

紫杉醇药物球囊在药物洗脱支架术后支架内再狭窄的应用价值分析*

王海旭,王悦喜[△],阿 荣,张迎军,李 婧

(内蒙古医科大学附属医院心内科,呼和浩特 010000)

[摘要] **目的** 研究紫杉醇药物球囊在药物洗脱支架(DES)术后支架内再狭窄病变中的应用价值,评估其安全性及有效性。**方法** 选取 2015 年 7 月 1 日至 2017 年 3 月 31 日共 57 例 DES 植入术后再发冠心病症状而入院的患者。分为再次植入 DES 组(31 例)及紫杉醇药物球囊(PCB)组(26 例)。术后 12 个月复查冠状动脉造影,对比两组患者最小管腔内径、晚期管腔丢失内径、管腔狭窄率、再狭窄率(类型)及主要不良心血管事件(MACE)的发生率。**结果** DES 组及 PCB 组的临床基线资料、再狭窄血管特点(冠状动脉再狭窄病变的数量、再狭窄病变的分布及类型)、治疗前参考血管直径、最小管腔直径、管腔狭窄率差异均无统计学意义($P>0.05$)。PCB 组的术后即刻最小管腔直径更小[(2.56±0.35)mm vs. (3.02±0.28)mm, $P<0.001$]、治疗后的血管残余狭窄率则更高[(15.34±2.38)% vs. (13.64±2.39)%, $P=0.005$]。术后 12 个月复查冠状动脉造影,两组患者最小管腔直径[(2.02±0.57)mm vs. (1.99±0.88)mm, $P=0.877$]、管腔丢失内径[(0.88±0.68)mm vs. (1.03±0.84)mm, $P=0.420$]、管腔狭窄率[(33.55±19.26)% vs. (38.51±26.02)%, $P=0.380$]差异均无统计学意义。两组患者经治疗后的病变处其再狭窄的发生率、再狭窄的发生类型的差异无统计学意义($P>0.05$)。在介入治疗术后的第 12 个月对患者随访,两组均未出现死亡病例,两组间 MACE 的发生率同样差异无统计学意义(22.6% vs. 15.4%, $P=0.493$)。**结论** PCB 治疗 DES 术后支架内病变时,其安全性与有效性与再次植入支架相当,可用于支架内再狭窄的治疗。

[关键词] 冠状动脉再狭窄;药物洗脱支架;支架内再狭窄;紫杉醇药物涂层球囊

[中图法分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)10-1607-04

Application value of paclitaxel coated balloon in-stent restenosis after drug eluting stent*

WANG Haiyu, WANG Yuexi[△], A Rong, ZHANG Yingjun, LI Jing

(Department of Cardiovascular, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China)

[Abstract] **Objective** To study the application value of paclitaxel coated balloon in in-stent restenosis after drug eluting stent (DES), and to assess its safety and effectiveness. **Methods** A total of 57 patients hospitalized for symptoms of coronary heart disease after DES implantation from July 1, 2015 to March 31, 2017 were included. The patients were divided into the DES reimplantation group (31 cases) and the paclitaxel coated balloon (PCB) treatment group (26 cases). Coronary angiography was performed 12 months after surgery to compare the incidence of minimal lumen diameter, late lumen loss diameter, lumen stenosis rate, secondary stenosis rate (type), and major adverse cardiovascular events (MACE) in the two groups. **Results** There was no statistical difference in the DES group and the PCB group in baseline data, the characteristics of restenosis vessels (the number of restenosis lesions, the distribution and type of restenosis lesions in coronary artery), the reference vessel diameter before treatment, the minimal lumen diameter, and the stenosis rate of lumen ($P>0.05$). In the PCB group, the immediate minimum lumen diameter was smaller [(2.56±0.35)mm vs. (3.02±0.28)mm, $P<0.001$], and the residual vascular stenosis rate was higher [(15.34±2.38)% vs. (13.64±2.39)%, $P=0.005$]. After 12 months of coronary angiography, there was no statistical difference in the minimal lumen diameter of the two groups [(2.02±0.57)mm vs. (1.99±0.88)mm, $P=0.877$], the diameter of the late lumen loss [(0.88±0.68)mm vs. (1.03±0.84)mm, $P=0.420$], and the lumen diameter

