



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.06.002
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3911.shtml

· 专题述评 ·

下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗的新进展

谷涌泉

(首都医科大学 血管外科学系 / 首都医科大学宣武医院 血管外科, 北京 100053)



专家介绍: 谷涌泉, 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。现任首都医科大学血管外科研究所副所长、首都医科大学宣武医院血管外科主任。国际脉管联盟候任主席, 中华医学会医学工程学会分会干细胞工程专业委员会主任委员, 中华医学会医学工程学会分会组织工程专业委员会主任委员, 中华医学会外科分会血管外科学组委员, 北京市血管外科学分会常委, 同时兼任《International Angiology》杂志专家编委, 《中华细胞与干细胞电子杂志》、《介入放射学杂志》副主编, 兼任《中国微创外科杂志》、《中华医学杂志》英文版等多本杂志的编委。近几年来, 曾经承担国家 863 计划、北京市科委重大专项、国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京市优秀人才基金以及首都医学发展基金等多项科研工作。是北京市卫生系统高层次人才。目前承担国家 863 计划重大课题 2 项和北京市科委项目 1 项的研究。荣获部级科技进步一等奖 1 项, 二、三等奖各 2 项。参加专著编写 16 部, 并主编 7 部, 在国内外发表论文 150 余篇。

摘要

近年来, 随着新材料、新技术的发展与应用, 下肢动脉硬化闭塞症的腔内治疗显示出令人鼓舞的成果。笔者对近期相关临床对照试验中的进展进行总结, 并对面临的问题及未来的展望等作一阐述。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(6):719-723]

关键词

动脉硬化, 闭塞性; 下肢; 腔内治疗
中图分类号: R654.3

Endovascular treatment for arteriosclerosis obliterans of lower extremities: recent advances

GU Yongquan

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

Corresponding author: GU Yongquan, Email: 15901598209@163.com

ABSTRACT

With the development and application of advanced materials and new techniques in recent years, encouraging achievements have been made in endovascular therapy of arteriosclerosis obliterans of the lower extremities. In this paper, the author summarizes the advances from recent related controlled clinical trials, and suggests the existing problems and future prospects. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(6):719-723]

KEYWORDS

Arteriosclerosis Obliterans; Lower Extremity; Endovascular Therapy
CLC number: R654.3

基金项目: 北京市科学技术委员会资助项目 (Z121100005512009)。

收稿日期: 2013-12-15。

通信作者: 谷涌泉, Email: 15901598209@163.com

下肢动脉硬化闭塞症主要是由于动脉粥样硬化导致动脉管腔的狭窄或者闭塞，而引起的下肢慢性缺血，出现一系列临床症状和体征，主要表现为早期的间歇性跛行、静息痛和组织的缺损（溃疡和坏疽）。下肢动脉硬化闭塞症伴有糖尿病时，其动脉硬化的程度要比没有糖尿病的动脉硬化严重，而且预后也差。腔内治疗作为一种微创手段，尤其是当患者年老体弱或伴有其他疾病无法耐受动脉搭桥手术创伤打击者，可以作为首选^[1-3]。如果介入治疗成功，一般症状可以缓解或改善，创面也可较快愈合。目前的评估指标包括主观指标和客观指标。前者包括主观症状的改善，如疼痛缓解或减轻程度，肢体发冷感觉改善情况等；后者包括踝肱指数（ankle brachial index, ABI），溃疡面愈合情况，截肢平面的降低等。

