

## ·综述 General review·

## Enterprise 支架在颅内缺血性疾病治疗中的应用与前景

张 坤, 王子亮, 李天晓, 顾建军, 高慧丽, 汪勇锋, 夏金超, 高不郎, 贺迎坤

**【摘要】** 部分症状性颅内动脉粥样硬化性重度狭窄患者药物治疗效果欠理想。理论上,由于围手术期并发症发生率高,血管腔内成形术的潜在获益可能无法实现。目前适应证内应用(on-label use)的成形专用支架在一定程度上到位困难,操作也较烦琐,且其极强的径向支撑力可能与穿支受累和内膜过度增生有关。围手术期较高的并发症发生率与此有关。临床亟待一款操作简易、成形可靠的支架。Enterprise 支架是一款用于动脉瘤栓塞的导管辅助支架,具有操作简单、到位容易、径向支撑力适度等优点。国内外一些学者已探索性将其超适应证应用“off-label use”于颅内血管狭窄/闭塞成形治疗。多个单中心研究数据显示其技术成功率和手术安全性高,但残余狭窄率较高、闭环结构贴壁不理想、再狭窄率高等问题对临床预后的影响仍有待进一步研究和随访。现汇总近年 Enterprise 支架在缺血性脑血管疾病血流重建方面的文献,从多个角度作一简要综述。

**【关键词】** Enterprise 支架; 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄; 血管内治疗

中图分类号:R255.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-05-0533-04

**The application and prospects of Enterprise stent in treating intracranial ischemic diseases** ZHANG Kun, WANG Ziliang, LI Tianxiao, GU Jianjun, GAO Huili, WANG Yongfeng, XIA Jinchao, GAO Bulang, HE Yingkun. Department of Interventional Therapy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan Province 450003, China

Corresponding author: WANG Ziliang, E-mail: syywangziliang@126.com

**【Abstract】** For some patients with symptomatic intracranial atherosclerotic severe stenosis, the curative effect of drug therapy is not ideal. Theoretically, the potential benefits of angioplasty may not be achieved because of the high incidence of perioperative complications. At present, it is still difficult to release the “on-label use” stent to the correct site and the technical manipulation is rather cumbersome, besides, the stent has very strong radial support force, which may cause the perforating branch involvement, intimal hyperproliferation and higher incidence of perioperative complications. Therefore, an easily maneuverable and reliably shape-forming stent is badly needed in clinical practice. Enterprise stent is originally designed as a catheter-assisted stent used for embolization of aneurysm, which has several advantages such as simple manipulation, easy positioning, moderate radial support force, etc. Some scholars at home and abroad have already explored its “off-label use” in the treatment of intracranial vascular stenosis and/or occlusion. The research results from several single centers have shown that Enterprise stent carries a higher technical success rate and surgical safety, although it also has some disadvantages such as high residual stenosis rate, poor adherence of closed-loop structure and high restenosis rate, the effect of which on the clinical outcome needs to be further studied and followed up. This paper aims to review the latest literature concerning the utilization of Enterprise stent in blood flow reconstruction of ischemic cerebrovascular diseases and to make a brief overview from multiple perspectives. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 533-536)

**【Key words】** Enterprise stent; symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis; endovascular treatment

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.05.024

基金项目: 国家自然科学基金(81601583)、河南省科技发展计划项目(182102310658)

作者单位: 450003 郑州 河南省人民医院介入科

通信作者: 王子亮 E-mail: syywangziliang@126.com

Enterprise 支架系统是一款易于输送的闭环自膨式支架,最初设计是用于辅助颅内动脉瘤栓塞<sup>[1]</sup>。Enterprise 支架系统容易到位和释放,技术成功率高,其围手术期并发症发生率低于 Wingspan 支架系统和 Apollo 支架系统。症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄或闭塞是脑卒中的独立危险因素,颅内支架成形术可有效降低颅内动脉粥样硬化性狭窄或闭塞患者靶血管相关缺血事件发生率,但对于严重迂曲、成角病变,长病变或末端病变,也存在较高的并发症发生率。研究显示国内脑缺血症状患者中近 50% 伴发颅内大血管粥样硬化性狭窄,而在白种人患者中仅占 14%<sup>[2]</sup>。目前影像技术、介入材料的发展,预示着 Enterprise 支架应用于颅内动脉粥样硬化缺血性病变在国内仍有很大的临床发展空间。

