·老年周围血管疾病治疗专栏·

药物球囊治疗股腘动脉硬化闭塞症的临床研究

沈广辉[1],姚野[1,2],孙庆峰[1,2],景宝[1,2],徐义岩[1],宋叶[1],王海洋[1,2*]
(哈尔滨医科大学附属第一医院:[1]血管介入外科,[2]群力院区血管外科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 **目的** 评估药物涂层球囊(DCB)治疗股腘动脉硬化闭塞的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析2016年6月至2017年5月哈尔滨医科大学附属第一医院血管外科及群力分院血管外科行球囊治疗的股腘动脉病变患者162例(Rutherford 2~4级)。其中采用DCB治疗的患者102例(DCB组),采用普通球囊即经皮腔内血管成形术(PTA)治疗的患者60例(PTA组)。患者在术后30 d、6个月和12个月后于我院复诊并对其进行随访。收集2组患者一般资料,观察患者疗效终点和安全终点。采用SPSS 19.0软件对数据进行分析。根据数据类型,组间比较采用独立样本 t 检验、χ^2 检验(Pearson χ^2或四表格校正公式)或Wilcoxon符号秩和检验。**结果** 2组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),但男性、有吸烟史患者比例均>50%。2组患者病变特点及手术相关指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访12个月后,与PTA组患者比较,DCB组一期通畅率[76.5%(78/102) *vs* 56.7%(34/60),$P=0.008$]和踝肱指数[(0.89±0.14) *vs* (0.82±0.20),$P=0.027$]显著升高,靶病变血运重建(TLR)比例显著降低[5.9%(6/102) *vs* 27.1%(16/60),$P<0.001$],差异有统计学意义,但2组患者在提高步行受损问卷(WIQ)[22.3(8.0,39.4) *vs* 21.4(5.4,37.7)分,$P=0.403$]、手术成功比例[100%(102/102) *vs* 100%(60/60),$P=1.000$]方面差异无统计学意义。DCB组1例男性患者因严重慢性阻塞性肺疾病伴严重肺感染于随访6个月后死亡,PTA组1例糖尿病患者于随访6个月后因足外伤后感染严重行膝下截肢术;但2组患者安全终点事件及主要不良事件发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** DCB治疗初发性股腘动脉硬化闭塞效果明显优于PTA,安全性不劣于PTA。

【关键词】 血管成形术;药物涂层球囊;股腘动脉硬化闭塞
【中图分类号】 R654.3; R654.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.08.133

Drug-coated balloon treatment for femoropopliteal arteriosclerosis occlusion

SHEN Guang-Hui[1], YAO Ye[1,2], SUN Qing-Feng[1,2], JING Bao[1,2], XU Yi-Yan[1], SONG Ye[1], WANG Hai-Yang[1,2*]
([1]Department of Vascular Interventional Surgery, [2]Departmne of Vascular Surgery in Qunli Campus, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 **Objective** To assess the efficacy and safety of drug-coated balloon (DCB) treatment for femoralpopliteal arteriosclerosis occlusion. **Methods** A retrospective analysis was conducted of 162 patients treated in our hospital from June 2016 to May 2017 with femoralpopliteal artery disease (Rutherford 2-4). The patients were classified as DCB group ($n=102$) treated with DCB and PTA group ($n=60$) with percutaneous transluminal angioplasty (PTA). The patients were followed up and evaluated at 30 days, 6 months and 12 months after operation. Basic information was collected, and efficacy endpoints and safety endpoints were analyzed for both groups. SPSS statistics 19.0 was used for data analysis, and independent samples t test, Chi-square test (Pearson Chi-square or four-fold contingency table) or Wilcoxon signed-rank test were used for comparison. **Results** No significant difference between the 2 groups was observed in the basic data, but the male and the smokers in both groups accounted for above 50%. There was no significant difference between the 2 groups ($P>0.05$) in the characteristics of lesion and operation-associated variables. At 12 months follow-up, DCB group had a significantly greater increase than the PTA group in the primary patency rate [76.5%(78/102) *vs* 56.7%(34/60), $P=0.008$] and ankle brachial index (ABI) [(0.89±0.14) *vs* (0.82±0.20), $P=0.027$] and a significantly greater decrease in the ratio of target lesion revascularization (TLR) [5.9%(6/102) *vs* 27.1%(16/60), $P<0.001$]. However, the DCB group did not differ significantly than the PTA group in improved walking impairment questionnaire (WIQ) score [22.3(8.0,39.4) *vs* 21.4(5.4,37.7), $P=0.403$] and success rate of operation [100%(102/102) *vs* 100%(60/60), $P=1.000$]. One man in DCB group died of severe chronic obstructive pulmonary disease with severe pulmonary infection after 6 months' follow-up, and one diabetic patient in PTA group underwent lower knee amputation for severe infection following foot trauma also after 6 months' follow-up, but there was no

