

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.016

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190823.1012.002.html\(2019-08-23\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190823.1012.002.html(2019-08-23))

药物洗脱球囊在冠状动脉支架内再狭窄中的应用研究*

刘心强, 钟一鸣, 周爱琴

(赣南医学院第一附属医院心血管内科, 江西赣州 341000)

[摘要] **目的** 探讨药物洗脱球囊(DEB)在冠状动脉支架内再狭窄(ISR)中使用的有效性及其安全性。**方法** 选取2015年5月至2019年2月该院收治的冠状动脉ISR并实施DEB治疗的患者30例,对患者的介入治疗效果、安全性进行分析。**结果** DEB介入治疗即刻成功率为100%,患者术后较术前冠状动脉病变狭窄程度明显减轻,手术前后比较差异有统计学意义 $[(78.21 \pm 13.62)\% \text{ vs. } (9.14 \pm 5.50)\%, t = -32.675, P < 0.05]$;患者术后血管最小管腔内径也明显改善,手术前后比较差异有统计学意义 $[(2.91 \pm 0.43) \text{ mm vs. } (0.83 \pm 0.37) \text{ mm}, t = 21.326, P < 0.05]$ 。患者住院期间及术后6个月无临床症状及其他不良事件发生。**结论** DEB在冠状动脉ISR病变中的治疗安全有效,可避免患者再次植入药物支架造成的管腔狭窄。

[关键词] 药物洗脱球囊;支架内再狭窄;冠状血管**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0413-03

Application of drug-eluting balloon in coronary arterial intra-stent restenosis*

LIU Xinqiang, ZHONG Yiming, ZHOU Aiqin

(Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effectiveness and safety of drug-eluting balloon (DEB) in the application of coronary arterial intra-stent restenosis (ISR). **Methods** Thirty patients with coronary arterial ISR and implementing the DEB treatment in this hospital from May 2015 to February 2019 were selected for analyzing the effect and safety of interventional treatment. **Results** The immediate success rate of DEB interventional therapy was 100%. The degree of stenosis of coronary artery lesions after operation was significantly reduced compared with before operation, the difference before and after the operation was statistically significant $[(78.21 \pm 13.62)\% \text{ vs. } (9.14 \pm 5.50)\%, t = -32.675, P < 0.05]$. The minimum lumen diameter of vessels was significantly improved, the difference before and after the operation was statistically significant $[(2.91 \pm 0.43) \text{ mm vs. } (0.83 \pm 0.37) \text{ mm}, t = 21.326, P < 0.05]$. There were no clinical symptoms or other adverse events occurrence during hospitalization and postoperative 6 months. **Conclusion** The DEB therapy for coronary arterial ISR is safe and effective, can avoid the lumen stenosis caused by the patient's re-implantation of the drug stent.

[Key words] drug-eluting balloon; intra-stent restenosis; coronary vessels

近年来随着经济发展,我国冠心病发病率呈现逐年升高的趋势,治疗从单纯的药物治疗发展到介入手术治疗,而随着介入治疗的不断完善和普及,已成为治疗的重要手段。介入治疗经历了3个阶段的发展,从单纯球囊扩张时代、裸金属支架时代(bare metal stents, BMS)发展到现有的药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)。DES的大量应用,支架内再狭窄

(intra-stent restenosis, ISR)已成为介入治疗后的严重并发症,虽然目前再狭窄率由BMS的17%~30%下降至10%左右,但如何减少ISR已成为新的挑战。药物洗脱球囊(drug-eluting balloon, DEB)的出现,通过球囊扩张后既能使抗增殖药物持续扩散入血管壁,又可避免支架金属小梁和载药聚合物对血管平滑肌及内皮的增生性刺激作用^[1],可明显减少再狭窄的发