最近几年，经过国内外同行的不懈努力，血管腔内技术的进展非常迅速，主要表现在以下几个方面。

1 进展一

关于股腘动脉长段闭塞病变腔内技术中球囊成形与支架成形疗效的比较。众所周知，对于下肢股浅动脉或近段腘动脉的短段病变者，支架成形技术的效果明显好于球囊成形。过去人们认为对于长段病变者，两者效果可能没有差异；然而目前已经有新的证据发现：支架成形术仍然优于单纯球囊成形术^[4-5]。Laird等^[5]进行了为期3年的研究，将24个美国和欧洲医学中心的206例由于股浅动脉和近段腘动脉病变导致跛行的患者（男性143例，平均年龄67岁），按照2:1被随机分为镍钛合金支架组和球囊扩张组。其间，15例患者死亡，20例拒绝观察而出组，10例失访，剩余161例（78.2%）患者获得术后36个月的最终评估。结果：术后12个月目标血管未干预率支架组为87.3%，球囊组45.2%（ $P<0.0001$ ）。术后3年，该指标两组间无差异（90.0% vs. 91.7%， $P=0.71$ ），同时主要不良事件两组间无差异（75.2% vs. 75.2%， $P=0.98$ ）。术后3年无目标血管再次干预情况，支架组明显更好（75.5% vs. 41.8%， $P<0.0001$ ）。术后18个月，支架断裂发生率为4.1%（12/291）。结论：该多中心研究发现，对于股

浅动脉和近段腘动脉中等长度病变，自膨镍钛合金支架相对于单纯球囊扩张，可以取得更好的远期效果。因此笔者认为今后在选择膝上动脉病变的方法时，可能会更多地使用支架成形术。

2 进展二

股腘动脉闭塞病变药物洗脱支架疗效得到进一步验证。2006年Duda等^[6]进行的SIROCCO研究（Sirolimus Coated Cordis Self-expandable Stent），是对药物涂层支架和镍钛合金裸支架治疗股浅动脉硬化闭塞治疗效果进行随机对照，该研究为世界第一项对于药物涂层支架治疗SFA的随机对照研究，研究表明：术后长期效果不能证明药物涂层支架优于镍钛裸支架。

然而，2011年Dake等^[7]对Zilver PTX（COOK公司）紫杉醇涂层的镍钛合金支架治疗膝上股腘动脉病变的术后12个月安全性和有效性进行研究。该研究为前瞻性单侧筛查的多中心研究（NCT01094678，<http://www.clinicaltrials.gov>）。方法：Zilver PTX药物涂层支架为紫杉醇涂层的自膨镍钛合金支架。入组患者需有症状（Rutherford分级2~6）或膝上股腘动脉节段有再狭窄病变（包括支架内再狭窄）。入组时间为2006年4月—2008年6月，总计787例患者，其中男性578例，平均年龄（ 66.6 ± 9.5 ）岁。参与研究单位遍布全球30个中心。结果：900例病变（24.3%为再狭窄病变，其中59.4%为支架内再狭窄）接受总计1722枚Zilver PTX支架，平均病变长度（ 99.5 ± 82.1 ）mm。12个月Kaplan-Meier分析无事件生存率89.0%，一期通畅率86.2%，无目标病变再干预率为90.5%。其中无紫杉醇相关不良事件报道。12个月支架断裂率为1.5%。踝肱比、Rutherford分级、步行距离/速度评分明显改进（ $P<0.001$ ）。结论：Zilver PTX药物涂层支架治疗膝上股腘全程和再狭窄病变是安全的。1年随访表明解剖学和临床效果证实其在腔内介入方面前景光明。随后，Thomas对Zilver PTX全球登记进行了一项关于治疗支架内再狭窄的亚组分析，结果有鼓舞意义。该亚组患肢116例，平均病变长度（ 12.4 ± 8.6 ）cm，平均狭窄程度（ 87 ± 14 ）%，平均植入2.3枚支架。术后12个月，

98例患者资料被收集。1年无目标血管干预(freedom from TLR)比例为78%，支架断裂率为1.7%。其中进一步分析，病变长度 ≤ 14 cm组的12个月无目标血管干预比例为82%， >14 cm组为70%。12个月无目标血管干预比例狭窄组和闭塞组分别为81%和69%。这个结果令人振奋。

