

# 药物洗脱球囊在冠状动脉介入中的应用

安宣齐 张瑞岩

**【摘要】** 药物涂层球囊作为新的介入手段及理念,在改进支架缺陷的期望中迈入临床医师的眼光。相关临床试验自 2004 年开展至今,结论是在治疗冠状动脉(冠脉)原发病变上,介入手段更倾向于药物涂层球囊与洗脱支架的联合应用,与洗脱支架相比无显著优势;在小冠脉和冠脉分叉病变的治疗领域中,药物涂层球囊的表现逊于药物洗脱支架。但随着药物涂层球囊制作技术和基础理念的日益完善与更新,其前景仍属未知。该文对相关冠脉领域内的基础研究和临床试验,对药物涂层球囊的研发进展进行综述。

**【关键词】** 药物涂层球囊;紫杉醇;冠状动脉;药物涂层支架;球囊成形术

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.02.011

药物涂层球囊的回归是基于人们对改进支架缺陷的期望,即经有效扩张狭窄处后,在能无异物残留的基础上,将抗内皮增殖药物均匀释放并有效浸润于病变血管处,从而达到防治再狭窄的功效。与药物洗脱支架缓慢释放治疗狭窄的关键不同,有动物实验显示,持续的药物释放对于抵抗局部炎症反应并非必须,紫杉醇药物的短期释放即可达到有效的抗内膜增生作用<sup>[1]</sup>。操作一般流程是在球囊表面填入抗增殖药物及涂层,折叠后保存。操作时于病变处扩张球囊 45~60 s<sup>[2]</sup>,药物可通过经皮腔内血管成形术的输送系统,从亲水端浸入动脉组织。球囊释放时一部分药物被血流冲走,剩下的剂量可浸入局部病变动脉内,从而防止内膜增生。相比于药物洗脱支架,药物涂层球囊的一过性扩张和药物释放可有效避免因留置异物而引发的血管内炎症。其次,由于药物洗脱支架自身释放药物的不均一性,其高药物浓度的区域会影响血管壁内皮愈合过程,进一步引发血栓形成。而药物涂层球囊释放药物具有短暂及相对均一的特点,故在达到所需血药浓度同时亦可减少血栓形成<sup>[3]</sup>。

## 1 各种药物洗脱球囊的特征

德国 Charite 医学院研制的初代药物洗脱球囊 Paccocath<sup>TM</sup>,以剂量为 3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  的紫杉醇为抗增殖药物,以碘普胺(Ultravist<sup>TM</sup>)为涂层。其后德国贝朗公司开发出 Paccocath<sup>TM</sup> 球囊的改进版——SeQuent<sup>TM</sup> Please 药物球囊现。目前已发表实验结果和临床研究多以此两者为主。此外,德国

Eurocor 公司亦推出 Dior I 和 II 型球囊并于 2007 年上市。与前两者不同,虽然抗增殖药物种类和剂量相同,但 Dior I 是依靠粗糙球囊表面来涂层紫杉醇药物<sup>[4]</sup>;而 Dior II 型表面药物由 1:1 的紫杉醇和紫胶(shellac)合成<sup>[5]</sup>。Paccocath<sup>TM</sup> 与 Dior I 对裸支架内再狭窄的治疗效果的动物实验结果提示,Paccocath<sup>TM</sup> 药物球囊明显优于后者。In. Pact<sup>TM</sup> Falcon 为美敦力公司产品,其涂层为尿素成分的高水溶性物质 FreePac<sup>TM</sup>。Pantera Lux<sup>TM</sup> 运用丁酰柠檬酸三正己酯为涂层,抗增殖药物仍为 3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  的紫杉醇。Elutax<sup>TM</sup> 没有使用涂层,而是将紫杉醇直接涂在特制球囊表面。后两者的临床数据目前未正式公布<sup>[5]</sup>。