### 1 在急性闭塞性病变治疗中的应用

目前 Enterprise 支架颅内动脉取栓最大病例量的研究来自美国佛罗里达大学神经外科中心, Mocco 等<sup>[3]</sup>回顾性多中心分析机械取栓无法完成时及时调整为 Enterprise 支架补救治疗效果,结果显示所有 Enterprise 支架均成功补救植入(既往所用支架有 Merci、Wingspan),术后 75% 患者心肌梗死溶栓(TIMI)后血流评分为 3 分,25% 患者为 2 分,75% 患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分改善 $\geq 4$ 分,出院时 NIHSS 评分较术前改善( $8 \pm 7$ )分(中位数 9 分);认为 Enterprise 支架植入可作为常规取栓失败时采用的补救性手段。Enterprise 支架作为一款导管输送型支架,操作难度相对较小、易到位,因此在遇到路径迂曲、操作困难病变时,可作为机械取栓治疗的一有效补救措施。多项 Enterprise 支架治疗颅内急性闭塞病变的个案报道,也分析了 Enterprise 支架明显的暂时血流桥接作用<sup>[4-7]</sup>。

### 2 在非急性颅内动脉粥样硬化病变治疗中的应用

张磊等<sup>[8]</sup>报道的 2007 年至 2013 年采用自膨式支架治疗症状性基底动脉狭窄临床研究已涉及 Enterprise 支架,结果显示手术安全且疗效确切。张坤等<sup>[9]</sup>单中心回顾性分析应用 37 mm Enterprise 支架治疗颅内闭塞性病变的中期效果,结果显示球囊扩张后 Enterprise 支架治疗颅内闭塞性病变技术可行、安全有效,围手术期并发症发生率低,随访结果良好,期待随机对照研究结果。德国 Vajda 等<sup>[10]</sup>研究报告 2007 年至 2011 年采用 Enterprise 支架治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄患者 189 例,平均随访时间

为 10.2 个月,并详细记录了围手术期和近期随访情况。赵莉莉等<sup>[11]</sup>报道分析 36 例严重症状性颅内动脉粥样硬化病变(2 例狭窄 $\geq 70\%$ ,34 例闭塞)血管内治疗,共植入 Enterprise 支架 38 枚(2 例串联病变分别植入 2 枚),手术技术成功率为 94.4%(34/36),狭窄率由术前( $89.21 \pm 5.13$ )%减至术后( $23.56 \pm 3.57$ )%( $P=0.021$ ),围手术期发生缺血性脑卒中 2 例(5.6%),均为穿支病变;平均随访( $12.37 \pm 3.11$ )个月,无死亡及复发患者,20 例(55.6%)患者术后( $18.25 \pm 2.13$ )个月复查头颅 CTA,发现 1 例基底动脉和椎动脉 V4 段串联病变患者术后 8 个月 V4 段残余狭窄消失,但基底动脉残余狭窄加重约 20%,其余患者残余狭窄均较术前明显改善。

目前应用 Enterprise 支架治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄或闭塞的各类研究尚处于探索阶段,尚缺乏 Enterprise 支架治疗缺血性脑卒中颈内动脉狭窄的远期随访证据<sup>[12]</sup>。纪蒙等<sup>[13]</sup>等 2016 年研究报道一单中心、双盲、随机平行对照临床试验研究,探讨 Enterprise 支架治疗 100 例缺血性脑卒中颈内动脉狭窄患者远期效果,旨在证实 Enterprise 支架植入治疗缺血性脑卒中颈动脉狭窄的临床意义,该研究将随访时间延长至 3 年,目前暂未发布研究结果。

### 3 围手术期及并发症

对于 Enterprise 支架治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄或闭塞病变,除术前给予双联抗血小板聚集药物至少 3~5 d 外,围手术期也要给予他汀类药物治疗<sup>[14]</sup>。笔者认为目前高分辨 MR 斑块分析、脑血管造影能很好地评估动脉粥样硬化性病变性质,指导临床医师规避部分 Enterprise 支架治疗风险。术前可予以患者颅脑 MRI 或 CT 检查评价脑组织,进一步补充 CTA 或 MRA 检查,同期 CTA 可评估病变部位钙化情况<sup>[2,15]</sup>;CT 灌注(CTP)成像或灌注加权成像(PWI)检查评估脑灌注;高分辨 MRI 分析斑块成分、与周围分支关系及分布情况;DSA 造影评估病变位置、病变长度、远近心端血管直径以及颅内外侧支代偿情况。建议记录术中球囊应用情况,若病变血管钙化明显,不宜为追求完全扩张或低残余狭窄率而反复扩张病变血管<sup>[16]</sup>。颈内动脉虹吸段和椎动脉 V4 段解剖特点及血流动力学不稳定性,可能导致该部位介入治疗后再狭窄发生率明显高于其他部位。亚满意球囊扩张在一定程度上可减少大脑中动脉和基底动脉因“雪犁效应”而发生穿支梗死。围手术期穿支事件可能与局部血栓形成和残留狭