收稿日期: 2018-05-03; **修回日期**: 2018-06-15
通信作者: 王海洋, E-mail: wanghaiyangguan@163.com

significant difference between 2 groups in the incidence of safety endpoints and main adverse events ($P > 0.05$). **Conclusion** DCB shows superior outcomes over PTA in the treatment of de novo femoropopliteal arteriosclerosis occlusion with comparable safety.

【**Key words**】 angioplasty; drug-coated balloon; femoropopliteal arteriosclerosis occlusion

Corresponding author: *WANG Hai-Yang*, *E-mail*: *wanghaiyangguan@163.com*

外周动脉性疾病可导致下肢间歇性跛行及静息痛,目前已累计全球约 2 亿人口,尤其是老年人群[1]。血管再狭窄、反复重建和血管资源丧失会导致患者截肢甚至死亡[2]。近年来腔内介入治疗已成为外周股腘动脉疾病患者主要的血管重建方式,其中主要治疗方式包括经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)和植入裸金属支架[3]。PTA 可使病变血管扩张,但 1 年后血管再狭窄率高达 60%[4]。尽管研究表明,支架植入可以显著降低上述再狭窄率,但支架内再狭窄、血栓形成和支架折断等问题亦随之产生[4,5]。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)扩张是一种更安全且具有持久疗效的治疗方式,可以避免永久性支架植入[6]。DCB 表层涂有抑制血管内膜增生的药物如紫杉醇,通过扩张的球囊被转移到病变血管内膜壁上,从而抑制内膜增生,减少血管再狭窄[7]。许多国外研究证实了 DCB 在 1 年通畅率和靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)等方面的疗效,但大多针对的是欧洲人群。本研究选取我院初次股腘动脉硬化闭塞患者 162 例,通过与普通球囊治疗进行比较,评价 DCB 对治疗股腘动脉硬化闭塞的有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 6 月至 2017 年 5 月哈尔滨医科大学附属第一医院血管介入外科及群力分院血管外科行球囊治疗的股腘动脉硬化闭塞患者 162 例,男性 118 例,女性 44 例。根据治疗方式的不同,将患者分为 DCB(Orchid 药物洗脱外周球囊,北京先瑞达医疗科技有限公司)组 102 例和 PTA 组 60 例。患者均为初次发生腿部缺血症状,未行下肢动脉腔内治疗,血管造影证实股腘动脉均存在 70% ~99% 的狭窄或闭塞,病变长度为 3 ~ 18 cm。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁。(2)下肢缺血症状为 Rutherford 2 ~4 级。(3)血管造影显示股浅或腘动脉近端动脉病变;远端血管有充分血流输出至足部(至少有 1 条动脉通畅,管腔狭窄 < 50%)。(4)参照动脉直径 4 ~6 mm。(5)靶病变为原发单一或联合病变。狭窄程度 70% ~99%,病变总长度 30 ~ 180 mm,或合并完全闭塞,闭塞长度 ≤100 mm。(6)导丝成功通过病变。(7)首次手术需处理同侧或对侧髂血管病变时,髂病变符合以下所有条件:髂血管病变 ≤ 100 mm;须在病变治疗前用已批准器械成功治愈,且不得使用 DCB。(8)预期寿命至少 1 年。排除标准:(1)不遵守随访计划。(2)怀孕哺乳期女性。(3)存在抗凝抗血小板禁忌。(4)靶血管内或附近存在动脉瘤、夹层或急性血栓。(5)既往 3 个月内发生急性脑卒中。(6)透析依赖或肾功能不全(血清肌酐 >221 μmol/L)。(7)计划 14 d 内行血管介入手术,或 30 d 内需接受重大外科手术。(8)既往下肢血管搭桥手术史。(9)重度钙化阻碍球囊充分扩张。本研究已经医院伦理委员会审批,患者均已签知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术过程 患者具有一致的手术适应证,术前均口服负荷剂量阿司匹林和氯吡格雷。选取适合病变的普通球囊对所有患者进行预扩张。针对 DCB 组患者选取 DCB 长度应超过靶病变长度,需连续扩张时,2 次扩张区重叠,术中应用肝素活化凝血。PTA 组患者扩张时间和压力依据经验丰富的医师经验而定。当球囊反复扩张后,残余管腔狭窄 >70% 或有限流的血管解剖结构,考虑植入补救性支架。若术后残余管腔狭窄仍 >50% 为手术失败。术后嘱患者服用阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg 1 年。