生。本院自 2015 年 5 月至 2019 年 2 月采用 DEB 治疗冠状动脉 ISR 患者 30 例,取得了较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 5 月至 2019 年 2 月本院收治的冠状动脉 ISR 患者 30 例。其中男 24 例,女 6 例;年龄 42~91 岁,平均(68.21±4.77)岁。纳入标准:(1)患者年龄大于或等于 18 岁,急性心肌梗死(择期冠状动脉介入)或不稳定心绞痛;(2)有一处或多处冠状动脉支架内狭窄大于或等于 50%,血管直径为 2.50~4.00 mm,病变长度小于 30 mm。排除标准:(1)妊娠或哺乳的女性;(2)心源性休克患者;(3)有出血体质或活动性胃肠道溃疡,3 个月内发生卒中或一过性脑缺血,或预计介入治疗后不能耐受 1 个月双联抗血小板药物治疗的患者;(4)出现血栓或冠状动脉血流不良症状的心肌梗死后立即进行介入治疗的患者;(5)有严重充血性心力衰竭或纽约心功能分级(NYHA)IV 级的严重心力衰竭的患者,有严重瓣膜性心脏病的患者;(6)冠状动脉血管完全闭塞,血管参考直径小于 2.25 mm 及左冠状动脉主干(左冠状动脉第一节段)治疗患者;(7)患者不能耐受阿司匹林和(或)氯吡格雷和(或)替格瑞洛,或者有中性白细胞减少,或者血小板减少的病史,或者严重肝功能不全禁用氯吡格雷的患者;(8)已知紫杉醇和(或)传输基质不能耐受及过敏或对造影剂过敏的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者术前服用总量氯吡格雷 300 mg、拜阿司匹林 300 mg,以及其他冠心病常规药物。入院后如无特殊情况,常规行心电图和运动平板试验,判断有无缺血的客观证据。手术采用 Judkins 法,经右桡动脉或股动脉穿刺插管,置入 6F 动脉鞘,分别对左、右冠状动脉行选择性冠状动脉造影,明确冠状动脉支架内血管病变情况。以造影结果显示血管内径再次狭窄大于或等于 50%,或支架边缘 5 mm 以内再狭窄病变归属于 ISR。结合患者伴或不伴临床症状和运动平板试验,对推测与靶血管相关 ISR 患者,分别进入标准长度为 180 cm、直径为 0.014 in(1 in=2.54 cm)的导丝,先使用预扩球囊预扩张,后使用 SeQuent Please DEB 充分扩张 60 s,再次复查造影判断血管狭窄程度小于 50%和无血管夹层。术后所有患者服用双联抗血小板药物:氯吡格雷 75 mg,1 次/天(6 个月);拜阿司匹林 100 mg,1 次/天。伴有长期服用拜阿司匹林禁忌者,改服用西洛他唑 100 mg,2 次/天,其他常规冠心病药物继续使用。

1.2.2 观察指标

(1)观察患者 DEB 介入治疗术后和术前冠状动脉病变狭窄程度及血管最小管腔内径有无改善;(2)比较 DEB 介入治疗前后心肌酶谱中的肌酸激酶同工酶(CK-MB)及肌钙蛋白(cTNT)水平;(3)住院期间及术后 6 个月有无临床症状及其他不良事件(死亡、心肌梗死、再次血运重建等)发生。

1.3 统计学处理

数据使用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,手术前后相关指标比较采用 t 检验;计数资料以率表示,手术前后相关指标比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者介入治疗前后支架内最小内径及支架内狭窄程度比较

30 例患者全部常规行心电图检查,5 例患者因急性心肌梗死未行运动平板试验,25 例患者行运动平板试验,其中阳性 18 例,可疑阳性 7 例。ISR 病变中,以前降支多见(18 例,60.00%),回旋支(8 例,26.67%),右冠状动脉最少(4 例,13.33%)。DEB 介入治疗即刻成功率为 100%,复查造影血管狭窄程度均小于 50%和无血管夹层,患者术后冠状动脉病变狭窄程度及血管最小管腔内径均较术前明显改善,手术前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 患者 DEB 治疗前后支架最小内径及狭窄程度比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

时间	最小内径(mm)	狭窄程度(%)
术前	0.83±0.37	78.21±13.62
术后	2.91±0.43	9.14±5.50
t	21.326	-32.675
P	0.000	0.000

2.2 患者介入治疗前后 CK-MB 及 cTNT 水平比较

患者术前及术后心肌酶谱 CK-MB、cTNT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。患者术前有心绞痛症状 25 例,24 例术后无症状,症状改善率 80.00%(24/30),1 例患者仍有心绞痛症状,给予强化他汀治疗后,再无心绞痛发作。

表 2 患者 DEB 治疗前后 CK-MB 及 cTNT 水平比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

时间	CK-MB(IU/L)	cTNT(ng/mL)
术前	22.72±1.37	0.17±0.10
术后	24.62±0.76	0.21±0.13
t	0.954	0.594
P	0.342	0.553

