

·讲 座 Lecture·

血管减容联合药物涂层球囊在下肢动脉硬化闭塞病变治疗中的应用

谷涌泉, 张成超

【摘要】 血管腔内成形术是目前治疗下肢动脉硬化闭塞症首选方法。球囊扩张和支架植入术后血管再狭窄率较高。随着治疗理念不断更新,血管腔内减容、药物涂层球囊技术也随之问世。该文简要回顾我国目前下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗方法,重点介绍斑块切除、激光消融、药物涂层球囊等 3 种目前最具前景的治疗手段,并对下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗未来发展作了展望。

【关键词】 下肢动脉硬化闭塞症;血管腔内治疗;斑块切除;激光消融;药物涂层球囊

中图分类号:R654.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-06-0636-05

Application of vascular volume reduction combined with drug-coated balloon dilation for arteriosclerosis obliterans disease of lower extremities GU Yongquan, ZHANG Chengchao. Department of Vascular Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: GU Yongquan, E-mail: guyvip@sina.com

【Abstract】 Endovascular angioplasty is the preferred treatment for lower extremity atherosclerosis obliterans. Balloon dilation and stent implantation therapy carries higher restenosis rate. With the continuous updating of the treatment concept, intravascular volume reduction therapy and drug-coated balloon dilation technology have been emerged. This paper aims to make a brief review about the endovascular therapies currently used for arteriosclerosis obliterans of lower limbs in China, focusing on the following three most promising treatments employed at present, i.e. atherectomy, laser ablation and drug-coated balloon dilation. At the same time, the prospect of the future development of endovascular treatment for arteriosclerosis obliterans of lower limbs is discussed. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 636-640)

【Key words】 arteriosclerosis obliterans; endovascular therapy; atherectomy; laser ablation; drug-coated balloon

血管腔内成形术是目前治疗下肢动脉硬化闭塞症的首选方法。普通球囊扩张会造成血管壁损伤,导致血管内膜撕裂,进而出现夹层,且内膜组织易弹性回缩,术后再狭窄率和靶血管再次干预率较高,近、中期通畅率不理想。支架植入术创伤小、恢复快、并发症少,是下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗的常用方式之一。支架可覆盖长段和复杂血管病变,减少血管弹性回缩,消除即刻残余狭窄,保证血

流通畅。但支架植入术后易发生内膜增生,导致支架内再狭窄。随着近年治疗理念不断更新,血管腔内减容、药物涂层球囊技术也开始广泛应用。减容是通过减容装置去除血管内斑块、血栓、增生内膜等减少腔内容量负荷,扩大管腔容积,从而减少球囊扩张应用,避免扩张所致内膜损伤;可使血管内壁变得更加平滑,减少支架应用,尤其适合应用于近关节和动脉分叉部位。紫杉醇药物涂层球囊可携

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.06.024

基金项目:北京市医管局临床技术创新项目(XMLX201610)、北京市医院管理局“登峰”人才培养计划项目(DFL20150801)、首都卫生发展科研专项项目(2016-1-2012)、国家重点研发计划项目(2017YFC1104100)、北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划-学科骨干项目、宣武医院“英才培养”计划第一、三层次项目、北京市优秀人才培养项目(2016000020124G108)、北京市属医院科研培育计划项目(PX2018035)

作者单位:100053 北京 首都医科大学宣武医院血管外科、首都医科大学血管外科学系

通信作者:谷涌泉 E-mail: guyvip@sina.com

带药物到达血管狭窄或闭塞部位,随球囊扩张使药物均匀涂布于血管内壁,抑制平滑肌细胞增生,提高血管远期通畅率。

1 现有减容装置

1.1 定向斑块切除装置

SilverHawk 斑块切除系统(美国 Medtronic 公司)2003 年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于外周动脉病变治疗,目前国内外已有很多临床报道,取得比较令人满意的效果^[1-3]。该系统的特点是将切割导管通过狭窄或闭塞段后,能安全有效地切除动脉硬化斑块,减少支架应用,适用于下肢动脉硬化闭塞症原发病变或治疗后再狭窄病变,对于短段病变尤其是不适合放置支架的关节部位病变有很好疗效,也可在药物涂层球囊扩张前对靶病变进行血管预减容。其缺点是对严重钙化病变的疗效较差。

