

·临床研究 Clinical research·

药物洗脱球囊与药物洗脱支架治疗支架内再狭窄疗效比较

曾书燧, 王正东, 陈 坚, 李 平, 谢文超, 林智海, 黎艺毅

【摘要】 目的 对比药物洗脱球囊(DEB)和药物洗脱支架(DES)治疗冠状动脉疾病支架植入后支架内再狭窄(ISR)的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 76 例支架植入后 ISR 患者临床资料。根据治疗方法分为紫杉醇 DEB 组($n=32$)和紫杉醇 DES 组($n=44$)。收集一般资料及冠状动脉造影特征,记录术后 1 年患者全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、支架内血栓形成、靶病变血运重建、靶血管血运重建、主要心血管不良事件(MACE)。**结果** DEB 组和 DES 组患者一般资料具有良好均衡性($P>0.05$)。ISR 发生在前降支较多(DEB 组 43.75%, DES 组 47.73%)。两组 ISR 靶血管类型类似($P>0.05$)。两组裸金属支架(BMS)和 DES 植入术后 ISR 类型、ISR 病变类型、再狭窄支架特点差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访 12 个月显示,全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、支架内血栓形成、靶血管血运重建、靶病变血运重建及 MACE 发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。进一步分析无事件生存率,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** DEB 治疗 BMS 或 DES 植入术后 ISR 安全可行,疗效不低于 DES 治疗。

【关键词】 药物洗脱球囊; 药物洗脱支架; 支架内再狭窄; 安全性; 有效性

中图分类号:R528.1 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2017)-09-0839-04

Paclitaxel-eluting balloon versus drug-eluting stent for in-stent restenosis: comparative study of curative effect ZENG Shuyi, WANG Zhengdong, CHEN Jian, LI Ping, XIE Wenchao, LIN Zhihai, LI Yiyi. Department of Cardiovascular Medicine, Yulin Municipal First People's Hospital, Yulin, Guangxi Province 537000, China

Corresponding author: ZENG Shuyi, E-mail: 497864683@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the safety and effectiveness of drug-eluting balloon (DEB) with paclitaxel and drug eluting stent (DES) in treating in-stent restenosis (ISR). **Methods** The clinical data of a total of 76 patients with ISR, who were admitted to authors' hospital to receive stent implantation during the period from January 2012 to September 2014, were retrospectively analyzed. According to the therapeutic means, the patients were divided into paclitaxel DEB group ($n=32$) and paclitaxel DES group ($n=44$). The general clinical information and coronary artery angiography findings were collected. The patients were followed up for one year; the all-cause mortality, cardiac death, myocardial infarction, in-stent thrombosis, target lesion revascularization, target vessel revascularization, and major adverse cardiac events were documented. **Results** No obvious difference in the general data of patients existed between group DEB and group DES ($P>0.05$). The incidences of left anterior descending artery ISR in DEB group and in DES group were 43.75% and 47.73% respectively. The ISR target vessel types of the two groups were quite similar ($P>0.05$). No statistically significant differences in ISR type, ISR lesion type and characteristics of in-stent restenosis existed between the two groups ($P>0.05$). One-year following-up examinations indicated that no statistically significant differences in all-cause mortality, cardiac death, myocardial infarction, in-stent thrombosis, target lesion revascularization, target vessel revascularization, and major adverse cardiac events existed between the two groups ($P>0.05$). Further analysis revealed that no significant difference in event-free survival existed between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of ISR, the use of paclitaxel DEB is safe and feasible, its curative effect is not less than DES. (J Intervent Radiol, 2017, 26; 839-842)

【Key words】 drug-eluting balloon; drug-eluting stent; in-stent restenosis; safety; efficacy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.09.016

