

Effect and safety of drug-coated balloon for treating femoropopliteal arteriosclerosis obliterans

CHEN Xujiao, CHANG Zhihui, LIU Zhaoyu*

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

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect and safety of drug-coated balloon (DCB) for treating femoropopliteal arteriosclerosis obliterans. **Methods** Totally 54 patients with femoropopliteal arteriosclerosis obliterans who underwent percutaneous transluminal angioplasty (PTA) were randomly divided into test group and control group after successful predilation during operation. Patients in test group were treated with DCB, while those in control group were treated with uncoated balloon (UCB) during PTA. A 6-month follow-up was performed after operation. The treatment effect and safety between the two groups were compared. Additional analysis among patients who had a non-flow-limiting dissection during PTA in each group was done. **Results** Six months after PTA, there were 26 patients in test group and 20 patients in control group after getting rid of 8 patients lost to follow-up. The ankle brachial index (ABI) and minimal lumen diameter (MLD) of target lesion were higher (both $P < 0.05$), and the Rutherford stage, degree of target lesion stenosis, late lumen loss (LLL), the rate of restenosis and target lesion revascularization (TLR) were lower (all $P < 0.05$) in test group than those in control group. There were 14 patients in test group (subgroup A) and 8 patients in control group (subgroup B) who had a non-flow-limiting dissection. Except for the ABI and Rutherford stage 6 months after PTA (both $P > 0.05$), the other effect indexes were statistically different between the two subgroups (all $P < 0.05$). The rates of major adverse events and amputation were similar between test group and control group (both $P > 0.05$). **Conclusion** DCB has better short-term effect than UCB for treating femoropopliteal arteriosclerosis obliterans as safe as UCB. Meanwhile, DCB is better than UCB in patients with a non-flow-limiting dissection during PTA.

[Key words] Lower extremity; Arteriosclerosis obliterans; Femoral artery; Popliteal artery; Drug-coated balloon; Treatment outcome; Safety

DOI:10.13929/j.1672-8475.201710034

药物涂层球囊治疗股腘动脉硬化闭塞症的临床疗效及安全性

陈旭姣, 畅智慧, 刘兆玉*

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 探讨药物涂层球囊(DCB)治疗股腘动脉硬化闭塞症的有效性及其安全性。**方法** 经预扩张筛选后,将拟接受经皮腔内血管成形术(PTA)的54例股腘动脉硬化闭塞症患者随机分为试验组($n=27$)及对照组($n=27$),PTA术中分别采用DCB及普通球囊。PTA术后随访6个月,比较2组疗效及安全性,并对术中出现非限流性夹层患者进行对比分析。**结果** 剔除失访者后,最终试验组26例、对照组20例患者纳入研究。试验组术后6个月踝肱指数(ABI)、股腘动脉最小管腔直径(MLD)均高于对照组(P 均 <0.05);Rutherford分级、股腘动脉狭窄程度、晚期管腔丢失(LLL)值、再狭

[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] 2017-10-24 **[修回日期]** 2017-12-17

窄率及靶病变血运重建(TLR)发生率均低于对照组(P 均 <0.05)。试验组及对照组出现非限流性夹层的患者分别为 14 例及 8 例;2 组出现非限流性夹层的患者术后 6 个月 ABI、Rutherford 分级差异均无统计学意义(P 均 >0.05),其余各疗效评价指标差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。2 组间主要不良事件发生率及截肢率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** DCB 治疗股腘动脉硬化闭塞症的近期疗效优于普通球囊,且二者安全性相似;对于 PTA 术中出现非限流性夹层患者,DCB 疗效仍优于普通球囊。

【关键词】 下肢;动脉硬化,闭塞性;股动脉;腘动脉;药物涂层球囊;治疗结果;安全性

【中图分类号】 R654.3; R815 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-8475(2018)03-0139-05