一项前瞻性、非随机、全球 DEFINITIVE LE 研究共纳入 47 家研究中心 800 例下肢动脉硬化闭塞症患者,结果显示有间歇性跛行症状患者接受斑块切除术后 12 个月一期通畅率为 78%,保肢率为 95%,并认为斑块切除技术应用于下肢动脉硬化闭塞症安全有效^[4]。谷涌泉等^[5]回顾性分析 2010 年 10 月至 2011 年 4 月采用 SilverHawk 斑块切除术治疗的 14 例动脉粥样硬化所致下肢缺血患者,结果显示手术均成功,出院时所有患者再通血管保持通畅;7 例间歇性跛行患者行走距离均增加至 500 m 以上,5 例静息痛全部缓解,1 例足趾溃疡面积由术前 3 cm×4 cm 缩小为 2 cm×2 cm,1 例坏疽保持干燥出院;表明斑块切除技术应用于下肢动脉硬化闭塞症安全有效。

然而本中心在临床实践中观察到 SilverHawk 斑块切除技术对严重钙化斑块无法治疗,严重钙化病变易导致刀头损坏。TurboHawk 斑块切除系统(美国 ev3 公司)是新一代产品,除了具备 SilverHawk 系统特点外,还可切除严重钙化斑块。2012 年 Cioppa 等^[6]报道采用 TurboHawk 斑块切除和药物球囊扩张技术治疗 30 例严重钙化的股腘动脉病变患者,随访 12 个月后一期通畅率为 90%,3 例患者因症状加重行二次介入干预后好转,二期通畅率为 100%,临床效果显著。TurboHawk 斑块切除系统 2014 年在我国上市,本中心于 2015 年 4 月在国内率先用于治疗严重钙化斑块的下肢动脉硬化闭塞症,取得了满意效果^[7]。

对于股腘动脉支架内再狭窄的治疗,Sixt 等^[8]对斑块切除联合药物球囊、斑块切除联合单纯球囊扩张的临床研究表明,前者管腔通畅率为 84.7%,后者为 43.8%,两者差异有显著统计学意义($P<0.01$)。Zeller 等^[9]研究表明,与单纯药物球囊治疗股腘动脉硬化性病变相比,斑块切除联合药物球囊技术成功率为 89.6%,而单纯药物球囊扩张技术成功率为 64.2%,两者差异有统计学意义($P<0.05$),两者 1 年通畅率分别为 88.8%、68.8%。2010 年至今本中心共完成了 415 例斑块切除手术,其中股腘动脉病变 396 例,膝下动脉病变 19 例;单纯斑块切除 354 例,斑块切除联合药物涂层球囊 61 例,均取得较好的临床效果。本中心在一项 160 例股腘动脉斑块切除患者治疗经验总结中对比股腘动脉严重狭窄病变、股腘动脉闭塞病变、股腘动脉支架植入后再狭窄病变和股腘动脉支架植入后再闭塞病变的疗效,结果发现对支架植入后再闭塞病变的临床疗效最差,对股腘动脉原发多节段狭窄病变的远期疗效最优^[10]。随着治疗经验不断增加,斑块切除技术也尝试应用于颈动脉、椎动脉^[11-12]、锁骨下动脉^[12]重度狭窄病变,然而在头颈部动脉应用中虽有保护伞保护,但仍可能导致脑梗死,需在有丰富临床经验的医疗中心进行,且其安全性和临床效果还需长期随访和观察。

1.2 非定向斑块切除装置

Rotarex 系统机械除栓导管是瑞士 Straub 公司开发产品,其特点是适用于急性或亚急性下肢动脉栓塞、伴或不伴有血栓的下肢动脉硬化闭塞症、软斑斑块、支架植入后血栓形成、旁路移植物血栓形成等。其原理是通过高速旋转使头端卵圆孔区产生涡流和负压,在推进或推后时对栓塞物质进行清除,缺点是对硬斑斑块、严重钙化斑块不适用,远端栓塞比例较高。李麟荪等^[13]在 2004 年报道中详细介绍其原理和临床应用。目前 Rotarex 导管治疗慢性下肢动脉疾病的大样本研究相对较少。Wissgott 等^[14]回顾性分析应用 Rotarex 导管治疗的 114 例慢性动脉病变患者资料,平均病变长度为 13.9 cm,技术成功率为 98.2%,随访 12 个月显示 21.4%患者出现再狭窄。目前本中心完成 20 余例慢性动脉病变患者治疗,均取得了较好效果。

