

# 国产紫杉醇药涂球囊治疗下肢动脉粥样硬化闭塞症的早期临床疗效评估

王鹏, 管宇珩, 包晗, 毛景松, 张曦彤, 徐克

**【摘要】** 目的:评估国产药涂球囊法治疗下肢动脉粥样硬化闭塞症的安全性及有效性。方法:回顾性分析 2017 年 7 月—2017 年 12 月在本院接受国产紫杉醇药涂球囊治疗的 22 例股动脉-腘动脉粥样硬化闭塞症患者的病例资料,对所有患者在术后 1、3 和 6 个月时进行随访,分析一期血管通畅率、Rutherford 分级、患者再次入院治疗以及症状缓解情况等。结果:入组患者术前和术后一个月时的踝肱指数 (ABI) 分别为  $0.39 \pm 0.18$  和  $0.69 \pm 0.21$ ; 术前及术后 6 个月时的病变血管 Rutherford 分级分别为  $3.72 \pm 1.24$  和  $2.05 \pm 1.07$ 。所有患者的主要临床症状在术后逐渐改善,术后 6 个月时的一期通畅率为 100%,随访时间内出现不良反应、截肢以及死亡病例数均为 0。结论:国产紫杉醇药涂球囊法治疗下肢动脉硬化闭塞症具有良好的临床疗效及可靠的安全性。

**【关键词】** 动脉粥样硬化闭塞症; 下肢动脉; 药涂球囊; 介入放射学; 疗效

**【中图分类号】** R814.43; R543.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)12-1322-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.12.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Evaluation of early clinical efficacy of paclitaxel coated balloon in the treatment of atherosclerotic occlusive disease in lower extremities** WANG Peng, GUAN Yu-heng, BAO Han, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the safety and efficacy of domestic paclitaxel coated balloon in the treatment of atherosclerotic occlusive disease of lower extremities. **Methods:** Twenty-two patients with femoral-popliteal atherosclerotic obliterans receiving paclitaxel coated balloon treatment in our hospital from July 2017 to December 2017 were collected and their clinical data were analyzed retrospectively. The patients were followed up at 1, 3, and 6 months after the operation. The main endpoints were primary patency rate, Rutherford grade, readmission and symptom relief at 6 months after operation. **Results:** Ankle brachial index (ABI) was  $0.39 \pm 0.18$  before operation, and  $0.69 \pm 0.21$  at one month follow-up. Rutherford grading was  $3.72 \pm 1.24$  before operation, and  $2.05 \pm 1.07$  at six-month follow-up. The main clinical symptoms of all the patients were gradually relieved, and the patency rate was 100% at 6-month follow-up. The number of adverse reactions, amputations and deaths was 0 during the follow-up period. **Conclusion:** Domestic paclitaxel coated balloon is of good clinical efficacy and safe in the treatment of arteriosclerosis obliterans in the lower extremities.

**【Key words】** Arteriosclerosis obliterans; Lower extremities artery; Drug-coated balloon; Interventional radiology; Therapeutic effect

下肢动脉粥样硬化闭塞症 (Arteriosclerosis obliterans, ASO) 是指下肢动脉由于粥样硬化病变引起的管腔进行性狭窄或闭塞,是最常见的一种外周动脉病变(peripheral artery disease, PAD),在老年人群中的发病率非常高<sup>[1]</sup>。近年来随着高血压、糖尿病以及高

脂血症发病率的升高,ASO 逐渐成为世界范围内老年人群的健康隐患。腔内治疗是目前公认的治疗 ASO 的主流方法<sup>[2-3]</sup>,传统的经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)和经皮血管腔内支架植入术(percutaneous intravascular stent implantat, PISI)虽已在临床运用多年,但术后血管再狭窄和支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)已成为 ASO 腔内治疗的瓶颈。为了克服术后在狭窄的问题,近年来发展了药涂球囊(drug-coated balloon, DCB)技