下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEAOD)是动脉硬化在下肢的局部表现,动脉壁粥样硬化斑块形成导致血管腔狭窄、闭塞,使肢体远端出现急性或慢性缺血症状。股腘动脉为 LEAOD 高发部位,与大腿内收肌管周围肌肉反复收缩及其血管形态有关。2015 年美国血管外科学会发布的动脉硬化疾病诊治指南^[1]推荐将经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)作为治疗大部分 LEAOD 患者的一线方法,但其再狭窄率较高。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)可明显降低 PTA 术后再狭窄率。本研究旨在探究 DCB 治疗股腘动脉硬化闭塞症的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 8 月—2017 年 2 月于我院就诊且拟接受 PTA 治疗的股腘动脉硬化闭塞症患者,纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁的男性或非孕期女性;②股腘动脉重度狭窄(狭窄 $\geq 70\%$)或闭塞;③股腘动脉病变长度 <20 cm;④Rutherford 分级为 2~5 级;⑤预期寿命在 6 个月以上。排除标准:既往 6 周内接受溶栓治疗或有急性血栓形成;②既往接受股腘动脉支架植入术或外科手术治疗;③远端无流出道;④靶血管重度钙化、病变迂曲,预期导丝无法通过;⑤预扩张后产生严重限流性夹层或残余狭窄 $>70\%$;⑥严重肝肾功能、心功能不全者。本研究通过我院医学伦理委员会批准,所有患者术前均签署知情同意书。

1.2 PTA 治疗 采用 Siemens AXIOM-Artis DSA 系统引导 PTA 治疗。先以普通球囊对所有患者股腘动脉靶病灶进行预扩张,筛选出预扩张成功(残余狭窄 $\leq 70\%$,无限流性夹层产生)的 54 例患者,其中男 39 例,女 15 例,年龄 48~87 岁,平均 (67.2 ± 10.7) 岁;以中央随机系统获取随机号,将其分为试验组($n=27$)及对照组($n=27$)。PTA 术中对试验组采用 DCB(上海微创心脉医疗科技公司),对照组采用 Passeo-18 外周普通球囊(Biotronik 公司)。造影显示

股腘动脉靶病灶恢复血流供应、残余狭窄 $\leq 30\%$ 时认为 PTA 治疗效果满意,结束治疗。

1.3 随访及预后评估 随访终点为 PTA 术后 6 个月,或患者发生临床症状驱动的靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)事件。记录 2 组基线资料,包括患者年龄、性别、糖尿病史、高血压史、吸烟情况、术前股腘动脉狭窄及闭塞情况、踝肱指数(ankle brachial index, ABI)、Rutherford 分级、靶病灶长度、术中出现非限流性夹层情况、术后即刻股腘动脉最小管腔直径(minimal lumen diameter, MLD)及术后即刻 ABI。计算术后 6 个月晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL)值、再狭窄率、TLR 发生率;记录随访期间有无主要不良事件发生,计算主要不良事件发生率、截肢率。其中 LLL 值定义为器械覆盖段内术后即刻 MLD 与随访终点 MLD 的差值;再狭窄定义为靶病变狭窄程度 $>50\%$;TLR 定义为有临床指标或目测靶病灶血管最狭处狭窄程度 $\geq 70\%$,需再次进行介入治疗或血运重建;主要不良事件定义为形成限流性夹层、动脉瘤、血栓,发生相应肢体截肢、患者死亡等重大事件。评价试验组及对照组 PTA 术后疗效,评价指标包括术后 6 个月 ABI、Rutherford 分级、股腘动脉 MLD、狭窄程度、LLL 值、再狭窄率和 TLR 发生率;并对试验组及对照组中出现非限流性夹层患者的术后 6 个月疗效评价指标进行分析。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布资料比较采用配对样本 t 检验或独立样本 t 检验,非正态分布资料比较采用秩和检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

试验组及对照组各入组 27 例患者,剔除失访 8 例,最终纳入试验组 26 例,对照组 20 例。2 组间基线资料差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

2.1 疗效 试验组患者术后 6 个月各疗效评价指标均优于对照组(P 均 <0.05),见表 2(图 1、2)。试验组

术后 6 个月 ABI、Rutherford 分级、股腘动脉 MLD 及狭窄程度均较术前明显减低 (P 均 < 0.05); 对照组术后 6 个月股腘动脉 MLD 及狭窄程度均较术前明显减低 (P 均 < 0.05), 而 ABI、Rutherford 分级与术前差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 见表 3。试验组 14 例、对照组 8 例出现非限流性夹层; 除 ABI 及 Rutherford 分级外, 2 组中出现非限流性夹层患者术后 6 个月各疗效评价指标差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 4。

