

文章编号 1006-8147(2019)04-0369-04

论著

紫杉醇药涂球囊治疗下肢动脉闭塞症的有效性及安全性分析

罗光泽, 潘红瑞, 朱杰昌, 罗宇东, 范海伦, 冯舟, 戴向晨

(天津医科大学总医院血管外科, 天津 300052)

摘要 目的: 评价紫杉醇药涂球囊在下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗中的有效性及安全性。方法: 回顾性分析 83 例纳入股腘动脉闭塞病变临床试验的患者资料。结果: 两组患者术前一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$); 药涂球囊组(DCB 组)平均靶病变血管长度 $(8.4\pm 5.3)\text{cm}$ 显著长于非药涂球囊组(UCB 组) $(8.0\pm 4.3)\text{cm}$ ($P<0.05$); DCB 组靶血管植入补救性金属裸支架率(23.6%)显著低于 UCB 组(42.6%) ($P<0.01$)。DCB 组 3、6 及 12 个月一期通畅率均显著高于 UCB 组($P<0.01$)。DCB 组与 UCB 组患者均无随访期间死亡病例, UCB 组目标肢体截肢率(7.1%)显著高于 DCB 组(0.0%) ($P<0.01$)。结论: DCB 在治疗下肢动脉硬化闭塞症病例临床疗效优于 UCB, 而且 DCB 治疗的安全性不劣于 UCB。

关键词 下肢动脉硬化闭塞症; 药涂球囊; 紫杉醇; 补救性支架; 支架置入术

中图分类号 R658.3

文献标志码 A

Efficacy and safety of drug-coated balloon angioplasty in the treatment of lower extremity arterial occlusive disease

LUO Guang-ze, PAN Hong-rui, ZHU Jie-chang, LUO Yu-dong, FAN Hai-lun, FENG Zhou, DAI Xiang-chen

(Department of Vascular Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of the paclitaxel drug-coated balloon in the endovascular treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans. **Methods:** A retrospective analysis of 83 patients with clinical trials of femoral-popliteal artery occlusion disease was performed. **Results:** There was no statistically significant difference in preoperative data between the two groups ($P>0.05$). The average target lesion length $(8.4\pm 5.3)\text{cm}$ in the drug-coated balloon group (DCB group) was significantly longer than that in the uncoated balloon group (UCB group) $(8.0\pm 4.3)\text{cm}$ ($P<0.05$); the rate of target vessel implantation with remedial metal bare stent in DCB group (23.6%) was significantly lower than that in UCB group (42.6%) ($P<0.01$). The patency rates of the DCB group at 3, 6 and 12 months were significantly higher than those in the UCB group ($P<0.01$). No patients passed away during the follow-up period in the DCB group and the UCB group, and the target limb amputation rate in the UCB group (7.1%) was significantly higher than that in the DCB group (0.0%) ($P<0.01$). **Conclusion:** The clinical efficacy of DCB in the treatment of arteriosclerosis occlusions of lower limbs may be superior to UCB, and the safety of DCB treatment is not inferior to UCB.

Key words Lower extremity arterial occlusive disease; Drug-coated balloon angioplasty; Paclitaxel; Remedial stents; Stent implantation

下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterations, ASO)是由周围动脉粥样硬化所导致动脉狭窄、闭塞引起的下肢缺血性疾病,是全身动脉硬化闭塞性疾病在下肢的局部表现,严重时可引起肢端坏死,甚至导致截肢或患者死亡^[1-2]。随着国内人口老龄化,下肢 ASO 的发病率逐年升高,该病已成为我国发病率最高的动脉疾病之一^[3-4]。目前,腔内治疗成为该疾病的首选治疗方法,但是由于支架内再狭窄等问题不断出现,药涂球囊等新的腔内治疗方式应运而生。本研究通过对在我院分别行紫杉醇药涂球囊

(drug-coated balloon, DCB) 治疗和非药涂球囊(uncoated balloon, UCB) 治疗的患者的临床资料与近期随访结果进行对比分析,旨在为临床治疗下肢 ASO 提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 选自天津医科大学总医院血管外科 2015 年 5 月-2017 年 7 月下肢动脉硬化闭塞症患者,共 83 例符合标准的患者纳入研究计划,所有患者术前经下肢 CTA 或下肢动脉血管造影证实。本研究涉及所有的临床试验均已通过医院伦理委员会批准,纳入试验患者均已签署知情同意书。