在另外一个研究中，Dake等^[8]对紫杉醇药物涂层支架(DES)和PTA \pm 金属裸支架(BMS)治疗股腘动脉病变12个月的安全性和有效性进行了前瞻性、多中心、随机性对比研究。DES组236例，PTA \pm 支架组238例。两组间患者特征和病变特点相似，平均病变长度约(65 \pm 40) mm。120例患者急性PTA失败，立即后继随机分入临时植入DES组($n=61$)或临时植入BMS组($n=59$)。主要终点事件为12个月无临床事件生存(定义为无相关死亡、截肢、目标血管重建或Rutherford分级加重)和一期DES和PTA组通畅情况。对比PTA组，一期DES组的12个月无临床事件生存率(90.4% vs. 82.6%, $P=0.004$)和一期通畅率(83.1% vs. 32.8%, $P<0.001$)都更好，分别证明了其安全性和有效性。临时植入DES组和临时植入BMS组12个月的一期通畅率分别为89.9%和73.0%，前者通畅率更高($P=0.01$)。后期评估发现：(1)一期DES组相比PTA组临床获益更大(88.3% vs. 75.8%, $P<0.001$)；(2)临时植入DES组的一期通畅率(89.9% vs. 73.0%, $P=0.01$)和临床收益率(90.5% vs. 72.3%, $P=0.009$)都优于临时植入BMS组，(3)支架断裂率(DES和BMS组)为0.9%(4/457)。结论：紫杉醇涂层支架治疗股腘动脉病变，术后12个月临床结果优于PTA \pm 金属裸支架。

因此，从上述的几个最新研究中可以发现药物洗脱支架在治疗股腘动脉病变的前景值得期待。

3 进展三

膝下动脉支架的应用。对于膝下动脉病变，传统的观点认为支架成形术是禁忌，人们一直倾向于使用单纯球囊成形术治疗，不过最近有研究^[9-11]发现，膝下的药物洗脱支架的效果也出乎人们的意料。目前多个大样本多中心的随机对照研究都证明了膝下药物涂层支架的良好疗效：(1) Achilles试验^[10]：这是一个对比药物(siroliimus)

洗脱支架与标准球囊成形术的对比性研究，研究结果发现：药物洗脱支架的疗效明显优于标准球囊成形。(2) DESTINY试验^[11]：这是一个药物(everolimus)洗脱支架与普通金属支架成形的对比性研究，结果发现：前者的疗效明显优于普通金属支架。

最近有作者已经报道了药物洗脱支架的疗效长期结果，结果显示药物洗脱支架的疗效肯定。Werner等^[12]对158例药物(siroliimus-eluting)洗脱支架治疗膝下动脉病变5年结果显示血管通畅率：6个月为97.0%，12个月为87.0%，而60个月高达83.3%；144例随访(31.1 \pm 20.3)个月的临床改善率：严重缺血者改善为92%，间歇性跛行者改善率为77%。这些比较充分说明了膝下动脉病变药物洗脱支架的优势非常明显，不过需要提醒的是：由于目前药物洗脱支架的长度所限，对于膝下动脉长段病变治疗受到一定的限制，因为多枚支架的植入，其费用大大提高。因此，开发长段的膝下动脉支架也许是一个值得考虑的问题。

4 进展四

动脉硬化斑块切除的应用。最近在国际上新发展了一种技术即动脉硬化斑块切除术^[13-15]。这是一种直接的动脉硬化斑块切除技术，国外的资料表明其短期疗效可靠。尤其是在治疗支架后再狭窄或者闭塞病变方面，具有一定的优势。Zeller等^[14]报道对股腘动脉支架内再狭窄病变进行直接斑块切除，病变平均长度(13.3 \pm 11.1) cm，平均狭窄程度(88 \pm 9)%。12个月无目标血管干预率为53%。与之对比，球囊扩张和切割球囊的治疗效果更糟，后两者术后6个月再狭窄复发比例分别为73%和65%。我国是2009年引进这项技术。笔者曾经报道采用这项技术^[16-17]，取得了较好的疗效。目前已经治疗160余例患者，发现其近期疗效很好。在笔者最近发表的文章中^[18]，总结了2010年11月—2011年8月我科SilverHawk治疗43例动脉硬化导致下肢缺血患者的资料，根据病变性质分为两组：单纯动脉硬化斑块切除组和支架后再狭窄或者闭塞接受支架内膜切除组，2组分别为16例和27例，病变长度分别平均为8 cm和21 cm。41例

