

•临床研究 Clinical research•

药物涂层球囊治疗肾动脉支架内再狭窄 4 例

焦玉浩, 郭建明, 齐立行, 崔世军, 吴中俭, 张成超, 谷涌泉

【摘要】 目的 探讨药物涂层球囊(DCB)治疗肾动脉支架内再狭窄(ISR)的安全性和有效性。**方法** 4例患者经肾动脉血管超声或肾动脉造影明确为肾动脉ISR,其中支架内起始部重度狭窄3例,支架内闭塞1例,均接受DCB扩张治疗。术后复查肾动脉超声,监测血清肌酐(SCr)、血压变化。**结果** 4例患者手术均获成功。术后随访8~21个月,平均16.5个月,肾动脉支架内血流均通畅,SCr值由术前(184.25 ± 92.35) $\mu\text{mol/L}$ 降至术后(160.00 ± 52.00) $\mu\text{mol/L}$ ($P<0.01$),收缩压由(180.00 ± 18.45) mmHg降至(140.00 ± 12.25) mmHg,肾动脉收缩期峰值流速(PSV)由(339.50 ± 259.00) cm/s降至(253.25 ± 102.00) cm/s。4例患者均未接受二次介入干预。**结论** DCB治疗肾动脉ISR安全有效,但仍需大样本数据结果验证。

【关键词】 肾动脉狭窄; 支架内再狭窄; 药物涂层球囊; 高血压

中图分类号:R445.1 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-08-0782-04

Drug-coated balloon therapy for renal artery in-stent restenosis: preliminary results in four patients

JIAO Yuhao, GUO Jianming, QI Lihang, CUI Shijun, WU Zhongjian, ZHANG Chengchao, GU Yongquan.

Department of Vascular Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, 100053 Beijing, China

Corresponding author: GU Yongquan, E-mail: 15901598209@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and effectiveness of drug-coated balloon (DCB) in treating renal artery in-stent restenosis (ISR). **Methods** Four patients were diagnosed as renal artery ISR, which was confirmed by renal artery ultrasound or by renal arteriography. The lesions included severe stenosis at the beginning of stent ($n=3$) and stent occlusion ($n=1$). All the four patients received DCB dilation therapy. After the treatment, reexamination of renal artery ultrasound was performed to check the therapeutic result, the changes in serum creatinine (SCr) and blood pressure were documented. **Results** Successful treatment was accomplished in all the four patients. The patients were followed up for 8-21 months, with a mean of 16.5 months. Follow-up examination showed that the blood flow in renal artery stent was unobstructed. The SCr level was reduced from preoperative (184.25 ± 92.35) $\mu\text{mol/L}$ to postoperative (160.00 ± 52.00) $\mu\text{mol/L}$ ($P<0.01$). The systolic blood pressure was decreased from preoperative (180.00 ± 18.45) mmHg to postoperative (140.00 ± 12.25) mmHg. The peak systolic velocity (PSV) of renal artery was reduced from preoperative (339.50 ± 259.00) cm/s to postoperative (253.25 ± 102.00) cm/s. No secondary intervention procedure was needed in all four patients. **Conclusion** For the treatment of renal artery ISR, DCB dilation therapy is safe and effective, although further researches with large sample are still needed to verify its clinical effect. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 782-785)

【Key words】 renal artery stenosis; in-stent restenosis; drug-coated balloon; hypertension

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.07.017

基金项目: 北京市医管局临床技术创新项目(扬帆计划)(XMLX201610)、北京市医管局“登峰”人才培养计划项目(DFL20150801)、国家重点研发计划项目(2017YFC1104100)、宣武医院“英才培养计划”项目

作者单位: 100053 北京 首都医科大学宣武医院血管外科

通信作者: 谷涌泉 E-mail: 15901598209@163.com

肾血管性高血压发生率占高血压 5% 左右, 肾动脉狭窄是引起肾血管性高血压的主要原因^[1]。肾动脉狭窄主要病因包括动脉粥样硬化、大动脉炎及动脉壁肌纤维发育不良, 粥样硬化性肾动脉狭窄是最常见类型, 约占 90%^[2]。高血压是肾动脉狭窄最常见临床表现, 肾动脉狭窄表现为高血压时, 相比原发性高血压往往更严重, 更难以药物控制, 尤其是双侧肾动脉严重狭窄或孤立肾伴严重肾动脉狭窄, 降压药物降低血压反而会造成狭窄的肾动脉血流量更加减少, 更加影响肾功能。由于外科治疗创伤大、并发症多、患者无法耐受, 目前经皮腔内肾动脉成形术(percutaneous transluminal renal angioplasty, PTR) 和经皮腔内肾动脉支架植入术(percutaneous transluminal renal artery stenting, PTRAS) 已成为肾血管性高血压首选治疗方法^[3]。然而术后肾动脉支架内再狭窄(ISR)发生率为 6%~20%^[4]。已有研究证实药物涂层球囊(drug coated balloon, DCB)治疗股腘动脉 ISR 的安全性和有效性^[5-6], 在颈内动脉、椎动脉狭窄治疗中也进行了初步尝试^[7-8], 但目前国内关于 DCB 治疗肾动脉 ISR 的报道鲜见。本中心采用 DCB 治疗 4 例肾动脉 ISR 患者, 取得了良好疗效, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