1.1.2 纳入标准 (1)年龄 ≥ 18 岁。(2)具有 Ruther-

基金项目 天津市科技支撑重点项目基金资助(16YFZCSY01080)

作者简介 罗光泽(1991-),男,硕士在读,研究方向:血管外科;通信

作者:戴向晨, E-mail: 13302165917@163.com。

ford 临床分级为 2~4 级的外周动脉疾病者。(3)靶病变为原发性或支架再狭窄病变,狭窄程度为 70%~99%,且为单一病变、联合病变或串联病变。狭窄病变总长度 10~200 mm,闭塞段的长度 ≤ 100 mm。(4)参照血管直径 ≥ 4 mm 且 ≤ 7 mm。(5)患肢至少有 1 条膝下流出道。(6)预期寿命至少达到 12 个月。

1.1.3 排除标准 (1)既往诊断为非下肢动脉硬化病变,如血管炎性病变。(2)入院前 3 个月内发生脑卒中或 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)。(3)手术前 48 h 内接受过局部或全身溶栓治疗。(4)已知对肝素、阿司匹林(ASA)、其他抗凝/抗血小板疗法和/或紫杉醇过敏或敏感。(5)慢性肾功能不全患者(血清肌酐 $> 178.6 \mu\text{mol/L}$ 或者肾透析)。(6)确诊为出血体质或处于高凝状态。(7)术前 30 d 内接受过任何重大(如心脏、外周、腹部)外科手术或介入治疗。(8)导丝不能成功穿过靶病变(成功穿过靶病变是指在不存在限流夹层或无穿孔的情况下,导丝头端可到达靶病变以远)。(9)靶血管内形成急性或亚急性血栓。(10)妊娠或哺乳期妇女。

1.1.4 入组情况 入选 83 例、83 条患肢,共 106 处动脉病变。其中 DCB 组 55 例、55 条患肢、68 处动脉病变,包括股浅动脉近端[proximal superficial femoral artery, SFA(P)]9 处;股浅动脉中段[mid-superficial femoral artery, SFA(M)]21 处;股浅动脉远端[distal superficial femoral artery, SFA(D)]28 处,腘动脉近端(popliteal artery, PPA)10 处。UCB 组 28 例、28 条患肢、38 处动脉病变,包括 SFA(P)10 处、SFA(M)13 处、SFA(D)12 处、PPA 3 处。

1.2 研究方法

1.2.1 药物治疗 所有患者术前均给予抗血小板[阿司匹林(100 mg/d)联合氯吡格雷(75 mg/d)负荷剂量]、降脂(瑞舒伐他汀 10 mg/d)、扩血管(前列地尔注射液)等药物治疗;对于合并高血压、糖尿病、冠心病的患者,积极给予控制血压、血糖等对症治疗。

1.2.2 手术治疗 根据术前彩色多普勒超声和 CTA 检查选择穿刺部位及制定合理的手术方案。局部麻醉后,采用 Seldinger 技术穿刺同侧或对侧股总动脉,成功后置入 5F 动脉鞘,造影明确病变的位置、长度和远端流出道情况。选取符合病变段长度(超过靶病变近远端各 10 mm)的非药涂球囊进行逐级预扩张。预扩后,对于无限流性夹层及残余狭窄小于 30%者再选择两组治疗球囊扩张病变段血管。整个过程中使用肝素来维持活化凝血时间 ≥ 250 s。治疗球囊扩张后狭窄程度仍超过 30%,辅以补救性金属裸支架(bare metal stent, BMS)治疗。两组术后

均要求患者服用阿司匹林联合氯吡格雷至少 6 月。两组术后使用抗血小板药物的时间和剂量无统计学差异。

1.2.3 观察指标 测量术前、术后 1 周,及术后 3、6、12 个月患者踝肱指数(ABI);动脉彩超测量患肢血管狭窄程度及血管管径,或下肢动脉造影观察血管通畅及再狭窄情况;统计 Rutherford 分级、靶血管一期通畅率、靶病变避免再处理率等。观察并记录术后及随访期间出现的不良事件,包括术后并发症(血肿、远端动脉栓塞等)及有无截肢、死亡等安全性指标。