1.2.2 随访 患者在术后 30 d、6 个月和 12 个月后于我院复诊,评估内容包括临床症状、不良事件并行超声检查。

1.2.3 研究终点 疗效终点是术后 12 个月后的一期通畅及 TLR 情况。一期通畅定义为没有目标病变再狭窄,多普勒超声衍生收缩期峰值速度比 ≤ 2.4。当靶病变狭窄率 >50%、Rutherford 增加 1 级以上或踝肱指数(ankle brachial index, ABI)下降至少 0.15 时,须进行 TLR。安全终点是术中及术后 30 d 内与手术相关的死亡和 12 个月的目标肢体截肢。其他安全终点包括靶血管继发血栓形成,全因死亡等。术中及术后 30 d 内手术相关死亡、继发血栓形成、发生目标肢体截肢或全因死亡均被视为主要不良事件发生。下肢功能采用步行受损问卷(walking impairment questionnaire, WIQ)评价。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对数据进行分析。呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用χ^2检验(Pearson χ^2或四表格校正公式)。非正态分布资料组间比较采用Wilcoxon符号秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者一般资料比较

2组患者年龄、性别、吸烟比例、合并症、Rutherford分级和ABI差异均无统计学意义($P>0.05$;表1)。其中2组患者男性、吸烟史均占半数以上。

2.2 2组患者病变特点及手术指标比较

2组患者病变长度、病变部位、完全闭塞、严重钙化、参照血管直径、直径狭窄率及手术相关指标(手术时间、预扩张最大压力、预扩张、后扩张、救护支架放置、术后直径狭窄率)差异无统计学意义($P>0.05$;表2)。

2.3 2组患者终点事件比较

随访结果显示,与PTA组患者比较,DCB组一期通畅率($P=0.008$)和ABI($P=0.027$)显著升高,TLR比例显著降低($P<0.001$),差异有统计学意义。但2组患者在提高WIQ评分方面、手术成功比例方面差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者均未出现术后30 d内手术相关死亡和继发血栓形成;DCB组1例男性患者因严重慢性阻塞性肺疾病伴严重肺感染于随访6个月后死亡,PTA组1例糖尿病患者于随访6个月后因足外伤后感染严重行膝下截肢术;2组患者安全终点事件及主要不良事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$;表3)。

表1 2组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	DCB group ($n=102$)	PTA group ($n=60$)	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	64.8±7.2	64.3±7.1	0.669
Male[n(%)]	75(73.5)	43(71.7)	0.797
Smoking[n(%)]	69(67.6)	39(65.0)	0.730
Complications[n(%)]			
Diabetes mellitus	39(38.2)	25(41.7)	0.667
Hypertension	66(64.7)	37(61.7)	0.698
Hyperlipidemia	39(38.2)	22(36.7)	0.842
Coronary heart disease	32(31.4)	22(36.7)	0.491
COPD	14(13.7)	7(11.7)	0.705
Cerebrovascular disease	49(48.0)	30(50.0)	0.809
Rutherford Class[n(%)]			0.695
2	42(41.2)	28(46.7)	
3	40(39.2)	23(38.3)	
4	20(19.6)	9(15.0)	
ABI($\bar{x}\pm s$)	0.70±0.15	0.69±0.13	0.679

DCB: drug-coated balloon; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ABI: ankle brachial index

表2 2组患者病变特点及手术指标比较

Table 2 Comparison of lesion characteristics and procedural data between two groups