4 例患者经肾动脉造影和肾动脉超声检查诊断为肾动脉 ISR, 其中女 3 例, 男 1 例, 平均年龄 67 (62~73) 岁; 伴糖尿病 1 例。4 例患者平均肾动脉 ISR 时间为 35 个月, 临床表现均为顽固性高血压, 服用 3~4 种降压药, 血压控制不佳; 伴头晕恶心 1 例, 血清肌酐(SCr)升高 2 例。住院期间肾动脉超声检查提示支架内起始部重度狭窄 3 例, 支架内闭塞 1 例。

1.2 手术操作

采用 Seldinger 技术逆行穿刺右股动脉, 置入 8 F 鞘管, 给予肝素 4 000 U, 猪尾导管血管造影见一侧肾动脉支架内起始部重度狭窄/闭塞, 对侧肾动

脉、双肾实质显影正常; 路图下 0.035 英寸 150 cm 导丝导引 Cobra 导管, 相互配合下旋转送至肾动脉, 交换 0.018 英寸 300 cm 导丝, 小心通过肾动脉病变段, Guiding 导管送至肾动脉开口处, 先用直径较小的普通球囊缓慢预扩张(12 atm, 3 min)肾动脉狭窄段, 待造影评估狭窄段无 >50% 残余狭窄及限流性夹层、支架内狭窄明显改善、肾实质外形正常、未见对比剂外溢, 于病变部位植入紫杉醇 DCB (北京先瑞达医疗科技公司) 1 枚(直径略大于预扩张普通球囊, 长度至少覆盖病变两端 1 cm), 扩张压力为 10 atm, 时间 3 min; 造影见肾动脉血流恢复正常, 未见残余狭窄, 支架形态位置良好, 对比剂无外溢和留滞, 血管缝合器缝合右股动脉穿刺点。术后给予口服阿司匹林 100 mg, 氯吡格雷 50 mg。术后复查肾动脉超声, 监测 SCr、血压变化。

2 结果

4 例患者手术均获成功。手术前后和术后 1 年 SCr、血压、肾动脉超声检查变化见表 1。术后 1 例出现 SCr 值升高, 考虑可能与对比剂肾病或微栓子脱落有关, 但术后 1 年恢复正常, 2 例术前 SCr 高于正常值患者术后较前下降; 术后 4 例血压均较术前下降, 服用降压药物种类减少 1~2 种, 但 1 例术后 1 年再发血压增高, 继续服用 4 种降压药物治疗(考虑可能与糖尿病病史 30 余年、动脉粥样硬化继续进展^[9]及 DCB 术后再狭窄有关^[10]); 术后 3 例支架内重度狭窄患者超声收缩期峰值流速(PSV)值均较术前下降, 1 例支架内闭塞患者术前无血流, 术后复查 PSV 值为 116 cm/s。术后随访 8~21 个月, 平均 16.5 个月, 4 例患者肾动脉支架内血流均通畅, SCr 值由术前(184.25±92.35) μmol/L 降至术后(160.00±52.00) μmol/L ($P<0.01$), 收缩压由(180.00±18.45) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 降至(140.00±12.25) mmHg, 肾动脉 PSV 由(339.50±259.00) cm/s 降至(253.25±102.00) cm/s。4 例患者术后均未发生急性再狭窄或闭塞, 未出现肾动脉破裂、急性肾动脉血栓形成、肾动脉栓塞、急性肾功能不全以及术后顽固性低血压、过敏反应等。

表 1 4 例患者手术前后 SCr、血压和肾动脉超声检查变化

患者	性别	年龄/岁	支架长度/cm	DCB 规格/mm	随访时间/月	SCr/(μmol/L)				血压/mmHg*				肾动脉 PSV/(cm/s)			
						术前	术后	术后 1 年	近期	术前	术后	术后 1 年	近期	术前	术后	术后 1 年	近期
1	女	73	1.5	4.5~60	21	91	122	102	98	170/80	140/60	170/40	160/50	315	296	270	269
2	女	62	1.7	5~80	18	97	97	85	90	179/75	150/85	150/80	160/90	421	245	332	326
3	男	68	1.7	5~80	16	247	198	156	140	210/90	150/90	160/80	160/85	622	356	426	412
4	女	65	1.5	5~80	8	302	223	201	192	150/90	120/61	130/85	150/90	0	116	432	400

