

药物涂层球囊治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄的安全性和有效性研究

孙 岩, 孙玉杰, 刘雅玥, 张 勇*

青岛大学附属医院神经介入科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月31日

摘 要

目的: 通过研究药物涂层球囊治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄的安全性和有效性, 为颅内动脉粥样硬化狭窄介入治疗探索更优化方案。方法: 本研究收集了青岛大学附属医院神经介入科2019~2023年间符合本研究入排标准的颅内动脉狭窄药物涂层球囊(DCB)成形术患者53例, 并匹配同期采用常规裸金属支架(BMS)成形术患者61例。回顾性分析了两组间在围手术期安全性、卒中复发以及再狭窄和管腔变化方面的差异。结果: DCB组和BMS组基线资料、围手术期并发症、术前狭窄率、术后1年卒中或死亡发生率方面均无统计学差异($P > 0.05$)。DCB组靶血管术后残余狭窄20 (10%~20%)大于BMS组靶血管术后残余狭窄10 (10%~20%), 差异有统计学意义($P = 0.005$)。但是DCB组的再狭窄率7.5% (4/53)小于BMS组再狭窄率24.6% (15/61), 差异具有统计学意义($P = 0.013$)。症状性再狭窄无统计学差异($P > 0.05$)。DCB组随访中狭窄程度10 (10%~27.5%)也优于BMS组的20 (10%~45%), 差异有统计学意义($P = 0.037$)。DCB组管腔丢失率0 (-10%~10%)小于BMS组的5 (0%~32.5%), 差异有统计学意义($P = 0.001$)。结论: 在颅内动脉粥样硬化性狭窄的介入治疗中, 药物涂层球囊与传统裸金属支架相比, 可以更好地减少管腔丢失, 降低靶血管再狭窄率, 可能是一种安全有效的替代方案。

关键词

药物涂层球囊, 金属裸支架, 颅内动脉粥样硬化性狭窄, 血管成形术

Study on the Safety and Efficacy of Drug-Coated Balloons in the Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis

Yan Sun, Yujie Sun, Yayue Liu, Yong Zhang*

*通讯作者。

文章引用: 孙岩, 孙玉杰, 刘雅玥, 张勇. 药物涂层球囊治疗颅内动脉粥样硬化性狭窄的安全性和有效性研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2879-2889. DOI: 10.12677/acm.2025.1551689

Abstract

Objective: By investigating the safety and efficacy of drug-coated balloons in the treatment of intracranial atherosclerotic stenosis, this study aims to explore more optimized strategies for the interventional management of intracranial atherosclerotic stenosis. **Methods:** This study collected 53 patients with drug-coated balloon (DCB) angioplasty for intracranial artery stenosis who met the inclusion criteria of this study from 2019 to 2023 in the Department of Neurointervention, Affiliated Hospital of Qingdao University, and matched 61 patients with conventional bare metal stent (BMS) angioplasty during the same period. The differences between the two groups were compared in terms of perioperative safety, stroke recurrence, restenosis rates, and changes in lumen diameter. **Results:** There were no statistically significant differences between the DCB group and the BMS group in baseline characteristics, perioperative complications, preoperative stenosis rates, or the incidence of stroke or death at one year postoperatively ($P > 0.05$). The residual stenosis of the target vessel in the DCB group was 20% (10%~20%), which was significantly higher than that in the BMS group at 10% (10%~20%) ($P = 0.005$). However, the restenosis rate in the DCB group was 7.5% (4/53), significantly lower than that in the BMS group at 24.6% (15/61) ($P = 0.013$). No statistically significant difference was observed in symptomatic restenosis between the two groups ($P > 0.05$). During follow-up, the degree of stenosis in the DCB group was 10% (10%~27.5%), which was significantly better than that in the BMS group at 20% (10%~45%) ($P = 0.037$). Additionally, the lumen loss rate in the DCB group was 0% (-10%~10%), significantly lower than that in the BMS group at 5% (0%~32.5%) ($P = 0.001$). **Conclusion:** In the interventional treatment of intracranial atherosclerotic stenosis, drug-coated balloons (DCBs) may serve as a safe and effective alternative to conventional bare-metal stents (BMS), as they demonstrate superior outcomes in reducing lumen loss and lowering the restenosis rate of target vessels.

Keywords

Drug-Coated Balloon (DCB), Bare-Metal Stent (BMS), Intracranial Atherosclerotic Stenosis, Angioplasty

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)是缺血性卒中主要原因之一,在中国卒中患者中 ICAS 的占比高达 30%~50% [1]-[3]。对于 ICAS 的患者来说,即使采用强化药物治疗,其中症状性重度狭窄患者卒中复发风险或死亡风险依然很高[4]。现实中,受限于患者依从性,其卒中复发率可能更高,而且面临着更高的复发风险和致残可能,其病后 3 个月致残率为 14.6%~23.1%, 1 年致残率为 13.9%~14.2% [5]。

这促使研究者们探索更加有效的治疗方式,外科手术治疗 ICAS 因其高并发症率目前在临床中应用较少[6],血管内治疗有望成为较药物治疗及外科治疗更佳的治疗方式。在血管内治疗方面,既往的大型

