

## Application progresses of drug-coated balloon for femoropopliteal disease

CHEN Xujiao, LIU Zhaoyu\*

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**[Abstract]** Percutaneous transluminal angioplasty is the preferred treatment of femoropopliteal arterial disease at present. But the high rate of restenosis needs to be solved rapidly. As a new treatment strategy, drug-coated balloon (DCB) can reduce the late lumen lose and the revascularization of target lesion by inhibiting intimal proliferation and inflammatory response, also it can treat femoropopliteal in-stent restenosis effectively. In addition, combining DCB and atherectomy or stenting can improve the outcomes for severe stenosis of femoropopliteal artery. The recent application progresses of DCB for femoropopliteal disease were reviewed in this article.

**[Key words]** Lower extremity; Arteriosclerosis obliterans; Femoropopliteal artery; Drug-coated balloon; Restenosis  
DOI:10.13929/j.1672-8475.201705012

## 药物涂层球囊在股腘动脉硬化性病变中的应用进展

陈旭姣 综述,刘兆玉\* 审校

(中国医科大学附属盛京医院放射科,辽宁 沈阳 110004)

**[摘要]** 经皮腔内血管成形术是治疗股腘动脉硬化性病变的首选方法,术后较高的再狭窄率是临床亟待解决的问题。药物涂层球囊(DCB)作为一种新兴治疗手段,可抑制血管内膜增生及炎症反应,在股腘动脉硬化性病变的初次治疗及支架内再狭窄的治疗方面可明显降低晚期管腔丢失及靶病变血运重建率。此外,DCB联合斑块切除术、DCB联合金属支架植入术可改善股腘动脉重度狭窄的临床疗效。本文对近年来 DCB 在股腘动脉硬化性病变中的应用进展进行综述。

**[关键词]** 下肢;闭塞性动脉硬化;股腘动脉;药物涂层球囊;再狭窄

**[中图分类号]** R654.3; R816 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2017)09-0576-04

随着高血压、糖尿病、高脂血症发病率的升高,下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEAOD)成为世界范围的健康隐患,全球 LEAOD 患者超过 2 亿<sup>[1]</sup>。LEAOD 患者起初无症状,随着病情进展,可有间歇性跛行、静息痛、溃疡坏疽等症状,重症可导致截肢,甚至死亡。因此,LEAOD 的有效治疗对提高患者的生活质量尤为重要。经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)通过球囊对狭窄血管进行扩张,创

伤小,恢复快,可同时治疗多支动脉狭窄及同一血管内多处狭窄,可作为治疗 LEAOD 的首选方法<sup>[2]</sup>,但较高的再狭窄率限制了 PTA 的临床应用。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)可明显降低 PTA 术后再狭窄率。

动脉粥样硬化性病变常发生于大中型动脉分叉、弯曲及狭窄等处,即血管形状发生急剧变化处,股腘动脉(femoropopliteal artery, FPA)的解剖特点决定了其为 LEAOD 的高发部位。近年来,DCB 在 FPA 硬化性病变的治疗中取得较好的效果,现将 DCB 在 FPA 硬化性病变中的应用进展进行综述。

### 1 DCB 的设计及作用机制

DCB 由球囊扩张导管及在球囊表面涂覆的药物涂层构成,药物涂层由抗增殖药物及载体组成,涂覆于球囊的平直段。常用抗增殖药物有紫杉醇、雷帕霉素,具有亲脂性,可快速被血管壁吸收并有效进行生物转

