

• 综述 •

Research progress of drug-coated balloon therapy for lower extremity atherosclerotic disease

ZHANG Yang, TONG Xiaoqiang*

(Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] Lower extremity artery disease (LEAD) is a kind of disease caused by atherosclerosis, which leads to narrowing and occlusion of lower extremity artery and causes ischemia symptoms of corresponding limbs. Endovascular intervention has become the main treatment method for LEAD, mainly including percutaneous transluminal angioplasty (PTA) and stent implantation, but high restenosis rate is still unavoidable after treatment. Drug-coated balloon (DCB) can inhibit intimal hyperplasia and inflammation while avoid the retention of foreign bodies, having good therapeutic effects on both primary lesions and in-stent restenosis. The principle of DCB therapy, application status and research advancements of DCB for LEAD were reviewed in this article.

[Keywords] peripheral arterial disease; arterial occlusive diseases; arteriosclerosis; angioplasty, balloon

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2020.09.012

药物涂层球囊治疗下肢动脉疾病研究进展

张 杨, 佟小强*

(北京大学附属第一医院介入血管外科, 北京 100034)

[摘要] 下肢动脉疾病(LEAD)是由动脉粥样硬化引起的下肢动脉管腔狭窄、闭塞,导致相应肢体出现缺血症状的一类疾病。腔内介入是治疗 LEAD 的主要方式,包括经皮腔内血管成型术(PTA)及支架植入术,但术后再狭窄率较高。药物涂层球囊(DCB)可在抑制血管内膜增生及炎症反应的同时避免腔内异物存留,对于原发病变及支架内再狭窄均有较好疗效。本文对 DCB 作用原理及其治疗 LEAD 应用现状和研究进展进行综述。

[关键词] 外周动脉疾病;动脉闭塞性疾病;动脉硬化;血管成形术,球囊

[中图分类号] R543.5; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2020)09-0565-04

下肢动脉疾病(lower extremity atherosclerotic disease, LEAD)是指由于粥样硬化导致下肢动脉管腔进行性狭窄、闭塞,继而引起相应肢体缺血性改变,为全身动脉粥样硬化在外周动脉系统(peripheral arterial disease, PAD)的局部表现;早期可无症状,之后出现间歇性跛行及静息痛,进展后患肢可出现溃疡及坏疽,如无适当干预,可能导致截肢甚至死亡。我国 70 岁以上人群中, PAD 发病率高达 15%~20%^[1]。

经皮腔内血管成型术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)及支架植入术通过球囊或支架的扩张作用解除血管狭窄、闭塞,具有创伤小、恢复快、并发症少等特点,已成为治疗 PAD 的一线方法,但术后 1 年再狭窄率高达 40%~60%^[2]。药物涂层球囊(drug coated balloon, DCB)的出现改变了这一现状。本文对 DCB 作用原理及其在 LEAD 中的应用现状和进展进行综述。

[第一作者] 张杨(1991—),男,安徽宿州人,硕士,医师。研究方向:药物涂层球囊在外周动脉疾病中的应用。E-mail: 602262194@qq.com

[通信作者] 佟小强,北京大学第一医院介入血管外科,100034。E-mail: qxt_1125@163.com

[收稿日期] 2020-03-22 **[修回日期]** 2020-08-11

1 DCB 的作用原理及其设计

PTA 后血管再狭窄主要由血管弹性回缩和内膜增生导致。球囊或支架扩张撕裂血管内膜,暴露内膜下胶原纤维,血小板附着于撕裂内膜下,启动凝血机制并形成血栓;此外,多种炎性细胞分泌炎性因子,刺激内膜下血管平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)异常增生,亦可导致管腔狭窄^[3]。

DCB 以多孔球囊或普通球囊为载体,通过涂布、浸洗、喷刷等方式使特定药物附着于球囊表面。目前紫杉醇为最常用药物,具有良好的组织穿透性,可被血管壁迅速吸收并转化,通过抑制 DNA 合成、稳定微管、干扰纺锤体形成而抑制血管内皮细胞和 SMC 有丝分裂及增殖,降低管腔再狭窄风险^[4],还可降低血管壁对炎性刺激的反应而抑制 SMC 增殖^[5]。其他常用药物如雷帕霉素等作用与紫杉醇相似。另有研究^[6]表明,DCB 载体及药物的代谢性质也可能与预防血管再狭窄相关。此外,DCB 赋形剂(如碘普罗胺)具有亲水特性,可减弱药物分子间的引力,有利于提高抗细胞增殖药物的生物利用度^[7]。