* 基金项目:内蒙古蒙药协同创新培育课题(MYYXT201707)。 作者简介:王海旭(1992-),住院医师,硕士,主要从事冠心病的研究。

[△] 通信作者, E-mail: wangyuexi2@163.com。

stenosis rate $[(33.55 \pm 19.26) \% \text{ vs. } (38.51 \pm 26.02) \%, P = 0.380]$. There was no significant difference in the incidence of secondary restenosis and the occurrence type of secondary restenosis between the two groups ($P > 0.05$). At 12 months of following-up after interventional therapy, there was no deaths in either group, and there was no statistically significant difference in the incidence of MACE between the two groups ($22.6 \% \text{ vs. } 15.4 \%, P = 0.493$). **Conclusion** The safety and efficacy of PCB in the treatment of stent lesions after DES are comparable to that of re-implantation of stent, which can be used for the treatment of in-stent restenosis.

[Key words] coronary restenosis; drug-eluting stents; in-stent restenosis; paclitaxel coated balloon

随着我国冠心病的患病例数及患病率的逐年升高,冠状动脉造影及冠状动脉支架植入术(PCI)的手术量亦保持着较高的年均增长率。大量冠状动脉支架的应用使得 PCI 术后支架内再狭窄(ISR)的问题日趋严重。目前最常用的 ISR 治疗方法是在病变处再次植入药物洗脱支架(DES)^[1]。但是,再次植入的 DES 依然有再次狭窄的风险。而近年提出的药物涂层球囊(DCB)治疗 ISR 亦获得了明显疗效,相关临床研究及循证医学证据都显示了 DCB 治疗 ISR 的有效性^[2-3]。本次研究选取既往行 DES 术,近期发生 ISR 的患者为研究对象,评估紫杉醇药物球囊(PCB)在植入 DES 术后支架内病变中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 7 月 1 日至 2017 年 3 月 31 日既往行 DES 植入术再发冠心病相关症状而就诊于本院的患者 57 例,分为 DES 组(31 例)和 PCB 组(26 例)。所有患者需在冠状动脉造影术前 3 d 住院,完善相关辅助检查。所有参与研究的患者在冠状动脉造影术前 2 d 均口服阿司匹林(100 mg,每日 1 次);氯吡格雷(75 mg,每日 1 次)或替格瑞洛(90 mg,每日 2 次);阿托伐他汀(20 mg,每晚 1 次)。依据患者病情给予 ACEI 类或 ARB 类、 β 受体阻滞剂类及钙通道阻滞剂(CCB)类药物口服。患者纳入标准:(1)年龄小于 75 岁且大于 18 岁;(2)有冠心病的相关症状;(3)经冠状动脉造影术明确既往药物支架的管腔内或支架两端边缘 5 mm 内再狭窄病变大于或等于 50%;(4)病变血管直径 2.5~3.5 mm,病变的血管长度小于或等于 26 mm。患者排除标准:(1)无法进行双联抗血小板(DAPT)的患者;(2)裸金属支架 ISR 的患者;(3)急性心肌梗死的患者;(4)冠状动脉搭桥术后桥血管的病变、左主干的病变及冠状动脉分叉处病变的患者;(5)病变的血管腔内有血栓的患者;(6)重度心功能不全、重度心脏瓣膜疾病、纽约心脏病学会心功能分级 IV 级的患者^[4]。两组患者在术前均签署冠状动脉介入治疗手术同意书,介入术后两组患者均终身口服阿司匹林(100 mg,每日 1 次),PCB 组患者口服氯吡格雷(75 mg,每日 1 次)至术后第 3 个月,DES 组患者口服氯吡格雷(75 mg,每日 1 次)至术后第 12 个月。

