

紫杉醇药物涂层球囊对比普通球囊治疗膝下动脉硬化闭塞症的疗效

何涛¹, 郭景水², 李靖³, 刘宝顺¹, 郝建明⁴

(保定市第一医院, 1. 心胸血管外科; 2. 介入科; 3. 麻醉科; 4. 供应室, 河北 保定 071000)

【摘要】目的: 探讨紫杉醇药物涂层球囊(DCB)对比普通球囊治疗膝下动脉硬化闭塞症的疗效。**方法:** 选取220例膝下动脉硬化闭塞症患者为研究对象,按照接受治疗方案不同分为观察组和对照组,每组各110例。观察组采用DCB治疗;对照组采用普通球囊(POBA)治疗。观察并比较两组患者治疗后临床疗效、影像学指标、病情严重程度、NLR和CRP值、并发症等指标。**结果:** 治疗后,观察组总有效率为98.18%,高于对照组的91.82% ($P < 0.05$);观察组下肢动脉靶血管最小直径(MLD)大于对照组 ($P < 0.05$);靶血管晚期管腔丢失情况(LLL)小于对照组 ($P < 0.05$);观察组Rutherford分级情况优于对照组 ($P < 0.05$);观察组中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、CRP小于对照组 ($P < 0.05$);观察组并发症总发生率与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 紫杉醇药物涂层球囊治疗膝下动脉硬化闭塞症能够提高临床疗效,改善影像学指标情况,减轻炎症反应程度,安全性较高。

【关键词】 紫杉醇; 药物涂层球囊; 膝下动脉硬化闭塞症; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; C反应蛋白

【中图分类号】 R543.5; R654.3 **【文献标志码】** A

Effect of paclitaxel coated balloon on the treatment of subpatellar arteriosclerosis oblusion compared with conventional balloon

HE Tao¹, GUO Jing-shui², LI Jing³, LIU Bao-shun¹, HAO Jian-ming⁴

(1. Department of Cardiothoracic Vascular Surgery; 2. Department of Interventional; 3. Department of Anesthesiology; 4. Supply Room, Baoding NO. 1 Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of paclitaxel drug-coated balloon (DCB) compared with conventional balloon in the treatment of subpatellar arteriosclerosis oblusion. **Methods:** A total of 220 patients with subknee arteriosclerosis obliterans were selected and divided into two groups according to different treatment plans, with 110 cases in each group. The observation group were treated with DCB and the control group were treated with POBA. The clinical efficacy, imaging indexes, severity of disease, lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein (CRP) values, and complications were observed and compared between the two groups after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate of observation group was 98.18%, which was higher 91.82% in the control group ($P < 0.05$). The minimal lumen diameter (MLD) of lower limb artery target vessels in the observation group was greater than that in the control group, the late lumen loss (LLL) of target vessels was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The Rutherford grading of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and CRP in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the total complication rate of observation group compared with control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Paclitaxel coated balloon in the treatment of subpatellar arteriosclerosis obliterans can improve the clinical efficacy, improve the imaging indicators, reduce the degree of inflammation, high safety.

【Key words】 Paclitaxel; Drug-coated balloon; Arteriosclerosis obliterans under the knee; Neutrophil/lymphocyte ratio; C-reactive protein

膝下动脉硬化闭塞症主要指膝下动脉血管壁粥样硬化斑块形成,相继引发一系列的慢性动脉闭塞性疾病^[1-2]。随着病情进展,部分患者出现严重肢体缺血症状^[3-4]。经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)是目前治疗膝下动

脉硬化闭塞症的常用术式之一,但术后短期内存在再狭窄率较高的问题^[5-6]。普通球囊(plain old balloon angioplasty, POBA)能够快速疏通下肢病变血管,是目前血管腔内介入治疗的重要方式,但研究^[7]发现其存在支架断裂、再狭窄及远期疗效较差

