·老年周围血管疾病治疗专栏·

药物涂层球囊在股腘动脉狭窄闭塞疾病中的临床应用

杨心蕊,叶开创,施慧华,刘光,秦金保,殷敏毅,刘晓兵,李维敏,蒋米尔,陆信武*
(上海交通大学医学院附属第九人民医院血管外科,上海交通大学血管病诊治中心,上海 200011)

【关键词】 药物涂层球囊;下肢动脉硬化闭塞症;股腘动脉;腔内治疗
【中图分类号】 R543.5 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.08.137

由于腔内治疗的良好疗效及微创可重复的特点,腔内手术已经成为治疗周围动脉疾病的首选方法。经皮球囊扩张术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)是腔内治疗的首选技术之一,利用PTA开通血管技术的成功率超过95%,但再狭窄率高达20%~65%[1]。再狭窄发生率高及远期疗效不佳,已成为现阶段周围动脉腔内治疗领域亟待解决的主要问题。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)是在标准球囊导管的表面涂布一层药物,通过导管送达病变部位以预防再狭窄,在国外应用较为广泛。但目前DCB在我国应用尚属起步阶段。本研究回顾性总结了因下肢动脉硬化接受股腘动脉DCB治疗的动脉粥样硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans,ASO)患者的资料,旨在评价DCB对治疗股腘动脉疾病的临床疗效。

1 临床资料

1.1 研究对象

回顾性分析2015年1月至2016年12月上海交通大学医学院附属第九人民医院血管外科入院接受DCB治疗的股腘动脉病变患者68例(71条肢体),其中男性55例,女性13例,年龄53~86(68.8±8.4)岁;临床症状Rutherford 2级13条肢体、3级31条肢体、4级24条肢体、5级3条肢体。术前踝肱指数(ankle brachial index, ABI)为0.19~0.83(0.55±0.17)。根据2016年下肢动脉硬化闭塞症诊治指南,≤0.9为ABI诊断阈值,此项检查对血管直径狭窄率>50%的病变有很高的诊断灵敏度和特异度,治疗的选择主要依据患者的症状和影像学表现[2]。本研究患者中原发病变58条肢体,支架内再狭窄病变13条肢体;平均病变长度10~150(56.3±41.4)mm;≤100 mm病变共62例(62/71,87.3%);完全闭塞28例(28/71,39.4%),其中8例为支架内完全闭塞。所纳入病例一般资料详见表1。

表1 纳入病例一般资料

Table 1 General data of enrolled patients

Item	Data
Patients(limbs)(*n*)	68(71)
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	68.8±8.4
Gender(male/female,*n*)	55/13
Smoking history[*n*(%)]	41(60.0)
Diabetes mellitus[*n*(%)]	38(55.9)
Hypertension[*n*(%)]	42(61.8)
Hyperlipidemia[*n*(%)]	29(42.6)
Chronic kidney insufficiency	4(5.9)
Coronary heart disease[*n*(%)]	33(48.5)
Rutherford Class[*n*(%)]	
2	13(19.1)
3	31(45.6)
4	24(35.3)
5	3(4.4)

1.2 操作方法与术后处理

术前行CT血管造影评估下肢病变情况并选择入路,所有操作在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)室完成,多选用对侧股动脉逆行穿刺后"翻山"至患肢股总动脉,置入6Fr长鞘(也可选择同侧股动脉顺行穿刺,置入6Fr短鞘),推注肝素(100 U/kg)全身肝素化后,行DSA检查,根据病变情况,利用4Fr或5Fr导管配合0.035″超滑导丝(Terumo)或0.018″导丝(Boston Scientific Corp.)通过病变段,狭窄和短段的闭塞往往可从腔内通过,对于长段闭塞如从腔内通过困难,则选择内膜下通道,导丝成袢通过闭塞远段后返回真腔。通过病变段后先行导管内造影确定导管已回到血管腔内,随后取球囊扩张病变段。首先使用普通球囊预扩至少2 min,选用球囊直径应小于参比血管0.5~1.0 mm,避免扩张形成血流限制性夹层;随后选择直径1∶1匹配的DCB置于病变部位,扩张至少3 min(6~12 atm,1 atm=101 325 Pa),使DCB与管壁充分接触。术后再次造影,如病变段残留狭窄>30%,弹性回缩以及影响血流的夹层形成等原因可行补救性支架植入术。对于闭塞或严重钙化的患者,可附加使用斑块切除装置先行开通闭塞病变。患者术后常规应用低分子量肝素3~5 d,并口服双联抗血小板药物治疗至少6个月,随后长期口服阿司匹林(100 mg/d)。

收稿日期:2018-05-30;**修回日期**:2018-06-08
基金项目:国家自然科学基金(81700432);上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究助力计划资助(JYLJ019)
通信作者:陆信武,E-mail:luxinwu@aliyun.com