1.2.4 随访 随访方式包括门诊、住院或者电话随访等,以患者术后 3、6 和 12 个月作为主要随访时间点,内容包括门诊就医后行下肢动脉彩超或/和 ABI 检查,或/和不良事件的评估。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。对于定量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,两定量资料的对比分析,采用两独立样本 t 检验,两定性资料比较,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组一般资料、合并症、心脑血管危险因素方面、术前 ABI、Rutherford 临床分级比较均无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

Tab 1 Comparison of general conditions between the two groups

指标	DCB 组(n=55)	UCB 组(n=28)	P
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	69.0 \pm 8.2	68.1 \pm 7.6	0.67
性别[n(%)]			1.00
男	39(70.9)	21(75.0)	
女	16(29.1)	7(25.0)	
糖尿病[n(%)]	29(52.7)	12(42.8)	0.43
高血压[n(%)]	43(78.2)	24(85.7)	0.09
高脂血症[n(%)]	15(27.3)	7(25.0)	0.66
冠心病[n(%)]	21(38.2)	16(57.1)	0.46
脑梗塞[n(%)]	10(18.2)	3(10.7)	0.07
吸烟史[n(%)]	33(60.0)	19(67.9)	0.14
ABI ($\bar{x} \pm s$)	0.46 \pm 0.13	0.44 \pm 0.14	0.27
Rutherford 分级[n(%)]			1.00
2	6(10.9)	2(7.1)	
3	27(49.1)	18(64.3)	
4	22(40.0)	8(28.6)	

2.2 病变血管及手术指标情况 两组患者通过术前检查和术中造影情况,对两组病变血管及手术指标进行比较。DCB 组有 4 名患者既往行患肢 PTA 术或支架植入治疗,UCB 组有 5 名患者既往行患肢

PTA或支架植入治疗;DCB组与UCB组病变血管严重钙化率(27.3% vs. 25.0%)、完全闭塞率(43.6% vs. 50.0%)及参考血管直径 $[(4.8\pm 0.5)\text{cm}$ vs. $(4.8\pm 0.4)\text{cm}]$ 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);DCB组与UCB组平均病变长度 $[(8.4\pm 5.3)\text{cm}$ vs. $(8.0\pm 4.3)\text{cm}]$ 比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 有效性比较 DCB组与UCB组治疗后(包括置入支架后)残余直径 $\leq 30\%$ 即为手术成功,两者在成功率方面均达到100%。其中,DCB组有13例(23.6%)患者植入补救性金属裸支架(BMS),UCB组有12例(42.6%)患者植入BMS,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.4 观察指标比较 两组间同时点比较,ABI术前、术后1周、3、6个月差异无统计学意义($P>0.05$);两组内术前和术后1周比较差异有统计学意义($P<0.01$),术后1周ABI显著高于术前,但术后1周与术后3、6个月差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.5 安全性比较 两组术后均未出现手术相关的严重并发症,随访期间均未出现和手术及手术器械相关的死亡,但UCB组有2例(7.1%)患者有目标

肢体截肢,显著高于DCB组0例($P<0.01$);两组均无其他原因导致的死亡出现,见表4。

表2 两组患者病变血管及手术指标情况比较

Tab 2 Comparison of vascular and surgical indicators between the two groups

指标	DCB组(n=55)	UCB组(n=28)	P
病变部位			
SFA(P)/[n(%)]	9(16.4)	10(35.7)	
SFA(M)/[n(%)]	21(38.2)	13(46.4)	
SFA(D)/[n(%)]	28(50.9)	12(42.9)	
PPA/[n(%)]	10(18.2)	3(10.7)	
病变长度/[cm, $\bar{x}\pm s$]	8.4 \pm 5.3	8.0 \pm 4.3	0.02
严重钙化/[n(%)]	15(27.3)	7(25.0)	0.66
完全闭塞/[n(%)]	24(43.6)	14(50.0)	0.50
参考血管直径/[mm, $\bar{x}\pm s$]	4.8 \pm 0.5	4.8 \pm 0.4	0.21
术中特点			
预扩张/[n(%)]	55(100.0)	28(100.0)	1.00
球囊扩张压力/(atm, $\bar{x}\pm s$)	6.9 \pm 1.1	6.6 \pm 1.1	0.20
扩张时间/[s, $\bar{x}\pm s$]	140 \pm 28	137 \pm 28	0.50
治疗后靶病变			
残余管腔狭窄率/[n(%)]	14.7 \pm 13.6	14.0 \pm 17.3	0.07
夹层形成/[n(%)]	6(10.1)	4(14.3)	0.38
补救性支架置入/[n(%)]	13(23.6)	12(42.6)	0.004
手术成功率/[n(%)]	42(76.4)	16(42.9)	0.004
术后严重并发症/[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	1.00

