

■技术·思维

药物涂层球囊在冠状动脉疾病治疗中的应用

□邱翠婷 郑海军

经皮冠状动脉介入术(PCI)是目前治疗冠心病的主要手术方式。近10年,在我国,PCI的例数年增长率为15%~20%。尽管支架植入术在不断进步,但是冠状动脉植入支架后的再狭窄(ISR)依然会发生,问题日益凸显。近年来,药物涂层球囊(DCB)作为一种新的介入治疗技术,在欧洲广泛应用于冠状动脉及外周血管疾病的治疗。可以说,药物涂层球囊为我国冠状动脉疾病的治疗提供了新的选择。

什么是药物涂层球囊

药物涂层球囊是采用PACCOCATH技术(原研涂层技术),借助亲水间隔物碘普罗胺,将亲脂紫杉醇均匀地涂于球囊表面(药量为3微克/平方毫米)。紫杉醇具有较高的抗细胞内膜增殖及抗炎作用,脂溶性良好,并且具有吸附特性。药物涂层球囊释放时,球囊贴敷于血管壁,可以提供充分的药物接触面积,使脂溶性的紫杉醇迅速被血管壁组织摄取。

药物涂层球囊的作用机理是什么

目前,临床上使用的药物涂层球囊,均使用以紫杉醇为基础药物的涂层。紫杉醇具有抑制细胞有丝分裂的作用,可抑制细胞增殖,还可抑制平滑肌细胞迁移和表型改变,抑制内膜增生性炎症反应。对药物涂层球囊,在紫杉醇的基础上,添加亲水间隔物碘普罗胺,可提高紫杉醇的生物利用度,增加药物与血管壁的接触面积,减弱药物分子之间的引力,单次药物释放即可抗平滑肌细胞增殖超过14天,治疗后4周内可抑制血管内膜增生。

药物涂层球囊适用于哪类人群

支架内再狭窄(ISR):目前,治疗支架内再狭窄的主要手段包括单纯球囊扩张术、切割球囊、再次支架植入术等,其中球囊扩张后再次植入药物涂层球囊是最常用的治疗方案。但是,Lemos(莱莫斯,音译)等人的研究结果显示,药物涂层球囊内再次植入药物涂层球囊的再狭窄发生率可高达43%。重复植入支架可能影响冠状动脉旁路移植术的效果,减少患者的后续治疗机会。药物涂层球囊是近年

来出现的一种新兴治疗手段,为一直存在争议的支架内再狭窄如何处理提供了新的选择。支架内再狭窄是药物涂层球囊出现的首要推动因素,也是药物涂层球囊的优选适应证。国外相关研究,以及国内由中国医学科学院阜外医院牵头、17家中心参加的PEPCAD China ISR试验(首个在非欧洲患者中使用药物涂层球囊,治疗DES内再狭窄的随机对照临床试验。DES指药物洗脱支架)得出以下结论:对于药物洗脱支架内再狭窄的治疗,药物涂层球囊安全有效,并且优于普通球囊,至少不逊于紫杉醇洗脱支架。因此,2014年,ESC(欧洲心脏病学会)/EACTS(欧洲心胸外科学会)指南提出,药物涂层球囊用于治疗支架内再狭窄,推荐等级为ⅠA类。药物涂层球囊应用于支架内再狭窄的处理,疗效良好,临床证据充分,获得了2016年《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》的认可和推荐。

分叉病变:分叉病变有着介入治疗难度大、操作复杂、术中及术后并发症发生率高和患者预后差的特点。药物洗脱支架得到应用后,对于分叉病变的治疗,更多的争论是单支架和双支架的策略选择问题。根据近年来发表的多项对照研究成果,可以看出,目前,对于分叉病变的介入治疗更倾向于采用简单策略,仅主支单独植入药物洗脱支架;只有在分支发生严重夹层、斑块移位明显、急性闭塞或者TIMI(血流分级)血流小于3级时才考虑支架植入术,尽可能不进行双支架植入术。这一处理明显降低了主支的再狭窄率及再次靶血管重建率,并且提高了安全性,简化了介入操作。但是,此方法对分支血管的处理却不甚理想。而药