等多种弊端。而药物涂层球囊(drug coated balloon, DCB)具有微创、可重复等特点,通过球囊扩张使紫杉醇药物迅速渗透至机体血管壁中,防止病变处血管再狭窄,已逐渐成为膝下动脉硬化闭塞症新的治疗趋势^[8-9]。膝下动脉硬化闭塞症的发生与炎症、巨噬细胞损伤血管、斑块破裂、免疫反应等密切相关,而C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)则为炎症标志物,反映炎症活跃程度,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)也是早期感染常见指标,二者均与动脉硬化闭塞症炎症反应有密切联系。本研究拟探讨DCB对比普通微球囊治疗膝下动脉硬化闭塞症患者的疗效和对NLR和CRP水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年1月保定市第一医院收治的220例膝下动脉硬化闭塞症患者为研究对象。纳入标准:(1)符合膝下动脉硬化闭塞症临床诊断标准^[10];(2)有下肢缺血症状;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)具有相关血管腔内治疗禁忌;(2)严重凝血功能障碍。按照接受治疗方案不同分为观察组和对照组,每组各110例。观察组采用DCB治疗;对照组采用POBA治疗。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究获医院伦理委员会审批。

表1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	病程(月)	性别		卢瑟福分级(Rutherford)					合并症		
			男	女	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	高血压	糖尿病
观察组(n=110)	65.24±5.33	12.74±3.22	84(76.36)	26(23.64)	15(13.64)	27(24.55)	25(22.73)	31(28.18)	12(10.91)	48(43.64)	51(46.36)	63(57.27)
对照组(n=110)	66.54±6.21	12.63±3.81	85(77.27)	25(22.73)	16(14.55)	23(20.91)	26(23.64)	32(29.09)	13(11.82)	45(40.91)	53(48.18)	65(59.09)
t/χ^2 值	1.666	0.231		0.026			0.428			0.168	0.073	0.075
P值	0.097	0.817		0.873			0.980			0.682	0.787	0.785

1.2 治疗方法

术前,对观察组与对照组患者均进行常规检查,同时给予降血压、降血糖的对症治疗;两组患者每天均口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司),1次/d,100 mg/次,氯吡格雷(规格75 mg/片,赛诺菲制药有限公司),1次/d,75 mg/次,连续3 d。

患者取仰卧位,常规采用局麻的方式。顺行穿刺患侧股动脉,置入4、5 F血管鞘,全身肝素化后常规行下肢动脉造影,如合并股浅、腘动脉病变,先行球囊扩张处理,开通膝上通路,然后采用4 F单弯导管与0.018导丝配合,导入膝下病变靶血管,导丝通过病变处,到达远端真腔,导入球囊行膝下病变球囊扩张术。(1)观察组:采用紫杉醇药物涂层球囊(DCB)扩张治疗膝下病变。首先应用稍小普通球囊预扩血管(POBA)后,采用与靶血管直径相同的DCB扩张靶病变,时间为2~3 min。(2)对照组:采用普通球囊,逐级扩张,最大球囊直径选择不超过病变血管直径10%。术毕前造影,两组病例如膝上股、腘动脉出现限流性夹层,均行补救性支架植入术。

1.3 观察指标

(1)观察两组患者治疗后的临床疗效^[11]。于术后6个月评估手术临床疗效,显效:治疗后,临床症状及体征均基本消失,下肢动脉狭窄程度下降至少30%,静息时踝臂指数(ankle-brachial index, ABI)超过0.7;有效:治疗后,临床症状及体征均有所缓解,下肢动脉狭窄程度下降至少10%,静息时ABI增高