作者单位:110000 沈阳,中国医科大学附属第一医院放射科

作者简介:王鹏(1994—),男,山东济宁人,硕士研究生,住院医师,主要从事外周血管介入放射工作。

通讯作者:徐克, E-mail: kxu@cmu.edu.cn

术,它能将抗血管内膜增生的药物(如紫杉醇)附着在血管壁上,从而减少血管再狭窄的发生率<sup>[4-5]</sup>。尽管国内外已有大样本随机对照研究证实 DCB 在靶病变血管通畅率及血运重建方面有良好的疗效<sup>[6,7]</sup>,但是国产紫杉醇药涂球囊对于不同长度股-腘动脉的粥样硬化性闭塞的治疗效果及安全性尚有待观察。本研究旨在对使用国产紫杉醇药涂球囊治疗的股-腘动脉粥样硬化性闭塞患者进行随访观察,评估其在治疗的有效性及其安全性。

## 材料与方法

### 1. 病例资料

回顾性分析 2017 年 7 月—2017 年 12 月在我科使用国产紫杉醇药涂球囊治疗的 22 例股-腘动脉粥样硬化性闭塞患者的病例资料。其中,男 14 例,女 8 例,年龄(70.3±10.5)岁。心脏射血分数(63.32±6.06),踝肱指数(ankle brachial index, ABI)为(0.39±0.18)。Rutherford 分级:2 级 5 例,3 级 5 例,4 级 3 例,5 级 9 例。合并糖尿病 11 例、高血脂 6 例、高血压 13 例。既往有吸烟史 11 例、脑梗死病史 3 例。

纳入标准:①经 CTA 或 MRA 证实病变血管为股浅动脉和(或)膝上腘动脉。②有明确的相关临床症状,如患肢麻凉感、跛行、静息痛、皮肤破溃或 Rutherford 分级为 2~5 级。③由血管造影明确靶血管病变为原发性或支架内再狭窄病变,且为单一病变、联合病变或串联病变;靶血管狭窄程度>75%,病变总长度为 40~280 mm。④参照血管直径≥4 mm 且≤7 mm。⑤如果受试者在初次手术期间患有需治疗的同侧髂动脉疾病,要求病变段血管狭窄或闭塞的长度≤100 mm,必须在 SFA/PPA 治疗靶血管病变之前成功再通且不得使用 DCB 和药物涂层支架(DES)。⑥血管造影显示远端有充分血流供应足部。⑦签订患者知情同意书并标署日期。⑧预期寿命至少达 12 个月。

排除标准:①患者拒绝使用药涂球囊或不同意参与随访。②对对比剂、紫杉醇以及抗凝、抗血小板等药物有严重的过敏反应。③住院前 3 个月内发生脑卒中或心电图显示有 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)。④大便潜血试验阳性或其它脏器有活动性出血。⑤介入手术前 30 d 内接受过任何重大外科手术,如心脏、胸部或腹部外科手术。⑥导丝不能成功穿过靶病变或手术失败。⑦球囊(普通球囊和药涂球囊)扩张后靶血管出现夹层,或狭窄程度仍然>50%需补救性置入支架。⑧症状与检查指标不相符。

### 2. 研究方法

术前准备:所有入组患者入院后完善相关临床和实验室检查,评估手术风险及预后,并接受扩管(前列

地尔)和“双抗”(阿司匹林+氯吡格雷或阿司匹林+西洛他唑)治疗 3 天。

使用 Siemens Artis DTA 血管造影机,造影时参数为 71.4 kV、51880.0 mAs,透视参数为 73.5 kV、1273.5 mAs。手术过程:常规 Seldinger 法股动脉穿刺成功后,对患肢进行血管造影以明确病情,由一位主任医师和一位主治医师反复研究血管造影表现后,共同判断病变血管的范围和狭窄程度,确定球囊的型号。在进行下一步操作前,对所有入组患者行血液肝素化处理(剂量 0.5~0.6 mg/kg),如果手术时间大于 2 h,则再补充一次肝素,剂量为首次剂量的一半。随后,使用普通球囊进行预扩张,预扩张维持时间为 2~3 min,然后使用国产先瑞达药涂球囊进行扩张,该球囊以紫杉醇涂层作为抗增生剂,以硬脂酸镁做载体基质,为避免目标区域丢失,DCB 的长度应超过靶病变近、远端各 10 mm。此球囊仅能单次使用,当治疗过程中需要多个球囊连续扩张时,每 2 个球囊之间需要有 1 cm 的重叠,药涂球囊扩张时间为 3~5 min。上述病变长度、狭窄程度以及球囊型号和扩张后效果等见表 2。