1.2 手术过程

冠状动脉造影术前 1 d 及手术当天,所有患者口服阿司匹林负荷量 300 mg,氯吡格雷负荷量 300 mg

(或替换为替格瑞洛负荷量 180 mg)。常规行冠状动脉造影术,明确为 ISR 的患者,在 ISR 的血管病变部位保存两个以上的能够清楚展现病变特征的图像,以保证定量冠状动脉分析(QCA)的数据精确性。随机使用再次植入 DES 治疗或 PCB 治疗。药物球囊选用德国贝朗公司的 SeQuent Please 药物球囊,药物支架选用美国美敦力公司的 Resolute 支架。两组患者治疗前均使用普通球囊预扩张病变处血管,PCB 与病变血管的选择比例为 0.8~1.0,释放压力 8~10 atm,时间 30~60 s。DES 与病变血管的选择比例为 1.0~1.1,释放压力 12~18 atm,时间 10 s^[5-6]。

1.3 随访与观察指标

术前收集患者的一般资料。冠状动脉造影资料使用定量冠状动脉分析软件(QCA)进行图像的分析及数据的收集。冠状动脉造影结束后及 PCI 治疗前记录患者再狭窄的病变数量、病变类型(Mehran I~IV 型)、病变在冠状动脉中的分布、管腔狭窄率、最小管腔直径(MLD)及参考血管直径(RVD)。PCI 治疗过程中记录两组患者球囊与支架的尺寸、球囊及支架的释放时间与释放压力。PCI 治疗结束后记录手术的成功率、治疗血管的残余管腔狭窄率、术后 MLD。在手术治疗后的第 12 个月对患者进行随访并复查冠状动脉造影,再次收集两组患者 RVD、MLD、晚期管腔丢失(LLI)、管腔狭窄率、再狭窄率、再狭窄类型及主要不良心血管事件(MACE)发生率^[7-8]。

1.4 统计学处理

本研究使用 SPSS21.0 统计软件进行统计学分析。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

本次研究共有 57 例患者及 68 处再狭窄病变。PCB 组有 26 例患者及 32 处病变;DES 组有 31 例患者及 36 处病变。纳入研究的 68 处血管病变应用普通球囊预处理顺利,未使用切割球囊、冠状动脉旋磨等其余预处理方式。DES 组与 PCB 组患者基线资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 术前病变及指标比较

两组患者的病变血管分布及类型差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者介入治疗前的 ISR 所在血管的管腔狭窄率、MLD 及 RVD 的对比差异无统计

学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者临床基线资料比较

项目	DES 组 (n=31)	PCB 组 (n=26)	χ^2/t	P
男性[n(%)]	22(71.0)	16(61.5)	0.556	0.452
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.68 ± 8.99	61.35 ± 11.92	0.48	0.633
稳定型心绞痛[n(%)]	13(41.9)	10(38.5)	0.071	0.790
陈旧性梗病史[n(%)]	17(54.8)	10(38.5)	1.521	0.217
高血压病[n(%)]	17(54.8)	15(57.7)	0.047	0.829
糖尿病[n(%)]	11(35.5)	8(30.8)	0.141	0.707
吸烟史[n(%)]	10(32.3)	11(42.3)	0.614	0.433
家族史[n(%)]	7(22.6)	5(19.2)	0.095	0.757
ACEI/ARB[n(%)]	11(35.5)	12(46.2)	0.669	0.413
β 受体阻滞剂类[n(%)]	19(61.3)	17(65.4)	0.102	0.750
CCB[n(%)]	5(16.1)	3(11.5)	0.013	0.909
阿托伐他汀[n(%)]	31(100)	26(100)	—	—
总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.14 ± 1.17	3.84 ± 1.13	0.98	0.331
低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.26 ± 0.76	2.27 ± 0.89	-0.018	0.986
左室射血分数($\bar{x} \pm s$, %)	56.87 ± 6.44	59.15 ± 5.36	-1.437	0.156