手术成功,技术成功率 95.3%。术后主观症状改善,两组无统计学差异 ($P>0.05$)。两组客观体征改善也无统计学差异。平均随访为 (17.5 ± 3.3) 个月,发现远期效果无统计学差异,而且远期复发率两组基本一致。

因此, SilverHawk 斑块切除系统不仅对于单纯下肢动脉硬化闭塞性病变或者狭窄病变有效,对于支架内再狭窄或者闭塞的支架也有比较好的效果。不过,其远期疗效还有待进一步观察。无论如何,这是一种具有广阔前景的新的技术,值得期待。

5 进展五

下肢小腿动脉的药物球囊的应用。鉴于传统球囊扩张治疗长段胫动脉病变的术后 3 个月再狭窄率高达 69%, Schmidt 等^[19]对药物涂层球囊 (DEB) 治疗长段膝下动脉病变的短期再狭窄率和中期效果进行了评价。膝下动脉成形使用紫杉醇涂层球囊 (In. Pact Amphirion, Medtronic, Minneapolis, Minnesota)。在术后 3 个月进行临床观察和动脉造影随访以确定再狭窄发生,术后 12 个月再次进行评估。总 104 例患者,109 条肢体接受治疗,严重缺血 (82.6%) 或严重间歇性跛行 (17.4%)。平均动脉病变长度 (176 ± 88) mm。术后 3 个月 84 条肢体接受血管造影,显示再狭窄率 27.4% (其中 19.1% 为 $>50\%$ 的严重狭窄, 8.3% 完全闭塞) 且多数较局限。所有动脉造影随访中仅 9.5% 的病例出现了治疗节段全程再狭窄或再闭塞。随访时间 (378 ± 65) d, 1 例患者死亡, 17 例死亡。91 条肢体完成随访,临床改善为 83 条 (91.2%)。74.2% 完全伤口愈合, 4 例患者膝上截肢,严重缺血患者保肢率 95.6%。结论: 对比传统球囊,药物涂层支架治疗膝下动脉长段病变,早期再狭窄率显著降低。

Fanelli 等^[20]对 DEBELLUM (Drug-Eluting Balloon Evaluation for Lower Limb Multilevel Treatment) 随机试验的 6 个月结果进行了报告,该试验对比了药物涂层球囊和传统球囊扩张治疗下肢闭塞性病变术后再狭窄情况。2010 年 9 月—2011 年 3 月,选择 50 例患者,其中男性 37 例;平均年龄 (66 ± 4) 岁,病变 122 例 (狭窄 96 例,闭塞 26 例),股腓 92 例 (75.4%) 膝下 30 例

(24.6%)。随机分配至药物球囊组 (25 例患者, 57 例病变) 和传统球囊组 (25 例患者 65 例病变)。20 例患者为多节段病变。平均病变长度 (7.5 ± 3.5) cm。31 例患者 (62%) 为 Fontaine stage IIb, 19 例 (38%) 为 III 或 IV 期。药物球囊或传统球囊被用来处理原发病变或用于支架成形后扩张 (仅限于股浅动脉)。如果出现限制血流的夹层或残余狭窄 $>50\%$ 则需要加以支架植入。主要终点事件为 6 个月管腔狭窄 (Late lumen loss) 情况。次要终点事件为目标病变血管重建 (TLR)、截肢和血栓形成。结果: 远期管腔狭窄药物球囊组低于普通球囊 [(0.5 ± 1.4) mm vs. (1.6 ± 1.7) mm, $P<0.01$]。目标病变动脉重建药物球囊组 6.1%, 普通球囊组 23.6% ($P=0.02$)。血栓发生率,前者 3.0% 后者 5.2% ($P=0.6$), 截肢率前者 3.0% 后者 7.9% ($P=0.36$)。再狭窄率前者 9.1% (3/33 limbs) 后者 28.9% (11/38 limbs) ($P=0.03$)。踝肱比值改善情况前者更明显 [(0.87 ± 0.22) vs. (0.70 ± 0.13) , $P<0.05$]。Fontaine 分级改善情况前者更好 ($P=0.04$)。结论: DEBELLUM 试验证实,在治疗下肢缺血患者时,对比普通球囊,紫杉醇涂层球囊在股腓节段和膝下节段都可以降低术后 6 个月的再狭窄率。无论支架放置与否,药物球囊都可以获得更低的目标病变血管重建率和更满意的临床结果。尽管目前国内还没有开展,但是由于国外的临床资料表明药物球囊的治疗效果明显优于非药物球囊成形的疗效。因此,作者认为: 这种具有广泛前景的技术在不久的将来也会在国内临床上使用,造福更多的患者。