物涂层球囊的出现及在分叉病变治疗中的应用,有望改善这一临床现状。

Stella(斯特拉,音译)等对冠状动脉造影检查结果显示病变只在侧支(内径为2.0毫米~3.5毫米)开口处狭窄的64名患者,随机分别进行药物涂层球囊治疗 and 单纯应用普通球囊扩张治疗,主要终点为9个月的冠状动脉造影随访结果。研究结果显示,在晚期管腔丢失及再狭窄率方面,药物涂层球囊组均优于普通球囊组,说明药物涂层球囊较普通球囊在分叉病变的治疗中具有优势。另外,对于分叉病变,有的学者提出这样一种概念:对分叉病变进行充分预扩张后评估血管撕裂的程度,再应用药物涂层球囊扩张释放药物,避免过多支架植入。2014年,Schulz(舒尔茨,音译)等的研究完全采用药物涂层球囊治疗分叉病变,39名分叉病变患者的主支及分支均只通过药物涂层球囊治疗,不给予支架植入。这些患者经药物涂层球囊治疗后均进行双抗治疗一个月,之后单服阿司匹林。经过4个月的临床随访,结果发现,所有经过治疗的患者均无心肌梗死及死亡发生,MACE(主要心血管不良事件)的发生率仅为7.7%。这印证了这种概念的可行性,带来了治疗理念上的革命。

小血管病变:药物涂层球囊在普通人群小血管病变中的疗效也得到许多研究证据的支持。前瞻性研究PEPCADⅠ(针对小血管病变的前瞻性研究)是药物涂层球囊治疗高危小血管病变的首个临床研究,其结果显示:药物涂层球囊组晚期管腔丢失显著优于药物涂层球囊+金属裸支架(BMS)组,药物涂层球囊组再狭窄率低于药物涂层球囊+金属裸支架组,36个月随访结果也显示药物涂层球囊组的主

要心血管事件发生率更低,单纯使用药物涂层球囊治疗方案处理小血管病变优于药物涂层球囊+金属裸支架联合治疗方案。BELLO研究(比较药物涂层球囊和紫杉醇洗脱支架治疗小血管病变的最大临床随机研究)结果显示:药物涂层球囊组的晚期管腔丢失显著少于紫杉醇洗脱支架组,两组患者6个月随访的再狭窄率、靶血管血运重建或主要心血管不良事件发生率的差异均无统计学意义。BASKET-SMALL2研究(一项前瞻性、多中心、随机对照、非劣效性研究),对直径小于3毫米的小血管病变患者随访12个月,发现药物涂层球囊组与药物洗脱支架组在主要心血管不良事件发生率、心源性死亡率、非致死性心肌梗死发生率、靶血管再次血运重建率等方面无显著差异。RESTORE CHINA系列研究(近年来国内规模最大的冠状动脉药物涂层球囊前瞻性、多中心、随机对照研究)中的小血管病变研究最新结果显示:药物涂层球囊与药物洗脱支架治疗小血管病变的9个月临床终点事件无显著差异。《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》也提出,单纯使用药物涂层球囊可能是治疗小血管病变的优选方案。

其他特殊人群:有高出血风险的患者,比如凝血功能障碍患者、血友病患者、既往有出血病史的患者、严重肝肾肾功能衰竭患者;近期有外科手术打算的患者;拒绝体内植入异物的年轻患者。

与药物洗脱支架相比,药物涂层球囊有哪些特点

首先,药物涂层球囊短时间内扩张,即可将90%以上的紫杉醇迅速地释放至病变管壁上,比具有网格结构的药物洗脱支架释放的药物更均匀,管

壁对药物吸收也更均匀,避免了支架中出现药物释放盲区。其次,药物涂层球囊治疗无金属网格和聚合物基质残留,一是保持了血管原有的正常生理结构及舒缩功能,避免了支架带来的“夹置”效应及血流动力学异常;二是避免了异物留存引起的晚期血管炎性反应,有利于管腔正性重塑,降低了血栓形成的风险。而药物洗脱支架的抗增殖药物释放范围仅限于支架网格小梁附近,对网格小梁未覆盖的面积作用极弱,支架的抗增殖作用并不十分均匀、全面,且药物洗脱支架带来的“夹置效应”使血管丧失正常的柔韧性。

药物涂层球囊在临床使用过程中有哪些局限性

- 在某些严重夹层、急性血管闭塞事件中,会出现明显的管壁弹性回缩,需要紧急植入支架补救。
- 紫杉醇的安全治疗窗较狭窄,一旦超过100毫摩尔/升,即会产生细胞毒副作用,可能会引发冠状动脉瘤。
- 药物涂层球囊治疗为一次性治疗,不能重复应用,价格昂贵;对冠状动脉复杂病变或长病变需要应用多枚药物涂层球囊,治疗成本很高。