2.2 安全性 试验组 1 例患者 PTA 术中腘动脉形成急性血栓, 术中抽栓治疗成功, 术后无相关并发症; 1 例患者截肢 (足趾截肢)。对照组中 2 例患者截肢 (小腿截肢、足趾截肢各 1 例)。2 组

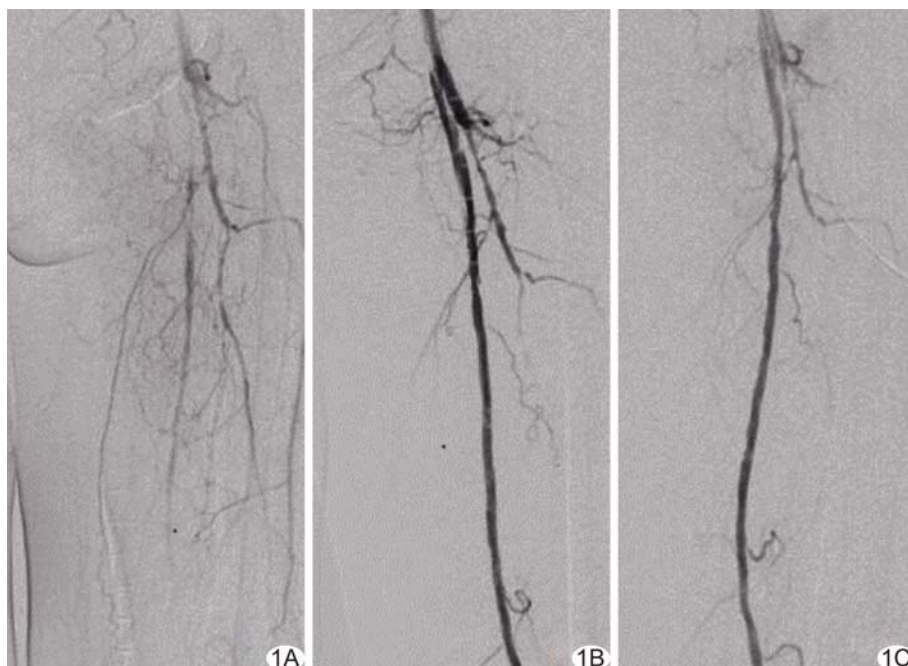


图 1 患者女, 57 岁, 糖尿病史 23 年, 血糖控制尚可, 左足第 1 趾及足跟破溃 1 个月, 采用 DCB 行左股浅动脉 PTA 治疗 A. 术前 DSA 示左股浅动脉近段线状狭窄、血流缓慢; B. 术后即刻造影示左股浅动脉管腔通畅, 近段见非限流性夹层; C. 术后 6 个月左足趾及足跟破溃愈合, 复查 DSA 示左股浅动脉通畅, 原左股浅动脉近段夹层缩小

表 1 试验组与对照组基线资料比较

组别	年龄 (岁)	性别[例(%)]		糖尿病 [例(%)]	高血压 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	术前股腘动脉闭塞 [例(%)]	术前股腘动 脉狭窄程度(%)
		男性	女性					
试验组(n=26)	65.88±11.26	18(69.23)	8(30.77)	14(53.85)	16(61.54)	16(61.54)	16(61.54)	92.69±10.77
对照组(n=20)	69.00±9.94	14(70.00)	6(30.00)	11(55.00)	12(60.00)	9(45.00)	10(50.00)	87.70±15.88
t/χ^2 值	0.978	0.003		0.006	0.011	1.246	0.612	-1.269
P 值	0.333	0.955		0.938	0.916	0.264	0.434	0.211