综上所述,随着血管腔内技术的不断提高,腔内治疗器材的不断完善,新的技术和理念不断推出,腔内治疗的方法也不断发展,相信这种趋势会越来越明显,这也是临床医生和患者所盼望的。只有不断的创新,才能更好地造福患者。

参考文献

- [1] 谷涌泉, 张建, 俞恒锡, 等. 膝下动脉腔内成形术治疗严重下肢缺血 [J]. 中华普通外科杂志, 2007, 22(2):123-125.
- [2] 庄百溪, 杨森, 马鲁波, 等. 小口径球囊经皮腔内血管成形术治疗下肢远端严重肢体缺血 28 例报告 [J]. 中国微创外科杂志, 2007, 7(7):615-616.
- [3] 谷涌泉, 张建, 齐立行, 等. 小腿动脉球囊成形术治疗 2 型糖尿

- 病下肢缺血的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(2):132-134.
- [4] Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(18):1879-1888.
- [5] Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial[J]. *J Endovasc Ther*, 2012, 19(1):1-9.
- [6] Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial[J]. *J Endovasc Ther*, 2006, 13(6):701-710.
- [7] Dake MD, Scheinert D, Tepe G, et al. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study[J]. *J Endovasc Ther*, 2011, 18(5):613-623.
- [8] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(5):495-504.
- [9] 谷涌泉, 郭连瑞, 齐立行, 等. 膝下动脉支架成形术治疗严重下肢缺血[J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 27(3):184-186.
- [10] Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(22):2290-2295.
- [11] Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(2):390-398.
- [12] Werner M, Schmidt A, Freyer M, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of infrapopliteal arteries in chronic limb ischemia: long-term clinical and angiographic follow-up[J]. *J Endovasc Ther*, 2012, 19(1):12-19.
- [13] Zeller T, Frank U, Bürgelin K, et al. Initial clinical experience with percutaneous atherectomy in the infragenicular arteries[J]. *J Endovasc Ther*, 2003, 10(5):987-993.
- [14] Zeller T, Rastan A, Sixt S, et al. Long-term results after directional atherectomy of femoro-popliteal lesions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8):1573-1578.
- [15] 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(4):519-528.
- [16] 谷涌泉, 郭连瑞, 佟铸, 等. SilverHawk 治疗长段股总动脉和股浅动脉支架内再狭窄一例[J]. *中华普通外科杂志*, 2011, 26(3):265-266.
- [17] 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下肢缺血 14 例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2011, 11(11):1022-1024.
- [18] Gu YQ, Guo LR, Qi LX, et al. Plaque excision in the management of lower-limb ischemia of atherosclerosis and in-stent restenosis with the SilverHawk atherectomy catheter[J]. *Int Angiol*, 2013, 32(4):362-367.
- [19] Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11):1105-1109.
- [20] Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial[J]. *J Endovasc Ther*, 2012, 19(5):571-580.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 谷涌泉. 下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗的新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(6):719-723. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.06.002

Cite this article as: GU YQ. Endovascular treatment for arteriosclerosis obliterans of lower extremities: recent advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(6):719-723. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.06.002