AngioJet 系统血栓清除导管(美国 Boston 科技公司)是通过导管末端定向口喷射加压 0.9%氯化钠溶液完成治疗,射流通过“伯努利效应”产生一局部真空区,拖拽并浸软血栓,0.9%氯化钠溶液和血栓碎屑被吸入导管排出体外,尤其是对急性髂股静脉

血栓形成的疗效显著^[15]。机械性血栓清除术具有微创、疗效快、溶栓剂耗量少、无溶栓潜在大出血等优点^[16],机械性血栓清除术中越来越多采用 AngioJet 系统,再辅助导管接触溶栓,收到了良好的临床疗效。

1.3 Jetstream 斑块切除系统

Jetstream 斑块切除系统(美国 Boston 科技公司)是一种带有斑块旋转切除和吸栓功能的装置,与 SilverHawk、Turbohawk 斑块切除系统相比,其特点是在对病变进行非定向斑块旋转切除的同时,可将旋切下的斑块碎屑抽吸至体外,降低远端血管栓塞率。Shammas 等^[17]2016 年前瞻性研究报道采用 Jetstream 系统治疗 29 例患者(32 条肢体)股腘动脉支架内再狭窄病变,病变长度(17.4 ± 13.1) cm,手术成功率 91%;所有患者均辅助以球囊扩张成形术,平均球囊压(11.6 ± 3.3) atm,应用保护伞 16 例患者,2 例保护伞内捕捉到大量斑块碎屑;3 例出现急性远端动脉栓塞并紧急处理,其中 2 例未用保护伞;术后随访 6 个月和 12 个月,27 例患者 29 条肢体 6 个月通畅率为 72%,所有患者支架未出现断裂或形态学改变,2 例分别因非血管性死亡和大出血退出研究;结论认为 Jetstream 斑块切除术治疗股腘动脉支架内再狭窄病变安全有效。目前尚未检索到此项技术与普通球囊扩张或其他斑块切除技术的随机对照研究结果,国内也未检索到这方面的治疗结果,值得进一步研究和探讨。

1.4 准分子激光消融

准分子激光消融的主要设备包括 CVX-300 型准分子激光发生系统和 Turbo-Elite 激光导管,可脉冲式发射 308 nm 波长的氩氯准分子激光,通过光化学作用,使斑块组织对 308 nm 激光能量吸收,产生分子键断裂,碎化成直径 $< 25 \mu\text{m}$ 碎片,安全消融溶解血管内血栓和斑块。准分子激光消融的特点是适用于治疗下肢动脉硬化闭塞症原发病变、下肢动脉支架术后再狭窄和闭塞病变,尤其是导丝通过假腔病变也可放心使用,使用过程中不需要长时间连续应用放射线,明显减少射线照射量。

Wilhelm 等^[18]在 1993 年发表的文献中对比分析氩氯准分子激光和热氩激光治疗 43 例股腘动脉病变患者的经验,准分子激光消融 28 处病变,热氩激光治疗 29 处病变,随访结果显示准分子激光治疗、热氩激光治疗股腘动脉病变的 1 年通畅率分别为 62.5%、56%,且安全有效。2009 年 Dave 等^[19]报道一项 17 家医院参与的 CELLO 前瞻性研究,采用激光斑块消融技术治疗下肢原位狭窄或闭塞病变

患肢 65 条(病变平均长度 5.6 cm),其中闭塞病变 13 条,结果显示术后 6 个月、12 个月通畅率分别为 59%、54%,术后 12 个月随访时 76.9%患者目标病变无需再次干预,所有患者均无严重不良事件和并发症发生。Schmidt 等^[20]2014 年报道一项欧洲 5 家医院参与的 PATENT 前瞻性研究,90 例下肢动脉狭窄或闭塞患者平均病变长度 123 mm,其中 30 例为闭塞性病变,结果显示激光消融手术成功率 96.7%,手术前后管腔狭窄率分别为 87.0%、32.3%,术后 6 个月、12 个月目标病变无处理比例分别为 87.8%、64.4%。Dippel 等^[21]报道一项包括 40 家研究中心的前瞻性、随机对照研究,结果显示准分子激光消融治疗 25 例股腘动脉支架内再狭窄患者的手术成功率、安全性和疗效均较普通球囊有明显优势。首都医科大学宣武医院 2016 年 11 月 6 日采用此技术成功完成国内前 3 例下肢动脉硬化闭塞症患者治疗,收到了较好疗效^[22]。