组别	术前 ABI	术前 Rutherford 分级[例(%)]		术前靶病 灶长度(cm)	术中出现非限流性 夹层[例(%)]	术后即刻股腘 动脉 MLD(mm)	术后 即刻 ABI
		≤3 级	>3 级				
试验组(n=26)	0.50±0.20	13(50.00)	13(50.00)	12.59±7.63	14(53.85)	3.94±0.42	0.76±0.10
对照组(n=20)	0.50±0.27	11(55.00)	9(45.00)	10.50±6.62	8(40.00)	3.68±0.55	0.75±0.13
t/χ^2 值	-0.41	0.113		-0.976	0.869	-1.822	-0.048
P 值	0.968	0.736		0.335	0.351	0.075	0.962

表 2 试验组与对照组术后 6 个月疗效评价指标比较

组别	ABI	Rutherford 分级 [例(%)]		股腘动脉 MLD(mm)	股腘动脉 狭窄程度(%)	LLL 值(mm)	再狭窄率 (%)	TLR 发生 率(%)	主要不良事 件发生率 (%)	截肢率 (%)
		≤3 级	>3 级							
试验组 ($n=26$)	0.76±0.18	21(80.77)	5(19.23)	3.53±0.58	25.77±16.10	0.41±0.60	11.54	7.69	7.69	3.85
对照组 ($n=20$)	0.47±0.29	7(35.00)	13(65.00)	2.03±1.22	61.50±30.70	1.65±1.40	70.00	55.00	10.00	10.00
t/χ^2 值	-4.137	9.942		-5.091	4.729	3.746	16.583	12.479	—	—
P 值	0.000 2	0.002		0.000 3	0.000 6	0.001	<0.001	<0.001	1.000 *	0.572 *

注: * : 采用 Fisher 确切概率法

表 3 治疗前后 ABI、Rutherford 分级、股腘动脉 MLD 及狭窄程度比较

指标	试验组 (n=26)	对照组 (n=20)
术前 ABI	0.50±0.20	0.50±0.27
术后 6 个月 ABI	0.76±0.18	0.47±0.29
t 值	-5.42	0.368
P 值	<0.001	0.717
术前 Rutherford 分级(级)	3.58±0.76	3.80±1.01
术后 6 个月 Rutherford 分级(级)	2.42±0.95	3.75±1.25
t 值	7.500	0.295
P 值	<0.001	0.772
术后即刻股腘动脉 MLD(mm)	3.94±0.42	3.68±0.55
术后 6 个月股腘动脉 MLD(mm)	3.53±0.58	2.03±0.12
t 值	3.528	5.300
P 值	0.002	<0.001
术前股腘动脉狭窄程度(%)	92.69±10.77	87.70±15.88
术后 6 个月股腘动脉狭窄程度(%)	25.77±16.11	61.50±30.70
t 值	17.727	3.257
P 值	<0.001	0.004



图 2 患者男,65 岁,糖尿病史 4 年,血糖控制良好,右侧小腿疼痛 2 个月,采用普通球囊行右股浅动脉 PTA 治疗 A. 术前 DSA 示右股浅动脉中段局部狭窄,远段闭塞伴周围多发侧支循环; B. 术后即刻造影示右股浅动脉管腔通畅,血流充盈良好; C. 术后 4 个月患者右侧小腿疼痛难忍,复查 DSA 示右股浅动脉近段多发狭窄,远段再次闭塞,伴周围多发侧支循环形成

均无限流性夹层、动脉瘤、死亡等其他主要不良事件发生。2 组间主要不良事件发生率[7.69%(2/26) vs 10.00%(2/20), $P=1.000$]、截肢率[3.85%(1/26) vs 10.00%(2/20), $P=0.572$]差异均无统计学意义。

3 讨论

随着糖尿病发病率升高,LEAOD 已成为全球性健康隐患^[2]。相对外科手术,PTA 治疗创伤小、并发症少且成功率高,已逐渐成为 LEAOD 的首选治疗方法^[3],但其术后再狭窄率较高。血管支架植入术治疗髂股动脉以上水平 LEAOD 效果较好,但对股腘动脉病变疗效一般,而支架内再狭窄的处理也是临床一大难题。近年来,随着介入技术及医疗器械的发展与进步,药物涂层技术应运而生。DCB 表面涂覆有抗增殖药物,能够抑制血管内膜增厚,在预防再狭窄的同时避免长期植入金属支架。已有多中心随机对照临床试验证实,DCB 用于治疗股腘动脉硬化闭塞症具有较普通球囊更好的近、中期疗效,能够明显降低 LLL,提高一期通畅率^[4]。