[第一作者] 陈旭姣(1990—),女,山东济宁人,在读硕士。研究方向:药物涂层球囊在股腘动脉硬化性病变中的应用。

E-mail: 1464753732@qq.com

[通信作者] 刘兆玉,中国医科大学附属盛京医院放射科,110004。

E-mail: liuzy@sj-hospital.org

[收稿日期] 2017-05-16 [修回日期] 2017-06-27

化。紫杉醇具有高脂溶性、抗增殖作用稳定持久的特点,可抑制细胞 DNA 合成,稳定微管,不利于纺锤体或纺锤丝形成,使细胞分裂终止于分裂前期,抑制细胞分裂和增殖。PTA 中应用紫杉醇能减少成形血管处血管平滑肌细胞的增殖,抑制内膜增生,作用迅速,且可持续 14 天以上;此外,紫杉醇还可减少术中操作对血管壁的炎性刺激<sup>[3]</sup>。由于载体为亲水性物质,其在球囊扩张过程中可增加药物与血管壁的接触面积、减少抗增殖药物的丢失,同时减弱药物分子间的引力,提高抗增殖药物的生物利用度;不同的 DCB 需要不同的载体实现以上作用。

PTA 术后再狭窄主要由血管内皮细胞及血管平滑肌细胞增生、动脉粥样硬化所致,慢性炎症可诱发并促进上述病理变化。在应用 DCB 的血管成形术中,球囊扩张时撕裂血管内膜,表面的抗增殖药物可迅速、均一地被挤压到血管壁中,发挥抗感染、抗细胞增殖的作用,从而预防再狭窄。此外,DCB 释放药物载体及药物在靶组织的药代动力学特性也可能与预防再狭窄作用有关<sup>[4]</sup>。

## 2 DCB 在 FPA 硬化性病变中的应用

美国血管外科学会于 2015 年发布 LEAOD 临床诊治指南<sup>[5]</sup>,推荐对存在间歇性跛行的 LEAOD 患者行腔内治疗或外科治疗,并指出腔内治疗是多数患者的一线治疗方法。但单纯 PTA 治疗术后再狭窄率高,影响其长期临床疗效。DCB 将传统的血管成形术与药物释放技术相结合,通过球囊将抗增殖药物传送到血管壁内,在治疗 FPA 病变方面长期通畅率较普通球囊(uncoated balloon, UCB)更高。

### 2.1 DCB 在 FPA 硬化性病变初始治疗中的应用

DCB 可降低 6 个月至 1 年的晚期管腔丢失(late lumen lose, LLL)、靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)率。2013 年 Tepe 等<sup>[6]</sup>对 Thunder 试验中出现夹层的患者进行亚组分析,发现 DCB 组出现夹层的患者较 UCB 组 6 个月 LLL 率( $P=0.001$ )及血管狭窄百分比( $P=0.003$ )更低,且 DCB 组的 2 年 TLR 率低于 UCB 组( $P=0.002$ ),认为 DCB 治疗 FPA 病变出现非限流性夹层时,无需植入补救性支架。2015 年 Tepe 等<sup>[7]</sup>报道了 Thunder 试验 5 年随访结果,DCB、UCB 组 5 年 TLR 率分别为 21% 和 56%( $P=0.0005$ ),表明 DCB 减轻再狭窄的作用可维持 5 年。Rosenfield 等<sup>[8]</sup>研究报道与美国 FDA 合作的多中心、前瞻性的单盲 LEVANT2 试验,将 476 例 FPA 病变患者随机(分组比例 2:1)分配至 DCB

组、UCB 组,排除术中植入支架者,随访 1 年 DCB 组的一期通畅率高于 UCB 组(65.2% vs 52.6%,  $P=0.02$ ),且 DCB 安全性并不低于 UCB。Tepe 等<sup>[9]</sup>进行 IN. PACT SFA 试验也获得了相似结果。

Schroeder 等<sup>[10]</sup>于 2015 年进行前瞻性、单臂、多中心 ILLUMINATE FIH 试验表明,低剂量 DCB 的 1 年、2 年血管一期通畅率分别为 89.5%、80.3%,且 2 年内无截肢、心脑血管死亡事件发生。2017 年 Schroeder 等<sup>[11]</sup>的前瞻性、多中心、随机对照试验亦表明 DCB 组较 UCB 组 1 年的一期通畅率高(83.9% vs 60.6%,  $P<0.01$ ),且安全性更高。

