



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.001
<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.001>
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(6):785-789.

· 述评 ·

药物涂层球囊治疗周围动脉疾病的循证医学证据

郭伟, 卫任

(中国人民解放军总医院 血管外科, 北京 100853)



专家介绍: 郭伟, 中国人民解放军总医院血管外科 / 全军血管外科中心主任、教授, 解放军医学院、清华大学、南开大学博士生(后)导师。长期从事血管疾病的临床、科研、教学和保健工作。中央保健委员会会诊专家、中华医学会血管外科及生物工程分会副主任委员、中国研究型医院协会血管外科专委会主任委员、中国医疗器械行业协会血管器械分会主任委员、中国医师学会血管外科专委会副主任委员、海峡两岸医药卫生交流协会血管外科专家委员会副主任委员、中国医疗保健国际交流促进会血管外科专业委员会副主任委员、中国老年医学学会血管专业委员会副主任委员、科技部科研课题评审专家、北京市医学事故鉴定委员会专家。军队高科技拔尖人才和科技新星。美国《Journal of Endovascular therapy》杂志、美国《Annal vascular sugery》杂志、《Journal of Chinese Medicine》、《中华医学杂志》、《中华外科杂志》、《中华生物医学工程杂志》、《中华普通外科杂志》、《中华老年医学杂志》等 10 余种杂志编委。近年来发表论著 210 余篇, 其中多篇论文分别发表在《Journal of Vascular Surgery》, 《European Journal of Vascular and Endovascular Surgery》等国际著名杂志上。主编《腔内血管外科学》、《主动脉瘤及夹层的腔内修复术》、《血管疾病腔内治疗系列手术》。主译《血管和腔内血管外科学精要》、《卢瑟福血管外科学》。参编著作 8 部。获国家专利 12 项, 国家及省部级课题 11 项; 国家科技进步一等奖 1 项、北京市科技成果一等奖 1 项、军队医疗成果一等奖 1 项、军队医疗成果二等奖 1 项。主要贡献: 自 1997 年以来率先在国内开展腹主动脉瘤、主动脉夹层、胸主动脉瘤的腔内修复术; 率先开展复杂主动脉瘤与夹层的杂交手术; 周围动脉狭窄或闭塞的腔内和杂交手术治疗等。2008 年以来连续 6 年应邀为著名 LINC 大会(德国)手术直播, 为南美 CICE 大会做现场手术直播。多次成为美国 Veith、VIVA、SVS, 欧洲 LINC、CharingCross 等大会的主持、讲者和协调人。组织和参与多项国际、国内大型流行病学和临床多中心研究。科研重点: (1) 主动脉瘤与夹层的病因与病理学研究。(2) 主动脉病变的流体力学研究。(3) 动脉硬化的基础研究。(4) 血管腔内器材的设计与应用研究。(5) 动脉疾病的流行病学研究。

摘要

药物涂层球囊(DCB)为治疗周围动脉疾病提供了新的策略,国际上已对其有效性开展了诸多对照研究,其中更多集中在对股腘动脉病变的治疗方面。相对于普通球囊,DCB能够减少股腘动脉 TASC-A/B 级病变术后 6 个月甚至 1 年内的晚期管腔缺失和再狭窄率,减少二次干预率,而其中、远期结果,而且在处理 TASC-C/D 级病变中的效果尚缺少充分的研究报道。关于 DCB 治疗膝下动脉病变的临床对照研究相对较少,而且与普通球囊的对比结果也并不一致。因此亟待高证据级别的临床随机对照试验来回答这些问题。