随机研究多为支架治疗对比药物治疗, 其中支架治疗对比积极药物治疗预防颅内动脉狭窄卒中复发(stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis, SAMMPRIS)研究和 Vitesse 支架治疗缺血性卒中(Vitesse intracranial stent study for ischemic therapy, VISSIT)研究均因围手术期并发症过多而提前结束实验[7][8], 2022 年的中国症状性颅内重度狭窄血管成形术与支架植入术研究(China Angioplasty and Stenting for Symptomatic Intracranial Severe Stenosis, CASSISS)中也未证明支架治疗优于内科药物治疗[9]。对于 ICAS 的血管内治疗, 一种兼具安全性和有效性并且可以降低再狭窄风险的治疗方式是必要的, 于是无植入物且手术操作更为简单的球囊治疗开始进入视野, 最初球囊扩张存在诸多问题, 如残余狭窄和再狭窄率过高的问题[10], 但是随着技术理念的进步, 亚满意扩张和缓慢扩张等理念的提出, 球囊扩张在 ICAS 的治疗中逐渐被认可, 手术操作更简单安全的同时可以降低“雪犁效应”的影响[11], 近期发表的球囊血管成形术与药物治疗对颅内动脉狭窄的疗效比较(Balloon Angioplasty vs Medical Management for Intracranial Artery Stenosis, BASIS)研究报道了在治疗 ICAS 患者时单纯球囊扩张术联合药物治疗是否优于单纯药物治疗, 研究结果两组各自的 30 天内任何脑卒中或全因死亡率分别为 3.2%和 1.6%, 30 天~1 年内的单纯球囊组责任血管为靶血管的缺血性卒中发生率为 0.4%明显低于药物组的 7.5% [12]。BASIS 研究首次证明了 ICAS 血管内治疗优于药物内科治疗, 但是球囊组术后 1 年再狭窄率达到了 15.7%。在 SAMMPRIS 试验的事后分析中, 症状性支架内再狭窄随时间逐渐进展, 从 9.6%增至 14.0%, 发生症状性缺血性卒中的患者中发生 ISR 的比例高达 66.7% [13]。

对于这些问题, 载药器械也开始逐步用于 ICAS 的治疗中, 药物涂层球囊(Drug-Coated Balloons, DCB)因为其无植入物以及通过球囊装载药物抑制血管内皮增生, 降低远期再狭窄风险的优势, 也已经开始展露出他的效果和前景[14]。在 ICAS 的血管内治疗中, DCB 治疗处于起步阶段, 比较 DCB 和传统金属裸支架治疗 ICAS 的相关研究不足。本研究通过收集金属裸支架和药物涂层球囊治疗症状性 ICAS 患者的临床资料, 分析 DCB 组与 BMS 组的基础资料、手术效果及影像数据并比较, 对比两种血管内治疗方式的安全性和有效性, 初步讨论 DCB 在治疗 ICAS 患者的前景。

2. 对象与方法

2.1. 研究人群

本研究回顾性的分析了青岛大学附属医院 2019~2023 年接受过血管内介入治疗的患者的临床资料, 共计 114 例。根据血管内治疗方法分为 DCB 组(给予药物球囊血管成形术介入治疗, 必要时进行补救性支架置入) 53 例和 BMS 组 61 例。所有患者均签署手术相关知情同意书。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经青岛大学附属医院医学伦理委员会审核批准(批号: QYFYWZLL29820)。

2.2. 纳入及排除标准

纳入标准:

① 经抗血小板药物治疗后仍有卒中复发的症状性颅内动脉粥样硬化狭窄的患者; ② 脑侧枝循环不良责任血管供血区域存在低灌注的患者; ③ 靶血管病变位于颈内动脉(颅内段)、大脑中动脉、基底动脉、椎动脉(颅内段)且狭窄程度在 70%~99%之间的患者; ④ mRS < 3 分; ⑤ 最近一次缺血性卒中在 2 周以上。

排除标准:

① 靶血管及其主要供血动脉之外有其他颅内动脉狭窄 $> 70\%$ 者; ② 术前 CT 或 MRI 提示靶血管区域存在梗死后出血转化, 或既往 3 个月内有颅内出血病史; ③ 术前 30 天内有外科手术治疗, 或计划术后 6 月内有外科手术治疗计划者; ④ 术前颅脑 MRI 提示靶血管供血区域仅存在穿支梗死者; ⑤ 怀疑靶血管狭窄为非动脉粥样硬化: 如动脉夹层、烟雾病(moya-moya)、血管炎、活动期动脉炎等; ⑥ 靶血管完

全闭塞的患者；⑦ 有潜在的心脏血栓来源，如房颤、左心室血栓、30 天内的心梗；⑧ 对肝素、造影剂、阿司匹林、氯吡格雷、麻醉剂及支架球囊成分过敏的患者。

2.3. 手术方法

手术均在全身麻醉下进行，术中肝素化，经股动脉行 Seldinger 法穿刺，置入 6F 动脉鞘后行颅脑 DSA 明确病变血管狭窄程度以及手术路径，将中间导管送入至狭窄近端。微导丝配合微导管通过狭窄处，并稳定于狭窄远端血管。依照血管狭窄直径选择合适常规球囊，并沿微导丝送入到达狭窄处血管后行预扩张，撤出球囊后再次行 DSA，评估狭窄血管狭窄程度及血管夹层状况。① BMS 组：沿微导丝送入支架 (Wingspan, 美国波士顿科技公司; Apollo, 上海微创神通医疗; NeuroStellar, 上海加奇生物) 到达合适位置后释放，释放成功后再次行 DSA 评估，观察血管残余狭窄情况及支架内血流状况。② DCB 组：沿微导丝送入药物球囊 (归创通桥, 杭州; 贝朗公司, 德国; 银艺生物, 辽宁), DCB 的直径选择为对应于靶血管正常直径的 60%~80% 并覆盖整个病变，并在标称压至狭窄处，缓慢扩张充盈球囊至命名压，保持充盈状态 60 s，将药物输送到血管壁。撤出球囊后再次行 DSA 评估血管情况，若出现残余狭窄 > 50% 或扩张后出现影响远端血流的血管夹层，则行补救性支架植入术。

