

本文引文格式:李彤彤,拜晓伟,唐李,等.药物涂层球囊和无涂层球囊治疗膝下动脉闭塞性病变:Meta分析[J].右江民族医学院学报,2023,45(5):782-787.

【论著与临床报道】

药物涂层球囊和无涂层球囊治疗膝下动脉闭塞性病变:Meta分析

李彤彤^{1,2},拜晓伟¹,唐李¹,李亚²,李露³

1. 西安医学院研工部,陕西 西安 710068;
2. 西安医学院第一附属医院内分泌科,陕西 西安 710077;
3. 西安医学院第一附属医院肾内科,陕西 西安 710077)

摘要:目的 荟萃分析药物涂层球囊(drug-coated balloon,DCB)与无涂层球囊(uncoated balloon,UCB)治疗膝下动脉闭塞性病变的有效性和安全性,以实现临床的指导意义。**方法** 通过检索中国知网、PubMed、Medline、Cochrane Library、Link、Web等数据库中相关文献,检索年限为各数据库建库至今DCB与UCB治疗膝下动脉闭塞性疾病的随机对照研究。采用RevMan5.4软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入11篇文献分析,共计2106例患者(DCB组1288例,UCB组818例)。Meta分析结果显示,药物涂层球囊在晚期管腔丢失(LLI)(MD=-0.67,95%CI:-0.92~-0.41, $P<0.0001$)、再狭窄(RR=0.48,95%CI:0.35~0.65, $P<0.0001$)、靶病变血运重建(TLR)(RR=0.61,95%CI:0.43~0.86, $P=0.005$)、初级通畅率(RR=1.47,95%CI:1.19~1.82, $P=0.002$)等方面均优于无涂层球囊组,两种治疗方案在截肢(RR=1.39,95%CI:0.89~2.17, $P=0.15$)和死亡(RR=0.84,95%CI:0.67~1.05, $P=0.13$)方面差异无统计学意义。**结论** DCB治疗膝下动脉疾病较UCB具有更好的临床优势,有助于降低术后再狭窄、靶病变血运重建,提高远期通畅率。

关键词:药物涂层球囊;膝下动脉闭塞性病变;无涂层球囊;荟萃分析

中图分类号:R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)05-0782-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05.016

Treatment of infrapopliteal artery occlusive disease with drug-coated balloon and uncoated balloon: a meta-analysis

Li Tongtong^{1,2}, Bai Xiaowei¹, Tang Li¹, Li Ya², Li Lu³

1. Development of Graduate, Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shanxi, China;
2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shanxi, China;
3. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shanxi, China)

Abstract: **Objective** A meta-analysis was used to analyze the efficacy and safety of drug-coated balloon (DCB) and uncoated balloon (UCB) in the treatment of infrapopliteal artery occlusive disease to achieve the clinical significance for guidance. **Methods** The search period was from establishment to present for each database with randomized controlled studies of DCB and UCB in the treatment of infrapopliteal artery occlusive disease by searching relevant literatures in the databases of CNKI, PubMed, Medline, Cochrane Library, Link, Web. RevMan5.4 software was used for the meta-analysis. **Results** This study included 11 papers for analysis with a total of 2106 patients (1288 patients in the DCB group and 818 patients in the UCB group); The results of meta-analysis showed that the drug-coated balloon was lost in late lumen (LLI) (MD=-0.67, 95% CI: -0.92~-0.41, $P<0.0001$), restenosis (RR=0.48, 95% CI: 0.35~0.65, $P<0.0001$), target le-

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2022SF-162)

第一作者简介:李彤彤(1997-),女,硕士,住院医师,研究方向:内科常见疾病的诊疗,E-mail:1325765120@qq.com

通讯作者简介:李亚(1973-),女,博士,主任医师,研究方向:内分泌疾病的诊疗,E-mail:liyali19@163.com

sion revascularization (TLR) ($RR=0.61, 95\% CI: 0.43\sim 0.86, P=0.005$), primary patency rate ($RR=1.47, 95\% CI: 1.19\sim 1.82, P=0.002$) were better than the uncoated balloon group. There were no significant differences in amputation ($RR=1.39, 95\% CI: 0.89\sim 2.17, P=0.15$) and death ($RR=0.84, 95\% CI: 0.67\sim 1.05, P=0.13$) between the two treatment strategies. **Conclusion** DCB has better clinical advantages for the treatment of infrapopliteal artery occlusive disease compared with UCB, the finding is helpful to reduce postoperative restenosis, target lesion revascularization, and improve long-term patency rate.