综上所述,药物涂层球囊的出现无疑为冠状动脉疾病的治疗拓宽了适应证,提供了新的选择。丰富的临床证据已经证明了药物涂层球囊在治疗支架内再狭窄中的良好效果,同时也证实了在治疗小血管病变、分叉病变以及不能耐受或不适合长期口服双联抗血小板聚集药物的患者中的疗效。

随着我国使用药物涂层球囊研究证据的不断增多,以及产品设计的不断完善,药物涂层球囊将在冠心病的介入治疗中处于重要地位。

■医技在线

动脉瘤(ICA)是动脉壁先天性结构异常或后天性病理性改变,引起血管壁局部薄弱、张力减退,在血流的不断冲击下,结构与张力异常的血管壁形成的永久性异常扩张或膨出。在临床上,动脉瘤是一种较常见的脑血管疾病。

颅内动脉瘤的主要危害是破裂、出血。动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血占全部自发性蛛网膜下腔出血的70%~80%,破裂后患者一个月内的死亡率为40%~50%。即使预后较好的患者,其中的50%也会遗留神经性心理障碍,生活质量较差。但是,对未破裂的动脉瘤患者进行早期诊断和有效治疗,则可大幅降低死亡率及改善预后。

那么,该如何早期识别动脉瘤,尽早进行干预和治疗呢?目前,在临床上,医生普遍认为要从分析病因入手。动脉壁中层发育缺陷、动脉硬化和高血压,是引发动脉瘤的3个主要因素。

根据形态,动脉瘤可分为3种类型:梭形,病变血管某一段呈梭形扩张;囊状,在载瘤动脉上向外突起,类似浆果样的动脉瘤;舟状动脉瘤,指血管壁一侧向外扩张,对侧管壁正常。

根据动脉瘤的部位,又可分为以下几种。

- 主动脉瘤:升主动脉瘤包括主动脉窦动脉瘤;主动脉弓动脉瘤;降主动脉瘤,在左锁骨下和膈肌之间。
- 脑动脉瘤:一般根据大小来区分,小型(<5毫米)、中型(5毫米~10毫米)、大型(11毫米~25毫米)、巨大型(>25毫米),多发生在大脑动脉环周围,如颈内动脉、前交通动脉、后交通动脉、椎基底动脉等。
- 周围动脉瘤:当动脉瘤的位置既不在主动脉上,也不在脑动脉上时,通归类为周围动脉瘤。

依据病理学分类,动脉瘤可分为真性动脉瘤、假性动脉瘤、夹层动脉瘤;根据病因,动脉瘤可分为外伤性动脉瘤、动脉粥样硬化性动脉瘤、感染性动脉瘤、先天性动脉瘤。

从动脉瘤的临床表现来看,颅内动脉瘤的体积一般都很小,在未破裂之前多无明显临床症状。20%~59%的患者在动脉瘤发生破裂、大量出血之前有预警症状,其中常见的症状是头痛和头晕,表现为恶心、颈痛、昏睡、畏光等。但是,因为头痛和头晕都很常见且无特异性,所以常被患者和医生忽视。

部分后交通动脉瘤患者有动眼神经麻痹症状。因此,无明显眼病原因而有动眼神经麻痹症状的患者,要高度怀疑后交通动脉瘤。

头痛是最常见的首发症状,患者常描述为“裂开样头痛”“生平最剧烈的痛”。少数患者头痛剧烈时发生呕吐,多数患者有颈项强直、畏光、眼球转动时痛等症状。

此外,动脉瘤也会引发意识障碍、神经功能障碍、癫痫发作、脑血管痉挛、全身症状等。

意识障碍:45%~52%的患者意识丧失,一般不超过1小时,但也有持续昏迷甚至死亡者。

神经功能障碍:因动脉瘤的部位不同,可出现各种神经功能障碍。后交通动脉瘤破裂常引起动眼神经瘫痪。颅内动脉瘤破裂可引起偏瘫和失语,前交通动脉瘤破裂可造成记忆力缺失和科尔萨科夫综合征。基底动脉瘤破裂可引起双侧外展神经瘫痪或脑干病变症状。眼动脉瘤破裂可引起视力减退,或使已有的视力障碍加重。