关键词

外周动脉疾病; 下肢; 药物涂层球囊; 循证医学
中图分类号: R654.3

收稿日期: 2016-05-04; 修订日期: 2016-05-20。

通信作者: 郭伟, Email: Pla301dml@vip.sina.com

Drug-coated balloon for peripheral artery diseases: current evidence-based data

GUO Wei, WEI Ren

(Department of Vascular Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract Drug-coated balloon (DCB) provides a new treatment strategy for peripheral artery diseases (PAD) and its effectiveness has been tested in several controlled studies in different countries, most of which focused on its use in femoropopliteal lesions. Compared with uncoated balloon, DCB can reduce late lumen loss and restenosis of femoropopliteal TASC-A/B lesions at 6 months and even 1 year after operation and decrease the re-intervention rate, but there is a lack of its mid- and long-term follow-up results as well as its efficacy for TASC-C/D lesions. Studies on using DCB in treatment of infra-popliteal diseases are relatively scarce, in which even more unfortunately, the results are not consistent with each other in terms of comparison between DCB and uncoated balloon. Thus, more high-quality well-controlled studies are urgently needed to answer these questions.

Key words Peripheral Artery Disease; Lower Extremity; Drug-Coated Balloon; Evidence-Based Medicine

CLC number: R654.3

周围动脉疾病 (peripheral artery disease, PAD) 已成为威胁人类健康的全球性问题之一。随着人口老龄化及饮食结构改变, 其发生率与日俱增。据估计, 目前全球有2亿多的PAD患病人群^[1]。尽管绝大部分患者是无症状的, 但该病的演进会直接造成跛行、静息痛, 甚至截肢, 严重影响患者的生活质量。

针对PAD的治疗, 抗血小板药物以及运动锻炼能够有效改善患肢的功能, 延长步行距离, 提高生活质量, 但该方案有赖于患者良好的依从性和执行力。对于下肢严重狭窄甚至闭塞性病变, 则需借助于外科方法重建血流通道。传统的内膜剥脱及血管旁路术曾是临床中最为常用的术式, 而医疗技术的革新, 已然推动该领域进入了更具微创化的腔内治疗时代。经皮腔内球囊扩张 (percutaneous transluminal angioplasty, PTA) 是该时代的首项代表性技术, 迄今仍被作为是治疗PAD股腠及膝下动脉病变的首选方案^[2-3]。不足的是, 其1年通畅率仅28%~37%^[4]。腔内支架的出现, 明显提高了病变动脉的近、远期通畅率, 但与之而来的支架断裂、支架内再狭窄等问题又掣肘了其在该领域中的应用。近年来, 药物涂层球囊 (drug-coated balloon, DCB) 的问世, 似乎为

PAD腔内治疗燃起新的希望。DCBs负载了抗再狭窄药物, 理论上讲, 既能够提高靶病变的近远期通畅率, 也规避了植入支架的潜在风险。目前在欧美国家已经开展了多项关于DCBs治疗PAD的对比性临床研究。本文即对有关DCB的循证医学证据进行总结介绍。

1 DCB 治疗股腠动脉病变

股腠动脉是DCB在外周动脉应用的第一个“靶场”, 相关的临床试验也开展最多。THUNDER试验最早对DCB与未载药球囊 (uncoated balloon, UCB) 治疗PAD股腠动脉病变的效果进行了对比^[5]。该试验为多中心、前瞻性、随机对照设计, 纳入股腠动脉病变的平均长度为74 mm, 随访6个月后, 在再狭窄率、晚期管腔缺失 (late lumen loss, LLL) 及靶病变血运重建 (target lesion revascularization, TLR) 率, 即二次干预率方面, DCB均明显优于普通球囊。然而, 在临床症状 (Rutherford分级) 及踝肱比改善方面, 两者并无统计学差异。同年, Werk等^[6]的临床试验也得到相同的结果。值得一提的是, THUNDER试验中还另设一实验组, 即将紫杉醇溶

于造影剂中,采用普通球囊进行PTA。结果显示该组上述的所有指标并未有优于普通球囊PTA组。究其原因,可能是由于股腘动脉段血管直径较粗,不利于紫杉醇在管腔中的停留。这也提示不同给药途径下药物作用效果存在很大差异性。

