

药物洗脱球囊的临床应用进展

冯 灿 张必利 赵仙先

【摘要】 药物洗脱球囊的出现为冠状动脉介入治疗提供了一个新的思路,由于其易用性及能避免支架植入后的缺陷,因此被逐步投入到临床应用当中。药物洗脱球囊在治疗支架内再狭窄方面的有效性与安全性已得到证实,在欧洲心脏病学会的指南中被作为对冠状动脉血管再通中裸金属支架放置后再狭窄治疗的 II A 级推荐。但其进一步广泛应用也面临许多悬而未决的问题,其应用前景尚有待在不同临床环境下进行更深入的评估。

【关键词】 药物洗脱球囊;药物洗脱支架;支架内再狭窄

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.02.010

目前全球每年有上百万患者接受冠状动脉支架的植入,与此同时支架内血栓和支架内再狭窄(ISR)已成为支架放置后的严重并发症。研究认为,ISR 最主要的发生机制为心内膜平滑肌细胞和细胞外基质的过度增殖^[1]。由于紫杉醇较好的细胞亲和力与抗内皮增殖作用,可被血管平滑肌细胞快速吸收并维持效果 1 周左右^[2],遂研制了药物洗脱球囊(DEB)。

1 DEB 相对于支架的特点

在临床实践中发现,目前使用的药物洗脱支架(DES)术后出现再狭窄的预后比裸金属支架(BMS)术更差^[3]。DES 术后 ISR 的发生除了与 BMS 再狭窄相类似的一些因素如:支架不完全膨胀、支架断裂、支架贴壁不良、非均匀支撑分布等;还有一些由于洗脱药物所引起的因素:局部血管内皮高敏感性、药物涂布不均、药物抵抗、高药物浓度区域影响血管壁内皮愈合并诱发血栓形成等。引发机制可能为:负性血管重构、支架弹性回缩、受损部位的栓塞等^[1]。且 DES 对于钙化、扭曲、直径较小的血管以及分支病变治疗效果欠佳。目前出现 ISR 后常使用 DES 再次植入进行治疗,但反复的 DES 植入亦产生以下缺点:(1)不可吸收的多聚物刺激局部形成慢性炎症反应,增加晚期血栓和 ISR 发生的危险性;(2)多次放置可能会导致药物释放不均匀;(3)支架扩张不足;(4)同一位置的多层金

属支架极大地限制了治疗效果。有研究发现,对 DES 后再狭窄继续放置 DES 治疗后再发狭窄的危险度达到了 43%^[4]。

与支架不同,DEB 的优点主要体现在:(1)紫杉醇可通过 DEB 的使用迅速转移至近乎整个血管壁,Posa 等^[5]对猪冠状动脉血管使用紫杉醇涂层的 DEB 扩张 30 s,发现药物能深入血管壁达 2 mm 左右;(2)高浓度药物迅速释放到血管壁,且在血管壁上存留不超过 1 周,不影响远期愈合;(3)无需使用常见于 DES 上的多聚物,可减少慢性炎症和远期栓塞的发生;(4)可以用于不适合放置支架的部位,保持心血管解剖结构的完整性,特别是对于分支病变及小血管病变,能够减少异常血流的形成;(5)极大地减少抗血小板药物的治疗时间;(6)与标准的经皮腔内冠状动脉成形术相比具有较低的再狭窄率;(7)相比标准经皮腔内冠状动脉成形术的球囊导管,使用 DEB 并不增加设备和流程的复杂性;(8)可对同一区域反复使用。

Cremers 等^[6]对家猪的研究中发现,DEB 对抑制猪心血管内皮的增殖有着显著效果,且该效果不随着球囊膨胀时间(10 s 或 2×60 s)及药物剂量的改变而改变。另发现,矩阵涂层的 DEB(Matrix-coated DEB)抑制血管内皮增生强于粗糙表面的 DEB(DIOR®)^[7]。最新的一项动物 DEB 实验,在猪冠状动脉中放置 BMS 后,随机分组并使用 3 种不同的方式:Pantera Lux™膨胀 30 s、Pantera Lux™膨胀 60 s、SeQuent® Please 球囊膨胀 60 s,结果显示,相比对照