Key words: drug-coated balloon; infrapopliteal artery occlusive disease; uncoated balloon; meta-analysis

随着中国人口老龄化加剧、代谢综合征发病率升高,膝下动脉闭塞性病变的发生率明显升高^[1],严重威胁患者的生命健康,其通常表现为严重肢体缺血(critical limb ischemia, CLI)。而考虑到其本身的侵入性较小的特点,且患者较多基础疾病及血管情况欠佳。因此,经皮血运重建技术已被发展为膝下动脉闭塞性病变的主流治疗手段^[2]。

研究发现,传统的经皮血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)通过无涂层球囊(uncoated balloon, UCB)治疗后,有创伤小、通畅率高的特点^[3],但其导致血管再狭窄及短期内截肢风险升高^[4]。近年来,国际上推广的药物涂层球囊(drug coated balloon, DCB),其是在传统的 PTA 基础上,将抗血管内皮细胞增生药物直接作用于血管壁,以获得长期有效的抗血管内膜细胞增生作用,从而防止再狭窄。尽管有研究表明,DCB 用于冠状动脉支架内再狭窄治疗效果明显,但 DCB 下肢动脉病变的疗效及安全性方面仍存在争议。因此,本文拟通过检索筛选出高质量、低偏倚风险的临床随机对照研究,对 DCB 和 UCB 治疗下肢动脉病变的疗效及安全性作系统评估,以实现临床治疗的指导意义。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①只纳入 RCTs(随机对照试验研究),随机分配及分组方法明确;②目标人群主要是完成血管造影的 CLI 和下肢动脉病变的患者,术后随访时间不少于 6 个月;③干预措施为 DCB 血管成形术或传统 UCB 血管成形术,均为治疗膝下动脉病变;④可获得详细数据及评估疗效的结局指标,主要结局指标为晚期管腔丢失(LLL)、再狭窄、靶病变血运重建(TLR)、截肢、死亡及一期通畅率。

1.1.2 排除标准 ①非随机对照试验;②不能获取相关结果和详细数据的文献;③重复发表的试验;④每组样本量少于 20 例。

1.2 检索策略 全面检索中国知网、PubMed、Medline、Cochrane Library、Springer Link、EMBASE、ISI Web of knowledge 数据库。中文检索词为“膝下动脉闭塞性疾病”、“药物涂层球囊”、“球囊成形术”、“随机

对照试验”;英文检索词“drug coated balloons”、“drug-eluting balloon”、“below the knee”、“peripheral arterial disease”、“randomized controlled trial”。检索时限均为自建库起至今。同时,手动纳入文献的参考文献、综述及其他文章等。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 名研究员按标题、摘要、全文的筛选策略对检索到的文献进行筛选,并严格遵循纳入和排除标准。从合格文献中独立提取数据。

1.4 文献质量评价 由 2 名评价员按照 Jadad 量表^[5]对纳入文献进行质量评价:①随机序列的产生;②随机化隐藏;③盲法;④撤出与退出。1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量。

1.5 统计学方法 采用 RevMan5.4 软件对纳入的文献资料进行异质性检验,二分类变量用相对危险度(RR)及 95% CI 表示。采用 I^2 检验进行异质性分析,若 $I^2 < 50\%$,则认为异质性可接受,采用固定效应模型,反之,则采用随机效应模型。 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 见图 1。初步检索出相关文献 242 篇,通过阅读标题及摘要,筛除获得相关文献 84 篇,进一步阅读剩余文献的全文,根据纳入及排除标准,最终共纳入 11 篇文献^[6-16],全为英文文献。纳入文献的基本特征:纳入文献 11 篇,共计 2 106 例患者,DCB 组 1 288 例,UCB 组 818 例。纳入文献的基本特征见表 1。