手术技术成功率100%,18条(18/71,25.4%)患肢植入支架。术后所有患肢临床症状均得到改善,于术后3 d出院。术后复查ABI为0.87±0.15,与术前比较差异有统计学意义($P<0.01$)。无手术相关死亡及严重并发症发生。

随访10.9(4~15)个月,共失访7例。原发病灶组(58条患肢)12个月一期通畅率为(87.3±4.5)%,免于靶病变血管重建率(target lesion revascularization, TLR)为(91.3±3.7)%,12个月内共7例患者出现股腘动脉再次狭窄,其中2例因无症状接受随访观察,5例因症状复发再次行PTA和(或)支架植入术。支架内再狭窄组(13条患肢)12个月一期通畅率为(84.6±10.0)%,免于TLR者为(92.3±7.4)%。随访期内有1例在4个月后症状复发,再次行PTA治疗,1例在6个月后随访发现原病变段局部狭窄,但无症状,接受随访。保肢率为100%。

2 讨 论

股腘动脉狭窄闭塞性病变是ASO最常见的表现形式之一。股腘动脉是外周动脉中最长的一段,伴随着髋膝关节活动,承受着复杂的生物力学作用[3,4]。腔内治疗不可避免的机械性损伤是引起血管内膜增生的重要原因,因此采用涂布抑制内膜增生药物的球囊或支架可减少再狭窄发生率。其中紫杉醇涂层的药物设备是应用较为成熟的一种。紫杉醇是一种具有抗增殖作用的药物,可以在极低的浓度下抑制血管内膜增生;另外,其亲脂疏水的特性,可在血管壁内停留数月,因而成为理想的涂层药物[5]。尽管药物洗脱支架也能将药物局部作用于目标血管,但作为异体腔内植入物,其对血管壁造成的刺激对于减少再狭窄起到反作用;另外,支架在某些关节活动部位的应用仍存在局限性。近年来"Leave nothing behind"成为治疗外周动脉疾病备受重视的理念[6]。而紫杉醇DCB的出现不仅可以将药物顺利送达治疗部位,还可避免永久性血管支架的植入,可用在支架不适用的扭曲和分叉部位,是治疗股腘动脉ASO的有效方法。多项大样本国际多中心随机对照研究结果已显示,DCB在原发性股腘动脉疾病中有良好的应用前景[7,8]。但我国DCB的治疗和应用时间不长,临床积累病例数不多,临床疗效有待进一步评估。

本研究中涉及原发病变及支架内再狭窄病例的12个月一期通畅率均较高,TLR低,优于既往研究中普通球囊治疗数据[9],具有一定优势。但原发病变组大部分DCB仍然处于上市前临床试验阶段,入组患者的临床症状和病变程度较轻。Rutherford 2~4级患者占95%以上,<10 cm病变占86.2%,复杂病变少,病变长度较短。国外已有DCB涉及长段复杂病例的研究报道。Micari等[10,11]的2篇文献连续报道了15 cm的股腘动脉长段病变使用DCB的1年及2年临床疗效,纳入间歇性跛行及静息痛患者(Rutherford 2~4级)共105例,病变长度(25.1±7.1)cm;12个月和24个月的一期通畅率分别为83.2%和70.4%;12个月和24个月免于临床驱动的TLR分别为97.0%和84.7%,术后2年有51%的患者保持无临床症状,显著提高了Rutherford分级,这证实DCB治疗长段股浅动脉(superficial femoral artery, SFA)病变效果满意。但其研究为多中心前瞻性非对照研究,纳入样本量较少。Schmidt等[12]回顾性分析了2年真实世界数据,纳入股腘动脉病变长度≥10 cm和再狭窄病变288例,病变长度(24.0±10.2)cm,其中65.3%为闭塞病变;1年及2年一期通畅率分别为79.2%和53.7%,1年通畅率较普通球囊有明显优势,而2年通畅率下降较快可能是药物疗效消失后"再狭窄"的延迟效应,值得临床关注。

在治疗支架再狭窄病例上,DCB配合斑块切除从理论上说能够去除过度增生的内膜,降低血管壁厚度,帮助DCB药物得到更好的吸收,发挥最大的疗效。Virga等[13]对斑块减容联合DCB的治疗方法进行前瞻性研究,共纳入39例,1年一期通畅率为92.1%,2年为70.3%。该小样本研究初步说明了DCB治疗支架内再狭窄的有效性,并发现复杂再狭窄治疗后复发率高。Sixt等[14]对比斑块切除后DCB和普通PTA对支架内再狭窄的疗效发现,DCB组1年免于再狭窄率为84.7%(70.9%~98.5%),而PTA组仅为43.8%(30.5%~57.1%)。Kokkinidis等[15]对比了激光斑块切除后DCB与普通球囊也得到类似结论,提示斑块切除结合DCB治疗能够显著降低再次狭窄闭塞的发生率。