组使用 3 种不同 DEB 处理均能够减慢新生内皮的增厚速度从而达到抑制新生内皮生长的作用,但不同膨胀时间产生的效果并无显著差异^[8]。对于抵抗局部炎症反应并不需要长时间持续药物释放,短期释放出的紫杉醇即可达到有效的抗内膜增生作用,疗效不随释放时间的改变而出现显著性差异^[4]。

相比 BMS 和 DES 植入后分别需要 1 个月和 12 个月的抗血小板治疗,DEB 可极大地减少抗血小板药物使用时间并在一定程度上降低再次手术的比率,减轻医疗费用。

2 DEB 类型

最初的 DEB 多采用多孔球囊和双球囊进行药物释放,目前较多使用普通球囊作为药物的载体。将药物载入球囊的方式有涂抹、浸泡、纳米颗粒喷涂等。常见的 DEB 有以下几种:(1) Paccocath DEB,该球囊表面使用碘普罗胺涂层,紫杉醇分子镶嵌其中,增加了紫杉醇的溶解度和转移能力;(2) SeQuent® Please DEB,与 Paccocath DEB 类似,也是将紫杉醇镶嵌于球囊表面涂层物质中,不同的是这种涂层物质可在球囊膨胀完毕后迅速溶解;(3) DIORTM DEB,一种设计新颖的可折叠式球囊,表面有许多微孔,紫杉醇镶嵌于其中,可避免涂层药物早期丢失的同时快速释放,膨胀 20 s 可以释放约 35% 的药物,40 s 可达到 70%,在 1 min 左右全部药物均可得到有效释放;(4) GENIE DEB,该球囊由 3 部分组成,两端膨胀后起封闭作用,在球囊中间与周围血管壁形成一封闭池,通过球囊中的导管,将紫杉醇注于封闭池内,即可迅速发挥作用。

最佳的涂层药物应该是脂溶性的,并且能够快速被血管内皮吸收达到最大利用效率。由于紫杉醇在动物及临床试验中被证明在体内体外均有较强的抗平滑肌细胞增殖作用,因此成为目前应用最广泛的 DEB 涂层药物。即便仅对人平滑肌细胞进行单一剂量的短时应用,也能发挥强而持续的抑制作用,同时不出现反弹及细胞毒性作用^[4]。对猪冠状动脉模型的研究发现,染料木黄酮也是一个安全的球囊涂层药物,在 BMS 放置前使用该药物球囊对狭窄预扩张 4 周后相比传统球囊能够减少支架周围炎症细胞的数量,但在 6~8 周后两者效果并无显著性差异^[9],还需进一步研究其有效性。抗炎性药物如秋水仙素和甲氨蝶呤无法抑制再狭窄的发生^[10]。目前在进行临床预试验的非紫杉醇 DEB 还有钙离子通道激活剂并钾

离子通道抑制剂 TRAM-34,该药物在猪冠状动脉模型实验取得了较好的效果^[2]。另外,西罗莫司是一种天然的大环内酯类的强效免疫抑制剂,西罗莫司通过阻断细胞周期和炎症细胞因子的表达来达到抑制细胞增殖的效果,作为 DEB 涂层药物的一个选择,目前仍处于研究之中。

3 DEB 的临床应用

DEB 与传统球囊治疗比较,对 ISR 患者的疗效远好于单纯球囊治疗者,再狭窄发生率分别为 8.7% 和 62.5% ($P=0.0001$),无主要心血管不良事件率在观察终点也分别为 96% 和 60%,差异显著 ($P=0.05$)^[11]。

在小血管病变方面,BELLO(Balloon Elution and Late Loss Optimization)研究发现,早期血管造影显示紫杉醇 DEB 明显优于 DES,但在 6 个月后的血管再狭窄率方面没有显著性差异^[12]。由于 DEB 的便利性以及较短的抗血小板药物服用时间等优点,DEB 仍可成为 DES 治疗小血管病变方面的一个替代选择。

目前对于新发病变使用 DEB 治疗的研究较少,一个多中心、前瞻性研究 PEPCAD I 显示 DEB 组晚期管腔丢失仅为 0.18 mm,而 DEB + BMS 组为 0.73 mm;两者的再狭窄发生率则分别为 5.5% 和 44.8%,提示针对新发病变单用 DEB 效果要好于使用 DEB + BMS^[13]。