*1 mmHg=0.133 kPa; PSV: 收缩期峰值流速

3 讨论

1978 年, Gruntzig 等^[11]首次报道 PTR 术。单纯球囊扩张简单、安全, 耐受性好, 可重复操作, 能快速恢复肾脏有效灌注。但动脉粥样硬化性肾动脉狭窄通常由偏心性斑块导致, 球囊扩张后病变动脉很容易发生弹性回缩, 且斑块钙化严重易导致动脉夹层, 进一步增加短期内再狭窄风险。有学者报道单纯球囊扩张后肾动脉再狭窄率高达 30%^[12]。支架能够提供径向支撑力, 直接覆盖靶病变, 防止弹性回缩, 封闭球囊扩张引起的动脉夹层, 提高通畅率。临床研究证实支架组再狭窄率明显低于单纯球囊扩张组^[13]。倪钧等^[14]报道采用肾动脉 PTR 术治疗肾动脉狭窄, 10 年随访结果显示 44% 患者血压改善, 对预防肾脏缺血恶化具有一定意义。但支架植入时引起的血管机械损伤和支架支柱周围的炎性反应会导致血管内膜中断, 平滑肌细胞增殖、迁移, 细胞外基质形成和内膜增生, 从而引发 ISR。有证据表明 ISR 病变的平滑肌细胞增殖速度比原始斑块细胞增殖更快^[15]。ISR 治疗一直是具有挑战性的临床实际问题。目前对 ISR 有多种治疗方式可选择, 如球囊扩张、二次支架植入、斑块切除、激光消融等。虽然减容手术治疗股腘动脉 ISR 的效果已得到初步证实^[16], 但考虑到肾动脉的特殊性, 一旦远端栓塞, 必将造成灾难性的肾功能损伤, 因此减容手术尚未在肾动脉狭窄病变治疗领域应用。Takahashi 等^[17]报道 1 052 例 1 090 次肾动脉狭窄患者经 PTR 术治疗并中位随访 5 年后 79 例 101 枚支架发生 ISR, 其中再次行金属裸支架植入 39 枚和药物涂层支架 (DCS) 植入 6 枚, 再次单纯球囊扩张 62 枚, 结果发现再次支架植入术后再狭窄发生概率是单纯球囊扩张的 6.89 倍。因此, 找到既替代支架应用, 又能保留肾动脉管腔直径的治疗手段, 成为临床面对的实际问题。

ISR 在动脉粥样硬化性疾病中的机制是内膜增生, 这也是抗增殖剂的直接靶点。DCB 作用机制取决于抗增殖剂紫杉醇在球囊 30~60 s 膨胀过程中迅速而均匀地扩散至血管壁, 且不损害金属层支架。DCB 表面的分子黏合剂能防止球囊膨胀过程中紫杉醇丢失, 同时增强药物转移至血管壁。新型黏合剂能保持紫杉醇在血管壁中保持有效浓度数周, 允许在球囊充气引起的气压伤的生物反应期间抑制血管平滑肌细胞增殖^[18]。因此, 理论上 DCB 在治疗肾动脉 ISR 方面具有更好的临床效果。此外, DCB 能更好地维持原始动脉解剖和血流模式。

相比既往支架和球囊扩张治疗, DCB 有 3 个优势: ①可在整个扩张过程中实现病变的全部覆盖, 并将药物均匀地释放至靶血管壁^[19]; ②其诱导的高分子相关慢性炎性反应不明显, 从而降低晚期血栓形成发生率; ③不存在永久性种植体支架, 可避免过度依赖抗血小板治疗, 尤其是双重抗血小板治疗。Elwany 等^[20]首次报道 DCB 在肾动脉 ISR 中的应用, 肾动脉造影显示 80% 弥漫性 ISR 累及近端和中段, 跨狭窄病变压力为 60 mmHg, 采用 In Pact Pacific 5.0/40 型 DCB (美国 Medtronic/Invatec 公司) 扩张后残余狭窄为 20%, 4 年随访结果显示残余狭窄为 30%, 支架内仍保持通畅, SCr 水平较前下降。Li 等^[21]分析 14 例接受 DCB 治疗的移植肾动脉狭窄患者, 其中 3 例为 ISR, 术后 SCr 值、收缩期血压及肾动脉 PSV 均较术前降低, 证明 DCB 治疗移植肾动脉狭窄和 ISR 近期效果良好。