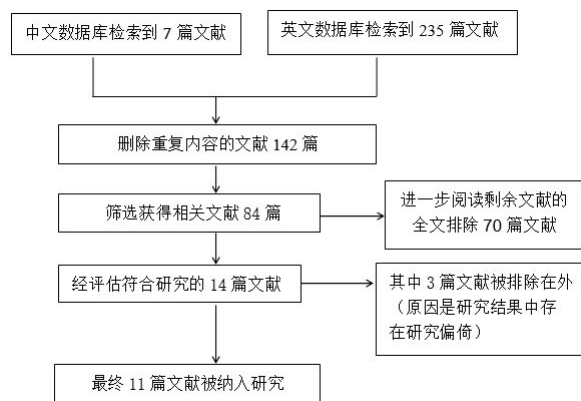


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究基本特征

第一作者	发表年份	干预措施		年龄/岁		病变长度/mm		LLL/mm		死亡数/n		截肢数/n		随访时间/月
		DCB	UCB	DCB	UCB	DCB	UCB	DCB	UCB	DCB	UCB	DCB	UCB	
SCHEINERT D 等 ^[6]	2014	49	52	67±8	70±10	80.8±37.0	80.2±37.8	0.46±1.13	1.09±1.07	4	5	1	0	24
SCHEINERT D 等 ^[7]	2016	83	43	66.7±9.8	67.7±9.4	53.1±37.7	66.5±45.8	—	—	1	0	0	0	12
SCHROEDER H 等 ^[8]	2017	219	72	67±9	69±9	72±52	71±53	—	—	3	1	—	—	12
MUSTAPHA J A 等 ^[9]	2019	287	155	72.9 ± 9.7	72.9 ± 9.6	111.8±92.6	94.7±85.4	—	—	14	6	—	—	6
SOGA Y 等 ^[10]	2020	68	32	73.3±7.4	74.2±6.1	91.5±58.5	88.9±60.1	—	—	4	2	0	0	36
ZELLER T 等 ^[11]	2020	239	119	73.3±8.2	71.7±9.9	102±91	129±94.6	—	—	4	2	0	0	60
JIA X 等 ^[12]	2021	61	59	70.7±7.4	70.8±9.0	169.95±86.35	179.93±80.16	0.43±0.62	0.99±0.55	1	2	1	1	12
PATEL A 等 ^[13]	2021	70	68	61±10	64±10	90±74	82±72	—	—	15	11	17	10	12
XU Y L 等 ^[14]	2021	89	91	65.9 ± 9.0	65.6 ± 8.6	147±110	152±109	—	—	17	24	2	4	60
YE W 等 ^[15]	2021	100	100	67.8±9.2	67.8±9.2	96±48	91±44	0.5±0.8	1.5±1.2	8	14	0	1	12
LIISTRO F 等 ^[16]	2022	23	27	73.1±7.4	69.6±9.4	215.4±83.8	218.2±80.4	0.892±0.774	1.312±0.720	1	2	0	0	9

注：①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。②“—”表示文中未提供确切数据。

2.2 纳入文献的质量评价 对于纳入文献的质量评价按照 Cochrane 协作网提供的 Cochrane 协作的工具评估偏倚风险,包括:①随机序列生成;②分配隐藏;③参与者和人员的盲法;④结果评估的盲法;⑤不完整的结果数据;⑥选择性的结果报告;⑦其他潜在的偏见来源。由 2 名评价员单独完成,见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 LLL 4 篇文献^[6,12,15-16]结局指标包括 LLL。异质性分析结果显示,各研究间存在异质性差异($I^2 = 61\%$, $P = 0.05$),采用随机效应模型。DCB 组与

UCB 组间 LLL 差异有统计学意义($MD = -0.67$, $95\% CI : -0.92 \sim -0.41$, $P < 0.0001$)。见图 3。