随后的临床试验纳入了更长范围的病变,随访结果也基本一致,即相对于普通球囊,DCB能

够明显降低术后6个月至1年的LLL,降低再狭窄率(表1)^[7-9]。在对不同性质病变进一步的前瞻性对照研究显示,新发狭窄性病变采用DCB治疗后12个月的一期通畅率高于对再发狭窄性病变的治疗结果(85% vs. 68%, $P=0.021$),TLR率也低于后者(15% vs. 32%, $P=0.021$),提示DCB对新发狭窄性病变有更好的效果^[10]。

表1 DCB在股腘动脉病变处的临床研究

Table 1 Clinical studies on DCB in treatment femoropopliteal lesions

研究者及年代	对比组	病例数 (n)	病变长度 (mm)	随访时间 (月)	晚期管腔缺失 (mm)	再狭窄率 (%)	临床症状驱使的 靶病变血运重建 率(%)	截肢率 (%)
Tepe, 等 2008 ^[5]	DCB vs. UCB vs. UCB+ 溶有紫杉 醇的造影剂	48 vs. 54 vs. 52	75 vs. 74 vs. 74	6	0.4 vs. 1.7 vs. 2.2 ¹⁾	17 vs. 44 vs. 54 ¹⁾	4 vs. 37 vs. 29 ¹⁾	4 vs. 0 vs. 4
				12	—	—	10 vs. 48 vs. 35 ¹⁾	—
				24	—	—	15% vs. 52% vs. 40 ¹⁾	—
Werk, 等 2008 ^[6]	DCB vs. UCB	45 vs. 42	53 vs. 52	6	0.3 vs. 0.8 ¹⁾	19 vs. 47 ¹⁾	7 vs. 33 ¹⁾	0 vs. 2
				24	—	17 vs. 40 ¹⁾	13 vs. 50 ¹⁾	0 vs. 2
Werk, 等 2012 ^[7]	DCB vs. UCB	41 vs. 44	70 vs. 66	6	0.01 vs. 0.65 ¹⁾	8.6 vs. 32.4 ¹⁾	7.1 vs. 21.4	0 vs. 0
				12	—	—	7.1 vs. 27.9 ¹⁾	0 vs. 0
Liistro, 等 2013 ^[8]	DCB+BMS vs. UCB+BMS	53 vs. 51	94 vs. 96	12	0.86 vs. 1.68 ¹⁾	17 vs. 47.3 ¹⁾	17 vs. 33.3 ¹⁾	0 vs. 0
Tepe, 等 2015 ^[9]	DCB vs. UCB	220 vs. 111	89.4 vs. 88.1	12	—	17.8 vs. 47.6 ¹⁾	2.9 vs. 20.6 ¹⁾	0 vs. 0
Scheinert, 等 2014 ^[11]	DCB vs. UCB	49 vs. 52	80.8 vs. 80.2	6	0.46 vs. 1.09 ¹⁾	28 vs. 51	13 vs. 24	2 vs. 0
				12	—	33 vs. 45	29 vs. 37	2 vs. 0
				24	—	43 vs. 60	36 vs. 51	2 vs. 0
Rosenfield, 等 2015 ^[12]	DCB vs. UCB	316 vs. 160	107.9 ²⁾	12	—	34.8 vs. 47.4 ¹⁾	38.0 vs. 37.5	0.3 vs. 0
Scheinert, 等 2015 ^[13]	DCB vs. UCB	30 vs. 30	51.4 vs. 68.5	6	0.54 vs. 1.29 ¹⁾	12.5 vs. 50.0 ¹⁾	4.0 vs. 5.9	0 vs. 5.6
				12	—	—	16.0 vs. 52.9 ¹⁾	4 vs. 5.6
Zeller, 等 2014 ^[15]	DCB vs. DES	131 vs. 97	194.4 vs. 195.0	12	—	23.9% vs. 30.4	15.6 vs. 19.0	—

注: 1) $P<0.05$; 2) 两组平均病变长度

Note: 1) $P<0.05$; 2) Average length of the two groups

需要指出的是,以上研究中的DCB主要为Medtronic公司的In Pact Amphirion,其球囊表面紫杉醇浓度为 $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。而Bard公司的Lutonix DCB负载紫杉醇的浓度相对较低,为 $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$,理论上讲其相关的全身毒性作用也相对更小。LEVANT(Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis)试验即首次对这款支架的效果进行了对比评价。该试验分两个阶段。I期试验以PTA术后6个月LLL作为主要研究终点,结果显示DCB组的LLL明显低于UCB组。按照有无植入支架进行的分层分析显示,未植入支架组中,DCB比UCB的LLL降低