本研究中,试验组患者术后 6 个月各疗效评价指标均优于对照组(P 均 <0.05),且试验组术后 6 个月 ABI、Rutherford 分级、股腘动脉 MLD 及狭窄程度均优于术前(P 均 <0.05),而对照组

表 4 试验组及对照组中出现非限流性夹层的患者术后 6 个月疗效评价指标比较

组别	ABI	Rutherford 分级[例(%)]		股腘动脉 MLD(mm)	股腘动脉 狭窄程度(%)	LLL 值 (mm)	再狭窄率 (%)	TLR 发生率 (%)
		≤3 级	>3 级					
试验组(n=14)	0.74±0.19	11(78.57)	3(21.43)	3.57±0.48	24.29±14.26	0.31±0.52	7.14	7.14
对照组(n=8)	0.61±0.20	3(37.50)	5(62.50)	2.47±0.97	53.13±30.82	1.41±1.01	62.50	50.00
t 值	-1.497	—		-3.585	2.499	2.851	—	—
P 值	0.15	0.081*		0.002	0.035	0.019	0.011*	0.039*

注: *: 采用 Fisher 确切概率法

术后 6 个月 ABI 及 Rutherford 分级与术前差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 提示 DCB 短期疗效优于普通球囊, 与既往研究^[5-8] 结果一致。此外, 本研究对术中出现非限流性夹层的患者进行对比分析, 发现试验组中出现夹层的患者术后 6 个月靶病变解剖各相关指标均优于对照组 (P 均 <0.05), 与 Tepe 等^[9] 研究结果相符, 但 2 组间 ABI 值、Rutherford 分级并无明显差异, 可能由于部分患者足部动脉出现病变但踝部以上血管(含靶病变血管)狭窄并不明显, 造成 ABI 值及 Rutherford 分级评估靶病变严重程度的准确度减低。在安全性方面, 本研究中 2 组各有 2 例患者出现主要不良事件, 提示 DCB 与普通球囊的安全性相似。

DCB 可用于治疗原发性狭窄病变, 又可通过抗增殖药物预防再狭窄, 从而实现“治”与“防”相结合, 弥补传统 PTA 技术的不足。目前限制 DCB 广泛应用的主要问题在于其价格昂贵。有研究^[10-11] 报道, 尽管 DCB 的价格是普通球囊的数倍, 但由于二次干预率低、住院次数少, 总治疗费用并不高于普通球囊。

本研究的局限性: ①为单中心研究, 样本量有限, 尽管 2 组患者性别、年龄、伴随疾病等方面的差异无统计学意义, 但不同个体血管条件不同, 不能消除此类误差; ②随访期间 8 例失访, 对研究结果可能造成一定影响; ③仅分析术后 6 个月临床疗效, 有关 DCB 中远期疗效及长期安全性仍需大样本进一步研究。

综上所述, DCB 能够改善股腘动脉硬化闭塞症患者 PTA 术后 6 个月 ABI、Rutherford 分级、股腘动脉 MLD 等指标, 降低再狭窄率、TLR 发生率, 且安全性与普通球囊相似, 值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, 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.

- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Mehrotra S, Paramasivam G, Mishra S. Paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(2):10.
- [5] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. N Engl J Med, 2008, 358(7):689-699.
- [6] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: Paclitaxel-coated versus uncoated balloon: Femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation, 2008, 118(13):1358-1365.
- [7] Scheinert D, Duda S, Zeller T, 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. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(1):10-19.
- [8] Werk M, Albrecht T, Meyer DR, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoropopliteal angioplasty: Evidence from the randomized PACIFIER trial. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(6):831-840.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.

消 息

《中国介入影像与治疗学》网站的域名为 www.cjiit.com, 作者投稿请登录本刊网站(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。