本中心回顾性分析 2016 年 11 月至 2017 年 6 月收治的 20 例接受准分子激光消融联合药物涂层球囊治疗的下肢动脉硬化闭塞患者临床资料,手术成功 19 例(95%),术后患者症状消失,静息痛症状缓解;本组资料支持激光消融联合药物球囊治疗下肢动脉硬化闭塞症疾病安全、有效^[23]。目前本中心已完成 109 例治疗,其中股腘动脉病变 80 例,包括激光减容联合药物涂层球囊 45 例,激光减容联合普通球囊成形 35 例;膝下动脉病变 29 例,均为激光减容联合普通球囊成形治疗。随着治疗经验不断增加,准分子激光消融、药物球囊技术也尝试应用于治疗椎动脉狭窄、锁骨下动脉狭窄、颈动脉狭窄病变^[24-25],但其远期疗效和安全性有待进一步观察和随访。

减容手术也有自身不足:对于长段闭塞病变,如果通过夹层的病变也较长,斑块切除装置即不能应用(激光斑块消融例外);有时会出现远端栓塞,故需要远端保护装置,费用较高;切除过程中有血管破裂出血可能,尽管发生率较低,但为安全起见,建议备好覆膜支架;对血栓量较大病变,不建议应用(Rotarex 系统例外)。

2 药物涂层球囊

药物涂层球囊的特点是球囊表面涂上紫杉醇、雷帕霉素等抗增殖抗炎药物,通过球囊扩张使涂层药物与病变血管壁均匀地充分接触,迅速渗透至动脉壁中,从而抑制和延缓平滑肌细胞迁移、增殖和

有丝分裂,抑制内膜增生,增加血管远期通畅率^[26-27]。药物球囊扩张血管时仍有较高的夹层发生率和血管壁弹性回缩率。对严重钙化病变,药物无法均匀渗透至血管壁,可影响血管壁上药物贴附程度和药物浓度;对长段闭塞病变,需内膜下通过,从而进一步影响其疗效,因此通常需与减容技术联合应用,才能取得较好疗效。

减容联合药物涂层球囊将是未来治疗下肢动脉硬化闭塞症的发展趋势。此联合术式优点:可减少药物涂层球囊扩张造成的动脉夹层发生;永久祛除斑块,扩大血管腔容量,延长动脉内膜增生所致狭窄/闭塞时间,提高远期通畅率;有利于药物向血管壁均匀渗透,抑制动脉内膜增生,提高血管远期通畅率。综上所述,减容手术治疗下肢动脉硬化闭塞病变是安全、有效的,减容技术联合药物涂层球囊适合治疗复杂下肢动脉和支架内再狭窄病变,可有效抑制内膜增生,提高远期通畅率,是未来治疗下肢动脉病变和支架内再狭窄的趋势,不过还需更多临床研究证据支持。

[参 考 文 献]