62%,而支架植入组中,DCB的LLL比UCB降低48%^[11]。LEVANTII进一步扩大了病例数,并对DCB的有效性和安全性进行了对比试验。该试验对476例患者随访12个月的结果显示,DCB组的一期通畅率明显高于UCB组(65.25% vs. 52.6%, $P=0.02$),且总体安全率(除术期死亡、截肢、肢体再干预及肢体相关性死亡)方面,DCB亦优于后者(83.9% vs. 79.0%, $P=0.005$),但在踝肱比和Rutherford分级改善方面,两者无明显差异^[12]。该结果与IN.PACT SFA试验^[9]相一致,不同的是,后者使用的DCB为In Pact Admiral。这两项试验纳入标准及人群有着明显差异,而且不同的

球囊工艺及药物载体也会直接影响球囊到达靶病变时药物残留浓度,因此尚不能据此推断DCB负载紫杉醇的更佳浓度。

除此之外, BIOLUX P-I、PAPID等随机对照试验也陆续开展,以验证新的DCB在处理PAD血管病变中的疗效^[13-14]。总体来讲,现有的临床试验所纳入的股腘动脉病变仍相对简单,多属于TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus, 泛大西洋学会共识)-A/B级病变。随着腔内技术逐渐向复杂动脉病变的深入,对于TASC-C/D级病变,DCB是否也有很好的表现?

Zeller等^[15]通过回顾性研究,对比了DCB与药物洗脱支架 (Drug-eluting stent, DES) 在股腘动脉长段病变[平均长度 (194.4 ± 86.3) mm]中的效果。结果显示术后1年再狭窄率及二次干预率,两组之间无统计学差异,说明DCB在股腘动脉TASC-C/D级病变中的效果可能并不劣于DES。但对这个问题的回答,尚需要有更多前瞻性随机对照试验予以证实。

2 DCB 治疗膝下动脉病变

DCB在股腘动脉处的表现得到诸多研究的肯定,其应用范围也渐扩展到膝下动脉。Schmidt等^[16]通过单中心病例回顾,首次报道了DCB治疗膝下动脉长段、复杂性病变(平均17.6 cm, 闭塞>60%)的结果。其104例患者中,术后3个月再狭窄率为27.4%, 12个月需行TLR比率为17.3%。这两项指标均优于普通球囊PTA(一项关于普通球囊PTA治疗严重肢体缺血膝下动脉病变的Meta分析的结果显示,其3个月再狭窄率为68.8%, 12个月TLR率为50%^[17])。Liistro等^[18]的单中心随机对照研究也证实DCB术后12个月再狭窄率及二次干预率均明显低于普通球囊(27% vs. 74%, $P<0.001$; 18% vs. 43%, $P=0.002$)。然而,来自多中心、前瞻性、随机对照设计的IN.PACT DEEP试验12个月的随访结果显示,DCB组与普通球囊组的再狭窄率及TLR率并无统计学差异(41.0% vs. 35.5%, $P=0.609$; 9.2% vs. 13.1%, $P=0.291$)^[19]。而且在保肢率的对比中,DCB亦未有更优的表现。造成这种结果差异的原因,除了与试验中两组患者病变存在一定差异、各组中足部溃疡或坏疽管理方

式存在差别外,不同DCB制作工艺存在差别可能也是重要原因因素。有鉴于此,目前尚不能定论DCB与普通球囊治疗膝下动脉病变的优劣趋势,还需期待更多大规模临床试验予以论证。