作者单位: 537000 广西 玉林市第一人民医院心血管内科

通信作者: 曾书燧 E-mail: 497864683@qq.com

支架内再狭窄(ISR)是目前经皮冠状动脉介入治疗(PCI)亟待解决的问题。药物洗脱球囊(DEB)结合球囊成形技术与药物洗脱技术,将抑制细胞增生药物附着于球囊表面,以球囊导管输送至病变局部血管壁内抑制平滑肌增生,防止 ISR 发生^[1]。这一技术治疗 ISR 仍存争议,多项随机对照试验研究所得结果不一致。PEPCAD III 前瞻性随机对照、多中心临床研究发现 DEB 疗效与药物洗脱支架(DES)疗效并无显著差别^[2]。RIBS IV 前瞻性随机试验研究则发现 DES 治疗 ISR 优于 DEB^[3]。本研究回顾调查经 DEB 或 DES 治疗的 76 例 ISR 患者,对比分析两术式安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月玉林市第一人民医院收治的 76 例冠状动脉造影证实为支架植入后局部 ISR 患者临床资料。术者根据术时预扩张后残余狭窄情况确定采用 DEB 或 DES 治疗:非顺应性球囊扩张后,若无夹层撕裂及残余狭窄<30%,优先采用 DEB;若残余狭窄>30%,则植入 DES。紫杉醇 DEB 治疗患者入选为 DEB 组,紫杉醇 DES 治疗患者入选为 DES 组。所有入选患者术前均签署介入治疗知情同意书,术前均接受阿司匹林和/或氯吡格雷抗血小板治疗。本研究获医院伦理委员会审核批准。

1.2 患者纳入与排除标准

纳入标准:①年龄>18 岁,既往因稳定型或不稳定型心绞痛接受植入裸金属支架(BMS)或 DES 治疗,复查冠状动脉造影发现有单支血管 ISR;②ISR 病变血管直径 2.5~4.0 mm,长度<30 mm,局部狭窄>70%或狭窄>50%伴局部缺血等症状;③有球囊血管成形术或支架植入术适应证。排除标准:①急性心肌梗死病程<48 h;②严重肾功能不全,肾小球滤过率(GFR)<30 ml/min;③严重心力衰竭,美国纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅳ级;④无法或不愿接受阿司匹林和/或氯吡格雷治疗;⑤对比剂及紫杉醇药物过敏;⑥患有恶性肿瘤,预期寿命<2 年;⑦已同时行 DEB、DES 术。

1.3 随访与观察终点

采用临床观察、电话及住院记录方式随访 12 个月。随访终点为全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、支架内血栓形成、靶病变血运重建、靶血管血运重建、主要心血管不良事件(MACE)。MACE 定义:

心脏原因导致死亡、急性心肌梗死、休克和靶血管血运重建。

1.4 统计分析

采用 SPSS 13.0 软件对数据作统计学分析。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验,如组间方差不齐则用 Kruskal-Wallis 秩和检验;计数资料用 χ^2 检验,以频数及构成比表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

76 例 ISR 患者中 DEB 组 32 例,DES 组 44 例。两组患者体质指数(BMI)、高血压史、糖尿病史(包括胰岛素依赖)、吸烟史、既往心肌梗死史、不稳定型心绞痛与稳定型心绞痛构成比、左心室射血分数(LVEF)差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明临床一般资料具有良好均衡性(表 1)。

表 1 两组患者临床特征比较

| 参数 | DEB 组(n=32) | DES 组(n=44) | P 值 |
|--------------------------|-------------|-------------|-------|
| 年龄/岁 | 63.06±9.76 | 62.11±8.87 | 0.66 |
| 男性/n(%) | 26(81.25) | 34(77.27) | 0.77 |
| BMI/(kg/m ²) | 23.30±7.66 | 24.76±4.59 | 0.30 |
| 高血压史/n(%) | 23(71.88) | 30(68.18) | 0.80 |
| 血脂异常史/n(%) | 18(56.25) | 28(63.63) | 0.64 |
| 糖尿病史/n(%) | 12(37.50) | 14(31.81) | 0.63 |
| 胰岛素依赖/n(%) | 5(15.62) | 9(20.45) | 0.77 |
| 吸烟史/n(%) | 18(56.25) | 23(52.27) | 0.82 |
| 既往心肌梗死史 n(%) | 15(46.88) | 14(31.82) | 0.23 |
| 稳定型心绞痛 n(%) | 14(43.75) | 17(38.63) | 0.81 |
| 不稳定型心绞痛 n(%) | 18(56.25) | 27(61.36) | 0.81 |
| LVEF/% | 58.21±8.71 | 55.24±5.21 | 0.068 |