2.3 患者随访及预后

患者术后服用双联抗血小板药物及其他常规冠

心病药物治疗 3~5 d 后顺利出院。住院期间及术后 6 个月门诊随访无临床症状及其他不良事件(死亡、心肌梗死、再次血运重建等)发生。

3 讨 论

自 1977 年 GRUENTZIG 在瑞士完成世界上的第一台冠状动脉球囊扩张术以来,冠状动脉介入技术不断发展和普及,改善了冠心病患者的生活质量,减少了患者病死率^[2]。目前,我国冠状动脉介入发展迅速,已成为治疗心血管疾病的重要手段,而介入治疗中并发的 ISR 已成为介入治疗后的严重并发症。关于 ISR 的发生机制,可能和局部血栓、平滑肌增生及细胞外基质分泌有关^[3]。另外也和支架膨胀不良或贴壁不良、药物失效及对多聚物过敏等原因有关。临床上针对这种情况,采取的治疗方案包括普通球囊、切割球囊、再次植入 DES、DEB 等,但每种方案的治疗效果及并发症等方面明显不同^[4]。普通球囊具有操作简单、技术要求不高及术后即刻效果好等特点,但再次发生 ISR 的发生率高,有研究表明患者远期再次发生 ISR 高达 49.1%,未达到降低 ISR 的效果^[5]。切割球囊通过球囊侧面的刀片,通过纵行切割方式对再狭窄部位增生的内膜组织,产生“西瓜子”效应,可改善支架内狭窄,缓解 ISR 的进展。但 PARK 等^[6]研究发现,切割球囊和普通球囊对 ISR 患者远期 IRS 发生率无明显差异,无法达到降低 ISR 的效果。而相对比普通球囊,DES 和 DEB 对 ISR 远期效果明显更佳^[7]。有研究表明,DES 及 DEB 可明显减少患者远期 IRS 发生率及再次血运重建^[8-9]。但使用 DES 则可能引发再次 ISR 和其他多次支架置入风险^[10],DEB 则避免了再次植入支架,此外还能减少炎症反应和不会延长血管内皮愈合时间,能够让患者减少双联抗血小板时间(1~3 个月),降低患者因服用双联抗血小板造成的出血风险。

本研究使用的为 SeQuent Please DEB,球囊表面附着一种抗增殖药物紫杉醇,而紫杉醇可通过细胞膜后和微管结合,达到抑制细胞分裂及细胞迁移和增殖的作用^[11]。当 DEB 扩张与血管壁内膜接触时,通过加压作用可在短时间内将抗增殖药物紫杉醇快速释放到局部血管壁内,从而实现既可减少再狭窄,又无置入物残留的目的^[12]。

本研究发现使用 DEB 后患者术前及术后冠状动脉病变狭窄程度、血管最小管腔内径及心绞痛症状得到明显改善,心肌酶谱 CK-MB、cTNT 无明显升高,术后 6 个月随访无临床症状及其他不良事件(死亡、心肌梗死、再次血运重建等)发生。这和目前文献报道相类似,如国外有研究比较了 DEB 和普通球囊+Taxus 支架治疗 ISR 的疗效,结果提示,对于 ISR 患者,DEB 在安全性和有效性上可能优于目前广泛采用

的普通球囊扩张后置入药物支架的方式^[13]。国内徐佑龙等^[14]报道显示,DEB 的及时出现,成功克服了 DES 晚期血栓及 ISR 的形成这些缺陷。DEB 在 ISR 的治疗中已占据了相当的地位,因此 2014 年欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会(ESC/EACTS)在《心肌血运重建指南》中,将 DEB 治疗 DES-ISR 列为 I 类推荐(A 级证据)^[15]。我国于 2016 年在经皮冠状动脉介入治疗指南中也把 DEB 治疗 ISR 列为 I 类推荐(A 级证据)^[16]。本研究也存在不足之处,因客观条件样本量少,只入组 30 例患者,而且随访时间短,只通过临床症状及其他不良事件判断,缺乏进一步影像资料判断远期再狭窄情况,这需要在后续的研究中加以改进。

综上所述,充分的研究证据说明 DEB 治疗冠状动脉 ISR 具有良好的安全性及有效性,为临床上在 ISR 中的治疗,提供了一个“有介入无植入”的有效手段,在未来 ISR 的治疗中将会越来越广泛的使用。