关于膝下动脉DCB与DES的效果对比,目前仅有IDEAS (Infrapopliteal Drug-Eluting Angioplasty Versus Stenting) 试验对此进行了论证。IDEAS对比了IN.PACT Amphirion与DES (包括Boston Scitific的Promus支架、Medtronic的Resolute支架及Cordis的Cypher支架) 在处理长段(≥ 70 mm)膝下动脉病变的效果^[20]。该研究为单中心随机对照设计,50例患者入组。结果显示DCB组术后即时靶病变残留狭窄率明显高于DES组[(24.8 ± 3.5)% vs. (9.6 ± 2.2)%, $P<0.0001$]。随访6个月后,DCB组再狭窄率亦高于DES组(57.9% vs. 28%, $P=0.0457$),但在保肢率及患者存活率方面,两组并无统计学差别,提示DCB在治疗膝下动脉长段病变中的亦有潜在优势。

3 小 结

DCB在治疗PAD股腘动脉病变的效果已获得越来越多临床试验的佐证。对于TASC-A/B级病变,DCB在减少术后6个月甚至1年内的LLL和再狭窄率,以及二次干预率方面,要优于普通球囊,但其中、远期结果,以及在处理TASC-C/D级病变中的潜力尚需进一步的随访及临床试验评估。对于膝下动脉病变,目前尚缺少高证据级别的临床随机对照试验来验证DCB的效果。即便如此,现有的临床研究透露出DCB的潜在优势,已给我们足够的信心去探索其在PAD中更广泛应用。

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[J]. Lancet, 2013, 382(9901):1329-1340.
- [2] Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am CollCardiol, 2013,

- 61(14):1555-1570.
- [3] Odink H, van den Berg A, Winkens B. Technical and clinical long-term results of infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia[J]. *J VascIntervRadiol*, 2012, 23(4):461-467.
- [4] Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Crabtree TR, et al. Performance goals and endpoint assessments for clinical trials of femoropopliteal bare nitinol stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease[J]. *Catheter CardiovascInterv*, 2007, 69(6):910-919.
- [5] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg[J]. *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[J]. *Circulation*, 2008, 118(13):1358-1365.
- [7] Werk M, Albrecht T, Meyer DR, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial[J]. *CircCardiovascInterv*, 2012, 5(6):831-840.
- [8] 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)[J]. *JACC CardiovascInterv*, 2013, 6(12):1295-1302.
- [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[J]. *Circulation*, 2015, 131(5):495-502.
- [10] Herten M, Torsello GB, Schönefeld E, et al. Drug-eluting balloons for femoropopliteal lesions show better performance in de novo stenosis or occlusion than in restenosis[J]. *J VascSurg*, 2015, 61(2):394-399.
- [11] 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[J]. *JACC CardiovascInterv*, 2014, 7(1):10-19.
- [12] Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2):145-153.
- [13] Scheinert D, Schulte KL, Zeller T, et al. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial[J]. *J EndovascTher*, 2015, 22(1):14-21.
- [14] Karimi A, de Boer SW, van den Heuvel DA, et al. Randomized trial of Legflow® paclitaxel eluting balloon and stenting versus standard percutaneous transluminal angioplasty and stenting for the treatment of intermediate and long lesions of the superficial femoral artery (RAPID trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14:87. doi:10.1186/1745-6215-14-87
- [15] Zeller T, Rastan A, Macharzina R, et al. Drug-coated balloons vs. drug-eluting stents for treatment of long femoropopliteal lesions[J]. *J EndovascTher*, 2014, 21(3):359-368.
- [16] 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 CollCardiol*, 2011, 58(11):1105-1109.
- [17] Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia[J]. *J VascSurg*, 2008, 47(5):975-981.
- [18] Liistro F, Porto I, Angioli P, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia[J]. *Circulation*, 2013, 128(6):615-621.
- [19] 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 CollCardiol*, 2014, 64(15):1568-1576.
- [20] Siablis D, Kitrou PM, Spiliopoulos S, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial[J]. *JACC CardiovascInterv*, 2014, 7(9):1048-1056.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 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):785-789. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.001

Cite this article as: Guo W, Wei R. Drug-coated balloon for peripheral artery diseases: current evidence-based data[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(6):785-789. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.001