- [1] Zeller T, Frank U, Burgelin K, et al. Initial clinical experience with percutaneous atherectomy in the infragenicular arteries[J]. J Endovasc Ther, 2003, 10: 987-993.
- [2] Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, et al. Long-term results after directional atherectomy of femoro-popliteal lesions with the silverhawk catheter[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48: 1573-1578.
- [3] McKinsey JF, Goldstein L, Khan HU, et al. Novel treatment of patients with lower extremity ischemia: use of percutaneous atherectomy in 579 lesions[J]. Ann Surg, 2008, 248: 519-527.
- [4] McKinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ, et al. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7: 923-933.
- [5] 谷涌泉,郭连瑞,齐立行,等. SilverHawk 斑块切除治疗动脉粥样硬化导致的双侧下肢缺血 14 例报告[J]. 中国微创伤外科杂志, 2011, 11:1022-1024.
- [6] Cioppa A, Stabile E, Popusoi G, et al. Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: one-year single centre clinical results[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2012, 13: 219-223.
- [7] 谷涌泉,郭连瑞,齐立行,等. TurboHawk 斑块切除治疗伴严重钙化斑块的下肢动脉硬化闭塞症 2 例[J]. 中国微创伤外科杂志, 2016, 16:449-451.
- [8] 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: 682-686.
- [9] Zeller T, Langhoff R, Rocha-Singh KJ, et al. Directional atherectomy followed by a paclitaxel-coated balloon to inhibit restenosis and maintain vessel patency: twelve-month results of the DEFINITIVE AR study[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2017, 10: e004848.
- [10] Gu Y, Malas MB, Qi L, et al. A comparative study of percutaneous atherectomy for femoropopliteal arterial occlusive disease[J]. Int Angiol, 2017, 36: 340-345.
- [11] 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.
- [12] 谷涌泉,张成超,齐立行,等. 定向斑块切除联合药物涂层球囊治疗同侧锁骨下,椎动脉重度狭窄 1 例报告[J]. 中国微创伤外科杂志, 2019, 19:473-475.
- [13] 李麟彝,施海彬,姜志良,等. 一种新的血栓旋切器——Straub Rotarex System 及其临床应用介绍[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13:502-505.
- [14] Wissgott C, Kamusella P, Andresen R. Treatment of femoropopliteal stenoses and occlusions with mechanical rotational catheters: comparison of results with the rotarex and pathway devices[J]. J Cardiovasc Surg(Torino), 2012, 53: 177-186.
- [15] 王磊,郭松林,阴继凯,等. AngioJet 治疗急性髂股静脉血栓形成的早期疗效分析[J]. 中国血管外科杂志·电子版, 2016, 8:303-305.
- [16] Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149: 315-352.
- [17] Shammas NW, Shammas GA, Banerjee S, et al. Jetstream rotational and aspiration atherectomy in treating in-stent restenosis of the femoropopliteal arteries: results of the JETSTREAM-ISR feasibility study[J]. J Endovasc Ther, 2016, 23: 339-346.
- [18] Wilhelm C, Schomig A, Brachmann J, et al. Comparison between argon and excimer laser angioplasty in patients with lesions of the femoral and popliteal arteries: clinical and angiography results after 1 year[J]. Vasa, 1993, 22: 169-177.
- [19] Dave RM, Patlola R, Kollmeyer K, et al. Excimer laser recanalization of femoropopliteal lesions and 1-year patency: results of the CELLO registry[J]. J Endovasc Ther, 2009, 16: 665-675.
- [20] Schmidt A, Zeller T, Sievert H, et al. Photoablation using the turbo-booster and excimer laser for in-stent restenosis treatment: twelve-month results from the PATENT study[J]. J Endovasc Ther, 2014, 21: 52-60.
- [21] Dippel EJ, Makam P, Kovach R, et al. Randomized controlled study of excimer laser atherectomy for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis: initial results from the EXCITE ISR trial (Excimer laser randomized controlled study for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis)[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(1 Pt A): 92-101.
- [22] 谷涌泉,郭连瑞,齐立行,等. 准分子激光消融联合药物球囊治疗下肢动脉慢性缺血 3 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:10-14.

- [23] 谷涌泉,郭连瑞,齐立行,等.准分子激光消融联合药物涂层球囊治疗下肢动脉硬化闭塞 20 例[J].介入放射学杂志, 2018, 27:779-782.
- [24] 谷涌泉,郭建明,崔世军,等.激光消融联合药物涂层球囊成形治疗椎动脉支架重度再狭窄 1 例[J].介入放射学杂志, 2018, 27:1001-1002.
- [25] 张成超,谷涌泉,齐立行,等.药物涂层球囊扩张成形术治疗颈动脉支架内再狭窄 2 例[J].介入放射学杂志, 2019, 28:159-161.
- [26] Peterson S, Hasenbank M, Silvestro C, et al. IN. PACT™ Admiral™ drug-coated balloon: durable, consistent and safe treatment for femoropopliteal peripheral artery disease[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 112:69-77
- [27] Schroe H, Holden AH, Goueffic Y, et al. Stellarex drug-coated balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease. The ILLUMENATE global study: 12-month results from a prospective, multicenter, single-arm study [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2018, 91: 497-504.
- (收稿日期:2019-06-29)
- (本文编辑:边 佶)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告