使用DCB治疗ASO在国外已逐渐成为一种趋势,尤其对于非复杂病变及再狭窄病变,DCB具有独特的优势,这与本研究的结论类似。Iida等[6]总结了DCB治疗的特点:治疗结果与球囊类型有关;严重钙化是再狭窄发生的危险因素;病变程度越严重越有可能植入补救性支架;为了达到治疗效果最大化,对于严重病变,包括慢性完全闭塞、钙化和支架内再狭窄,DCB治疗前充分的血管较为关键,但DCB治疗的远期疗效仍不明确。

本研究认为,DCB对于治疗股腘动脉非复杂病变及支架内再狭窄具有较好的疗效,但本研究为回顾性小样本研究,未设立对照组,且原发病变多为非复杂病变,不能代表全部临床患者群体。亟待未来开展更多大样本的真实世界研究验证DCB的远期疗效及在复杂病变治疗中的应用价值。

【参考文献】

[1] Zeller T, Rastan A, Macharzina R, *et al*. Drug-coated balloons: how should we incorporate into our practice in treating superficial femoral artery lesions? [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015, 17(5): 380. DOI: 10.1007/s11936-015-0380-3.

[2] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016, 10(1): 1-18.
The Vascular Surgery Group of the Chinese Surgical Society. Guideline on arteriosclerosis obliterans in lower limbs[J]. Chin J Vasc Surg (Electron Ed), 2016, 10(1): 1-18.

[3] 杨心蕊, 陆信武, 叶开创, 等. 自膨式裸支架治疗股腘动脉狭窄闭塞性病变的临床评价[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 29(8): 600-602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.08.011.
Yang XR, Lu XW, Ye KC, *et al*. Mid-term results of nitinol self-expanding stent [LifeStent (R)] implantation for femoropopliteal

occlusion disease [J]. Chin J Gen Surg, 2014, 29(8): 600-602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.08.011.

[4] Lin PH, Weakley SM, Kougias P. How to interpret data from the superficial femoral artery stenting trials and registries? [J]. Semin Vasc Surg, 2010, 23(3): 138-147. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2010.05.001.

[5] Lee J, Lee SC, Acharya G, *et al*. Hydrotropic solubilization of paclitaxel: analysis of chemical structures for hydrotropic property[J]. Pharm Res, 2003, 20(7): 1022-1030.

[6] Iida O, Takahara M, Mano T. What does the IN.PACT SFA-Long Study tell us? [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(7): 735-737. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.03.005.

[7] Giacoppo D, Cassese S, Harada Y, *et al*. Drug-coated balloon *versus* plain balloon angioplasty for the treatment of femoropopliteal artery disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(16): 1731-1742. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.06.008.

[8] Barkat M, Torella F, Antoniou GA. Drug-eluting balloon catheters for lower limb peripheral arterial disease: the evidence to date[J]. Vasc Health Risk Manag, 2016, 12: 199-208. DOI: 10.2147/VHRM.S62370. eCollection 2016.

[9] Iida O, Soga Y, Urasawa K, *et al*. Drug-coated balloon *vs* standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries: one-year results of the MDT-2113 SFA Japan Randomized Trial[J]. J Endovasc Ther, 2018, 25(1): 109-117. DOI: 10.1177/1526602817745565.

[10] Micari A, Vadalà G, Castriota F, *et al*. One-year results of paclitaxel-coated balloons for long femoropopliteal artery disease: evidence from the SFA-Long Study[J]. J Am Coll Cardiol Interv, 2016, 9(9): 950-956. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.02.014.

[11] Micari A, Nerla R, Vadalà G, *et al*. Two-year results of paclitaxel-coated balloons for long femoropopliteal artery disease: evidence from the SFA-Long Study[J]. J Am Coll Cardiol Interv, 2017, 10(7): 728-734. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.01.028.

[12] Schmidt A, Piorkowski M, Görner H, *et al*. Drug-coated balloons for complex femoropopliteal lesions: 2-year results of a real-world registry[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(7): 715-724. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.267.

[13] Virga V, Stabile E, Biamino G, *et al*. Drug-eluting balloons for the treatment of the superficial femoral artery in-stent restenosis: 2-year follow-up[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(4): 411-415. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.11.020.

[14] Sixt S, Carpio Cancino OG, Treszl A, *et al*. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries[J]. J Vasc Surg, 2013, 58(3): 682-686. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.02.019.

[15] Kokkinidis DG, Hossain P, Jawaid O, *et al*. Laser atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty is associated with improved 1-year outcomes for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis[J]. J Endovasc Ther, 2018, 25(1): 81-88. DOI: 10.1177/1526602817745668.

（编辑：兆瑞臻）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期，提高学术成果的传播和利用价值，争取科研成果的首发权，《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版（online first）平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时，印刷版一经确定卷、期、页码，将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的，请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址，以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者，请投稿时特别说明。

地址：100853 北京市复兴路28号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话：010-66936756

网址：www.mode301.cn

E-mail：zhlndqg@mode301.cn