## 2 对冠状动脉支架内再狭窄应用

支架内再狭窄是支架植入的主要并发症。裸支架植入后再狭窄率多为 5%~35%<sup>[6]</sup>;利用普通球囊治疗支架内再狭窄的效果并不理想,术后再狭窄可达 39%~67%<sup>[7]</sup>;植入药物洗脱支架如 Cypher、Taxus 术后再狭窄率分别为 13%~20% 和 15%~22%<sup>[8]</sup>。PACCOCATH ISR 实验随机双盲对比了 Paccocath 药物涂层球囊和普通球囊治疗支架内再狭窄效果,结果显示药物涂层球囊显著优越;术后 6 个月晚期管腔丢失(节段内)普通组为  $(0.74 \pm 0.86)\text{mm}$ ,药物涂层球囊组为  $(0.03 \pm 0.48)\text{mm}$  ( $P = 0.002$ ),同时药物涂层球囊扩张术后 1 年的主要不良事件也显著低于对照组<sup>[9]</sup>。PACCOCATHISR II 试验,应用与先前一致的设计并将样本量扩大至 108 例,随访至术后 2 年,最终得到相同结果<sup>[10]</sup>。

日本 Habara 等<sup>[11]</sup> 对 50 例雷帕霉素涂层支架

再狭窄病患者,随机分配至 SeQuent Please 紫杉醇涂层球囊组和标准球囊组,双盲法比较两者的治疗效果。术后 6 个月示晚期管腔丢失(节段内)示药物球囊显著优于普通球囊[(0.18 ± 0.45) mm 对 (0.72 ± 0.55) mm;  $P < 0.001$ ],再狭窄率药物球囊组 2/25,显著优于普通球囊组 15/25( $P < 0.001$ ),主要不良事件发生率结果亦相符。

2008 年开展的 PEPCAD II 多中心随机非盲对照试验,对比 SeQuent Please 紫杉醇涂层球囊(66 例)和 Taxus 紫杉醇涂层支架(65 例)针对裸支架内再狭窄的治疗效果。术后 12 个月晚期管腔丢失(节段内)显示药物球囊为(0.17 ± 0.42) mm, Taxus 支架为(0.38 ± 0.61) mm( $P = 0.03$ )。边界狭窄发生率药物球囊为 4/57(7%), Taxus 支架为 12/59(20%)( $P = 0.06$ )。提示药物球囊治疗效果与药物洗脱支架相当<sup>[12]</sup>。但另一项多中心研究却得到不同的结论<sup>[13]</sup>。该研究共入选 911 例患者,对比 SeQuent™ Please 药物球囊和 3 种药物洗脱支架治疗裸支架内再狭窄病变的效果。药物球囊在术后 12 个月内主要心血管不良事件发生率为 29%,而 3 种洗脱支架分别为 7.8%, 12.5% 和 5.3%( $P < 0.05$ )。边界再狭窄率结果也显示药物球囊效果不佳。Villanueva Benito 等<sup>[14]</sup>于 2007 年在墨西哥启动 311 例的多中心研究,对比药物球囊与药物洗脱支架治疗支架内再狭窄的作用,术后两年存活率亦显示洗脱支架显著优于药物球囊。PEPPER 研究选取 81 例支架内再狭窄患者使用 Pantera™ Lux 药物涂层球囊进行治疗,首批 34 例患者术后晚期管腔丢失为(-0.01 ± 0.27) mm。应用美敦力公司新药物球囊 In. Pact™ Falcon 治疗的 23 例患者,术后 6 个月晚期管腔丢失(支架内)为(0.07 ± 0.37) mm,晚期管腔丢失(节段内)为(-0.02 ± 0.50) mm,边界狭窄率为 4%<sup>[15]</sup>。