注: BMI:体质指数;LVEF:左心室射血分数

两组冠状动脉造影结果及支架特征见表 2。ISR 发生在前降支较多(DEB 组 43.75%,DES 组 47.73%),其次是右冠状动脉(DEB 组 31.25%)或回旋支(DES 组 27.27%)。两组 ISR 各靶血管类型类似($P=0.49$)。两组 BMS 和 DES 植入术后 ISR 类型类似($P=0.80$)。ISR 病变类型主要为 Mehran I 型(局灶性,病变位于支架内且长度<10 mm),其次为 II 型(弥漫型,病变位于支架内且长度>10 mm),III 型(增殖型,再狭窄延伸至支架外且长度>10 mm)、IV 型(闭塞型,支架内血管完全阻塞)占比较少。两组病变类型间差异无统计学意义($P=0.66$),再狭窄支架长度间和直径间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

术后 6 个月随访复查冠状动脉造影,52 例(68.4%)患者获复查(表 3),1 例复查时已死亡,23 例因无临床症状及经济原因未复查。两组患者随访 6 个月支架内和节段内最小管腔直径、管腔狭窄率、

表 2 两组冠状动脉造影结果及支架特征比较 $n(\%)$, $\bar{x} \pm s$

| 参数 | DEB 组($n=32$) | DES 组($n=44$) | P 值 |
|--------------|------------------|------------------|-------|
| 靶血管 | | | 0.49 |
| 前降支 | 14(43.75) | 21(47.73) | |
| 左主干 | 1(3.13) | 3(6.81) | |
| 回旋支 | 7(21.88) | 12(27.27) | |
| 右冠状动脉 | 10(31.25) | 7(15.91) | |
| 大隐静脉移植血管 | 0(0) | 1(2.27) | |
| 再狭窄支架类型 | | | 0.80 |
| BMS | 11(34.38) | 13(29.55) | |
| DES | 21(65.63) | 31(70.45) | |
| Mehran 再狭窄分型 | | | 0.66 |
| I | 17(53.13) | 26(59.09) | |
| II | 9(28.12) | 13(29.54) | |
| III~IV | 6(18.75) | 5(11.37) | |
| 再狭窄支架特点 | | | |
| 长度/mm | 20.92 \pm 7.25 | 22.47 \pm 5.62 | 0.30 |
| 直径/mm | 3.01 \pm 0.53 | 3.09 \pm 0.33 | 0.42 |

表 3 两组术后 6 个月复查冠状动脉造影结果比较 $\bar{x} \pm s$

| 参数 | DEB 组($n=23$) | DES 组($n=29$) | P 值 |
|-----------------------|------------------|------------------|-------|
| 参考血管直径/mm | 2.67 \pm 0.38 | 2.71 \pm 0.41 | 0.72 |
| 支架内 | | | |
| 最小管腔直径/mm | 1.99 \pm 0.54 | 2.07 \pm 0.58 | 0.61 |
| 管腔狭窄率/% | 27.4 \pm 11.50 | 29.8 \pm 12.30 | 0.48 |
| 晚期管腔丢失/mm | 0.21 \pm 0.38 | 0.49 \pm 0.56 | 0.04 |
| 节段内 | | | |
| 最小管腔直径/mm | 1.91 \pm 0.67 | 1.93 \pm 0.78 | 0.92 |
| 管腔狭窄率/% | 28.7 \pm 19.80 | 31.1 \pm 21.70 | 0.68 |
| 晚期管腔丢失/mm | 0.27 \pm 0.53 | 0.51 \pm 0.55 | 0.12 |
| 二次再狭窄率/ $n(\%)$ | 3(13.0) | 6(20.1) | 0.50 |
| Mehran 再狭窄分型/ $n(\%)$ | | | 0.74 |
| I | 2(67.0) | 3(50.0) | |
| II | 1(33.0) | 2(83.0) | |
| III~IV | 0(0) | 1(17.0) | |

晚期管腔丢失差异均无统计学意义($P>0.05$),二次再狭窄率差异也无统计学意义($P>0.05$)。

DEB 组中位随访时间 14 个月,DES 组中位随访时间 15 个月,两组随访至少 12 个月。两组术后 12 个月临床事件发生率见表 4、图 1。全因死亡 DEB 组 1 例(心源性死亡),DES 组 2 例(1 例心源性死亡,1 例意外身亡),组间差异无统计学意义($P>0.05$);心肌梗死、支架内血栓、靶血管血运重建、靶病变血运重建及 MACE 发生率差异均无统计学意义($P>0.05$);无事件生存率分析显示,两组间差异无统计学意义($P=0.76$),见图 2。