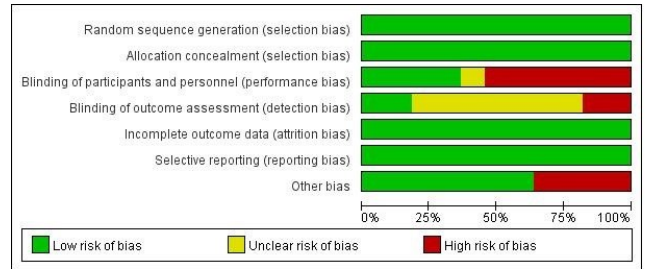


图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

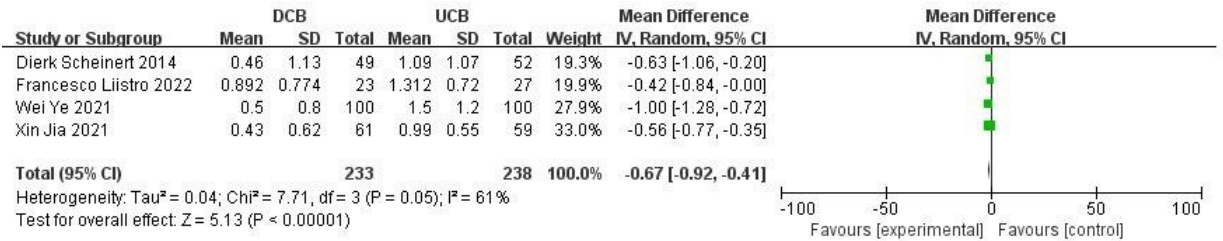


图 3 两组患者术后 LLL Meta 分析森林图

2.3.2 再狭窄 2 篇文献^[14-15]评估了 DCB 与 UCB 治疗膝下动脉闭塞性疾病后再狭窄情况,两组间不存在异质性差异($I^2 = 1\%$, $P = 0.32$),采用固定效应模

型;DCB 组术后再狭窄发生风险低于 UCB 组,差异具有统计学意义($RR = 0.48$, $95\% CI : 0.35 \sim 0.65$, $P < 0.0001$)。见图 4。



图 4 两组患者术后再狭窄 Meta 分析森林图

2.3.3 TLR 11 篇文献^[6-16] 纳入了 TLR 相关性分析。异质性分析结果显示两组间存在异质性差异 ($I^2 = 70\%$, $P = 0.0002$), 采用随机效应模型, DCB 组发

生 TLR 的风险低于 UCB 组, 差异具有统计学意义 ($RR = 0.61, 95\% CI : 0.43 \sim 0.86, P = 0.005$)。见图 5。

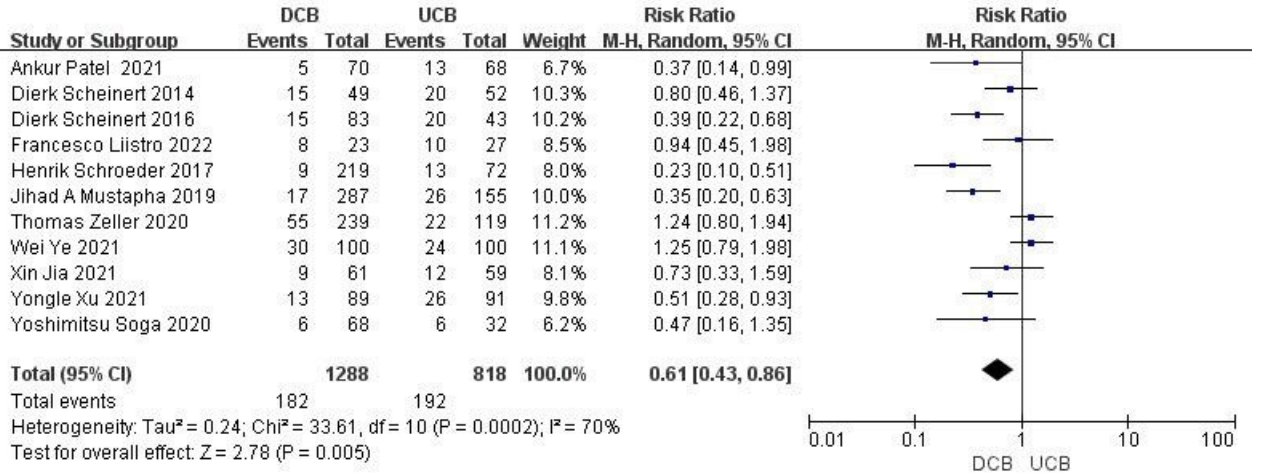


图 5 两组患者术后 TLR Meta 分析森林图

2.3.4 截肢 9 篇文献^[6-7,10-16] 分析了术后的截肢情况。异质性分析结果显示, 各组间不存在异质性差异 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.74$), 故采用固定效应模型, 结果显