窄有关,但尚需要更多观察和研究。对于表现为单纯穿支缺血患者,Enterprise 支架治疗可能无法改善患者愈后,这就要求合理把握 Enterprise 支架治疗颅内大血管粥样硬化性狭窄的临床适应证<sup>[17]</sup>,对于缺血性脑卒中二级预防有重要临床意义。

Enterprise 支架在颅内动脉瘤治疗中广泛应用,让术者积累了大量 Enterprise 支架治疗经验,对控制其治疗缺血性疾病围手术期风险有重大意义。严格筛选手术适宜人群,剔除部分高危患者,Enterprise 支架治疗颅内大血管粥样硬化性狭窄围手术期发生颅内出血、卒中、死亡等事件少,神经系统并发症发生率低<sup>[12,18]</sup>,说明该支架治疗安全性高。伴钙化明显或有闭塞病变容易发生出血并发症,可能与球囊撕裂病变血管或微导丝、微导管张力高损伤管壁有关。手术操作复杂程度和单中心手术量与临床医师经验明显相关,会影响术后并发症发生<sup>[19]</sup>。Enterprise 支架在颅内动脉瘤治疗中日常化应用及操作便利性,简化了学习曲线,最终有效降低了术后并发症发生率。

国内 Enterprise 支架在治疗缺血性脑血管病中尚缺乏标准的病例筛选原则,需要细化有关技术流程及操作要求,国内专业学术组织已逐步开展对治疗效果的监管和评价。推荐采取亚满意球囊扩张联合 Enterprise 支架治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄病变,这对病变造影示部位、形态学和路径分型(classifications of location, morphology and access, LMA)差、 $>15$  mm 病变、邻近分叉部位及狭窄伴动脉瘤等患者,具有独特优势<sup>[1,9,17]</sup>。

#### 4 支架内再狭窄及脑卒中情况

在对非急性颅内动脉缺血性脑血管病治疗随访中,残余狭窄率 $\geq 30\%$ 是 Enterprise 支架治疗颅内大血管粥样硬化性狭窄后再发狭窄的独立危险因素;支架治疗后主要终点事件发生率优于“SAMMPRIS 试验研究”强化药物治疗 1 年后的 12.2%<sup>[12,18-19]</sup>;结论认为 Enterprise 支架治疗非急性缺血性颅内动脉狭窄对脑卒中有显著的预防效果。

Vajda 等<sup>[10]</sup>研究分析有血管造影随访的 174 处病变(随访率 83%),平均随访 6.9 个月时再狭窄发生率为 24.7%且无支架闭塞,优于 Wingspan 支架再狭窄率(31.2%)。结合本中心治疗经验,对于病变位于颅内动脉平直处且病变钙化不明显患者,球囊亚满意扩张不会增加支架远期再狭窄发生率<sup>[2,7]</sup>。赵宇等<sup>[18]</sup>报道分析 Enterprise 支架成形术治疗老年症状性椎动脉颅内段重度粥样硬化性狭窄远期随访结

果,发现有血管造影随访的 25 例(62.5%)患者中有 12 例(48%)发生支架内再狭窄,其中支架内再闭塞 3 例。目前文献报道表明,Enterprise 支架与 Wingspan 支架、Apollo 支架在术后随访再狭窄率方面的差异无统计学意义<sup>[8,17-19]</sup>。

研究表明,球囊扩张或支架植入后再狭窄与血管壁急性损伤有关<sup>[20-22]</sup>。邓红亮等<sup>[16]</sup>、赵宇等<sup>[18]</sup>在回顾性研究中均记录 Enterprise 支架血管成形术中球囊扩张压力和时间,发现支架内血栓形成、夹层形成及支架内远期再狭窄与球囊扩张压力和时间呈负相关。临床应用支架治疗动脉狭窄或闭塞时,应尽量选用球囊低张力扩张,因血管壁损伤会随球囊施加于血管的压力和球囊直径增加而增加<sup>[12,23]</sup>。研究发现,球囊高压扩张对血管外膜造成的损伤影响支架内再狭窄,且压力的负性作用大于血管内径扩张的作用<sup>[23]</sup>。在亚满意球囊扩张时,动脉内膜、中膜被撕裂时外膜滋养动脉受损相对轻。有研究证据表明,外膜新生血管与不稳定斑块形成、支架内再狭窄显著相关<sup>[24]</sup>。另外,结合血栓弹力图结果,必要时可应用替格瑞洛,以增加抗血小板效果<sup>[25]</sup>。