双分支病变发生率在需要进行 PCI 的患者中大约占 15%^[14],目前主张单纯对主干病变放置支架进行治疗,而对侧支病变使用支架并不能有效提高治疗效果,反而会增加后期血栓事件的发生率^[15]。在 DEBUT 临床试验中,Fanggiday 等^[16]研究使用 DIORTM balloon 球囊针对分支病变中侧支血管病变的疗效。对入选 20 例双分支病变患者进行了主要病变冠状动脉和旁支的 DEB 扩张治疗,随后在主要病变冠状动脉放置 BMS,术后随访 4 个月患者无血管再狭窄和主要不良心血管事件发生。在治疗双分支病变上 DEB 的优点主要体现在:能够较平均的涂布药物,克服了 DES 药物大量释放在支架所处区域的缺点;避免了晚期支架相关血栓;在损伤发生时能够对血管壁提供一个较高的血药浓度;保持了血管的原始解剖结构,避免了放置支架后形成异常血流的可能性。但也有研究得出不同的结论,Stella 等^[17]通过一个随机多中心对照单盲试验发

现,在预先进行 T 支架技术处理的基础上,双分支病变使用 DEB 并未显示出相比 DES 和 BMS 更多的临床优越性。Dhakam 等^[18]也报道了对于复杂冠状动脉病变的患者,DES 植入在狭窄治疗上较为可靠的有效性和安全性。而这也是 DEB 今后需要进一步研究和认证的问题。

4 DEB 在临床应用中的注意事项

Posa 等^[5]通过动物实验研究了 15 s、20 s、30 s、45 s 和 60 s 球囊使用的 5 种不同时间,发现第二代 DIORTM 球囊能够发挥最佳抑制新生内皮的作用时间为 30~45 s。该结果较第一代 DIOR 球囊的最佳使用时间 60 s 缩短了大约 15~30 s。

在 DEB 的临床应用中,也有一些并发症的发生。Vassilev 等^[19]报道了 1 例使用 DEB 治疗的 ISR 患者,在术后 6 周复查时出现冠状动脉瘤。原因可能是过高的紫杉醇浓度诱导了局部细胞凋亡,以及反复球囊扩张影响了局部组织结构导致了动脉瘤的形成。因此,对 DEB 的总体安全性分析也是一项非常重要的考察指标。除此之外,近期的一项临床研究显示,对于已有支架内弥漫性广泛狭窄的患者使用 DEB 的效果不如 DES,会导致更高的再狭窄和靶病变血管重建发生概率^[20],提示 DEB 距离大规模广泛使用尚需继续完善和改进。

5 小结和展望

DEB 的出现被认为是有效预防 ISR 的新技术,或有希望替代 DES 预防 ISR 的一种重要治疗手段。目前主要在在进行与 DES 治疗效果的比较研究。在欧洲的心肌血管重建术指南中已把 DEB 作为对冠状动脉血管再通治疗中 BMS 放置后再狭窄治疗的 II A 级推荐^[21]。根据该指南,我国也可逐步尝试开展小范围的 DEB 应用来验证其临床疗效。

在今后的研究中可以考虑是否有更好的药物替代紫杉醇进行治疗,以及通过大规模临床试验验证 DEB 与 BMS 的协同使用效果如何;由于 DEB 放置过程中大约 80% 的药物会被血流直接冲入循环系统,还需了解这些药物是否会在体内引起预后不良反应等。另外,未来的 DEB 必须确保能够和支架配合使用,因为临床介入治疗中尚不能准确预测某位患者在 DEB 扩张后是否需要进一步的支架治疗。

DEB 有望成为预防和治疗这些并发症的有效手段,但仍期待更多的大规模临床试验验证目前的

研究结果。

参 考 文 献

- [1] Sharma S, Kukreja N, Christopoulos C, et al. Drug-eluting balloon: new tool in the box[J]. Expert Rev Med Devices, 2010, 7(3): 381-388.
- [2] Waksman R, Pakala R. Drug-eluting balloon: the comeback kid? [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2009, 2(4): 352-358.
- [3] Whan Lee C, Kim SH, Suh J, et al. Long-term clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for treatment of restenosis within bare-metal versus drug-eluting stents [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 71 (5): 594-598.
- [4] Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery[J]. Circulation, 1997, 96(2): 636-645.
- [5] Posa A, Nyolczas N, Hemetsberger R, et al. Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76 (3): 395-403.
- [6] Cremers B, Speck U, Kaufels N, et al. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(1): 201-206.
- [7] Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, et al. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model [J]. Clin Res Cardiol, 2009, 98(5): 325-330.
- [8] Joner M, Radke PW, Byrne RA, et al. Preclinical evaluation of a novel drug-eluting balloon in an animal model of in-stent stenosis[J]. J Biomater Appl, 2013, 27(6): 717-726.
- [9] Sheiban I, Anselmino M, Moretti C, et al. Effect of a novel drug-eluted balloon coated with genistein before stent implantation in porcine coronary arteries [J]. Clin Res Cardiol, 2008, 97(12): 891-898.
- [10] O'Keefe JH Jr, McCallister BD, Bateman TM, et al. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty[J]. J Am Coll Cardiol, 1992, 19 (7): 1597-1600.
- [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.
- [12] Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(24): 2473-2480.