2.4. 围手术期用药

本研究经青岛大学附属医院医学伦理委员会审核批准 (批号: QYFYWZLL29820) 术前受试者接受 5 天及以上的氯吡格雷 (75 mg/d) 和阿司匹林 (100 mg/d) 的治疗，双联抗血小板药物至少持续使用至术后 6 个月，可酌情改为单一抗血小板药物。参考血小板功能或相关基因检测的结果调整抗血小板药物治疗方案 [15]。术中对动脉夹层或其他高血栓风险患者给予糖蛋白 IIb/IIIa 类抗栓药物 (盐酸替罗非班) 10 μ g/kg 静脉推注，必要时以 0.1 μ g/kg/min 连续静脉泵入，持续 24 小时。建议患者长期服用阿托伐他汀钙片 (20 mg/d) 或瑞舒伐他汀钙片 (10 mg/d)。

2.5. 数据收集及随访结果

① 纳入患者基本临床资料：年龄、BMI、性别、吸烟、高脂血症、高血压、糖尿病、NIHSS 评分、mRS 评分、是否卒中、既往卒中史及狭窄部位。手术相关资料：血管狭窄程度、术后残余狭窄、手术成功率、30 天内围手术期并发症。围手术期并发症定义为术后 30 天内发生的血管闭塞、支架内血栓、急性缺血性卒中、脑出血、蛛网膜下腔出血等。② 随访资料：所有患者分别于术后 1、3、6 个月及 1 年进行临床随访，记录所有缺血性卒中、脑出血或蛛网膜下腔出血、死亡，并依照检查结果判断是否与靶血管供血区域相关。③ 所有患者 6 个月以后进行影像学检查，记录靶血管的狭窄程度及再狭窄率。再狭窄为靶血管 > 50% 的狭窄。

2.6. 数据分析

采用 SPSS26.0 数据包进行统计分析。Shapiro-Wilk 检验用于检验数据的正态分布性。依据正态性将计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或采用四分位数间距 $M (P_{25} \sim P_{75})$ 表示，两组间比较采用 student t 检验或 Mann-Whitney U 检验比较；分类变量以数字和百分比 $n(\%)$ 表示，两组间比较 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行比较。以 $\alpha = 0.05$ 为本研究检验标准。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

本临床研究统计了 2019~2023 年青岛大学附属医院神经介入科接受颅内血管介入性治疗的共 114 例

患者, 年龄为 60.89 ± 8.69 岁, 其中 DCB 组 53 例, BMS 组 61 例, 男性占 79 例(69.3%), 女性占比 35 例(30.7%), 2 组年龄、BMI、危险因素、狭窄部位、狭窄长度、性别、卒中及既往卒中史均无统计学差异 ($P > 0.05$)。如表 1 所示。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between the two groups

表 1. 两组患者基线数据的比较

项目	全部	DCB 组	BMS 组	P 值
合计	114	53	61	
年龄	60.89 ± 8.69	60.1 ± 9.86	62.31 ± 7.84	0.065
性别/男	79 (69.3)	33 (62.3)	46 (75.4)	0.094
BMI	25.84 ± 3.19	25.64 ± 2.81	26.01 ± 2.93	0.494
高血压	82 (71.9)	38 (71.7)	44 (72.1)	0.562
糖尿病	52 (45.6)	22 (41.5)	30 (49.2)	0.264
吸烟	45 (39.5)	19 (35.8)	26 (42.6)	0.293
高脂血	28 (24.6)	15 (28.3)	13 (21.3)	0.259
卒中	97 (85.1)	47 (88.7)	50 (82.0)	0.231
既往卒中	36 (31.6)	19 (35.8)	17 (27.9)	0.238
狭窄长度	7.16 ± 2.76	7.16 ± 1.74	7.16 ± 3.42	0.106
部位				
前循环	73 (64.0)	36 (67.9)	37 (60.7)	0.271
后循环	41 (36.0)	17 (32.1)	24 (39.3)	
颈内动脉	29 (25.4)	12 (22.6)	17 (27.9)	
大脑中动脉	44 (38.6)	24 (45.3)	20 (32.8)	
椎动脉	19 (16.7)	6 (11.3)	13 (21.3)	
基底动脉	22 (19.3)	11 (20.8)	11 (18.0)	

3.2. 安全性与有效性的对比

DCB 组和 BMS 组手术技术成功率均为 100%。2 组患者靶血管术前狭窄程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。DCB 组靶血管术后残余狭窄 20 (10%~20%)大于 BMS 组靶血管术后残余狭窄 10 (10%~20%), 差异有统计学意义($P = 0.005$)。围手术期并发症定义为术后 30 天内发生的血管闭塞、支架内血栓、急性缺血性卒中、脑出血、蛛网膜下腔出血等。在术后 30 天内, 2 组围手术期并发症差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组均无死亡患者。如表 2 所示。