术后随访:术后 1 个月、3 个月和 12 个月时分别对患者进行随访,随访内容包括下肢动脉 CTA 或多普勒血管超声检查和电话随访了解患者症状的缓解程度,随访截止时间根据患者在术后 6 个月时的靶血管一期通畅率、Rutherford 分级、再次入院治疗以及症状缓解等情况来确定。

### 3. 统计学分析

使用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。所有计量资料采用均数±标准差的形式表示,计数资料以百分比表示。患者 ABI 值在手术前后的比较采用配对 *t* 检验。

## 结果

### 1. 一般资料、手术操作分析

22 例中原发性股浅动脉狭窄或闭塞者 19 例(86.4%),股浅动脉支架内再狭窄患者 3 例(13.6%);7 例(31.8%)患者可见病变累及腘动脉。靶血管病变累及的长度为(122.56±70.44)mm。流出道数量为 1 个的 11 例(50.0%),2 个的 6 例(27.3%),3 个的 5 例(22.7%)。治疗前靶血管最小管腔直径(0.25±0.42)mm,管腔狭窄率 92.27%±11.93%。所有患者在使用药涂球囊前均使用非药涂球囊(uncoated balloon,UCB)进行预扩张,UCB 的直径为(4.32±0.48)mm,长度为(95.00±35.02)mm,压力为(8.95±1.00)个大气压。预扩张后使用 DCB 进行治疗,8 例(36.4%)患者所使用的 DCB 与 UCB 的直径一致,14 例(63.6%)患者所使用的 UCB 的直径较