Item	DCB group ($n=102$)	PTA group ($n=60$)	P value
Lesion length(cm, $\bar{x}\pm s$)	9.9±4.7	9.7±4.4	0.836
Lesion location[n(%)]			0.757
Proximal superficial femoral artery	13(12.7)	10(16.7)	
Middle superficial femoral artery	50(49.0)	26(43.3)	
Distal superficial femoral artery	32(31.4)	18(30.0)	
Proximal popliteal	3(2.9)	4(6.7)	
Middle popliteal	4(3.9)	2(3.3)	
Total occlusion[n(%)]	32(31.4)	17(28.3)	0.683
Severe calcification[n(%)]	48(47.1)	27(45.0)	0.800
Reference vessel diameter(mm, $\bar{x}\pm s$)	4.4±0.8	4.5±0.9	0.750
Diameter stenosis rate(%, $\bar{x}\pm s$)	83.3±11.9	82.1±13.5	0.537
Operation-related indices			
Operation time(min, $\bar{x}\pm s$)	63±30	61±30	0.675
Predilatation maximum pressure(atm, $\bar{x}\pm s$)	8.8±2.4	9.2±2.2	0.298
Predilatation[n(%)]	102(100)	60(100)	1.000
Postdilatation[n(%)]	18(17.6)	14(23.3)	0.380
Bailout stent placement[n(%)]	20(19.6)	15(25.0)	0.421
Diameter stenosis postoperation(%, $\bar{x}\pm s$)	30.0±9.9	31.4±10.4	0.321

DCB: drug-coated balloon; PTA: percutaneous transluminal angioplasty. 1 atm=101 325 Pa

表 3 随访 12 个月 2 组患者疗效及安全性比较

Table 3 Comparison of twelve-month clinical effectiveness and safety between two groups

Item	DCB group (n = 102)	PTA group (n = 60)	P value
Efficacy endpoints			
Primary patency[n(%)]	78(76.5)	34(56.7)	0.008
TLR[n(%)]	6(5.9)	16(27.1)	<0.001
ABI(score, $\bar{x} \pm s$)	0.89 ± 0.14	0.82 ± 0.20	0.027
Improvement in WIQ[score, $M(Q_1, Q_3)$]	22.3(8.0,39.4)	21.4(5.4,37.7)	0.403
Success rate of operation[n(%)]	102(100)	60(100)	1.000
Safety endpoints[n(%)]			
Operation-related death through 30 days after the operation	0(0.0)	0(0.0)	1.000
Target limb amputation	0(0.0)	1(1.7)	0.788
All-cause deaths	1(0.0)	0(0.0)	0.442
Secondary thrombosis	0(0.0)	0(0.0)	1.000
Major adverse events[n(%)]	1(0.1)	1(1.7)	0.702

DCB: drug-coated balloon; PTA: percutaneous transluminal angioplasty; TLR: target lesion revascularization; ABI: ankle brachial index; WIQ: walking impairment questionnaire

3 讨 论

诸多研究已证实紫杉醇 DCB 治疗股腘动脉病变的疗效，而且不同紫杉醇剂量的 DCB 疗效不同[8,9]。本研究 12 个月后 DCB 组患者一期通畅率显著高于 PTA 组(76.5% *vs* 56.7%，P = 0.008)，TLR 比例显著低于 PTA 组(5.9% *vs* 27.1%，P < 0.001)，ABI 显著高于 PTA 组[(0.89 ± 0.14) *vs* (0.82 ± 0.20，P = 0.027)]，提示 DCB 治疗股腘动脉硬化闭塞的效果较传统 PTA 优越。

Orchid 药物球囊为内外双层紫杉醇涂层(剂量为 3.0 μg/mm^3)并以硬脂酸镁为载体。其可使用的球囊长度最高达到 30 cm，从而可以减少重复扩张并防止未处理的病变被遗漏。涂层药物的药代动力学可影响 DCB 性能、优化药物的组织吸收、减少球囊输送和膨胀期间的药物损失，是 DCB 技术成功的关键所在[10]。近年来有低剂量药物球囊试验的相关报道，即对于特定患者，低剂量 DCB 或许会减少药物栓塞发生[11]。

此前 AcoArt I Trial 报道了 Orchid 药物球囊的疗效，其 1 年的一期通畅率为 76.1%，TLR 比例为 7.2%[12]。但相比之，本研究结果更为乐观。本研究入选患者均为初发动脉硬化闭塞且无支架内再狭窄，更加突显了该型药物球囊治疗初发下肢动脉闭塞性疾病的疗效。另外，本研究 DCB 组患者 12 个月后 ABI 显著高于 PTA 组(P = 0.027)，提示 DCB 组血流改善较 PTA 组明显；2 组均有相当一部分患者植入补救性支架(19.6% *vs* 25.0%，P = 0.421)，表明均有部分患者球囊扩张效果未达到预期，需植入支架，这可能和患者病变钙化严重有关。但近期 ILLUMENATE Pivotal Study 利用生存分析获得，接受 DCB 和 PTA 治疗的患者随访 12 个月后的一期通畅率分别为 82.3% 和 70.9%，且差异有统计学意义(P = 0.002)，而 ABI 无明显差异(P = 0.892)，补救性支架植入率均相对较低(6% *vs* 6%，P = 1.000)[13]，提示 ILLUMENATE Pivotal Study 似乎取得了比本研究更好的 DCB 临床效果。但 DCB 临床效果差异可受多种因素影响，如药物球囊类型及剂量、病变类型及分布、手术操作熟练度等，因此必须对试验数据进行详细评估才能进行比较差异[14]。