—: 无数据。

表 2 两组患者术前病变及指标的比较

项目	DES 组(n=31)	PCB 组(n=26)	χ^2/t	P
ISR 血管分布[n(%)]				
LAD	17(47.2)	15(46.9)	0.009	0.924
LCX	6(16.7)	5(15.6)	0.004	0.953
RCA	13(36.1)	12(37.5)	0.014	0.906
ISR 类型[n(%)]				
I	6(16.7)	8(25.0)	0.842	0.359
II	6(16.7)	5(15.6)	0.004	0.953
III	11(30.6)	7(21.9)	0.539	0.463
IV	13(36.1)	12(37.5)	0.014	0.906
RVD($\bar{x} \pm s$, mm)	3.31 ± 0.29	3.32 ± 0.30	-0.162	0.872
MLD($\bar{x} \pm s$, mm)	0.46 ± 0.38	0.54 ± 0.42	-0.891	0.376
管腔狭窄率($\bar{x} \pm s$, %)	85.98 ± 11.60	83.85 ± 12.34	0.732	0.467

2.3 手术指标比较

所有患者均完成手术治疗。两组患者所用的药物球囊与 DES 的尺寸差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但其释放时间与释放压力的差异有统计学意义。相较于 DES 组患者, PCB 组患者球囊释放压力更低 ($P < 0.001$)、释放时间更长 ($P < 0.001$)。并且 PCB 组患者的术后 MLD 更小 ($P < 0.001$)、病变血管残余狭窄率也更高 ($P = 0.005$), 见表 3。

表 3 两组患者手术器械、释放参数及病变指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	DES 组 (n=36)	PCB 组 (n=32)	χ^2/t	P
PCB/DES 内径(mm)	2.90 ± 0.39	2.83 ± 0.21	0.873	0.386
PCB/DES 长度(mm)	20.42 ± 5.53	20.91 ± 4.83	-0.387	0.700
术中释放压力(atm)	13.58 ± 1.61	8.63 ± 0.87	15.511	<0.001
术中释放时间(s)	14.42 ± 1.76	52.50 ± 8.61	-25.947	<0.001
术后 MLD(mm)	3.02 ± 0.28	2.56 ± 0.35	6.043	<0.001
术后病变血管残余狭窄率(%)	13.64 ± 2.39	15.34 ± 2.38	-2.927	0.005

2.4 术后随访指标

在介入治疗成功后的第 12 个月对患者复查冠状动脉造影术, 两组患者治疗后的 MLD、RVD、管腔狭窄率、管腔丢失内径的对比差异无统计学意义。两组患者的再狭窄率、再狭窄的类型对比差异无统计学意义, 见表 4、5。

表 4 两组患者术后第 12 个月复查相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	DES 组 (n=36)	PCB 组 (n=32)	χ^2/t	P
RVD(mm)	3.24 ± 0.29	3.20 ± 0.29	0.592	0.556
MLD(mm)	1.99 ± 0.88	2.02 ± 0.57	-0.155	0.877
管腔丢失内径(mm)	1.03 ± 0.84	0.88 ± 0.68	0.812	0.420
管腔狭窄率(%)	38.51 ± 26.02	33.55 ± 19.26	0.884	0.380

表 5 两组患者术后第 12 个月再狭窄的比较 [n(%)]

项目	DES 组(n=36)	PCB 组(n=32)	χ^2	P
再狭窄	11(30.6)	5(15.6)	2.099	0.147
类型				
I 型	1(9.1)	2(40.0)	2.010	0.156
II 型	4(36.4)	1(20.0)	0.428	0.513
III 型	3(27.3)	1(20.0)	0.097	0.755
IV 型	3(27.3)	1(20.0)	0.097	0.755

在术后第 12 个月随访时两组均无患者死亡。DES 组 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)有 3 例, PCB 有 1 例; DES 组有 4 例患者因症状复发行靶血管重建, PCB 组有 3 例患者因症状复发行靶血管重建, 两组患者的 MACE 发生率差异无统计学意义 (22.6% vs. 15.4%, $\chi^2 = 0.470$, $P = 0.493$)。