对于无症状性狭窄、非动脉粥样硬化性狭窄,应谨慎应用 Enterprise 支架。根据目前临床经验,严重钙化病变需要较高的预扩球囊压力,这对于 Enterprise 支架的支撑力是一个挑战,并容易增加围手术期并发症发生率。目前,Enterprise 支架治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄的安全性和有效性,还需要大宗病例的随机对照研究加以证实。

#### [参考文献]

- [1] 王小飞. 应用 Enterprise 支架治疗颅内大血管粥样硬化性狭窄/闭塞的临床研究[D]. 济南:山东大学, 2015:30-37.
- [2] 陈康宁,王伊龙. 2018 症状性动脉粥样硬化性非急性颅内大动脉闭塞血管内治疗中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13:48-63.
- [3] Mocco J, Hanel RA, Sharma J, et al. Use of a vascular reconstruction device to salvage acute ischemic occlusions refractory to traditional endovascular recanalization methods[J]. J Neurosurg, 2010, 112: 557-562.
- [4] Suh SH, Lee KY, Hong CK, et al. Temporary stenting and retrieval of the self-expandable, intracranial stent in acute middle cerebral artery occlusion[J]. Neuroradiology, 2009, 51: 541-544.
- [5] Chiam PT, Samuelson RM, Mocco J, et al. Navigability trumps all: stenting of acute middle cerebral artery occlusions with a new self-expandable stent[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29: 1956-1958.

- [6] Kelly ME, Furlan AJ, Fiorella D. Recanalization of an acute middle cerebral artery occlusion using a self-expanding, reconstitutable, intracranial microstent as a temporary endovascular bypass[J]. *Stroke*, 2008, 39: 1770-1773.
- [7] Dumont TM, Natarajan SK, Eller JL, et al. Primary stenting for acute ischemic stroke using the Enterprise vascular reconstruction device: early results[J]. *J Neurointerv Surg*, 2014, 6: 363-372.
- [8] 张磊, 杨志刚, 张永巍, 等. 自膨式支架治疗症状性基底动脉狭窄围手术期并发症的分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10:348-352.
- [9] 张坤, 朱良付, 李天晓, 等. Enterprise 支架治疗症状性颅内动脉闭塞的效果[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33:29-31.
- [10] Vajda Z, Schmid E, Gütth T, et al. The modified bose method for the endovascular treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses using the Enterprise stent[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70: 91-101.
- [11] 赵莉莉, 吕涛, 李也, 等. Enterprise 支架在严重症状性颅内动脉粥样硬化病变血管内治疗中的应用[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15:275-281.
- [12] 赵宇, 金旻, 刘奇, 等. Enterprise 支架治疗症状性基底动脉粥样硬化性重度狭窄长期随访结果[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55:372-376.
- [13] 纪蒙, 王玮, 胡文立. 颅内自膨式支架 Enterprise 治疗缺血性卒中颈内动脉狭窄的远期效果: 随机对照临床试验方案[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20:5070-5075.
- [14] 孙艺红, 胡大一. 颈动脉支架术前短期强化抗血小板与他汀类药物治疗的获益有多大?[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52:636-637.
- [15] 李鑫, 于江华, 周存河, 等. 亚满意球囊扩张联合 Enterprise 支架治疗复杂症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的临床疗效分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18:801-806.
- [16] 邓红亮, 赵宇, 金旻, 等. Enterprise 支架治疗老年症状性大脑中动脉狭窄患者的安全性和有效性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19:130-133.
- [17] 刘恋, 马宁, 莫大鹏, 等. Enterprise 支架治疗复杂症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12:592-597.
- [18] 赵宇, 金旻, 王佳楠, 等. 支架成形术治疗老年症状性颅内椎动脉粥样硬化性重度狭窄长期随访结果[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19:681-684.
- [19] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:1305-1316.
- [20] 刘慧慧, 赵卫, 石滢. 颅内动脉狭窄支架成形术围手术期并发症分析及处理对策[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23:550-553.
- [21] 宿娟. 个性化应用 Wingspan 或 Enterprise 支架治疗症状性大脑中动脉狭窄的效果分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [22] Chen WC, Peault B, Huard J. Regenerative translation of human blood-vessel-derived MSC precursors[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 375187.
- [23] 李伟, 姜卫剑, 王拥军, 等. 不同压力 and 不同扩张直径球囊对血管壁的影响[J]. *中国卒中杂志*, 2006, 1:23-26.
- [24] 曾贵荣, 罗桂芳, 周仕达, 等. 内皮祖细胞对实验兔动脉粥样硬化再狭窄模型调控功能的研究[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30:1005.
- [25] 林璨璨, 戴文龙, 何东方, 等. 替格瑞洛片在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后抗血小板治疗中的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36:221-223.

(收稿日期:2020-02-03)

(本文编辑:边 倩)