3.3. 术后 30 天~1 年随访结果

术后 30 天~1 年内, 两组卒中或 TIA 事件的发生无统计学差异($P > 0.05$)。6 月影像学复查 DCB 组有 4 例患者出现再狭窄, 均为无症状再狭窄。BMS 组 15 例患者出现再狭窄, 其中 1 例为症状性再狭窄。

DCB 组的再狭窄率(7.5%)小于 BMS 组再狭窄率(24.6%), 差异有统计学意义($P = 0.013$), 但症状性再狭窄无统计学差异($P > 0.05$)。DCB 组随访狭窄程度 10 (10%~27.5%)低于 BMS 组的 20 (10%~45%), 差异有统计学意义($P = 0.037$), DCB 组管腔丢失率 0 (-10%~10%)低于 BMS 组的 5 (0%~32.5%), 差异有统计学意义($P = 0.001$) 2 组均无死亡和出血病例。如表 3 所示。

Table 2. Comparison of safety and efficacy within 30 days postoperatively
表 2. 术后 30 天内安全性与有效性的对比

项目	全部	DCB 组	BMS 组	P 值
狭窄程度(术前)	90 (80~90)	90 (80~90)	90 (85~90)	0.380
狭窄程度(术后)	10 (10~20)	10 (10~20)	10 (8~20)	0.091
30 天内围手术期并发症				
缺血性卒中	2 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.6)	0.716
脑出血或蛛网膜下腔出血	5 (4.3)	2 (3.8)	3 (4.9)	0.567

Table 3. Comparison of safety and efficacy between 30 days and 1 year postoperatively
表 3. 术后 30 天~1 年内安全性与有效性的对比

项目	全部	DCB 组	BMS 组	P 值
狭窄程度	20 (10~30)	10 (10~27.5)	20 (10~45)	0.037
管腔丢失率	0 (-5~10)	0 (-10~10)	5 (0~32.5)	0.001
再狭窄	19 (16.7)	4 (7.5)	15 (24.6)	0.013
症状性		0	1 (1.6)	0.535
无症状性		4 (7.5)	14 (23.0)	0.021
缺血性卒中	2 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.6)	0.716

3.4. DCB 组中补救支架患者的随访结果

DCB 组中共 14 例(26.4%)患者在术中给予支架补救治疗, 其中 2 例患者出现再狭窄, 补救支架的亚组较未支架补救的亚组在术后影像随访时的狭窄程度和再狭窄率均没有统计学差异($P > 0.05$)。如表 4 所示。

Table 4. Comparison of safety and efficacy between patients with and without bailout stenting in the DCB group
表 4. DCB 组中补救支架治疗的患者与无支架补救的患者安全性与有效性的对比

项目	补救支架组	未补救支架组	P 值
狭窄程度	10 (3.75~26.25)	20 (10~30)	0.227
再狭窄率	2 (14.3)	2 (5.1)	0.282
围手术期并发症	2 (14.3)	2 (5.1)	0.282

4. 典型病例

4.1. DCB 组典型病例

患者为 48 岁中年女性，因“言语不清、口角歪斜 2 天”入院，行颅脑 MRI 提示左侧放射冠 - 基底节区脑梗死。完善脑动脉造影后提示左侧大脑中动脉 M1 段重度狭窄(图 1(A))，狭窄程度约 90%。24 天后再次入院于全身麻醉下行左侧大脑中动脉 M1 段药物球囊血管成形术(图 1(B))，术后即刻管腔残余狭窄程度 10%，观察 5 分钟后狭窄程度 10%，无限制血流型夹层(图 1(C))。手术成功。随访期间未发生靶血管相关不良事件。术后 6 月行 DSA 复查提示左侧大脑中动脉 M1 段狭窄率约 10% (图 1(D))。