至少0.1;无效:治疗后,临床症状及体征均未见缓解,下肢动脉狭窄程度下降不足10%,静息时踝臂指数增高不足0.1。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。(2)观察两组患者影像学指标^[12]。于术后6个月评估患者影像学指标,采用GE公司VolusonE10三维超声诊断仪测量下肢动脉靶血管最小直径(minimum luminal diameter, MLD)、靶血管晚期管腔丢失情况(late luminal loss, LLL)。(3)观察两组患者治疗后的病情严重程度。于术前1 d及术后6个月,采用Rutherford分级评估患者病情严重程度^[13]。轻度间歇性跛行,可完成平板试验为1级;中度间歇性跛行为2级;重度间歇性跛行,不能完成平板试验为3级;足部以上静息痛为4级;轻微组织缺损为5级。级别越低,患者病情控制越好。(4)观察两组患者治疗后的NLR与CRP值^[14]。抽取清晨空腹抽取静脉血5 mL离心,3 000 r/min离心5~10 min,取上清,采用全自动生化分析仪测定CRP,采用SysmexXE-2100全自动血液分析仪检测NLR。(5)观察两组患者治疗后的并发症^[15],包括感染、穿刺部位血肿及血栓形成。

1.4 统计学分析

选用SPSS23.0软件进行数据处理与分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验,等级资料使用秩和检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后的临床疗效比较

治疗后,观察组的总有效率为 98.18%,高于对照组患者的 91.82% ($\chi^2=4.689, P=0.030$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=110)	95(86.36)	13(11.82)	2(1.82)	108(98.18)
对照组(n=110)	72(65.45)	29(26.36)	9(8.18)	101(91.82)

2.2 两组患者治疗后的影像学指标比较

治疗前,两组患者影像学指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 个月后,两组患者的 MLD 和 LLL 均较治疗前改善($P<0.05$),且观察组患者的 MLD 大于对照组($P<0.05$),LLL 小于对照

组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者影像学指标比较 ($\bar{x}\pm s, \text{mm}$)

组别	MLD		LLL	
	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月
观察组(n=110)	1.47±0.48	3.49±0.54*	1.11±0.23	0.46±0.10*
对照组(n=110)	1.46±0.29	2.80±0.30*	1.08±0.17	0.85±0.19*
t 值	0.187	11.715	1.100	19.051
P 值	0.852	<0.001	0.273	<0.001

* $P<0.05$,与本组治疗前相比。

2.3 两组患者治疗后的病情严重程度比较

治疗前,两组患者的 Rutherford 分级比较,差异无统计学意义($Z=0.260, P=0.791$)。术后 6 个月,两组患者 Rutherford 分级均较治疗前下降($P<0.05$),且观察组优于对照组($Z=2.700, P=0.007$)。见表 4。

表 4 两组患者病情严重程度比较 [n(%)]

组别	术前 Rutherford 分级					术后 6 个月 Rutherford 分级				
	II	III	IV	V	VI	II	III	IV	V	VI
观察组(n=110)	15(13.64)	27(24.55)	25(22.73)	31(28.18)	12(10.91)	71(64.55)*	30(27.27)	5(4.55)*	4(3.64)*	0(0.00)*
对照组(n=110)	16(14.55)	23(20.91)	26(23.64)	32(29.09)	13(11.82)	58(52.73)*	19(17.27)	18(16.36)	13(11.82)	2(1.82)*

* $P<0.05$,与本组术前比较。

2.4 两组患者 NLR、CRP 比较

治疗前,两组患者 NLR、CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 NLR、CRP 均较术前下降($P<0.05$),且观察组小于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者 NLR、CRP 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	NLR		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=110)	2.35±0.41	1.04±0.32*	3.21±0.57	1.46±0.30*
对照组(n=110)	2.28±0.43	1.69±0.50*	3.24±0.58	2.45±0.69*
t 值	1.236	11.484	0.387	13.800
P 值	0.218	<0.001	0.699	<0.001

* $P<0.05$,与本组治疗前相比。

2.5 两组患者治疗后的并发症比较

治疗后,两组患者的并发症总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.116, P=0.734$)。见表 6。

表 6 两组患者的并发症比较 [n(%)]

组别	感染	穿刺部位血肿	血栓	合计
观察组(n=110)	1(0.90)	2(1.82)	1(0.90)	4(3.64)
对照组(n=110)	2(1.82)	1(0.90)	2(1.82)	5(4.55)

