。

支架选择方面, 支架类型和术后残留狭窄率均可以影响支架内再狭窄发生率。与金属裸支架相比, 药物洗脱支架对血管内皮细胞增生的抑制作用

相对持久^[35],预防支架内再狭窄的作用较明显。本 Meta 分析显示,再狭窄组患者使用金属裸支架比例高于无再狭窄组,提示使用金属裸支架的患者支架内再狭窄发生率高于使用药物洗脱支架患者。但使用药物洗脱支架的患者术后需长期服用大剂量抗血小板药,可能增加出血风险^[36],而其所释放的药物对脑组织是否安全尚待进一步研究^[37]。本 Meta 分析显示,再狭窄组患者术后残留狭窄率 $\geq 30\%$ 比例高于无再狭窄组,提示术后残留狭窄率较高的患者支架内再狭窄发生率较高。研究显示,术后残留狭窄率每增加 1%,支架内再狭窄危险度增加 1.09 倍^[38],因此,对于术后残留狭窄率 $\geq 30\%$ 的患者应加强随访观察。

本 Meta 分析对近年关于颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的病例对照研究和队列研究进行全面筛选和评价,并进行系统分析,以求更加全面地认识这些危险因素对支架内再狭窄的影响。尽管对支架内再狭窄多种相关危险因素进行综合分析,以期通过扩大样本量减少单项研究的偏倚,但是本 Meta 分析为二次评价,其论证强度受到纳入研究质量等诸多因素的影响,故结论存在一定局限性。纳入文献为病例对照研究和队列研究,其论证强度亦受到一定影响。在危险因素各类型研究中,随机对照试验(RCT)论证强度最高,但是由于存在样本量、病程、伦理学等因素的影响,所以在危险因素研究中随机对照试验可行性较差。本 Meta 分析显示吸烟危险因素各项研究之间存在一定异质性,可能由于各项研究对吸烟的定义存在一定差异,因研究数量不足,故未能进行亚组分析,导致各项研究之间存在异质性,因此对这一结论的应用应谨慎。

综上所述,术前和术后危险因素的控制以及支架类型的选择是预防颅内动脉狭窄支架植入术后支架内再狭窄的基本措施,临床应规避相关危险因素,进一步减少支架内再狭窄的发生。

参 考 文 献

- [1] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexangrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365:993-1003.
- [2] Wang Y, Zhao X, Liu L, Soo YO, Pu Y, Pan Y, Wang Y, Zou X, Leung TW, Cai Y, Bai Q, Wu Y, Wang C, Pan X, Luo B, Wong KS; CICAS Study Group. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study [J]. *Stroke*, 2014, 45:663-669.
- [3] Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier[J]. *Stroke*, 2008, 39:2396-2399.
- [4] The Specialized Committee Intervention Group on Stroke Prevention and Control of the Chinese Preventive Medicine Association. Consensus of Chinese experts on antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular disease by interventional therapy [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95:803-809. [中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 缺血性脑血管病介入治疗抗血小板策略中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95:803-809.]
- [5] Miao Z, Jiang L, Wu H, Bao Y, Jiao L, Li S, Wu J, Hua Y, Li Y, Zhu J, Zhu F, Liu X, Ling F. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular versus medical therapy in a Chinese population [J]. *Stroke*, 2012, 43:3284-3290.
- [6] Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, selfexpanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study [J]. *Stroke*, 2007, 38:1531-1537.
- [7] Kurre W, Berkefeld J, Brassel F, Brüning R, Eckert B, Kamek S, Klein GE, Knauth M, Liebig T, Maskova J, Mucha D, Neumann-Haefelin T, Pilgram-Pastor S, Sitzer M, Sonnberger M, Tietke M, Trenkler J, Turowski B; INTRASTENT Study Group. In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenosis: results from the INTRASTENT multicentric registry [J]. *Stroke*, 2010, 41:494-498.
- [8] Qureshi AI, Kirmani JF, Hussein HM, Harris-Lane P, Divani AA, Suri MF, Janjua N, Alkawi A. Early and intermediate-term outcomes with drug-eluting stents in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59: 1044-1051.
- [9] Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pride L, Purdy P, Welch B, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG, Fiorella DJ. Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management [J]. *Neurosurgery*, 2007, 61:644-651.
- [10] Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, Pride GL, Woo H, Welch BG, Niemann DB, Purdy PD, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG, Fiorella D. Influence of patient age and stenosis location on wingspan in-stent restenosis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29:23-27.
- [11] Miao ZR, Feng L, Li S, Zhu F, Ji X, Jiao L, Ling F. Treatment of symptomatic middle cerebral artery stenosis with balloon-mounted stents: long-term follow-up at a single center [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64:79-85.
- [12] Wolfe TJ, Fitzsimmons BF, Hussain SI, Lynch JR, Zaidat OO. Long term clinical and angiographic outcomes with the Wingspan stent for treatment of symptomatic 50 - 99% intracranial atherosclerosis: single center experience in 51 cases [J]. *J NeuroInterv Surg*, 2009, 1:1-4.
- [13] Zhu SG, Zhang RL, Liu WH, Yin Q, Zhou ZM, Zhu WS, Zhu YL, Xu GL, Liu XF. Predictive factors for in-stent restenosis after balloon-mounted stent placement for symptomatic