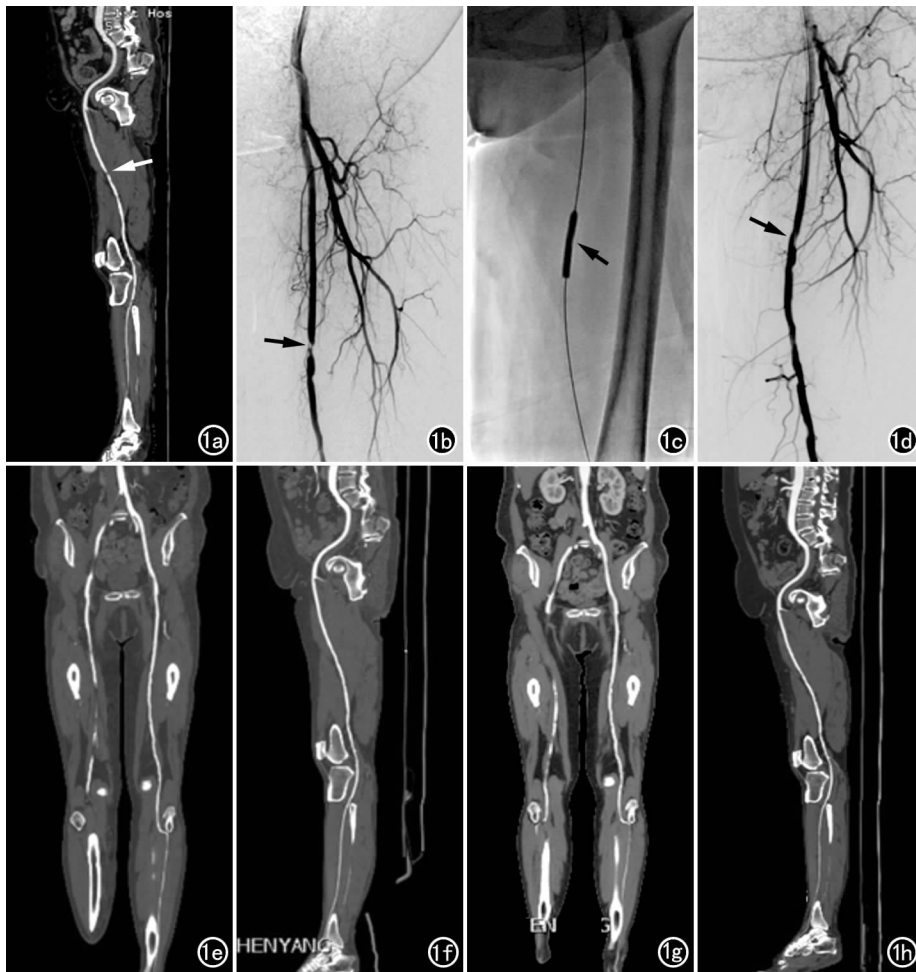


图1 因股浅动脉段重度狭窄( $>90\%$ )接受药涂球囊治疗患者。a)术前CTA,显示股浅动脉中段(箭)重度狭窄( $>90\%$ );b)术中血管造影显示股浅动脉中段(箭)重度狭窄( $>90\%$ );c)使用药涂球囊对狭窄处进行扩张(箭);d)药涂球囊扩张后造影显示狭窄段消失,血流通畅(箭);e)术后3个月CTA冠状面重组图像,未发现股浅动脉有明显狭窄;f)术后3个月CTA矢状面重组图像,未发现血管有明显狭窄;g)术后6个月CTA冠状面重组图像,未发现血管狭窄;h)术后6个月CTA矢状面重组图像,未显示血管有明显狭窄。

DCB小 $0.5\sim 1.0$  mm,均值为 $(4.82\pm 0.36)$  mm;长度为 $(151.82\pm 78.84)$  mm,压力 $(6.64\pm 0.58)$  atm。对于病变累及腘动脉的患者,当股动脉与腘动脉的管腔直径差异较大时,将换用不同直径的DCB,因此2例患者术中使用了两个DCB。当狭窄、闭塞的靶血管段管腔开通、恢复血流灌注则视为手术成功。治疗后靶血管情况:最小管腔直径 $(3.45\pm 0.69)$  mm,残余管腔狭窄率 $20.93\%\pm 12.41\%$ 。随访结果显示本组患者的手术成功率为 $100\%$ ,仅有1例患者因行药涂球囊扩张后出现血管夹层,随后对其进行了支架置入治疗。

## 2. 疗效和预后

使用DCB治疗后的患者,术后靶病变血管残余狭窄率小于 $30\%$ 。随访一个月内患者的ABI为 $0.68\pm 0.19$ ,与术前相比明显改善( $t=12.33, P<0.05$ )。术

后除1例失访外,其余患者的主要临床症状均在持续缓解,术后患者的Rutherford分级:1级8例,2级6例,3级6例,5级1例;术后患者的Rutherford分级较术前明显降低( $\chi^2=17.57, P<0.05$ )。6个月内,没有患者因治疗效果不佳而需要再次接受针对靶血管病变的治疗,完成6个月随访的21例患者的一期通畅率为 $100\%$ (图1)。

## 3. 安全性

所有随访患者6个月内未出现与紫杉醇相关的不良反应,无因靶血管病变而需进行肢体截肢者,无1例死亡。

## 讨论

1964年,美国医师Charles Dotter首次采用不同口径的Teflon导管(8F导管外套12F导管)扩张股动脉成功治疗了1例下肢缺血患者,开创了下肢动脉闭塞性疾病腔内治疗的先河<sup>[8]</sup>。因血管病变的腔内治疗具有损伤小、并发症少以及见效快等优点,因此很快便得到推广及发展,自2001年外周动脉疾病管理跨大西洋学会共识(TASC I)<sup>[9]</sup>至2007年TASC II<sup>[10]</sup>中不难发现,在短短6年的时间内,腔内治疗的适应证范围明显扩大,发展非常迅速。