(下转第 106 页)

- 队医药, 2007, 20(3): 211-212.
- [8] 吴春华. 运动或体位变化所致 P 波改变的临床探讨[J]. 现代电生理学杂志, 2009, 16(4): 226-227.
- [9] 张 萍. 自主神经与 QRS 波群振幅和时限[J]. 临床心电学杂志, 2006, 15(1): 7-8.
- [10] 陈 华, 李全忠, 池 慧. 体位变化对 QRS 波形态的影响[J]. 实用心电学杂志, 2010, 19(4): 277-279.
- [11] 王玉燕. 站立性体位对 12 导联心电图 QRS 波电压的影响[J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(6): 683-685.
- [12] 刘元生, 李毅刚. 自主神经与 QT 间期[J]. 临床心电学杂志, 2006, 15(1): 9-10.
- [13] 彭章平, 白 菁. 体位和深呼吸对体表心电图 JTc 和 QTc 间期的影响[J]. 心功能杂志, 1997, 9(1): 63-64.
- [14] 刘德平. 自主神经与 T 波改变[J]. 临床心电学杂志, 2006, 15(1): 8-9.
- [15] Mayuga KA, Fouad-Tarazi F. Dynamic changes in T-wave amplitude during tilt table testing: correlation with outcomes [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2007, 12(3): 246-250.
- [16] 姜由香, 韩桂兰. 不同体位心电图 ST-T 改变分析[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(2): 69-70.
- [17] 金学林, 沈卫峰, 陆 林, 等. 2 型糖尿病无症状性心肌缺血的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2008, 35(3): 154-158.
- [18] 李云利, 王 成, 李 芳, 等. 不明原因胸闷痛静息期儿童卧位与立位心电图 T 波及 ST 段振幅变化的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 771-774.
- [19] 李 智. 血管迷走性昏厥儿童卧位, 立位心电图导联 T 波振幅变化的临床意义[J]. 中国医药指南, 2013, 29(11): 152-153.

(收稿: 2013-07-05 修回: 2013-08-22)

(本文编辑: 丁媛媛)

(上接第 97 页)

- [13] Maier LS, Maack C, Ritter O, et al. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society meeting 2008. (PEPCAD, LokalTax, INH, German ablation registry, German device registry, DES, DE registry, DHR, Reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN)[J]. Clin Res Cardiol, 2008, 97(6): 356-363.
- [14] Meier B, Gruentzig AR, King SB 3rd, et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty [J]. Am J Cardiol, 1984, 53(1): 10-14.
- [15] Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study [J]. Circulation, 2006, 114(18): 1955-1961.
- [16] 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.
- [17] Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 80(7): 1138-1146.
- [18] Dhakam S, Jafferani A, Ahmed H, et al. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in the treatment of drug-eluting In-stent restenosis: experience of a tertiary care hospital[J]. J Invasive Cardiol, 2012, 24(7): 335-338.
- [19] Vassilev D, Hazan M, Dean L. Aneurysm formation after drug-eluting balloon treatment of drug-eluting in-stent restenosis: first case report[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 80(7): 1223-1226.
- [20] Nakamura S, Ogawa H, Bae JH, et al. Comparison of efficacy and safety between sirolimus, paclitaxel, everolimus-eluting stent and SeQuentTM Please, a Drug-Eluting Balloon on the Outcome of Patients with Diffuse In-Stent Restenosis after Bare Metal Stent Implantation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(17-S): B22-B22.
- [21] Task Force on Myocardial Revascularization of the ESC & EACTS; EAPCI, et al. Guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2010, 31(20): 2501-2555.

(收稿: 2013-07-15 修回: 2013-10-21)

(本文编辑: 金谷英)