然而,另有学者<sup>[12]</sup>认为 DCB 对提高保肢率、降低死亡率无帮助。Kayssi 等<sup>[13]</sup>对 11 项随机对照试验行 Meta 分析,结果显示 DCB 与普通球囊相比,患者术后 1 年的生活质量、下肢行动能力、肱裸指数、Roosevelt 分级、截肢率及死亡率无明显改善,且在长段闭塞、血管壁严重钙化的病变中疗效欠佳。

### 2.2 DCB 在 FPA 硬化性病变支架内再狭窄中的应用

PTA 治疗时,为解决血管弹性回缩、限流性夹层及残余狭窄的问题,可联合支架植入,但支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)成为新的难题。DCB 在冠状动脉 ISR 中的治疗效果已得到广泛认同,在 FPA 病变的治疗中也取得一定疗效,有学者<sup>[14]</sup>认为 DCB 可作为治疗 FPA ISR 的首选方法。

Virga 等<sup>[15]</sup>随访 39 例采用 DCB 治疗的股浅动脉 ISR 患者,1 年后 2 例患者死亡(分别死于心力衰竭、猝死),其余存活者无跛行症状,无血管再狭窄的发生,1 年、2 年的血管通畅率可达 100%、70.3%。2014 年 Liistro 等<sup>[16]</sup>对 DCB 在糖尿病 FPA 硬化性病变中的疗效(DEBATE-ISR 试验)进行分析,试验组 44 例患者接受 DCB 治疗,对照组 42 例患者接受 UCB 治疗,随访 1 年,每组均有 3 例死亡,对照组 1 例截肢;DCB、UCB 治疗的再狭窄率分别为 19.5%、71.8% ( $P<0.001$ ),TLR 率分别为 13.6%、31.0% ( $P=0.045$ ),表明 DCB 可减低 1 年再狭窄率及二次手术率。然而,DEBATE-ISR 试验随访 3 年的结果发现,DCB 组与 UCB 组的 TLR 率无明显差别<sup>[17]</sup>。

### 2.3 DCB 联合其他技术在 FPA 硬化性病变中的应用

对重度狭窄的 FPA 硬化性病变,DCB 联合机械性斑块切除术疗效比单纯 DCB 成形术或单纯斑块旋切更好。斑块旋切术可将病变血管内的硬化斑块切除,经收集装置取出体外,达到拓宽管腔的目的。但斑块切除会对血管壁造成一定损伤,术后炎症反应导致血

管内膜增生,再狭窄率高;DCB 可抑制炎症及内膜增生,二者联合应用可明显减低术后再狭窄率及 TLR。Gandini 等<sup>[18]</sup>将 48 例 ISR 患者分为斑块切除+DCB 治疗、单纯 DCB 治疗两组,前者 6 个月、12 个月的通畅率均明显高于后者(91.7% vs 58.3%,66.7% vs 37.5%, $P$ 均 $<0.05$ ),且 12 个月的 TLR 率低于后者(16.7% vs 50.0%, $P=0.01$ )。Sixt 等<sup>[19]</sup>则证实 DCB 联合斑块切除术疗效较 UCB 联合斑块切除术明显。

DCB 在 PTA 联合金属支架植入治疗中的疗效也有相关报道。Liistro 等<sup>[20]</sup>进行 DEBATE-SFA 随机试验,将 104 例股浅动脉闭塞狭窄患者随机分为 DCB+金属支架、UCB+金属支架组,1 年狭窄率分别为 17.0%、47.3%,证实 DCB 联合支架植入有助于预防 ISR、减轻 TLR。Ott 等<sup>[21]</sup>将 155 例股浅动脉硬化性病变的患者随机分为 DCB+金属支架、UCB+金属支架、UCB+斑块切除 3 组,DCB+金属支架组 6 个月的血管狭窄率明显小于后两组,随访 2 年 DCB+金属支架组 TLR 率明显低于后两组,且随访期间,各组死亡率无差别,各组中均无截肢事件发生。