总之，DCB 治疗初发性下肢股腘动脉闭塞的疗效较传统 PTA 优越，其安全性方面不劣于 PTA。接受 PTA 治疗的患者因血管再狭窄率及补救性支架植入率较高，可能会影响研究结论。另外，受限于地方性单一人群、随访时间较短等原因，本研究结果代表性有限，需要更多样本量及更加严密的试验设计进行验证，因此国内多中心联合、大规模人群长期随访的临床试验对深入探究 DCB 临床疗效是必要的。

【参考文献】

[1] Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease[J]. Circ Res, 2015, 116(9): 1509 - 1526. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.

[2] Katsanos K, Geisler BP, Garner AM, *et al*. Economic analysis of endovascular drug-eluting treatments for femoropopliteal artery disease in the UK[J]. BMJ Open, 2016, 6(5): e011245. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011245.

[3] Desormais I, Aboyans V, Pesteil F, *et al*. Peripheral arterial disease: treatment[J]. Presse Med, 2018, 47(1): 56 - 61. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.09.019.

[4] Scheinert D, Scheinert S, Sax J, *et al*. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(2): 312 - 315. DOI: 10.1016/j.jacc.

2004.11.026.

[5] Banerjee S, Sarode K, Mohammad A, *et al*. Femoropopliteal artery stent thrombosis: report from the excellence in peripheral artery disease registry[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9(2): e002730. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002730.

[6] Ang H, Lin J, Huang YY, *et al*. Drug-coated balloons: technologies and clinical applications[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(4): 381-396. DOI: 10.2174/1381612824666171227221305.

[7] Speck U, Cremers B, Kelsch B, *et al*. Do pharmacokinetics explain persistent restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel? [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(3): 392-400. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967794.

[8] Abadal JM, Vazquez E, Morales M, *et al*. Pharmacokinetic evaluation of two paclitaxel-coated balloons with different drug load in a short-term porcine study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39(8): 1152-1158. DOI: 10.1007/s00270-016-1346-x.

[9] Katsanos K, Spiliopoulos S, Paraskevopoulos I, *et al*. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of paclitaxel-coated balloon angioplasty in the femoropopliteal arteries: role of paclitaxel dose and bioavailability[J]. J Endovasc Ther, 2016, 23(2): 356-370. DOI: 10.1177/1526602815626557.

[10] Katsanos K. Paclitaxel-coated balloons in the femoropopliteal artery: it is all about the pharmacokinetic profile and vessel tissue bioavailability[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(16): 1743-1745. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.06.047.

[11] Kolodgie FD, Pacheco E, Yahagi K, *et al*. Comparison of particulate embolization after femoral artery treatment with IN.PACT Admiral *versus* Lutonix 035 paclitaxel-coated balloons in healthy swine[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(11): 1676-1685. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.06.036.

[12] Jia X, Zhang J, Zhuang B, *et al*. Acotec drug-coated balloon catheter: randomized, multicenter, controlled clinical study in femoropopliteal arteries: evidence from the AcoArt Ⅰ trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(18): 1941-1949. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.06.055.

[13] Krishnan P, Faries P, Niazi K, *et al*. Stellarex drug-coated balloon for treatment of femoropopliteal disease: twelve-month outcomes from the randomized ILLUMENATE pivotal and pharmacokinetic studies[J]. Circulation, 2017, 136(12): 1102-1113. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

[14] Granada JF, Stenoien M, Buszman PP, *et al*. Mechanisms of tissue uptake and retention of paclitaxel-coated balloons: impact on neointimal proliferation and healing[J]. Open Heart, 2014, 1(1): e000117. DOI: 10.1136/ openhrt-2014-000117.

（编辑：张美）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广，促进医学事业的发展，我刊对符合下列条件的论文开设快速通道，优先发表：(1)国家、军队、省部级基金资助项目；(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文；(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文，作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。我刊对符合标准的稿件，即快速审核及刊用。

地址：100853 北京市复兴路28号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话：010-66936756

网址：www.mode301.cn

E-mail：zhlndqg@mode301.cn