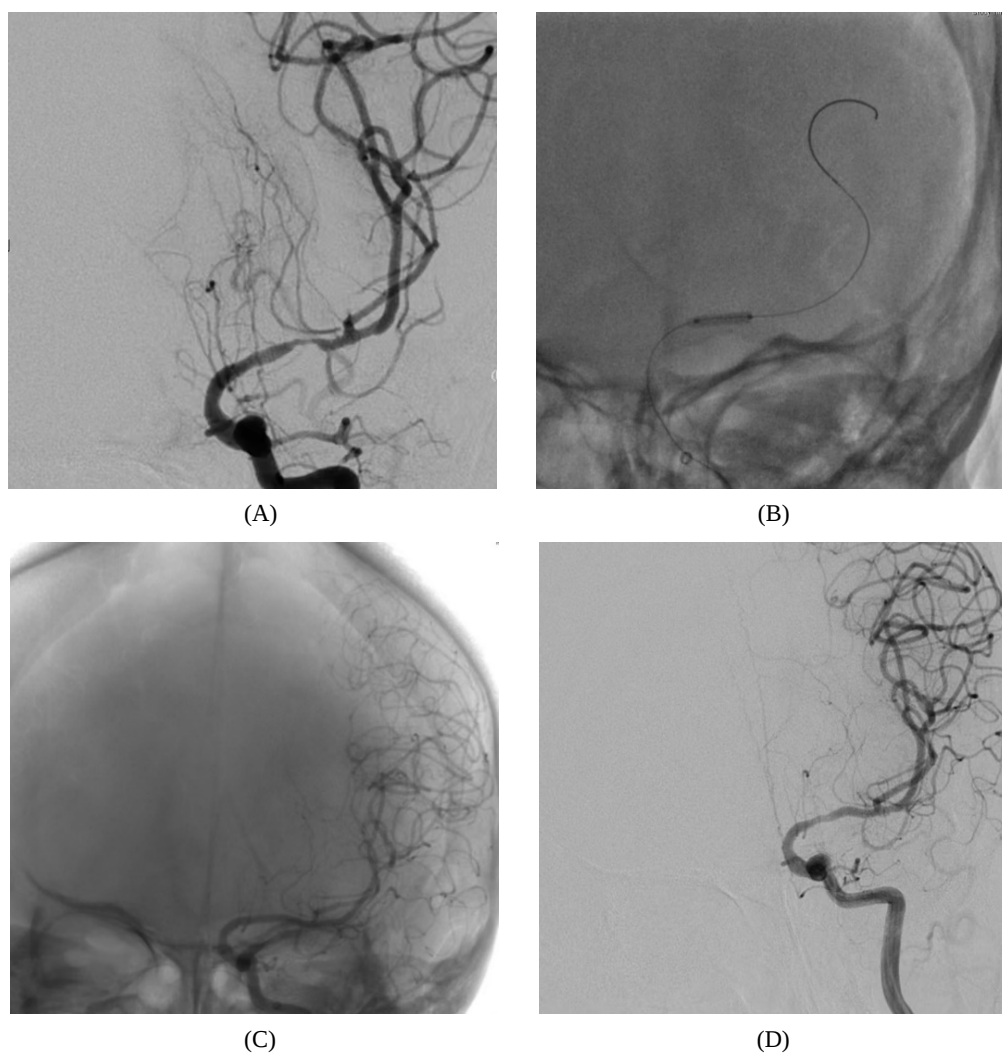


Figure 1. Cerebral angiographic images of a patient with severe atherosclerotic stenosis in the middle cerebral artery treated with DCB

图 1. DCB 治疗大脑中动脉粥样硬化性重度狭窄患者的脑动脉造影影像

4.2. BMS 组典型病例

患者为 70 岁老年男性，因“头晕半年，发作性右侧肢体无力 10 余天”入院。完善脑动脉造影后提示左侧大脑中动脉 M1 段分叉处重度狭窄(图 2(A))，狭窄程度约 90%。于全身麻醉下行左侧大脑中动脉

M1 段支架置入术(图 2(B)), 术后残余狭窄约 10%(图 2(C))手术成功。出院后随访期间未发生靶血管相关不良事件。术后 6 月行 DSA 复查提示左侧大脑中动脉 M1 段狭窄率约 10%(图 2(D))。

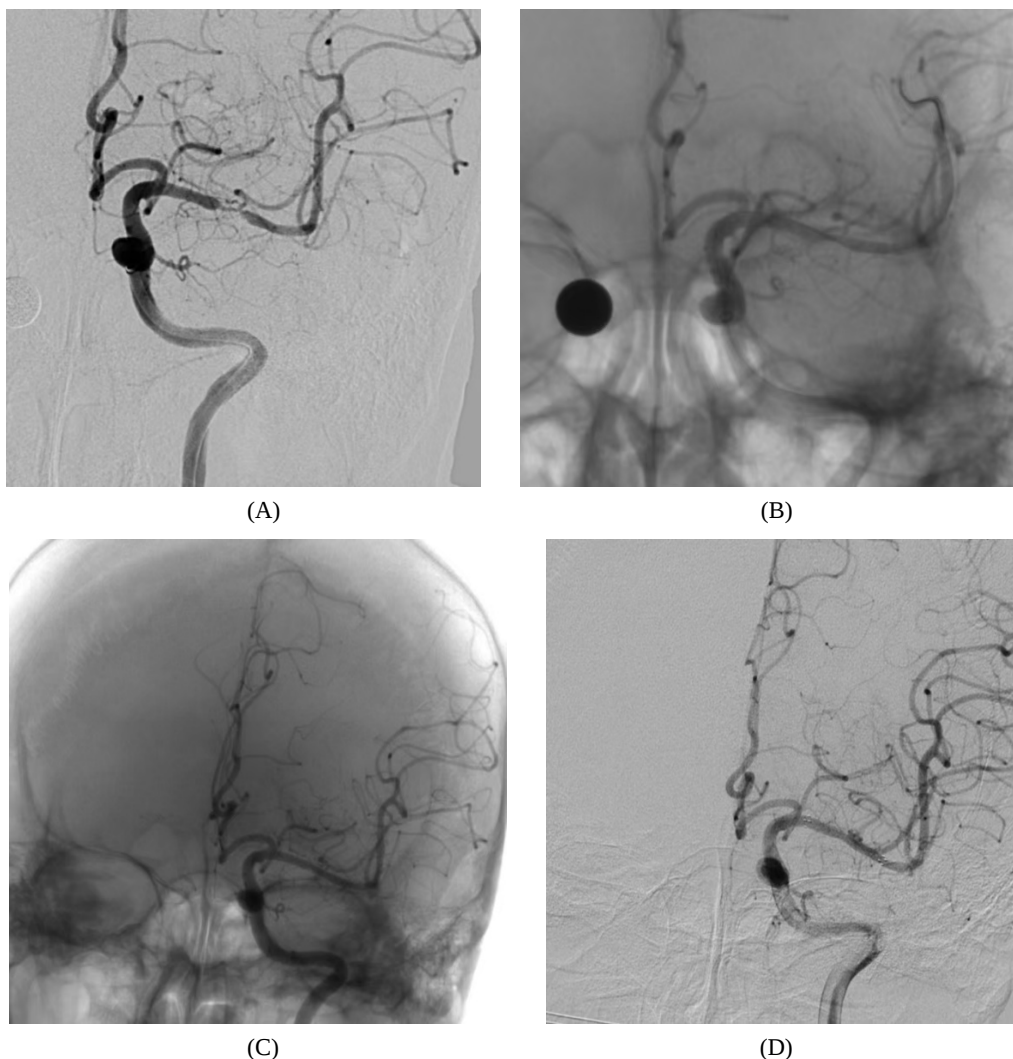


Figure 2. Cerebral angiographic images of a patient with severe atherosclerotic stenosis in the middle cerebral artery treated with BMS