2 DCB 治疗 LEAD

2.1 股腘动脉病变 TEPE 等^[8]将 154 例股腘动脉病变患者随机分为 DCB 组($n=48$)、传统 PTA 组($n=54$)及传统 PTA+对比剂混入紫杉醇药物组($n=52$),术后 6 个月 DCB 组晚期管腔丢失率显著低于传统 PTA 组,且 DCB 组 2 年靶免于病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)率亦低于传统 PTA 组,但 2 组间踝肱指数(ankle brachial index, ABI)、截肢率及死亡率均无明显差异;传统 PTA+对比剂混入紫杉醇药物组与传统 PTA 组上述指标无明显差异,原因可能是病变段股腘动脉管径较粗,不利于紫杉醇停留,但该研究未包括伴有严重钙化且长度超过 10 cm 的下肢缺血病变。JIA 等^[9]进行的 AcoArt I 研究对比观察 DCB 与传统 PTA 治疗长段复杂钙化病变的效果,病变平均长度在 DCB 组为(147 ± 110)mm,传统 PTA 组为(152 ± 109)mm,术后 6 个月 DCB 组及传统 PTA 组管腔丢失分别为(0.05 ± 0.73)mm、(1.15 ± 0.89)mm($P<0.001$);术后 1 年 2 组免于 TLR 率分别为 92.8%、60.4%,一期通畅率分别为 76.1%、33.7%,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。MICARI 等^[10]对 105 例接受 DCB 治疗的股腘动脉病变患者进行前瞻性队列研究,病变平均长度(251 ± 71)mm,完全闭塞率 49.5%;其中 101 例完成 12 个月随访,一期通畅率 83.2%,不良事件(包括截肢、死亡、

TLR、靶病变血栓形成)发生率仅 6.2%;98 例完成 24 个月随访,一期通畅率 70.4%,不良事件发生率 10.2%。SCHROE 等^[11]也得到相似结果,认为 DCB 治疗股腘动脉病变的有效性和安全性较好。但 KAYSSI 等^[12]针对 11 项相关随机对照研究进行荟萃分析,结果显示 DCB 治疗后 12 个月,患者生活质量及下肢功能相比传统 PTA 并无显著改善,二者在 Rutherford 分级、ABI、截肢率及死亡率方面差异均无统计学意义,且 DCB 对长段闭塞病变和复杂钙化病变的治疗效果亦不理想。

2.2 膝下动脉病变 膝下病变远端往往血运状况较差,且分支较多,常伴严重肢端缺血症状如静息痛、溃疡及坏疽等;且膝下动脉管腔直径较小,距离心脏较远,动脉压较低,术后易形成血栓,故其治疗较股腘动脉病变更具挑战性。SCHMIDT 等^[13]对 104 例膝下动脉病变患者行 DCB 治疗,平均 Rutherford 分级 4.5 级,平均病变长度(173 ± 87)mm,术后 3 个月一期通畅率 73%,再狭窄率 27%,其中 61%为再狭窄局灶性,仅 8%发生闭塞而需再次干预,而传统 PTA 术后 3 个月再狭窄率高达 69%;12 个月,DCB 组症状改善率达 91.2%,TLR 率 17.3%,且 Rutherford 5 级患者溃疡愈合率达 74.2%,初步表明 DCB 治疗膝下动脉病变的短、中期效果较好。THIEME 等^[14]分析 314 例接受 DCB 治疗的膝下动脉病变患者,6 个月随访结果显示 TLR 率为 12.1%,踝关节以上截肢率 2.9%。ZELLER 等^[15]将 358 例膝下动脉病变患者按 2:1 比例随机分入 DCB 组和传统 PTA 组,术后 12 个月 2 组管腔丢失、再狭窄率、再闭塞率及 TLR 率差异均无统计学意义,但 DCB 组重大截肢率高于 PTA 组(8.8% vs 3.6%, $P=0.080$),且 CASSESE 等^[16]的 Meta 分析亦得到类似结果。膝下动脉病变较复杂,DCB 扩张过程中,部分药物随血流冲向肢体远端而影响溃疡愈合;未针对溃疡患者设置标准伤口管理方案可能导致感染等,最终造成截肢。相较于股腘动脉,目前 DCB 用于治疗膝下动脉病变的研究较少,疗效尚待观察。

2.3 支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR) 随着新材料和腔内技术的发展,PTA 适应证不断扩大,ISR 问题也日益突出。目前对 ISR 尚无明确定义,大部分学者认为支架植入术后活动或静息时再次出现下肢缺血症状,同时辅助检查发现管腔狭窄达到支架植入前的 50%即提示 ISR^[17]。除前文提到的血管内皮细胞及 SMC 增殖外,ISR 还与血流动力学改变、代谢差异、支架本身性质及所用腔内技术不同等因素有关^[18]。