3 讨论

膝下动脉硬化闭塞症是一种常见的临床血管病变,主要是指膝关节以下动脉发生硬化闭塞病变,由于下肢动脉血管内脂质沉积过多而导致动脉内膜增生,导致动脉管腔狭窄甚至闭塞^[16-17]。膝下动脉硬化闭塞症患者在发病后,往往伴有静息痛、肢端发凉、下肢活动受限等症状,严重时易导致下肢出现溃

瘍^[18-19]。近年来,介入技术被逐渐用于膝下动脉硬化闭塞症治疗中,该治疗方法主要是通过造影成像对病变位置进行明确,再将球囊导管置入下肢动脉内,充盈球囊后可恢复动脉血管通畅,有利于重建下肢远端血供,减轻因缺血状况导致的静息疼痛,有利于促进下肢溃疡愈合^[20]。DCB 是将紫杉醇覆盖在扩张球囊表面,均匀转移到下肢动脉血管壁上,进而发挥抑制血管内膜增生作用,不仅可降低金属支架断裂等风险,同时还能够有效、精准地释放治疗药物,是新兴血管腔内治疗方式。

本研究结果显示,DCB 治疗后,临床总有效率为 98.18%,高于普通球囊治疗的 91.82%。其原因可能为 DCB 是在传统的球囊表面再涂上可抑制内膜增生的紫杉醇,紫杉醇被释放到血管内膜,渗透到动脉壁中发挥抗增生、抗炎作用,从而增加血管远期通畅率,降低再狭窄率,从而有效改善患者病情,缓解临床症状,提高疗效^[21]。研究^[22]表明,紫杉醇能持续抑制血管平滑肌细胞增殖,使细胞发育停止在 G0/G1 和 G2/M 期,故能提高临床疗效。

本研究结果显示,治疗后 6 个月,观察组患者的 MLD 大于对照组,LLL 小于对照组,提示紫杉醇药物涂层球囊治疗膝下动脉硬化闭塞症能够改善影像学指标。其原因可能为 DCB 能够抑制平滑肌细胞的增生,在一定程度上抑制血管内膜增厚,从而保证足够的管腔直径,避免因管腔丢失所致的动脉硬化闭塞。同时紫杉醇药物是疏水性药物,释放后可快

速被血管壁组织所吸收,进而发挥持续性抑制细胞生长和血管内膜增生作用,减少再狭窄发生,提高长期通畅率。本研究结果显示,术后6个月,观察组、Rutherford分级情况优于对照组。考虑其原因为DCB表面负载紫杉醇,能够抗内膜增生,具有良好组织穿透性,在球囊扩张时迅速弥散,与细胞内微管蛋白结合,能够抑制细胞有丝分裂,降低再狭窄风险,从而降低患者病情严重程度。同时微管在膝下动脉硬化闭塞症病理过程中起到促进血液流通的作用。增加微管聚合的速率和产量,抑制炎症细胞因子的增殖,进而能够改善病情^[23]。

CRP是反映机体早期、轻微炎性反应的客观指标,本研究结果显示,观察组患者的NLR、CRP小于对照组患者,提示紫杉醇药物涂层球囊治疗膝下动脉硬化闭塞症能够减轻患者机体炎症水平。观察组患者的术后并发症总发生率与对照组患者比较无异,提示紫杉醇药物涂层球囊治疗膝下动脉硬化闭塞症并发症低,安全性较高。