### 3 DCB 在 FPA 硬化性病变中临床应用的成本效用分析

目前,DCB 疗效在国外得到广泛认可,但临床应用仍受到限制,尤其在境内,其主要原因是 DCB 本身价格高。大部分随机对照试验并未深入揭示 DCB 的治疗成本与临床疗效的关系,但在临床工作中,应综合考虑治疗方法、成本与临床疗效的关系,为患者选择最经济有效的治疗方式。

DCB 能可效降低 LLL 及 TLR,虽然 DCB 首次治疗费用高,但二次干预率低,总住院费用比传统 PTA 低。Salisbury 等<sup>[22]</sup>研究报道,首次治疗时 DCB 组每例患者平均花费较 UCB 组多 1 129 美元,随访 2 年期间,由于 DCB 组再次干预率低,平均每人花费较 UCB 组少 1 212 美元,2 年后 2 组的总花费相接近,但 DCB 组 2 年 TLR 率明显低于 UCB 组(9.9% vs 30.0%, $P<0.001$ )。Diehm 等<sup>[23]</sup>研究表明,DCB 治疗 FPA 硬化性病变可降低 1 年 TLR 率,且术后 1 年总费用少于传统 PTA 的总费用。

Katsanos 等<sup>[24]</sup>报道,传统 PTA、DCB、药物涂层支架、金属裸支架在 FPA 病变的首次治疗中,2 年 TLR 率分别为 36.2%、17.6%、19.4%、26.9%,后三者费用较传统 PTA 分别增加 43、44、112 英镑,且后三者 2 年内平均需要治疗的次数分别为 5.4、6.0、10.8,

表明 DCB 在首次治疗 FPA 硬化病变方面成本效用比最高。DCB 在冠状动脉治疗中可缩短术后双联抗血小板的时间<sup>[25]</sup>,降低一定费用,在 FPA 病变治疗中暂无相关报道,但二者治疗原理相同,相信该结论在下肢动脉中也适用。

### 4 小结

DCB 既可治疗原发性狭窄病变,又可通过抗增殖药物预防再狭窄,“治”“防”结合,具有弥补传统 PTA 技术的进步性贡献。与 UCB 相比,无论在 FPA 的首次治疗还是 ISR 中的治疗,DCB 可更持久地保持血管通畅,减少再狭窄的发生,同时规避了支架的长期植入,保留血管条件为患者的后续治疗提供更多选择。对重度狭窄患者,DCB 联合斑块切除术或金属支架植入也可取得较好疗效。其不足之处在于,相对于治疗冠状动脉疾病而言,应用 DCB 治疗 FPA 仍处于起步阶段,其远期临床疗效鲜见报道,仍需进一步研究证实。同时,DCB 对患者的生活质量、截肢风险及死亡率无明显改善,且对血管壁重度钙化、远端无流出道的患者治疗效果较差。

### [参考文献]

- [1] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*, 2013,382(9901):1329-1340.
- [2] 李大林,颜京强,陈允惠,等.血管腔内治疗下肢动脉硬化闭塞症. *中国介入影像与治疗学*,2014,11(3):141-144.
- [3] 范云龙.紫杉醇涂层球囊治疗药物洗脱支架内再狭窄的有效性与安全性.石家庄:河北医科大学,2016:15-27.
- [4] 刘勇.血管再狭窄预防新技术:药物涂层球囊研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)*,2012,6(6):1514-1516.
- [5] Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, et al. Society for vascular surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*, 2015,61(3 Suppl):2S-41S.
- [6] Tepe G, Zeller T, Schnorr B, et al. High-grade, non-flow-limiting dissections do not negatively impact long-term outcome after paclitaxel-coated balloon angioplasty: An additional analysis from the THUNDER study. *J Endovasc Ther*, 2013,20(6):792-800.
- [7] Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, et al. Angioplasty of femoropopliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015,8(1 Pt A): 102-108.
- [8] Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med*,