KRANKENBERG 等^[19]对 119 例股腘动脉 ISR 进行对照试验,病变平均长度(82.2±68.4)mm,DCB 组($n=62$)和 PTA 组($n=57$)术后 6、12 个月 TLR 率分别为(3.6% vs 9.2%)和(19.0% vs 47.4%),差异均有统计学意义,2 组均未出现主要肢体截肢及手术相关死亡,提示 DCB 治疗股腘动脉 ISR 优于 PTA。CASSESE 等^[20]的 Meta 分析结果显示,DCB 治疗股腘动脉 ISR 中期疗效确切。国内 AcoArt I 研究^[9]结果亦显示 DCB 治疗股腘动脉 ISR 中短期疗效较好。

2.4 DCB 与腔内减容联合应用 腔内减容指通过减容装置清除血管内容物,如血栓、粥样硬化斑块和增生内膜,以降低血管内负荷、扩大管腔容积,对于活动度较大的跨关节部位,不仅可避免植入支架后的移位和断裂风险,还能尽可能多地保留侧支循环。常用腔内减容技术主要有经皮腔内机械斑块切除术(percutaneous atherectomy, PA)和激光消融(laser atherectomy, LA)。PA 又分为粥样硬化斑块定向切除术(directional atherectomy, DA)、轨道切除术(orbital atherectomy, OA)和斑块旋切术(rotational atherectomy, RA),其中 DA 临床最常使用,多用于切除偏心钙化斑块,但手术时间长,术中无法吸出脱落的斑块碎片;OA 可通过调节转速控制切除深度,但不适用于 ISR;RA 可快速切除钙化严重的粥样硬化斑块,但难以控制切除深度^[21]。对于原发性下肢动脉狭窄病变首选 DA,对短段闭塞病变也可选择 LA,对 ISR 病变则首选 DA 或 LA。

尽管 DCB 可有效减少股腘动脉介入治疗后再狭窄,但仍受管壁弹性回缩、夹层等影响,对长段复杂钙化病变的疗效亦有限。腔内减容技术可扩大病变段血管管腔容积,但其造成的机械损伤可导致内膜增生和夹层,单独应用远期效果不理想。近年来,DCB 联合腔内减容技术用于治疗股腘动脉硬化闭塞性疾病受到广泛关注。

2.4.1 DCB 联合斑块切除 SIXT 等^[22]对 89 例股腘动脉硬化闭塞性疾病患者分别采用 DCB 联合 DA($n=29$)及 PTA 联合 DA($n=60$)治疗,随访 12 个月,前者靶病变一期通畅率高于而 ISR 率低于后者。ZELLER 等^[23]对比观察 DCB 联合 DA 和单纯 DCB 治疗下肢 PAD,结果显示联合治疗者术后 12 个月一期通畅率更高。SHAMMAS 等^[24]回顾性分析 75 例股腘动脉病变,其中 25 例接受 DA+DCB 治疗,50 例接受 DA+PTA 治疗,术后 12 个月 2 组免于 TLR 率分别为 94.7%和 68.0%($P=0.002$),术后 16 个月为

94.4%和 54.0%($P=0.002$),提示 DA+DCB 疗效更好。

2.4.2 DCB 联合 LA LA 在国内开展较晚,DCB 联合 LA 目前多用于治疗股腘动脉 ISR。GANDINI 等^[25]对比分析 DCB 联合 LA 和 PTA 联合 LA 治疗股腘动脉 ISR 效果,发现 2 组 6、12 个月一期通畅率分别为 91.7%、6.7%及 58.3%、37.5%,12 个月免于 TLR 率分别为 16.7%、50.0%。KOKKINIDIS 等^[26]观察 112 例股腘动脉 ISR 患者(平均病变长度 24.7 cm),其中 62 例接受 DCB 联合 LA,50 例接受 PTA 联合 LA 治疗,结果显示 DCB 联合 LA 组补救性支架植入率较低(31.7% vs 58.0%, $P=0.006$)而免于 TLR 率较高(72.5% vs 50.5%, $P=0.043$),且对于 Tosaka III 型 ISR 患者,DCB 联合 LA 组再闭塞率明显低于 PTA 联合 LA 组(87.1% vs 57.1%, $P=0.028$)。谷涌泉等^[27]应用 DCB 联合 LA 治疗 20 例下肢动脉硬化闭塞患者,19 例手术成功,其中 18 例接受 4 个月随访,一期通畅率均为 100%,显示短期临床效果理想。

对于股腘动脉硬化闭塞,DCB 联合腔内减容较二者单独应用具有一定优势,尤其是复杂股腘动脉病变和 ISR,联合应用可提高技术成功率和远期通畅率,降低 TLR 率。应根据患者病变状况及特点进行个体化治疗。

综上所述,DCB 用于治疗股腘动脉病变的有效性和安全性已获肯定,但其治疗膝下动脉病变的价值尚待观察。此外,现阶段应用 DCB 治疗长段及伴严重钙化的复杂病变的研究尚少,有待大样本、随机对照研究验证。随着研究的进一步深入、腔内治疗新技术和新器具的发展及 DCB 与支架植入、腔内减容等联合应用方案的创新,相信 DCB 将使更多 PAD 患者受益。