近年来,随着血管腔内技术的迅猛发展,介入设备、器械及操作技术不断改善,ASO的治疗方式也在逐步演变发展,从最初的PTA、金属裸支架植入术,逐渐发展到药涂球囊(DCB)和药涂支架植入术。目前,DCB的应用备受瞩目且具有很好的发展前景。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。常用的抗增殖药物如紫杉醇,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,抑制细胞的分裂和增殖<sup>[11]</sup>。国内外多项大型随机对照实验(randomized controlled trial, RCT)试验已证实,与PTA相比,DCB具有更好的远期血管通畅率;而与支架相比,DCB又减少了支架

置入率,有效的避免了支架内再狭窄的发生,也为复治留有充分的余地<sup>[7,12,16]</sup>。有研究表明股-腘动脉支架置入术后 1 年再狭窄的发生率约为 20%,而长段病变的支架再狭窄率可达 50%<sup>[13-14]</sup>。但两种方法的疗效对比,目前尚无充分的临床循证资料。

在本研究中,术后 6 个月随访结果显示患者(除 1 例失访)的一期通畅率为 100%,同时也无 1 例患者因靶血管病变需复治而再次入院治疗,此结果与郭伟等<sup>[7]</sup>所报道的 6 个月随访结果基本一致。本组患者中病变段血管的长度跨度较大,短到 22.8 mm,长至 278.3 mm,而从随访结果中可以发现,其一期通畅率基本相同,主要临床症状在随访过程中均逐步改善,表明药涂层球囊治疗的适应范围较大。

DCB 的安全性在本研究中也得到证实,行 DCB 治疗的患者术前和术后随访中未发现 1 例患者出现与手术相关的不良反应、截肢甚至死亡等,表明使用 DCB 的安全性高、可操作性好,这一结论与以往的 DCB 相关研究的结果基本一致<sup>[6-7,15]</sup>。

本研究的局限性:首先,在于随访样本量较小、随访时间较短,尚需在今后增加样本量及进一步延长随访时间;其次,本研究中缺乏相应的对照组,为单纯的观察性分析。

#### 参考文献:

- [1] 范则杨,王霄英. 下肢动脉硬化闭塞症 CTA 检查的诊断思路及结构式报告[J]. 放射学实践, 2017, 31(12): 1300-1305.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J/OL]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016, 18(1): 1-18. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.01.001.
- [3] Kullo IJ, Rooke TW. Clinical practice: peripheral artery disease [J]. N Engl J Med, 2016, 374(9): 861-871.
- [4] Stabile E, Virga V, Salemm L. Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(18): 1739-1742.
- [5] Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Adam J. The Leipzig Prospective drug-eluting balloon-registry-outcome of 484 consecutive patients

treated for coronary in-stent restenosis and de novo lesions using paclitaxel-coated balloons[J]. Circ J, 2016, 80(2): 379-386.

- [6] Tepe G, Laird J, Schneider P. 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.
- [7] Jia X, Zhang JW, Zhuang BX, et al. Acotec drug-coated balloon catheter: a randomized, multicenter, controlled clinical study in femoropopliteal arteries: evidence from the AcoArt I Trial[J]. JACC Cardiovascul Intervent, 2016, 9(18): 1941-1949.
- [8] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application[J]. Circulation, 1964, 30(5): 654-670.
- [9] Dormandy JA, Rutherford RB. TASC working group. Management of peripheral arterial disease (PAD): Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC)[J]. J Vasc Surg, 2000, 31(1 Pt 2): 1-296.
- [10] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) [J]. J Vasc Surg, 2007, 45(Suppl 1): S5-S67.
- [11] 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.
- [12] Gunnar T, Beatrix S, Thomas A, et al. Angioplasty of femoropopliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(1): 102-108.
- [13] Osaka A, Soga Y, Iida O, et al. Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(1): 16-23.
- [14] Armstrong EJ, Saeed H, Alvandi B, et al. Nitinol self-expanding stents vs balloon angioplasty for very long femoropopliteal lesions[J]. J Endovasc Ther, 2014, 21(1): 34-43.
- [15] Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial[J]. J Endovasc Ther, 2012, 19(5): 571-580.

(收稿日期: 2018-05-28)