表3 ABI术前、术后1周、术后3个月及术后6个月比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of ABI pre-operation, a week, three months and six months after operation between the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	ABI				P^{Δ}	P^{\wedge}	P^{*}
	术前	术后1周	术后3个月	术后6个月			
DCB组	0.46 \pm 0.13	0.83 \pm 0.14	0.81 \pm 0.15	0.81 \pm 0.17	<0.01	0.99	0.40
UCB组	0.44 \pm 0.14	0.82 \pm 0.15	0.82 \pm 0.16	0.84 \pm 0.14	<0.01	0.87	0.78
P	0.27	0.86	0.96	0.61			

Δ :同组内术前与术后一周比较; \wedge :同组内术后1周与术后3个月比较;*:同组内术后1周与术后6个月比较

表4 两组疗效结果及安全性指标比较

Tab 4 Comparison of the efficacy and safety variables between the two groups

指标	DCB组	UCB组	P
3个月随访	N=55	N=28	
一期通畅率/[n(%)]	52(94.5)	24(85.7)	0.007
主要临床症状持续改善/[n(%)]	52(94.5)	24(85.7)	0.007
再狭窄或闭塞/[n(%)]	3(5.4)	3(10.7)	0.09
目标肢体截肢/[n(%)]	0(0.0)	2(7.1)	0.00
死亡/[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	1.00
6个月随访	N=45	N=27	
一期通畅率/[n(%)]	42(93.3)	22(81.5)	0.002
主要临床症状改善/[n(%)]	41(91.1)	21(77.8)	0.76
再狭窄或闭塞/[n(%)]	2(4.4)	2(7.4)	0.30
目标肢体截肢/[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	1.00
死亡/[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	1.00
12个月随访	N=32	N=24	
一期通畅率/[n(%)]	29(90.6)	18(75.0)	0.002
主要临床症状改善/[n(%)]	30(93.8)	20(83.3)	0.01
再狭窄或闭塞/[n(%)]	3(9.4)	2(8.3)	0.79
目标肢体截肢/[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	1.00
死亡/[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	1.00

N:随访患者人数(除临床随访未结束及失访患者)

3 讨论

股腘动脉闭塞病变是下肢动脉硬化闭塞性疾病中的常见疾病,也是导致下肢缺血、坏死,甚至截肢的常见原因。近年来,随着腔内技术的发展和器材的不断完善,腔内技术因创伤小、并发症少、可重复干预等优点,在治疗股腘动脉病变时得到广泛应用,尤其是对于伴有心肺功能不全的高龄患者,腔内治疗已成为首选治疗方式^[5-7]。但是,由于支架等广泛应用后造成再狭窄的问题越来越影响远期通畅率,新的腔内治疗手段不断出现,药涂球囊就是其中之一。药涂球囊是通过将抗血管增生药物涂于球囊表面,球囊的机械扩张以及药物对局部靶病变血管作用,进而抑制内膜增生从而减少再狭窄,在动物试验及冠状动脉病变领域已经证实了DCB成形术可观的疗效及安全性^[8-9],而在治疗外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)领域,国外多个关于DCB成形术和其他腔内技术在治疗下肢ASO的临床相关随机对照试验(RCT)持有不同结论,大多

数试验支持 DCB 成形术疗效及安全性更优越^[10-14]。DCB 作为一种负载药物的球囊,既可以通过释放紫杉醇、西罗莫司等抗增殖抗炎药物抑制内膜增生,又可以避免在已经狭窄的管腔内放置异物减少靶血管的负荷效应。DCB 通过球囊扩张使涂层药物与病变血管壁充分接触,75%的药物能够迅速渗透到动脉壁中通过抗增生、抗炎作用抑制和延缓平滑肌细胞的迁移增殖进而预防 PTA 再狭窄^[15-17]。目前已逐步开始临床应用。