3 讨论

再次植入支架是治疗支架内再狭窄(裸金属支架或药物洗脱支架)最为理想的方式^[9]。但是, 再次植入支架依然有一定缺陷。COSGRAVE 等^[10]发现, 再次植入的支架依然有 ISR 的风险, 并且其发生率可达 40%, 可能为反复的金属支架残留所致。由此则诞生了以球囊为载体运输抗血管增生药物的想法^[11]。随着近年 DCB 基础研究及临床研究的不断探索, 其治疗 ISR 的效果也被广泛认可。2014 年欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲心胸外科协会(EACTS)发布的指南将 DCB 治疗 ISR 的证据等级定为 I A 类^[12]。我国在 2016 年推出的《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》中同样推荐 DCB 用于 ISR 的治疗。

在本研究中, PCB 组与 DES 组患者的基线资料、基本口服药物、再狭窄的特点等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在介入治疗的术后第 12 个月随访冠状动脉造影时显示, 两组患者管腔丢失内径相似, 差异无统计学意义 [(0.88 ± 0.68) mm vs. (1.03 ± 0.84) mm, $P = 0.420$]。两组患者间再狭窄病变处的管腔狭窄率、再狭窄率、再狭窄类型的对比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 由此可认为两种治疗方法的效果相当。在介入治疗术后第 12 个月随访时, DES 组有 3 例患者出现 STEMI、4 例患者因缺血症状复发行靶血

管血运重建;PCB 组有 1 例患者出现 STEMI,3 例患者因缺血症状复发行靶血管血运重建;两组患者 MACE 发生率差异无统计学意义(22.6% vs. 15.4%, $P=0.493$)。此外,在随访时未出现死亡病例。两种治疗方法的安全性相当,与文献[13]报道相似。

但本研究存在局限性:(1)因目前药物球囊的价格较高,很多患者不愿选择 PCB 治疗,导致治疗人群规模偏小。(2)本研究无法验证 PCB 治疗裸金属支架后再狭窄的应用价值。(3)本研究没有对既往支架的品牌、药物进行单独的分类对比,可能存在一定的影响。基于现有的结果分析,PCB 在 DES 术后支架内再狭窄病变中具有很高的应用价值,其安全性及有效性与再次植入 DES 相当,并且还具无金属残留及更短的双联抗血小板治疗时间等优势。相信随着药物球囊技术的不断进步,其会成为 ISR 的最佳治疗方式。

参考文献

- [1] DANGAS G D, CLAESSEN B E, CAIXETA A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(23): 1897-1907.
- [2] XU B, GAO R, WANG J, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 204-211.
- [3] GOBIC D, TOMULIC V, LULIC D, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention: a feasibility study[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(6): 553-560.
- [4] WÖHRLE J, ZADURA M, MÖBIUS-WINKLER S, et al. SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18): 1733-1738.
- [5] 王悦喜, 阿荣, 张迎军, 等. 紫杉醇药物球囊治疗 65 岁及以上患者冠状动脉支架内再狭窄疗效及安全性探讨[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(10): 1061-1064
- [6] JENSEN C J, RICHARDT G, TÖLG R, et al. Angiographic and clinical performance of a paclitaxel-coated balloon compared to a second-

- generation sirolimus-eluting stent in patients with in-stent restenosis; the BIOLUX randomised controlled trial[J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(10): 1096-1103.
- [7] TANIWAKI M, STEFANINI G G, SILBER S, et al. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(16): 1617-1625.
- [8] CASSESE S, BYRNE R A, TADA T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography[J]. *Heart*, 2014, 100(2): 153-159.
- [9] BAAN J J R, CLAESSEN B E, DIJK K B, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for the treatment of any in-stent restenosis: the DARE trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(3): 275-283.
- [10] COSGRAVE J, MELZI G, CORBETT S, et al. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(3): 354-359.
- [11] SCHELLER B, SPECK U, ABRAMJUK C, et al. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis[J]. *Circulation*, 2004, 110(7): 810-814.
- [12] KOLH P, WINDECKER S, 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 J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4): 517-592.
- [13] JIA X, ZHANG J, ZHUANG B, et al. Acotec drug-coated balloon catheter: randomized, multicenter, controlled clinical study in femoropopliteal arteries: evidence from the AcoArt I trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(18): 1941-1949.