- intracranial atherosclerosis [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010, 40:499-506.
- [14] Al-Ali F, Cree T, Hall S, Louis S, Major K, Smoker S, Walker S. Predictors of unfavorable outcome in intracranial angioplasty and stenting in a single-center comparison: results from the Borgess Medical Center Intracranial Revascularization Registry [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32:1221-1226.
- [15] Ma MM, Yin Q, Xu GL, Zhang RL, Zhu SG, Fan XY, Zhu WS, Liu XF. Predictors of Wingspan in-stent restenosis for the treatment of symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91:1303-1307.
- [16] Yue X, Xi G, Lu T, Xu G, Liu W, Zhang R, Yin Q, Liu X. Influence of residual stenosis on clinical outcome and restenosis after middle cerebral artery stenting [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34:744-750.
- [17] Jin M, Fu X, Wei Y, Du B, Xu XT, Jiang WJ. Higher risk of recurrent ischemic events in patients with intracranial in-stent restenosis [J]. *Stroke*, 2013, 44:2990-2994.
- [18] Lai XB, Li MH, Tan HQ, Luo BY, Zhu YQ, Wang J, Li YD. Predictors of in-stent stenosis and occlusion after endovascular treatment of intracranial vascular disease with the Willis covered stent [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20:122-127.
- [19] Lee JH, Jo SM, Jo KD, Kim MK, Lee SY, You SH. Comparison of drug-eluting coronary stents, bare coronary stents and self-expanding stents in angioplasty of middle cerebral artery stenoses [J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2013, 15:85-95.
- [20] Meng XF, Hua Y, Xia MY, Gao MJ, Ling C, Zhou YH. Follow-up study in patients with middle cerebral artery stenosis after stenting with transcranial Doppler ultrasonography [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2013, 10:482-487.
- [21] Park S, Kim JH, Kwak JK, Baek HJ, Kim BH, Lee DG, Lee DH, Kim JS, Suh DC. Intracranial stenting for severe symptomatic stenosis: self-expandable versus balloon-expandable stents [J]. *Interv Neuroradiol*, 2013, 19:276-282.
- [22] Shin YS, Kim BM, Suh SH, Jeon P, Kim DJ, Kim DI, Kim B, Kim KH, Heo JH, Nam HS, Kim YD. Wingspan stenting for intracranial atherosclerotic stenosis: clinical outcomes and risk factors for in-stent restenosis [J]. *Neurosurgery*, 2013, 72:596-604.
- [23] Wang X, Wang Z, Wang C, Ji Y, Ding X, Zang Y. Application of the enterprise stent in atherosclerotic intracranial arterial stenosis: a series of 60 cases [J]. *Turk Neurosurg*, 2016, 26:69-76.
- [24] Expert Group on Scientific Statement of Chinese Stroke Society. Management of symptomatic cerebral large artery atherosclerotic disease: scientific statement of Chinese Stroke Association [J]. *Zhongguo Zu Zhong Za Zhi*, 2017, 12:64-71. [中国卒中协会科学声明专家组. 症状性颅内动脉粥样硬化性大动脉狭窄管理规范——中国卒中协会科学声明 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12:64-71.]
- [25] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62:E1-34.
- [26] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting [J]. *JAMA*, 2000, 283:2008-2012.
- [27] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327:557-560.
- [28] Takenobu Y, Miyamoto S. Management of symptomatic intracranial artery stenosis [J]. *Nosotchu*, 2015, 37:253-258.
- [29] Hellings WE, Moll FL, de Vries JP, de Bruin P, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Histological characterization of restenotic carotid plaques in relation to recurrence interval and clinical presentation: a cohort study [J]. *Stroke*, 2008, 39:1029-1032.
- [30] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Jüni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study [J]. *Lancet*, 2007, 369:667-678.
- [31] Bruemmer D. C-peptide in insulin resistance and vascular complications: teaching an old dog new tricks [J]. *Circ Res*, 2006, 99:1149-1151.
- [32] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls JM, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials [J]. *JAMA*, 2007, 298:1180-1188.
- [33] Komatsu T, Yaguchi I, Komatsu S, Nakahara S, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I. Impact of insulin resistance on neointimal tissue proliferation after 2nd-generation drug-eluting stent implantation [J]. *Tex Heart Inst J*, 2015, 42:327-332.
- [34] Higashida RT, Meyers PM, Connors JJ, Sacks D, Strother CM, Barr JD, Wojak JC, Duckwiler GR. Intracranial angioplasty & stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16:1281-1285.
- [35] Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, Smits PC, van der Giessen WJ, van den Brand M, de Feyter P, Popma JJ. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up [J]. *Circulation*, 2002, 106:1610-1613.
- [36] Hartmann M, Jansen O. Angioplasty and stenting of intracranial stenosis [J]. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18:39-45.
- [37] Abou-Chebl A, Bashir Q, Yadav JS. Drug-eluting stents for the treatment of intracranial atherosclerosis: initial experience and midterm angiographic follow-up [J]. *Stroke*, 2005, 36:E165-168.
- [38] Cosottini M, Michiellasi MC, Beneivelli W, Lazzarotti G, Picchiotti S, Orlandi G, Parenti G, Puglioli M. In-stent restenosis predictors after carotid artery stenting [J]. *Stroke Res Treat*, 2010:ID864724.

(收稿日期:2018-02-01)

本期广告目次

恩必普(石药集团恩必普药业有限公司)…… 封二
 申捷(齐鲁制药有限公司)…………… 封四