### 3 对冠状动脉原发性病变的应用

PEPCAD III 研究应用紫杉醇药物涂层球囊合并裸支架治疗原发冠状动脉(冠脉)病变患者 637 例,并对比 Cypher 洗脱支架的疗效。术后 9 个月晚期管腔丢失(节段内)提示两者无显著差异[(0.20 ± 0.52) mm 对 (0.11 ± 0.40) mm;  $P = 0.07$ ],而支架内晚期管腔丢失则显示支架占优[(0.41 ± 0.51) mm 对 (0.16 ± 0.39) mm;  $P < 0.001$ ]<sup>[16]</sup>。PERfEKT 支架研究探讨 Genous™ 洗脱支架 + SeQuent™ Please 球囊后扩张对比单独使用

Genous™ 洗脱支架。晚期管腔丢失、边界再狭窄率、主要心血管不良事件发生率均提示联合疗法占优<sup>[17]</sup>。De Novo Pilot 研究则选取 Moxy™ 药物涂层球囊,探讨其和裸支架合用时的操作顺序。先使用球囊的晚期管腔丢失为 0.53 mm,后使用球囊的为 0.45 mm<sup>[5]</sup>。

### 4 对小冠脉病变的应用

PEPCAD I SVD 非随机研究,选取 120 例患小冠脉病变患者应用 SeQuent Please 药物涂层球囊。晚期管腔丢失(节段内)为(0.16 ± 0.38) mm,边界狭窄率为 5.5%<sup>[5]</sup>。PICCOLETO 研究选取 57 例小冠脉病变患者,随机分组进行 Dior 药物涂层球囊或 Taxus 药物洗脱支架治疗并对比效果。该研究因药物洗脱球囊效果不佳而提前终止,术后 6 个月血管直径狭窄百分比,支架为(24.36 ± 25.1)% ,球囊为(43.66 ± 27.4)% , $P = 0.029$ <sup>[18]</sup>。

### 5 对冠脉分叉病变的应用

PEPCAD V 入选 28 例患者,研究 SeQuent Please 药物涂层球囊对冠脉分叉病变的治疗效果。先用药物涂层球囊扩张主干及侧支病变,再于主干植入裸支架。术后 9 个月主干晚期管腔丢失为 0.38 mm,侧支丢失为 0.21 mm。DEBUT 试验,旨在研究 DIOR™ balloon 球囊针对分叉病变中侧支血管病变的疗效。术后 4 个月无血管再狭窄和主要不良心血管事件发生。但缺乏血管造影资料<sup>[19]</sup>。

### 6 结语和发展

因药物涂层球囊相对于传统介入方法的优势,其在冠脉及外周血管介入领域中展现出广阔的发展前景,针对不同的药物涂层球囊,多医学中心亦相应展开诸多临床研究。冠脉介入方面仍在进行中的临床研究有:PEPCAD IV 着眼于糖尿病伴发冠脉病变人群,探讨 SeQuent™ Please 球囊合并 CoCr 支架对比 Taxus 支架的治疗差异;PEPCAD CTO 针对血管慢性完全阻塞患者,在裸支架植入后使用 SeQuent™ Please 球囊的作用;PEPCAD BIF 研究 SeQuent™ Please 和普通球囊对治疗侧支病变的效果对比;ISAR-DESIRE-3 对比 SeQuent™ Please 球囊、Taxus 支架与普通球囊三者治疗药物洗脱支架内再狭窄的效果;INDICOR 探讨 SeQuent™ Please 球囊和 Coroflex™ Blue 支架的序贯应用顺序。目前的结论是:在冠脉支架内再狭窄治疗领域中, Paccocath™ 及 SeQuent™ Please 药物涂层球囊相比于普通球囊无论在晚期管腔丢失、边界狭窄率、

主要心脏不良事件发生率上都具有显著优势。而与药物洗脱支架比较,结果不一:在治疗冠脉原发病变上,介入手段更倾向于药物涂层球囊和洗脱支架的联合应用,而与洗脱支架相比无显著优势;在小冠脉和冠脉分叉病变的治疗领域中,药物涂层球囊的表现逊于药物洗脱支架。但随着药物球囊制作技术的逐渐完善和基础理念的更新,其前景还是未知数。决定其未来发展的要素可从两方面探讨:

### 6.1 药物涂层球囊

药物涂层球囊发挥抗血管作用效应与以下 6 点要素密切相关:抗增殖药物于球囊表面分布的一致性;药物在制作、储存、运输过程中的稳定性;在球囊运输至血管病变处过程中表面药物的丢失比例;球囊于病变处扩张时的药物释放能力;有效浸润至血管壁内的药物比例;释放至机体远端循环的药物浓度<sup>[5]</sup>。虽然目前药物涂层球囊种类繁多,但其设计原理类似,即球囊+涂层+抗增殖药物。而上述任一环节的理论技术革新均会影响、改进现有药物涂层球囊的作用效果。比如目前增加抗增殖药物水溶性的涂层药物就有 Ultravist™、FreePac™ 和 BTHC 3 种,针对它们的实验均在进行中。

### 6.2 操作流程规范及临床试验的开展

经筛选,目前所有已结束的药物球囊涂层试验中,针对冠脉治疗用途的随机对照研究有 5 项,而其中运用双盲法的有 3 项,研究数目仍嫌不足。后续的众多研究多为随机对照设计,这对提高研究质量和结果可信度有着重要的意义。但一个显著缺陷就是术前与术后抗凝药物使用规范的不统一。同样是针对药物涂层球囊对比普通球囊治疗支架内再狭窄的效果,PACCOCATH ISR 试验的术后患者每日服用阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg 1 个月,其后一直单服阿司匹林 100 mg。Habara 试验的术后患者一直服用阿司匹林 100mg 合并氯吡格雷 75 mg 或噻氯吡啶 200 mg<sup>[11]</sup>。这对术后长期随访结果会有偏倚存在可能。而且药物球囊本身的前景之一就是使患者摆脱术后长期依赖抗凝药物。若能统一术后抗凝治疗,可以达到减少该偏倚的作用。其次的缺陷是病例数的不足。PACCOCATH ISR I、II 期共计 108 例<sup>[10]</sup>,Habara 最后取得随访资料的为 47 例<sup>[11]</sup>,PEPCAD II 选取 131 例<sup>[12]</sup>。若能在保证研究的随机性和盲法运用的同时扩大样本量,可以使研究结果更值得信服。而至于药物涂层球囊的研究开展方向,临床应用方

面上大致可以分为药物涂层球囊的单独运用以及联合其他疗法两类,各自的适应证也有待未来相关研究来揭示。而药物释放导致的全身潜在并发症也要列在研究内容中,如何控制释放至机体远端的药物剂量并降低血药浓度也应尽快提上研究日程。

### 参 考 文 献

- [1] Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery[J]. Circulation, 1997, 96(2):636-645.
- [2] Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, et al. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 71(5):629-635.
- [3] 姚 康,葛均波. 药物涂层球囊现状及评价[J]. 疑难病杂志, 2008, 37(3):129-130.
- [4] Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, et al. Comparison of two different paclitaxel-coated catheters in the porcine coronary restenosis model[J]. Clin Res Cardiol, 2009, 98(5):325-30.
- [5] Scheller B. Opportunities and limitations of drug-coated balloons in interventional therapies [J]. Herz, 2011, 36(3):232-239.
- [6] Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 294(10):1215-1223.
- [7] Vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the Angioplasty versus Rotational Atherectomy for Treatment of Diffuse In-Stent Restenosis Trial (ARTIST) [J]. Circulation, 2002, 105(5):583-588.
- [8] Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 293(2):165-171.
- [9] Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. N Engl J Med, 2006, 355(20):2113-2124.
- [10] Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. Clin Res Cardiol, 2008, 97(10):773-781.
- [11] Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(2):149-154.