综上,紫杉醇药物涂层球囊治疗膝下动脉硬化闭塞症能够提高临床疗效,改善影像学指标情况,减轻炎症反应程度,安全性较高。

参考文献

- [1] Yerasi C, Case BC, Forrestal BJ, et al. Drug-coated balloon for de novo coronary artery disease[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 75(9):1061-1073.
- [2] Böhme T, Beschoner U, Noory E, et al. Effect of paclitaxel drug-coated balloon angioplasty of infrapopliteal lesions on mortality[J]. *Texas Heart Institute Journal*, 2022, 49(6):e217560.
- [3] Rocha-Singh KJ. The ranger low-dose paclitaxel drug-coated balloon; is less really more? [J]. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2021, 14(10):1134-1136.
- [4] Anantha-Narayanan M, Love K, Nagpal S, et al. Safety and efficacy of paclitaxel drug-coated balloon in femoropopliteal in-stent restenosis[J]. *Expert Review of Medical Devices*, 2020, 17(6):533-539.
- [5] Merinopoulos I, Gunawardena T, Corballis N, et al. Paclitaxel drug-coated balloon-only angioplasty for de novo coronary artery disease in elective clinical practice[J]. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*, 2023, 112(9):1186-1193.
- [6] Ahmad WAW, Nuruddin AA, Ali SK Abdul Kader MASK, et al. Treatment of coronary de novo lesions by a sirolimus- or paclitaxel-coated balloon[J]. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2022, 15(7):770-779.
- [7] Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, et al. Drug-coated balloons for dysfunctional dialysis arteriovenous fistulas[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(8):733-742.
- [8] Elliott SP, Coutinho K, Robertson KJ, et al. One-year results for the

ROBUST III randomized controlled trial evaluating the optilume® drug-coated balloon for anterior urethral strictures[J]. *The Journal of Urology*, 2022, 207(4):866-875.

- [9] Zeller T, Micari A, Scheinert D, et al. The IN. PACT DEEP clinical drug-coated balloon trial[J]. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2020, 13(4):431-443.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南(下)[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2015, 7(4):229-238.
- [11] 刘佳明, 潘鹏宇, 陈立刚, 等. 紫杉醇药物涂层球囊成形术治疗症状性椎动脉开口处狭窄的疗效[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(2):65-67.
- [12] 王海卓, 曹雪滨, 刘兆川, 等. 紫杉醇药物涂层球囊治疗冠状动脉支架内再狭窄的效果及近期预后观察[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(4):49-54.
- [13] Orchard ER, Rutherford HJV, Holmes AJ, et al. Matrescence; life-time impact of motherhood on cognition and the brain[J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2023, 27(3):302-316.
- [14] 薛双龙, 张军波, 李尤, 等. 下肢动脉慢性完全闭塞病变介入治疗的血管评估方案研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(1):147-152.
- [15] 崔凤强, 陈江浩, 王辉, 等. Acotec 药物涂层球囊治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床效果[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(24):3184-3187.
- [16] 官泽宇, 宋涛, 任天才, 等. 紫杉醇药物涂层球囊对症状性股腘动脉硬化闭塞症的疗效分析[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(2):174-177.
- [17] Faenger B, Heinrich A, Hilger I, et al. Drug loss from paclitaxel-coated balloons during preparation, insertion and inflation for angioplasty: a laboratory investigation[J]. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 2022, 45(8):1186-1197.
- [18] 黄文莉, 蔡少娜, 陈晓晴, 等. 紫杉醇药物涂层球囊和二代非紫杉醇药物洗脱支架对新发稳定型冠心病的长期疗效对比[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(12):1183-1189.
- [19] Granada JF, Ferrone M, Melnick G, et al. Downstream paclitaxel released following drug-coated balloon inflation and distal limb wound healing in swine[J]. *JACC: Basic to Translational Science*, 2021, 6(5):416-427.
- [20] 潘涛, 田诗云, 张涛, 等. Rotarex 系统联合药物涂层球囊治疗股腘动脉长段支架内完全闭塞[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2021, 18(10):608-611.
- [21] Gemeinhardt O, Schnorr B, Speck U, et al. A novel paclitaxel coated balloon with increased drug transfer for treatment of complex vascular lesions[J]. *PLoS One*, 2021, 16(10):e0259106.
- [22] 张斌, 刘润禹, 潘俊兵, 等. 紫杉醇通过自噬相关蛋白7介导的自噬抑制人主动脉平滑肌细胞增殖及迁移[J]. *中华实验外科杂志*, 2023, 40(5):814-818.
- [23] 戴志江, 户学敏, 闫宜亮, 等. 紫杉醇药物涂层球囊与乐普支架治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病疗效及预后研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 9(3):225-227.

(收稿日期:2023-05-10

修回日期:2023-06-14)