在本研究结果中,紫杉醇药涂球囊(DCB 组)治疗的平均靶病变血管长度(8.4±5.3)cm 明显长于非 UCB 组(8.0±4.3)cm($P<0.05$),且 DCB 组 3、6、12 个月随访的靶血管一期通畅率均高于 UCB 组,患者主要临床症状持续改善率也较 UCB 组高($P<0.01$)。DCB 组术后再狭窄或闭塞率低于 UCB 组,表明 DCB 治疗下肢动脉硬化闭塞症病例临床疗效优于 UCB。对于治疗股浅动脉及近端腘动脉病变时,长段病变发生再狭窄的概率更高,可达 50%^[18-20]。因此,紫杉醇药物涂层球囊对于治疗长段的下肢动脉病变可能具有较好的优势,但仍需更多的临床试验结果证实。

DCB 组与 UCB 组患者随访期间均未出现死亡,但 UCB 组有 2 例(7.1%)患者有目标肢体截肢,明显高于 DCB 组(0),表明 DCB 治疗的安全性不劣于 UCB。本研究的局限在于随访时间短,DCB 治疗的长期疗效仍需更长时间随访评估,样本量相对较小,病变累及下肢动脉的长度及累及范围相对限定等。随着 DCB 已经进入国内多中心研究,研究比较多样化、限定范围扩大及长期随访等,DCB 技术将会成为下肢 ASO 腔内治疗一种重要手段。

综上所述,对于 ASO 的腔内治疗,DCB 相比于 UCB 是一种疗效更显著,安全性不劣于 UCB 的腔内治疗方法。但是随着腔内技术的不断革新,仍需要更多关于 DCB 的对比研究,在临床实践中不断探索与发展。

参考文献:

- [1] Spreen M I, Martens J M, Hansen B E, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and Drug-Eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia (PADI) trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(2): e002376
- [2] Tsetis D, Uberoi R. Quality improvement guidelines for endovascular treatment of iliac artery occlusive disease[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 31(2):238
- [3] 黄水传,黎思毅,张智,等.腔内介入治疗下肢动脉硬化闭塞症的疗效观察[J]. *中国血管外科杂志:电子版*, 2012, 4(3):169
- [4] 郭伟,卫任.药物涂层球囊治疗周围动脉疾病的循证医学证据[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(6):785
- [5] Clair D G, Beach J M. Strategies for managing aortoiliac occlusions: access, treatment and outcomes[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(5):551
- [6] Norgren L, Hiatt W R, Dormandy J A, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 33(1):S5
- [7] 张天华,迟德财,姜维良.药物涂层球囊治疗下肢动脉硬化闭塞症的疗效[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(12):1719
- [8] Joner M, Byrne R A, Lapointe J M, et al. Comparative assessment of drug-eluting balloons in an advanced porcine model of coronary restenosis[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(5, SI):864
- [9] Toelg R, Merkely B, Erglis A, et al. Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry[J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(5):591
- [10] Siablis D, Kitrou P M, Spiliopoulos S, et al. Paclitaxel-Coated balloon angioplasty versus Drug-Eluting stenting for the treatment of in-frapopliteal Long-Segment arterial occlusive disease the IDEAS randomized controlled trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(9):1048
- [11] Rosenfield K, Metzger D C, Scheinert D. A Paclitaxel-Coated balloon for femoropopliteal artery disease REPLY[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(18):1785
- [12] Mwapitayi B P, Hockings A, Hofmann M, et al. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: A meta-analysis[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 47(2):461
- [13] Kayssi A, Al-Atassi T, Oreopoulos G A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 8(8):CD011319
- [14] Tepe G, Laird J, Schneider P, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN. PACT SFA randomized trial[J]. *Circulation*, 2015, 131(5):495
- [15] Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: Biological effects and efficacy in vivo[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(7):1969
- [16] 符伟国,岳嘉宁.股腘动脉段病变支架内再狭窄的腔内治疗策略分析[J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(8):586
- [17] Alfonso F, Cuesta J. Long-Term results of Drug-Coated balloons for Drug-Eluting In-Stent restenosis gaining perspective [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(7):885
- [18] Ansari F, Pack L K, Brooks S S, et al. Design considerations for studies of the biomechanical environment of the femoropopliteal arteries[J]. *J Vasc Surg*, 2013, 58(3):804
- [19] Scheinert D, Scheinert D, Duda S, et al. The Levant I (lutonix Paclitaxel-Coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization First-in-Human randomized trial of Low-Dose Drug-Coated balloon versus uncoated balloon angioplasty[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(1):11
- [20] Zeller T, Rastan A, Macharzina R, et al. Drug-Coated balloons vs. Drug-Eluting stents for treatment of long femoropopliteal lesions[J]. *J Endovasc Ther*, 2014, 21(3):359