该方法有较大的局限性,主要是第二、甚至第三个支架的输送需要通过近端已经释放的支架,可能反而会增加难度。特别是近端血管存在扭曲或第一个支架释放后扩张不良时,操作很困难。另外,锚定的钢丝也有嵌顿、无法拔出的风险。因此,钢丝锚定技术并不是增加指引导管支撑力的首选方法。

## 5 其他方法

有学者报道,指引导管深插、多导丝技术、应用强支撑力钢丝、Tornus 导管等的应用也可有助于增加指引导管的支撑力,但在临床中实际应用不多<sup>[8]</sup>。

总之,经桡动脉 PCI 治疗复杂冠脉病变已成为临床常规工作。术者应当在 PCI 前对病变的复杂性进行充分的评估和预测,并在第一时间选用合适的指引导管,如强支撑力的 XB、EBU、Amplatz 指引导管。由于 PCI 治疗过程中存在众多的不确定性,若在术中因指引导管支撑力不足而出现困难时,应用以上策略往往能解决问题。

## 参 考 文 献

- [1] Yip HK, Chung SY, Chai HT, et al. Safety and efficacy of transradial vs transfemoral arterial primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: single-center experience[J]. Circ J, 2009,73 (11):2050-2055.
- [2] Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, et al. The transradial

approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(20): 2187-2195.

- [3] Kawaguchi R, Tsurugaya H, Hoshizaki H, et al. Impact of lesion calcification on clinical and angiographic outcome after sirolimus-eluting stent implantation in real-world patients[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2008, 9(1): 2-8.
- [4] Ikari Y, Masuda N, Matsukage T, et al. Backup force of guiding catheters for the right coronary artery in transfemoral and transradial interventions[J]. J Invasive Cardiol, 2009, 21(11): 570-574.
- [5] Takahashi S, Saito S, Tanaka S, et al. New method to increase a backup support of a 6 French guiding coronary catheter[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004,63(4):452-456.
- [6] Mamas A, Eichh? fer J, Hendry C. Use of the heartrail II catheter as a distal stent delivery device; an extended case series[J]. Eurointervention, 2009, 5(2): 265-271.
- [7] Fujita S, Tamai H, Kyo E, et al. New technique for superior guiding catheter support during advancement of a balloon in coronary angioplasty: the anchor technique [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 59(4): 482-488.
- [8] Jafary FH. When one won't do it, use two-double "buddy" wiring to facilitate stent advancement across a highly calcified artery[J]. Catheter Cardiovasc Interv,2006,67(5):721-723.

(收稿:2011-12-21 修回:2012-02-02)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 98 页)

- [12] Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis[J]. Circulation, 2009,119(23):2986-2994.
- [13] Nakamura S, Ogawa H, Bae JH. Comparison of efficacy and safety between sirolimus, paclitaxel, everolimus-eluting stent and sequent? please, a drug-eluting balloon on the outcome of patients with diffuse in-stent restenosis after bare metal stent implantation[J]. Circulation, 2010, 122: A16791 (summit abstract)
- [14] Villanueva Benito I, Solla Ruiz I, Paredes Galan E. Drug-eluting stent versus drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment (summit abstract) [J]. Eur Heart J, 2011,32:490 ( Abstract Supplement P2934)
- [15] Cremer B, Clever Y, Schaffner S, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a novel paclitaxel urea coated balloon [J]. Minerva Cardioangiol, 2010, 58 (5): 583-588.
- [16] Pöss J, Jacobshagen C, Ukena C, et al. Hotlines and clinical

trial updates presented at the German Cardiac Society Meeting 2010: FAIR-HF, CIPAMI, LIPSIA-NSTEMI, Handheld-BNP, PEPCAD III, remote ischaemic conditioning, CERTIFY, PreSCD-II, German Myocardial Infarction Registry, DiaRegis[J]. Clin Res Cardiol, 2010, 99(7):411-417.

- [17] Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. Clin Res Cardiol,2010,99(3):165-174.
- [18] Cortese B, Micheli A, Picchi A, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO Study[J]. Heart,2010,96(16):1291-1296.
- [19] Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, et al. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008,71(5):629-635.

(收稿:2011-11-25 修回:2012-02-08)

(本文编辑:金谷英)