参考文献

- [1] SCHELLER B, HEHRLEIN C, BOCKSCH W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. *N Eng J Med*, 2006, 355(20): 2113-2124.
- [2] 葛均波. PCI 40 周年看中国冠状动脉介入发展[J]. *中华医学信息导报*, 2017, 32(19): 18.
- [3] 冯建林, 李殿富. ⁹⁹Tc^m-MIBI 门控心肌显像评价冠状动脉支架术后再狭窄的价值[J]. *中华核医学杂志*, 2006, 26(6): 363-365.
- [4] 刘英炜, 黄丛春. 经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄治疗进展[J]. *山东医药*, 2015, 55(20): 104-106.
- [5] ABDELMEQID M A, AHMED T A, KATO M, et al. Drug-eluting stents or balloon angioplasty for drug-eluting stent associated restenosis: an observational follow-up study of first-time versus repeated restenosis[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2017, 29(2): 76-83.
- [6] PARK S J, KIM K H, OH I Y, et al. Comparison of plain balloon and cutting balloon angioplasty for the treatment of restenosis with drug-eluting stents vs bare metal stents[J]. *Circ J*, 2010, 74(9): 1837-1845.
- [7] 蔡金赞, 陈凯伦, 贾海波, 等. 普通球囊、药物涂层球囊及药物洗脱支架治疗冠状动脉支架内再狭窄的长期疗效 Meta 分析[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(9): 873-878.
- [8] KUFNER S, CASSESE S, VALESKINI M, et al. Long-term efficacy and safety (下转第 420 页)

- monia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score[J]. *Critical Care Medicine*, 2014, 42(5):1150.
- [9] DANBY J. Filming the dangers of smoking[J]. *Nurs Stand*, 2016, 31(8):18-20.
- [10] AKUTSSU Y, MATSUBARA H. Perioperative management for the prevention of postoperative pneumonia with esophageal surgery[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 15(5):280-285.
- [11] 鲍哲, 陈春青, 柯赛赛, 等. 糖尿病合并肺部感染危险因素及预防[J]. *中华医院感染医学杂志*, 2013, 23(6):1295-1297.
- [12] JENSEN L, YANG L. Risk factors for postoperative pulmonary complications in coronary artery bypass graft surgery patients[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2007, 6(3):241-246.
- [13] 林华赋, 程芳, 黄敏, 等. 老年患者腹腔镜手术后早期肺部并发症的影响因素[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(13):2213-2216.
- [14] TOPAL A E, EREN M N. Risk factors for the development of pneumonia post cardiac surgery[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2012, 23(4):212.
- [15] TAMAYO E, ÁLVAREZ F J, MARTINEZ-RA-FAEL B, et al. Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(1):18-25.
- [16] VERA U R, BUCIO R E R, BERRIOS B E A, et al. Risk factors for the development of postoperative pneumonia after cardiac surgery[J]. *Arch Cardiol Mex*, 2016, 86(3):203-207.
- [17] 李道麟, 董平栓, 杜来景, 等. 心脏瓣膜置换术后肺部感染的相关危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(16):3908-3910.
- [18] HORTAL J, GIANNELLA M, PEREZ M J, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(9):1518.
- [19] ELSOLH A A, BHORA M, PINEDA L, et al. Nosocomial pneumonia in elderly patients following cardiac surgery[J]. *Respir Med*, 2006, 100(4):729-736.
- [20] 向军, 魏蜀亮, 邓志刚, 等. 体外循环下手术治疗慢性肺动脉血栓栓塞的临床研究[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(12):2187-2189.

(收稿日期:2019-04-24 修回日期:2019-09-08)

(上接第 415 页)

- of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of drug-eluting stent restenosis: 3-year results of a randomized controlled trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(7):877-884.
- [9] BYRNE R A, NEUMANN F J, MEHILLI J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2013, 9865(381):461-467.
- [10] 卢长林, 郭炜华, 杨跃进, 等. 冠状动脉支架内再狭窄的现状与展望[J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(6):409-412.
- [11] WOHRLE J. Drug-coated balloons for coronary and peripheral interventional procedures [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2012, 14(5):635-641.
- [12] BYRNE R A, JONER M, KASTRATI A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC2014 [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(47):3320-3331.
- [13] SCHNORR B, SPECK U, SCHELLER B. Review of clinical data with Paccocath-coated balloon catheters[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2011, 59(5):431-445.
- [14] 徐佑龙, 刘宗军. 药物洗脱球囊在血管介入治疗中的应用[J]. *心血管病学展*, 2013, 34(3):408-412.
- [15] WINDECKER S, KOLH P, ALFONSO F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 37(35):2541-2619.
- [16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5):382-400.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-09-22)