图 2. BMS 治疗大脑中动脉粥样硬化性重度狭窄患者的脑动脉造影影像

5. 讨论

症状性重度颅内动脉重度狭窄(ICAS)具有更高的致残率和卒中复发率, 严重危害人类健康, 一直缺乏公认的安全有效的治疗方案。介入治疗通过改善严重狭窄病变导致的血流动力学障碍, 在致残性卒中的二级预防中可能会起到一定作用, 但是介入治疗的安全性妨碍着治疗的开展, 同时较高的再狭窄率也影响着介入治疗的效果。

5.1. 安全性结果及讨论

裸金属支架首先被用于预防 ICAS 的介入治疗, 并进行了支架联合药物治疗与单纯药物治疗的对照研究, 但是由于颅内血管解剖复杂性和卒中机制的复杂性, 支架组围手术期并发症发生率高达 14.7%和

24.1%，远高于药物治疗组[7][8]，这除了可能与早期血管内治疗技术不成熟、手术时机不恰当和患者选择不合适等有关外，支架成形术的操作复杂性和支架本身对斑块的挤压和穿支覆盖的也是可能的原因局限性也不容忽视。继 SAMMPRIS/VISSIT 等研究之后，CASSISS 研究也未能证明介入治疗在卒中预防方面能优于优化的药物治疗方案[9]。

单纯球囊扩张血管成形术简化了手术操作的复杂程度，亚满意成形进一步增加了手术安全性，同时降低了支架植入引起的“雪犁效应”可能造成穿支闭塞的风险。BASIS 研究证明单纯球囊联合药物治疗 ICAS 是有效的，这也是目前为止唯一一项证明血管内治疗优于药物内科治疗的随机对照研究[12]。

在研究中 DCB 组的围手术期并发症为 5.7%，这与 BASIS 研究中球囊组的 3.2% 相近[12]，药物球囊通常来说较普通球囊更硬，在 ICAS 治疗中到位更为困难，这意味着更长的手术时间以及更高的手术风险，而在我们的临床治疗中，采用柔软的中导管帮助药物球囊快速到位，减少对血管内膜的损伤，这提高了药物球囊的安全性。与支架治疗相比，药物球囊的安全性除了与无植入物可以减少“雪犁效应”相关，基于亚满意扩张理念选择球囊规格，缓慢扩张与收缩的手术操作都有利于减少手术对血管的直接损伤，进而减少围手术期并发症的发生。药物球囊手术的操作更为简单，手术器材较支架通过性更好也与围手术期并发症的发生有关。我们的研究中两组之间围手术期并发症没有统计学差异，这可能与我们的研究是一项单中心的回顾性研究以及样本量较少存在一定偏倚有关。目前药物球囊在冠状动脉的治疗中多用 ISR 的治疗或分叉病变，但在 ICAS 的治疗中，颅内动脉更加迂曲，支架的到位与置入要更加困难，同时颅内动脉如基底动脉、大脑中动脉等穿支丰富，采用药物球囊作为 ICAS 的首发治疗，可能是更安全的。

5.2. 有效性结果与讨论

我们的研究中两组之间术后 30 天~1 年内缺血性卒中的发生率均较低并且没有统计学差异(1.9% (1/61) vs 1.6% (1/53), $P = 0.716$)，且均为无症状卒中，绝大多数患者得到了良好预后，这说明本研究中血管内治疗对于预防致残性卒中有良好疗效。在 SAMMPRIS 研究中药物治疗组 12 个月内累计卒中和死亡的患者比例高达 12.2% [7]，BASIS 研究中药物治疗组 30 天~12 个月内缺血性卒中的发生率为 7.5% [12]。

本研究中发现尽管 DCB 组术后的残余狭窄要高于 BMS 组(20% (10~20) vs 10% (10~20), $P = 0.005$)，但是在影像随访终点中 DCB 组的再狭窄率，狭窄程度和管腔丢失率都显著低于 BMS 组，差异具有显著性。DCB 组的再狭窄率仅为 7.5%，低于 BMS 组的 24.6% ($P = 0.013$)，狭窄程度 DCB 组也低于 BMS 组(10% (10~27.5) vs 20% (10~45), $P = 0.037$)。高达 14.4%~30.0% 的支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)，是裸金属支架后期疗效的重要阻碍，是卒中和短暂性脑缺血复发的重要原因[16]。SAMMPRIS 研究的随访研究显示，卒中和 TIA 复发的患者中，ISR 发生率高达 66.7%~80% [13]。结合既往冠状动脉的相关研究，金属支架作为异物植入后损伤血管内皮，引起血管炎性反应，进而引起血管平滑肌细胞迁移和增生是 ISR 的主要机制[17]。同时支架影响了血管的正常解剖状态，使血管内的血流动力学发生改变，这导致了内皮细胞在炎性反应以及增殖上的异常，引起 ISR 的发生[18]。