- 2015, 373(2):145-153.
- [9] 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. *Circulation*, 2015, 131(5):495-502.
- [10] Schroeder H, Meyer DR, Lux B, et al. Two-year results of a low-dose drug-coated balloon for revascularization of the femoropopliteal artery: Outcomes from the ILLUMENATE first-in-human study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 86(2):278-286.
- [11] Schroeder H, Werner M, Meyer DR, et al. Low-dose paclitaxel-coated versus uncoated percutaneous transluminal balloon angioplasty for femoropopliteal peripheral artery disease: One-year results of the ILLUMENATE European randomized clinical trial (randomized trial of a novel paclitaxel-coated percutaneous angioplasty balloon). *Circulation*, 2017, 135(23):2227-2236.
- [12] Canaud L, Ozdemir BA, Belli AM, et al. Infringuinal angioplasty with drug-eluting stents and balloons. *J Vasc Surg*, 2014, 59(6):1721-1736.
- [13] Kayssi A, Al-Atassi T, Oreopoulos G, et al. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(8):CD011319.
- [14] Franzone A, Stabile E, Carbone A, et al. Management of in-stent restenosis in peripheral arteries: Are DCBs sufficient as stand-alone treatment for femoropopliteal in-stent restenosis? *J Cardiovasc Surg*, 2014, 55(3):335-338.
- [15] Virga V, Stabile E, Biamino G, et al. Drug-eluting balloons for the treatment of the superficial femoral artery in-stent restenosis: 2-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(4):411-415.
- [16] Liistro F, Angioli P, Porto I, et al. Paclitaxel-eluting balloon vs. standard angioplasty to reduce recurrent restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: The DEBATE-ISR study. *J Endovasc Ther*, 2014, 21(1):1-8.
- [17] Grotti S, Liistro F, Angioli P, et al. Paclitaxel-eluting balloon vs standard angioplasty to reduce restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: Three-year results of the DCBATE-ISR study. *J Endovasc Ther*, 2016, 23(1):52-57.
- [18] Gandini R, Del Giudice C, Merolla S, et al. Treatment of chronic SFA in-stent occlusion with combined laser atherectomy and drug-eluting balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia: A single-center, prospective, randomized study. *J Endovasc Ther*, 2013, 20(6):805-814.
- [19] Sixt S, Carpio Cancino OG, Treszl A, et al. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries. *J Vasc Surg*, 2013, 58(3):682-686.
- [20] Liistro F, Grotti S, Porto I, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: The DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(12):1295-1302.
- [21] Ott I, Cassese S, Groha P, et al. Randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon angioplasty plus stenting versus standard balloon angioplasty plus stenting versus directional atherectomy for symptomatic femoral artery disease (ISAR-STATH). *Circulation*, 2017, 135(23):2218-2226.
- [22] Salisbury AC, Li H, Vilain KR, et al. Cost-effectiveness of endovascular femoropopliteal intervention using drug-coated balloons versus standard percutaneous transluminal angioplasty: Results from the IN. PACT SFA II trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(22):2343-2352.
- [23] Diehm N, Schneider H. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel-coated balloons for endovascular therapy of femoropopliteal arterial obstructions. *J Endovasc Ther*, 2013, 20(6):819-825.
- [24] Katsanos K, Geisler BP, Garner AM, et al. Economic analysis of endovascular drug-eluting treatments for femoropopliteal artery disease in the UK. *BMJ Open*, 2016, 6(5):e011245.
- [25] Cortese B, Bertolotti A. Paclitaxel coated balloons for coronary artery interventions: A comprehensive review of preclinical and clinical data. *Int J Cardiol*, 2012, 161(1):4-12.

## 消 息

《中国介入影像与治疗学》网站的域名为 [www.cjiit.com](http://www.cjiit.com), 作者投稿请登录本刊网站([www.cjiit.com](http://www.cjiit.com))主页, 点击左上角“作者登录”进入, 第一次投稿需完成作者注册; 专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献, 本站提供从 2004 年起的过刊和现刊的全文检索。