癫痫发作:动脉瘤破裂引起蛛网膜下腔出血后,9%~15%的患者会出现癫痫发作。

脑血管痉挛:脑血管痉挛是动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者致死或致残的主要原因之一。脑血管痉挛多发生于初次出血的3天以后,高峰时间为第6天~第8天,在第10天~第12天逐渐缓解。

全身症状:常见的全身症状有中枢性高热、尿崩症、胃肠道出血、急性肺水肿等,因为前交通动脉瘤破裂并发脑室内积血可引起丘脑下部损害,所以产生以上症状。

目前,介入手术治疗动脉瘤,具有效果好、安全性高、住院时间短、术中出血量较少、术后并发症发生率低等优点。

弹簧圈栓塞术:这个手术比较经典,是最早开展的动脉瘤介入手术方式。对于颈颅内小动脉瘤,采用单纯弹簧圈栓塞,可手到病除。通过固体弹簧圈的组合,最后完全填塞瘤腔,如乌鸦要饮水,用石子(弹簧圈)填满水杯(动脉瘤)一样。

支架辅助弹簧圈栓塞术:这是在前者的基础上发展起来的手术方式。人们发现,在处理宽颈动脉瘤时,弹簧圈有时会突入载瘤动脉;而采用支架辅助可以起到栅栏作用,将弹簧圈阻拦在载瘤动脉之外。手术的目的除了完全填塞瘤腔之外,还需要保持载瘤动脉通畅,这是脑供血通畅的基础。支架辅助弹簧圈栓塞术,目前用得较多,主要用于宽颈动脉瘤。

密网支架栓塞术:密网支架是如何处理动脉瘤的呢?它是在支架基础上发展起来的,但又不完全一致,开创了新的治疗道路。前者的目标是动脉瘤腔,而本方法则是起血流导向作用的血管重建。密网支架比普通支架要密好几倍,这样进入瘤腔内的血流量大幅下降,速度明显变慢,之后动脉瘤逐渐变小、萎缩,直至完全消失。本术式的适应证主要是大动脉瘤、巨大动脉瘤。

其他介入手术方式:除以上3种手术方式外,还有球囊辅助弹簧圈栓塞术、球囊辅助胶栓栓塞术、覆膜支架植入术和载瘤动脉闭塞术。医生主要依据患者脑血管、动脉瘤的特性等,决定用哪种介入手术方式。

(作者供职于河南省人民医院脑血管二病区)

征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您的提供稿件。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人:贾领珍
电话:(0371)85967002
投稿邮箱:337852179@qq.com
邮编:450046
地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部

■临床笔记

2型糖尿病可以“根治”吗

□吕丽芳

从病因上说,2型糖尿病是胰岛素分泌不足和/或胰岛素抵抗导致血糖升高的一种代谢性疾病,也是遗传因素和环境因素共同作用的结果。长期血糖控制不理想,常导致眼、肾等多脏器的长期损害,功能不全或衰竭,大大影响患者的生存质量和寿命。

2型糖尿病能被治愈吗?一直以来,2型糖尿病患者都被当成一种终身性疾病,患者需要长期使用降糖药物。但是,近年来,随着2型糖尿病防治思路的转变,循证医学证据的不断积累,这一认识正在悄然发生改变。

目前,肥胖和超重已经成为2型糖尿病的主要病因。肥胖患者的2型糖尿病患病率是体重正常者的3倍,男性腰围≥85厘米和女性腰围≥80厘米时,糖尿病患病率分别为腰围正常者的2倍~2.5倍。在我国,60%的糖尿病患者伴有超重或肥胖(主要为腹型肥胖)。内脏脂肪过多不但损害胰岛β细胞功能,还会导致胰岛素抵抗,使机体对自身的胰岛素不敏感,需要胰岛β细胞分泌更多的胰岛素,但这样会引发和加重高胰岛素血症,进一步加重胰岛素抵抗和肥胖,从而陷入恶性循环状态。

传统治疗仅仅针对高血糖这一下游的结果,采用各种药物或者胰岛素被动治疗,这样的策略往往难以达到理想的效果;而把治疗思路调整为“控制体重、减轻体重”,针对上游病因的主动进攻性策略,让我们看到了希望。