我们的研究中药物球囊降低了再狭窄的发生率。值得注意的是，研究中 DCB 组患者存在管腔的正向重塑，即患者在随访时的狭窄程度小于术后的残余狭窄，管腔丢失率显著低于 BMS 组(0% (-10~10) vs 5% (0~32.5), $P = 0.001$)。在既往的药物球囊相关研究中也存在类似的随访时狭窄程度低于术后残余狭窄的情况，这被认为可能会增加靶血管的血流量，有利于减少缺血性卒中的复发[19][20]。这一现象可能与药物球囊本身的性质有关。结合冠状动脉领域的相关研究，可能与以下几种机制相关。一是药物球囊释放的药物(如紫杉醇)通过抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移，在减少新生内膜增生的同时允许血管扩张[21]，二是 DCB 治疗通过抑制炎性细胞因子(如 IL-6、TNF- α)并促进巨噬细胞向 M2 表型极化，控制炎症反应，从而促进血管的修复和正向重塑[22]。药物球囊没有植入物的存在，这直接减少了内皮损伤，促进内皮细

胞修复,并促进一氧化氮相关的血管舒张功能,这对于血管的正向重塑非常重要[23]。同时减轻植入物相关的炎症反应,不会影响血管正向重构,进而减少血管内再狭窄的发生[24]。药物球囊所装载的药物比较常见的是紫杉醇或西罗莫司及其衍生物,西罗莫司作用靶点为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin, mTOR),在细胞增殖分化的过程中起到重要作用,可以有效抑制平滑肌细胞增殖,降低远期再狭窄的风险[25],紫杉醇抑制细胞有丝分裂,诱导细胞凋亡,可以有效抑制细胞增殖,预防 ISR 的发生,并且紫杉醇为亲脂性药物,可以快速分布在血管内皮同时有效地被内皮细胞吸收。对于平滑肌细胞的增殖起到长期的作用[26]。药物球囊装载的药物直接释放在血管狭窄处,可以持久地发挥抑制血管内皮增生的作用,降低远期血管内再狭窄的风险,这些数据表明药物球囊血管成形术对抑制血管内膜增生可能有长期的有益效果。再狭窄影响着介入的长期疗效,药物涂层球囊可能进一步通过预防降低再狭窄率,取得更好地改善介入治疗的中长期效果,是很有前景的 ICAS 治疗新选择。

不论是单纯球囊还是药物球囊都面临着残余狭窄高和血管夹层的问题,这与球囊扩张血管成形术本身的设计和颅内动脉解剖相关,在我们的实际的临床球囊手术中会在出现正向血流受到限制的夹层或者术中残余狭窄大于 50%时行支架植入补救治疗。我们的实验中,DCB 组共有 14 例患者(26.4%)行支架补救治疗,其中,支架补救组的再狭窄率、狭窄程度较及围手术期并发症较无支架补救患者没有统计学差异,这可能与我们的数据量较少有关,目前有研究提出在治疗 ICAS 时药物球囊血管成形术联用支架置入术是可行的[27],以上数据提醒我们药物球囊联合支架置入术在 ICAS 未来的血管内治疗中也可能是一种可行的方案,期待后续更多的相关研究。

5.3. 局限性

我们的研究是一项回顾性病例对照研究,可能存在较高的选择偏倚,同时患者选择的时间跨度较长且随访时间为术后 1 年无长期随访数据。期待大样本、多中心的随机对照研究,可以提供更多相关长期随访的数据,为临床治疗提供更好的指导。

综上所述,药物球囊在治疗 ICAS 上是安全有效的一种治疗方法,与传统裸支架相比可以更好地降低靶血管再狭窄的发生。

参考文献

- [1] 王拥军,李子孝,谷鸿秋,等. 中国卒中报告 2020 (中文版) [J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.
- [2] 王陇德.《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 783-793.
- [3] Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Soo, Y.O.Y., Pu, Y., Pan, Y., *et al.* (2014) Prevalence and Outcomes of Symptomatic Intracranial Large Artery Stenoses and Occlusions in China: The Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke*, **45**, 663-669. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.003508>
- [4] Sangha, R.S., Naidech, A.M., Corado, C., Ansari, S.A. and Prabhakaran, S. (2017) Challenges in the Medical Management of Symptomatic Intracranial Stenosis in an Urban Setting. *Stroke*, **48**, 2158-2163. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.016254>
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023 [J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 523-559.
- [6] Powers, W.J., Clarke, W.R., Grubb, R.L., Videen, T.O., Adams, H.P., Derdeyn, C.P., *et al.* (2011) Extracranial-Intracranial Bypass Surgery for Stroke Prevention in Hemodynamic Cerebral Ischemia. The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial. *JAMA*, **306**, 1983-1992. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1610>
- [7] Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Derdeyn, C.P., Turan, T.N., Fiorella, D., Lane, B.F., *et al.* (2011) Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *New England Journal of Medicine*, **365**, 993-1003. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1105335>
- [8] Zaidat, O.O., Fitzsimmons, B., Woodward, B.K., Wang, Z., Killer-Oberpfalzer, M., Wakhloo, A., *et al.* (2015) Effect of a Balloon-Expandable Intracranial Stent vs Medical Therapy on Risk of Stroke in Patients with Symptomatic Intracranial