表 4 两组术后 12 个月临床事件发生率比较 $n(\%)$

| 参数 | DEB 组($n=32$) | DES 组($n=44$) | P 值 |
|---------|-----------------|-----------------|-------|
| 全因死亡 | 1(3.13) | 2(4.55) | 0.75 |
| 心源性死亡 | 1(3.13) | 1(2.27) | 0.82 |
| 心肌梗死 | 2(6.25) | 2(4.55) | 0.74 |
| 支架内血栓 | 0(0) | 0(0) | 1.00 |
| 靶血管血运重建 | 5(15.63) | 8(18.18) | 0.77 |
| 靶病变血运重建 | 4(12.50) | 5(11.36) | 0.88 |
| MACE | 6(18.75) | 9(20.45) | 0.85 |

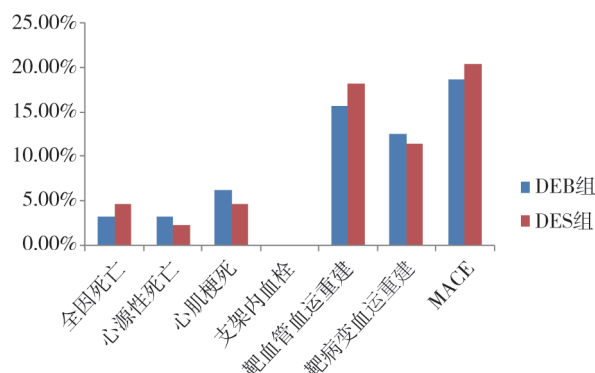


图 1 两组术后 12 个月临床事件发生率比较

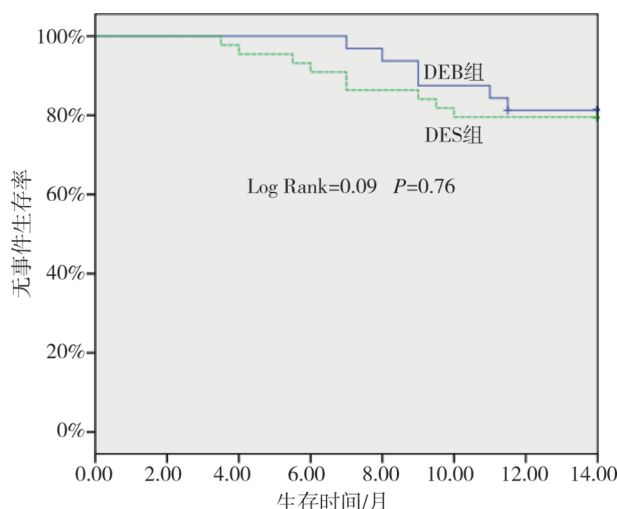


图 2 两组术后 12 个月无事件生存率分析

3 讨论

PCI 术临床应用改善了冠心病患者生活质量,提高了生存率,但面临术后 ISR 巨大挑战。ISR 治疗方法有多种,DEB 治疗争议较多。本研究结果表明,DEB 治疗 BMS 或 DES 植入后 ISR 均安全可行,疗效与 DES 治疗相当,两组患者术后临床事件发生率差异无统计学意义。

研究表明 ISR 发生机制复杂^[4]。但主要归纳为:①内皮细胞损伤与血栓形成。支架植入时血管内膜破坏及中膜撕裂可使内皮下组织暴露,引起血小板黏附和聚集,形成血栓。形成的血栓作为血管平滑肌细胞迁移平台,可通过再合成新的基质和胶原,促进新生内膜形成,导致 ISR 发生^[5]。②血管内平滑肌细胞过度增殖与迁移。支架植入损伤血管,激活循环中有丝分裂原及血小板,促进平滑肌细胞进入细胞周期循环并发生增殖,平滑肌细胞过度增殖与迁移导致 ISR^[6]。③炎症反应。支架作为机体异物,植入后必然会诱发血管局部炎症反应。既往研究证实支架内发生再狭窄各阶段,均可观察到血管局部有炎性细胞,尤其是巨噬细胞聚集。内皮损伤、血小