传统治疗理念关注的是高血糖,往往忽略了体重管理,甚至部分药物在降糖过程中会引起体重进一步增加,导致心血管事件增加、胰岛素抵抗及胰岛β细胞损害加重、感染、高血脂等问题。减轻体重,打破“肥胖-胰岛素抵抗”怪圈,从源头上预防糖尿病及其所带来的一系列问题,成为糖尿病患者均有不同程度的获益。血糖正常及糖尿病前期患者,将体重降低5%~10%,可显著降低糖尿病发病风险;而对于已经确诊2型糖尿病的患者,相关研究显示,在减重后,约50%可转变至非糖尿病状态,从而实现糖尿病的缓解或逆转。著名的“大庆研究”和“芬兰研究”,也为2型糖尿病的逆转和完全缓解提供了确凿的证据。

2021年,ADA(美国糖尿病

协会)发布“2型糖尿病缓解的定义和解释”,建议将患者停用降糖药物至少3个月后,HbA1c(糖化血红蛋白)<6.5%作为2型糖尿病缓解的标准。但在有些情况下,如存在血红蛋白变异、疾病影响红细胞生存时间以及HbA1c检测方法不规范等,则HbA1c不能反映真实的血糖水平,可以用空腹血糖<7.0毫摩尔/升或通过连续葡萄糖监测(CGM)估算的糖化血红蛋白<6.5%,作为2型糖尿病缓解的替代标准。

毋庸置疑,2型糖尿病想要实现逆转和临床“根治”,体重管理是核心,可采用的方法也是综合性的,包括生活方式干预、营养代谢减重及药物干预等。至于能够减重的药物,目前临床上应用较多的有既能降糖减重又能减轻胰岛素抵抗的二甲双胍、肠道脂肪吸收抑制剂奥利司他,以及近几年较火的SGLT2(钠-葡萄糖协同转运蛋白)抑制剂和GLP-1(胰高血糖素样肽-1)受体激动剂,均已被证实对体重管理有益。但是,对于体重基数较大的肥胖患者,内科药物减重效果有限。另外,部分减重患者还存在减重后反弹的问题。减

重代谢手术是肥胖并发2型糖尿病患者体重管理的重要措施。

提到逆转糖尿病,就不得不说一下减重代谢手术。减重代谢手术治疗糖尿病,可以说是一个意外的收获。1980年,美国的一名医生在治疗一名肥胖并发2型糖尿病患者时,意外发现在为该患者实施减重代谢手术后,该患者的血糖水平迅速恢复正常,完全脱离了药物和胰岛素治疗。随后,有关研究结果显示,术后,78.1%的2型糖尿病患者的血糖得到了完全缓解(不需要任何药物,血糖正常),86.6%的患者高血糖得到了明显改善。与常规治疗相比,减重代谢手术的2型糖尿病缓解率更高,而腹腔镜技术的应用使得代谢减重手术的并发症极少。另外,减重代谢手术在帮助患者减轻体重、控制血糖的同时,使高血压、高血脂、脂肪肝、高尿酸血症、多囊卵巢综合征、高雄激素血症、阳痿、呼吸睡眠暂停综合征等一系列由代谢紊乱导致的代谢综合征得到了很好的治疗。时至今日,减重代谢手术已经非常成熟,全世界每年开展减重代谢手术约45万例,美国每年开展减重

代谢手术约25万例。我国的减重代谢手术例数在不断增长,术式也与欧美等发达国家没有明显差异。减重代谢手术已经登上治疗2型糖尿病的舞台,并让“根治”肥胖并发2型糖尿病,不再是一个遥远的梦。

减重代谢手术在减重方面效果确切,但仍需要严格把握适应证。

对于体重指数(BMI)≥27.5、仍有一定胰岛素分泌功能的2型糖尿病患者,推荐手术;对BMI≥32.5的患者,则建议积极手术。对于不伴有2型糖尿病的单纯性肥胖患者,若BMI≥32.5,推荐手术;若BMI≥37.5,建议积极手术。总之,肥胖在2型糖尿病的发生发展中发挥了重要作用,而以减重为中心的治疗理念,不仅能治疗肥胖,还能显著改善患者的血糖、血脂、尿酸等一系列代谢异常,已成为治疗2型糖尿病的新理念。无论是生活方式干预、药物治疗还是做减重代谢手术,都能够通过减重,实现糖尿病缓解。因此,以减重为中心的治疗,或将成为逆转或缓解2型糖尿病的新策略。

(作者供职于河南省人民医院内分泌科)