紫杉醇属于有丝分裂抑制剂, 可诱导和促进微管蛋白聚合, 抑制微管解聚, 从而抑制纺锤体形成, 使染色体不能向两极移动, 细胞阻滞于 G2/M 期, 最终阻止有丝分裂完成, 抑制内膜增生。紫杉醇浓度低于 1 nmol/L 时, 对血管和内皮细胞无明显影响。同时, 紫杉醇具有高度亲脂性, 不溶于水, 血浆蛋白结合率为 89%~98%, 生物半衰期为 5.3~17.4 h, 主要由肝脏代谢, 肾脏清除率仅为 5%, 因此无需过多担忧其对肾脏的损害。

总之, 采用 DCB 治疗肾动脉 ISR 安全有效。但本组患者数较少, 随访时间尚短, 仍需大样本患者数据和结果验证 DCB 对肾动脉 ISR 患者降低血压、保护肾功能的意义。

[参考文献]

- [1] Derckx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension[J]. Lancet, 1994, 344: 237-239.
- [2] Voiculescu A, Grabensee B, Jung G, et al. Renovascular disease: a review of diagnostic and therapeutic procedures[J]. Minerva Urol Nefrol, 2006, 58: 127-149.
- [3] White CJ. Renal artery revascularization: percutaneous stent placement is the standard of practice[J]. Vasc Med, 2002, 7: 3-4.
- [4] Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, et al. Treatment of in-stent restenosis following stent-supported renal artery angioplasty[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70: 454-459.
- [5] Cassese S, Ndrepepa G, Kufner S, et al. Drug-coated balloon angioplasty for in-stent restenosis of femoropopliteal arteries: a meta-analysis[J]. EuroIntervention, 2017, 13: 483-489.

- [6] 刘晓哲, 王 兵, 刘俊超, 等. 药物涂层球囊在股腘动脉支架内再狭窄治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 410-414.
- [7] 谷涌泉, 郭建明, 崔世军, 等. 定向斑块切除联合药物涂层球囊治疗椎动脉重度狭窄 1 例[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 17-19.
- [8] 齐一侠, 崔世军, 郭建明, 等. 药物球囊治疗椎动脉狭窄 2 例[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 852-853.
- [9] 李 建, 徐 克, 肖 亮. 动脉粥样硬化性肾动脉闭塞的介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 588-592.
- [10] Huang HL, Chou HH, Chen IC, et al. Failure mode and bimodal restenosis of drug-coated balloon in femoropopliteal intervention[J]. Int J Cardiol, 2018, 259: 170-177.
- [11] Gruntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, et al. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis[J]. Lancet, 1978, 1(8068): 801-802.
- [12] Fauchald P, Vatne K, Paulsen D, et al. Long-term clinical results of percutaneous trans luminal angioplasty in transplant renal artery stenosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 1992, 7: 256-259.
- [13] 罗友海, 庞鹏飞, 关守海, 等. 介入治疗动脉粥样硬化引起的肾动脉狭窄性高血压 30 例分析[J]. 当代医学, 2011, 17: 18-20.
- [14] 倪 钧, 张瑞岩, 胡 健, 等. 肾动脉支架成形术治疗肾动脉狭窄患者 10 年随访结果[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 1046-1048.
- [15] Prati F, Di Mario C, Moussa I, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study[J]. Circulation, 1999, 99: 1011-1014.
- [16] 谷涌泉, 郭建明. 下肢动脉硬化闭塞症的外科治疗现状与未来发展[J]. 中国医师杂志, 2017, 19: 1761-1764.
- [17] Takahashi EA, McKusick MA, Bjarnason H, et al. Treatment of in-stent restenosis in patients with renal artery stenosis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 1657-1662.
- [18] Mehrotra S, Paramasivam G, Mishra S. Paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19: 10.
- [19] Glagov S, Rowley DA, Kohut RI. Atherosclerosis of human aorta and its coronary and renal arteries. A consideration of some hemodynamic factors which may be related to the marked differences in atherosclerotic involvement of the coronary and renal arteries[J]. Arch Pathol, 1961, 72: 558-571.
- [20] Elwany M, Di Palma G, Cortese B. Long-term efficacy of drug-coated balloon for renal artery in-stent restenosis[J]. Egypt Heart J, 2018, 70: 55-56.
- [21] Li CM, Shang T, Tian L, et al. Short-term outcomes using a drug-coated balloon for transplant renal artery stenosis[J]. Ann Transplant, 2018, 23: 75-80.

(收稿日期:2018-08-08)

(本文编辑:边 信)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告