- Stenosis. The VISSIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **313**, 1240-1248. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1693>
- [9] Gao, P., Wang, T., Wang, D., Liebeskind, D.S., Shi, H., Li, T., *et al.* (2022) Effect of Stenting Plus Medical Therapy vs Medical Therapy Alone on Risk of Stroke and Death in Patients with Symptomatic Intracranial Stenosis. The CASSISS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **328**, 534-542. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.12000>
 - [10] Marks, M.P., Marcellus, M., Norbash, A.M., Steinberg, G.K., Tong, D. and Albers, G.W. (1999) Outcome of Angioplasty for Atherosclerotic Intracranial Stenosis. *Stroke*, **30**, 1065-1069. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.5.1065>
 - [11] Feigin, V.L., Abajobir, A.A., Abate, K.H., *et al.* (2017) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders during 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, **16**, 877-897.
 - [12] Sun, X., Deng, Y., Zhang, Y., Yang, M., Sun, D., Nguyen, T.N., *et al.* (2024) Balloon Angioplasty vs Medical Management for Intracranial Artery Stenosis. The BASIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **332**, 1059-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.12829>
 - [13] Derdeyn, C.P., Fiorella, D., Lynn, M.J., Turan, T.N., Cotsonis, G.A., Lane, B.F., *et al.* (2017) Nonprocedural Symptomatic Infarction and In-Stent Restenosis after Intracranial Angioplasty and Stenting in the SAMMPRIS Trial (Stenting and Aggressive Medical Management for the Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis). *Stroke*, **48**, 1501-1506. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.014537>
 - [14] Jim, M., Fung, R.C. and Yiu, K. (2016) Angiographic Result of Sirolimus-Eluting Balloon in De Novo Small Coronary Artery Lesion (ARSENAL). *International Journal of Cardiology*, **222**, 992-994. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.133>
 - [15] 李宝民, 缪中荣, 王拥军, 等. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识 2018 [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(6): 594-604.
 - [16] Jin, M., Fu, X., Wei, Y., Du, B., Xu, X. and Jiang, W. (2013) Higher Risk of Recurrent Ischemic Events in Patients with Intracranial In-Stent Restenosis. *Stroke*, **44**, 2990-2994. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.001824>
 - [17] Dai, Z. and Xu, G. (2017) Restenosis after Carotid Artery Stenting. *Vascular*, **25**, 576-586. <https://doi.org/10.1177/1708538117706273>
 - [18] Wang, J., Jin, X., Huang, Y., Ran, X., Luo, D., Yang, D., *et al.* (2018) Endovascular Stent-Induced Alterations in Host Artery Mechanical Environments and Their Roles in Stent Restenosis and Late Thrombosis. *Regenerative Biomaterials*, **5**, 177-187. <https://doi.org/10.1093/rb/rby006>
 - [19] Wang, A.Y., Chang, C., Chen, C., Wu, Y., Lin, C., Chen, C., *et al.* (2021) Leave Nothing Behind: Treatment of Intracranial Atherosclerotic Disease with Drug-Coated Balloon Angioplasty. *Clinical Neuroradiology*, **31**, 35-44. <https://doi.org/10.1007/s00062-020-00935-w>
 - [20] Xu, K., Fu, G., Tong, Q., Liu, B., Han, X., Zhang, J., *et al.* (2022) Biolimus-Coated Balloon in Small-Vessel Coronary Artery Disease: The BIO-RISE CHINA Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **15**, 1219-1226. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.03.024>
 - [21] Scheller, B., Speck, U., Abramjuk, C., Bernhardt, U., Böhm, M. and Nickenig, G. (2004) Paclitaxel Balloon Coating, a Novel Method for Prevention and Therapy of Restenosis. *Circulation*, **110**, 810-814. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000138929.71660.e0>
 - [22] Aoki, J., Mintz, G.S., Weissman, N.J., Mann, J.T., Cannon, L., Greenberg, J., *et al.* (2008) Chronic Arterial Responses to Overlapping Paclitaxel-Eluting Stents: Insights from Serial Intravascular Ultrasound Analyses in the TAXUS-V and -VI Trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **1**, 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2007.12.005>
 - [23] Unverdorben, M., Vallbracht, C., Cremers, B., Heuer, H., Hengstenberg, C., Maikowski, C., *et al.* (2015) Paclitaxel-coated Balloon Catheter versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis: The Three-Year Results of the PEPCAD II ISR Study. *EuroIntervention*, **11**, 926-934. https://doi.org/10.4244/eijy14m08_12
 - [24] Neumann, F., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A.P., Benedetto, U., *et al.* (2019) 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *European Heart Journal*, **40**, 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 - [25] Janku, F. (2017) Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Pathway Inhibitors in Solid Tumors: From Laboratory to Patients. *Cancer Treatment Reviews*, **59**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.005>
 - [26] Zhao, S., Tang, Y., Wang, R. and Najafi, M. (2022) Mechanisms of Cancer Cell Death Induction by Paclitaxel: An Updated Review. *Apoptosis*, **27**, 647-667. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01750-z>
 - [27] Vajda, Z., Gütthe, T., Perez, M.A., Kurre, W., Schmid, E., Bärner, H., *et al.* (2013) Prevention of Intracranial in-Stent Restenoses: Predilatation with a Drug Eluting Balloon, Followed by the Deployment of a Self-Expanding Stent. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **36**, 346-352. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0450-9>