示两组间术后截肢情况差异无统计学意义 ($RR = 1.39, 95\% CI : 0.89 \sim 2.17, P = 0.15$)。见图 6。

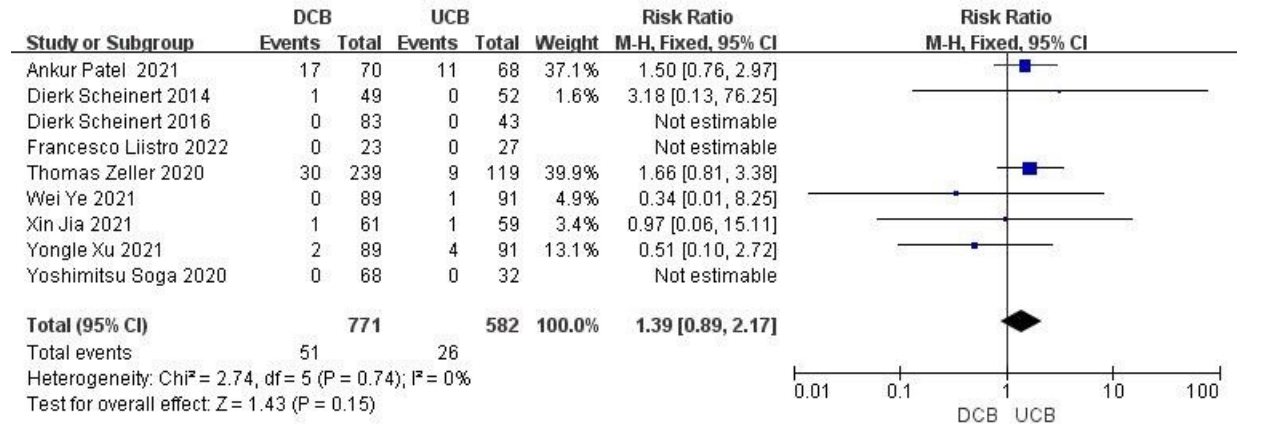


图 6 两组患者术后截肢情况 Meta 分析森林图

2.3.5 死亡 11 篇文献^[6-16] 分析了术后死亡的结局事件。异质性分析结果显示, 各组间不存在异质性差异 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.94$), 采用固定效应模型, 两组组间术后死亡情况差异无统计学意义 ($RR = 0.84, 95\% CI : 0.67 \sim 1.05, P = 0.13$)。见图 7。

1.82, $P = 0.002$)。见图 8。

3 讨论

2.3.6 初级通畅率 6 篇文献^[7-10,12-13] 评估了治疗后的初级通畅率的情况。异质性检验结果显示, 各组间存在异质性差异 ($I^2 = 73\%$, $P = 0.002$), 故采用随机效应模式, DCB 组的初级通畅率明显高于 UCB 组, 且差异具有统计学意义 ($RR = 1.47, 95\% CI : 1.19 \sim$

近年来, 随着生活质量及经济条件的提高, 外周血管疾病在基础病较多且老年人中的发病率不断升高, 并且下肢动脉病变是其导致不良后果的重要疾病之一, 考虑到其侵入性较小的特点, 既往 PTA 联合支架治疗取得了一定的成果, 但该治疗所引起的再狭窄率较高^[17]。而 DCB 是将抗血管内皮细胞增生药物导送至血管壁, 以获得长期有效地抗血管内膜细胞增生作用, 从而防止再狭窄。