板激活及炎性细胞聚集形成一序列反应,导致 ISR 发生^[7]。DEB 作为一项 ISR 治疗技术,具有多种优点。紫杉醇 DEB 含有紫杉醇混合对比剂,可通过携带的紫杉醇药物抑制血管内膜增生,减少 ISR 发生率^[8],同时又能处理支架膨胀不良所致 ISR,避免了多层重叠支架植入。DEB 还可减少 DES 药物不均匀分布引起的内皮化延迟,而且不会诱发晚期血栓形成。但 DEB 不能解决血管急性期弹性回缩、球囊扩张后发生严重夹层的缺陷^[9]。本研究结果未能证实 DEB 治疗 ISR 优于 DES,可能与 DEB 自身局限性及患者样本数较少有关。本研究还发现,前降支植入支架较之其它血管部位植入支架更易诱发 ISR,这可能与前降支血管解剖及血流速度对血管壁的剪切力有关。

近年多项临床随机对照试验研究显示,DEB 治疗 BMS、DES 植入术后 ISR 的效果均优于普通球囊。一项比较 DEB 和普通球囊治疗 DES 植入术后 ISR 的随机单盲多中心研究(PEPCAD-DES)结果显示,随访 6 个月时 DEB 组晚期管腔丢失明显优于普通球囊组^[10]。另一项 ISAR-DESIRE 3 研究也发现,DEB 治疗 ISR 优于普通球囊^[11]。然而,DEB 治疗与 DES 治疗 BMS 或 DES 植入术后 ISR 相比,效果均不一致。PEPCAD China ISR 临床研究发现,DEB 组晚期管腔丢失较 DES 组达到了非劣效试验设计终点,随访 1 年和 2 年时临床事件发生率均较 DES 组低^[12]。RIBS IV 临床研究结果则表明,DEB 和依维莫司 DES(EES)治疗 DES 植入术后 ISR 效果相当^[3]。Habara 等^[13]最新注册研究结果提示,DEB 治疗 DES 植入术后 ISR 晚期管腔丢失明显好于 DES 组;两组术后 1 年 MACE 发生率差异无统计学意义。崔孔勇等^[14]研究显示,紫杉醇 DEB 与西罗莫司 DES 治疗 ISR 具有相同有效性。本研究也证实 DEB 治疗 ISR 疗效不低于 DES。

总之,本研究表明 DEB 治疗 BMS 或 DES 植入术后 ISR 均安全可行,疗效不低于 DES 治疗,且可避免再次植入支架。但 DEB 是否为 ISR 治疗较优化方案,还需要更大样本量和更长时间随访提供的循证医学证据。

[参考文献]

- [1] Mamuti W, Jiamali A, Rao F, et al. Drug-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis: insight from randomized controlled trials[J]. *Ann Med*, 2014, 46: 679-683.
- [2] Fischer D, Scheller B, Schäfer A, et al. Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study[J]. *EuroIntervention*, 2012, 8: 450-455.
- [3] Alfonso F, Perez-Vizcaino MJ, Cardenas A, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 23-33.
- [4] 杨娜, 赵学忠, 王全伟, 等. 冠状动脉支架内再狭窄的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34: 1731-1733.
- [5] Rekhter MD, O'Brien E, Shah N, et al. The importance of thrombus organization and stellate cell phenotype in collagen I gene expression in human, coronary atherosclerotic and restenotic lesions[J]. *Cardiovasc Res*, 1996, 32: 496-502.
- [6] Curcio A, Torella D, Indolfi C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy[J]. *Circ J*, 2011, 75: 1287-1296.
- [7] Drachman DE, Simon DI. Inflammation as a mechanism and therapeutic target for in-stent restenosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2005, 7: 44-49.
- [8] 张文俐, 杜润, 朱政斌, 等. 药物洗脱球囊抑制下肢动脉狭窄性病变的实验研究[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 423-426.
- [9] Scheller B, Speck U, Abramjuk C, et al. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis[J]. *Circulation*, 2004, 110: 810-814.
- [10] Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 1377-1382.
- [11] Byrne RA, Neumann FJ, Mehili 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, 381: 461-467.
- [12] 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: 204-211.
- [13] Habara S, Kadota K, Kanazawa T, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter compared with drug-eluting stent for drug-eluting stent restenosis in routine clinical practice[J]. *EuroIntervention*, 2016, 11: 1098-1105.
- [14] 崔孔勇, 吕树铮, 柳弘, 等. 紫杉醇药物洗脱球囊与西罗莫司药物洗脱支架治疗再狭窄的比较[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35: 499-504.

(收稿日期:2016-10-10)

(本文编辑:边 皓)