[参考文献]

- [1] DUA A, LEE C J. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2016, 19(2): 91-95.
- [2] SHANMUGASUNDARAM M, MURUGAPANDIAN S, TRUONG H T, et al. Drug-coated balloon in peripheral artery disease[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2019, 20(4): 338-343.
- [3] FRANZONE A, STABILE E, TRIMARCO B, et al. Peripheral drug-eluting technology[J]. Cardiol Clin, 2015, 33(1): 151-162.
- [4] NG V G, MENA C, PIETRAS C, et al. Local delivery of paclitaxel in the treatment of peripheral arterial disease[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(1): 333-345.
- [5] 林严,宋杰,周石.药物涂层球囊及定向斑块旋切术治疗复杂股腘

- 动脉病变研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(5): 307-310.
- [6] 刘勇. 血管再狭窄预防新技术: 药物涂层球囊研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(6): 1514-1516.
- [7] LAIRD J R, SCHNEIDER P A, TEPE G, et al. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN. PACT SFA [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(21): 2329-2338.
- [8] TEPE G, SCHNORR B, ALBRECHT T, et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(1 Pt A): 102-108.
- [9] 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.
- [10] MICARI A, NERLA R, VADALA G, et al. 2-year results of paclitaxel-coated balloons for long femoropopliteal artery disease: Evidence from the SFA-long study [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(7): 728-734.
- [11] SCHROE H, HOLDEN A H, GOUEFFIC Y, et al. Stellarex drug-coated balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease-the ILLUMENATE global study: 12-month results from a prospective, multicenter, single-arm study [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2018, 91(3): 497-504.
- [12] 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 [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(8): CD011319.
- [13] SCHMIDT A, PIORKOWSKI M, WERNER M, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: Restenosis rate and clinical outcome [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(11): 1105-1109.
- [14] THIEME M, LICHTENBERG M, BRODMANN M, et al. Lutonix® 014 DCB global below the knee registry study: Interim 6 month outcomes [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2018, 59(2): 232-236.
- [15] ZELLER T, BAUMGARTNER I, SCHEINERT D, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN. PACT DEEP randomized trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(15): 1568-1576.
- [16] CASSESE S, NDREPEPA G, LIISTRO F, et al. Drug-coated balloons for revascularization of infrapopliteal arteries: A meta-analysis of randomized trials [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(10): 1072-1080.
- [17] CASSESE S, BYRNE R A, TADA T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography [J]. Heart, 2013, 100(2): 153-159.
- [18] WANG J, JIN X, HUANG Y, et al. Endovascular stent-induced alterations in host artery mechanical environments and their roles in stent restenosis and late thrombosis [J]. Regen Biomater, 2018, 5(3): 177-187.
- [19] KRANKENBERG H, TUBLER T, INGWERSEN M, et al. Drug-coated balloon versus standard balloon for superficial femoral artery in-stent restenosis: The randomized femoral artery in-stent restenosis (FAIR) trial [J]. Circulation, 2015, 132(23): 2230-2236.
- [20] CASSESE S, NDREPEPA G, KUFNER S, et al. Drug-coated balloon angioplasty for in-stent restenosis of femoropopliteal arteries: A meta-analysis [J]. EuroIntervention, 2017, 13(4): 483-489.
- [21] KATSANOS K, SPILIOPOULOS S, REPPAS L, et al. Debulking atherectomy in the peripheral arteries: Is there a role and what is the evidence? [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40(7): 964-977.
- [22] SIXT S, CARPIO CANCELO O G, TRESZL A, et al. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries [J]. J Vasc Surg, 2013, 58(3): 682-686.
- [23] ZELLER T, LANGHOFF R, ROCHA-SINGH K J, et al. Directional atherectomy followed by a paclitaxel-coated balloon to inhibit restenosis and maintain vessel patency: Twelve-month results of the DEFINITIVE AR study [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2017, 10(9): e004848.
- [24] SHAMMAS N W, SHAMMAS G A, JONES-MILLER S, et al. Long-term outcomes with jetstream atherectomy with or without drug coated balloons in treating femoropopliteal arteries: A single center experience (JET-SCE) [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2018, 19(7 Pt A): 771-777.
- [25] 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]. J Endovasc Ther, 2013, 20(6): 805-814.
- [26] KOKKINIDIS D G, HOSSAIN P, JAWAID O, et al. Laser atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty is associated with improved 1-year outcomes for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis [J]. J Endovasc Ther, 2018, 25(1): 81-88.
- [27] 谷涌泉, 郭连瑞, 齐立行, 等. 准分子激光消融联合药物涂层球囊治疗下肢动脉硬化闭塞 20 例 [J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(8): 779-782.