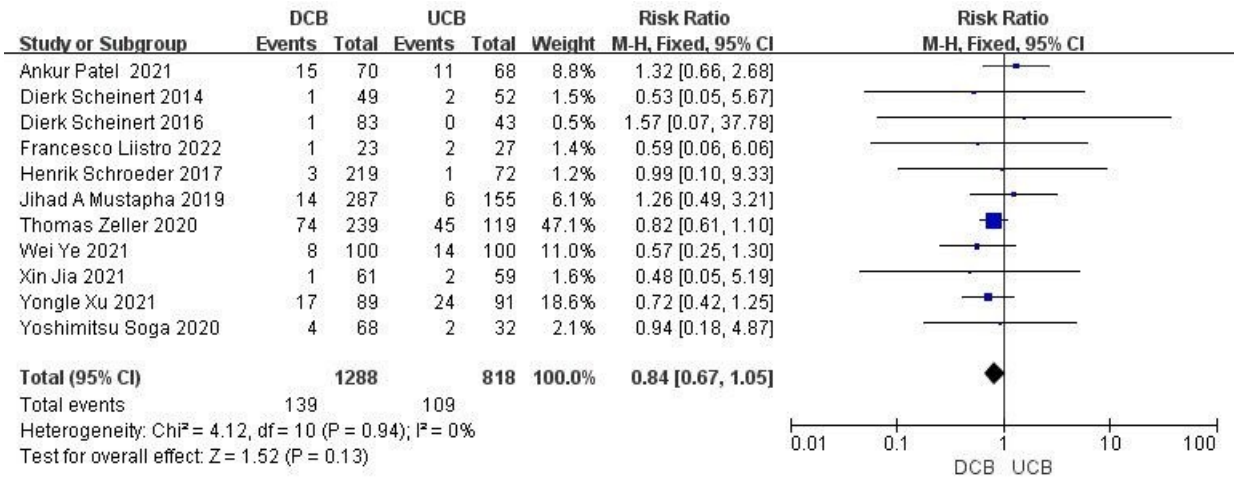


图 7 两组患者术后死亡 Meta 分析森林图

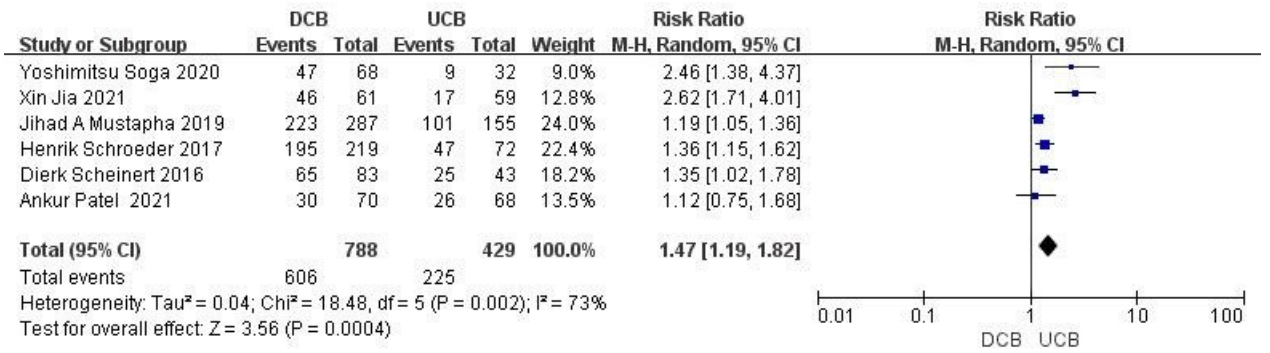


图 8 两组患者术后初级通畅率 Meta 分析森林图

本 Meta 分析综合多项临床研究试验,系统地比较了 DCB 与 UCB 治疗膝下动脉病变的疗效性和安全性。本研究纳入的 1/2 随机对照试验研究数据可追溯至 12 个月内,也纳入了随访 3 ~ 5 年内的研究^[6,10,11,14]。结果发现,DCB 组与 UCB 组相比,在术后 LLL、TLR 发生率、术后再狭窄率及初级通畅率方面均表现出优势,在死亡率和截肢率方面差异无统计学意义,这与 KATSANOS K 等^[18]研究结果是一致的。从安全性方面看,无论是死亡率、截肢率还是单一的截肢、死亡数据,DCB 组与 UCB 组无差异,但两组间因样本量、疾病本身的人群特点、未进行亚组分析的病变程度及随访时间等因素影响,从而可能影响两组间的统计学差异^[19]。同时,考虑到患者经济条件,需要进一步加强临床研究,降低影响研究数据准确性的因素,从而为治疗提供更为高效的指导价值。

目前各临床研究均以影像学资料为结局指标^[20],忽视了疾病的临床特点,仍需更多的临床随机研究来证实 DCB 和 UCB 两种治疗方案的疗效和安全性。现已有研究者从涂层球囊的药物、剂量、释放浓度及组合的血运重建术等方面入手,可以为更多地发生下肢动脉病变的患者提供更为有效的治疗证据。

参考文献:

- [1] NORGREN L, HIATT W R, DORMANDY J A, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)[J]. J Vasc Surg, 2007, 45(Suppl S): S5-S67.
- [2] DAYAMA A, TSILIMPARIS N, KOLAKOWSKI S, et al. Clinical outcomes of bypass-first versus endovascular-first strategy in patients with chronic limb-threatening ischemia due to infrageniculate arterial disease[J]. J Vasc Surg, 2019, 69(1): 156-163. el.
- [3] 张杨, 佟小强. 药物涂层球囊治疗下肢动脉疾病研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(9): 565-568.
- [4] 李艳奎, 吴义生, 张小明. TASC-D 型下肢动脉硬化闭塞腔内治疗现状[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(06): 544-547.
- [5] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [6] 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 Cardiovasc Interv*, 2014, 7(1): 10-19.
- [7] SCHEINERT D, SCHMIDT A, ZELLER T, et al. German center subanalysis of the LEVANT 2 global randomized study of the lutonix drug-coated balloon in the treatment of femoropopliteal occlusive disease[J]. *J Endovasc Ther*, 2016, 23(3): 409-416.
- [8] SCHROEDER H, WERNER M, MEYER D R, 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) [J]. *Circulation*, 2017, 135(23): 2227-2236.
- [9] MUSTAPHA J A, BRODMANN M, GERAGHTY P J, et al. Drug-coated vs uncoated percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arteries: six-month results of the lutonix BTK trial[J]. *J Invasive Cardiol*, 2019, 31(8): 205-211.
- [10] SOGA Y, IIDA O, URASAWA K, et al. Three-year results of the IN. PACT SFA Japan trial comparing drug-coated balloons with percutaneous transluminal angioplasty[J]. *J Endovasc Ther*, 2020, 27(6): 946-955.
- [11] ZELLER T, MICARI A, SCHEINERT D, et al. The IN. PACT DEEP clinical drug-coated balloon trial: 5-year outcomes[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(4): 431-443.
- [12] JIA X, ZHUANG B X, WANG F, et al. Drug-coated balloon angioplasty compared with uncoated balloons in the treatment of infrapopliteal artery lesions (AcoArt II-BTK)[J]. *J Endovasc Ther*, 2021, 28(2): 215-221.
- [13] PATEL A, IRANI F G, PUA U, et al. Randomized controlled trial comparing drug-coated balloon angioplasty versus conventional balloon angioplasty for treating below-the-knee arteries in critical limb ischemia: the SINGA-PACLI trial[J]. *Radiology*, 2021, 300(3): 715-724.
- [14] XU Y L, LIU J, ZHANG J W, et al. Long-term safety and efficacy of angioplasty of femoropopliteal artery disease with drug-coated balloons from the AcoArt I trial [J]. *J Vasc Surg*, 2021, 74(3): 756-762. e3.
- [15] YE W, ZHANG X M, DAI X C, et al. Reewarm™ PTX drug-coated balloon in the treatment of femoropopliteal artery disease: a multi-center, randomized controlled trial in China[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 326: 164-169.
- [16] LIISTRO F, WEINBERG I, POPMA A A, et al. Paclitaxel-coated balloons versus percutaneous transluminal angioplasty for infrapopliteal chronic total occlusions: the IN. PACT BTK randomised trial[J]. *EuroIntervention*, 2022, 17(17): e1445-e1454.
- [17] SCHILLINGER M, SABETI S, LOEWE C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(18): 1879-1888.
- [18] KATSANOS K, SPILIOPOULOS S, PARASKEVOPOULOS I, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of paclitaxel-coated balloon angioplasty in the femoropopliteal arteries: role of paclitaxel dose and bioavailability[J]. *J Endovasc Ther*, 2016, 23(2): 356-370.
- [19] GRAZIANI L, PIAGGESI A. Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy: review article[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75(3): 433-443.
- [20] SIMPSON E L, MICHAELS J A, THOMAS S M, et al. Systematic review and meta-analysis of additional technologies to enhance angioplasty for infrainguinal peripheral arterial occlusive disease[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(9): 1128-1137.

收稿日期: 2023-06-14; 修回日期: 2023-07-20