

· 综述 ·

药物涂层球囊在冠状动脉小血管病变中的应用

汪志新 孟宪亮 张林

【摘要】 药物涂层球囊 (DCB) 被广泛应用于支架内再狭窄, 作为“介入无植入”理念的最成熟代表, 应用范围逐渐扩展。该文主要介绍 DCB 在小血管病变中的应用进展。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 药物涂层球囊; 支架; 小血管病变

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.01.001

药物洗脱支架 (DES) 置入是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 最常见的血运重建方式。然而, 血管内皮延迟愈合、晚期支架贴壁不良和支架内新生动脉粥样硬化等, 可导致 DES 置入后晚期和极晚期支架内血栓形成和支架内再狭窄的风险增加^[1], 而延长双联抗血小板治疗 (DAPT) 又增加了出血风险。在面对小血管病变 (SVD)、ISR 或分叉病变时, DES 的效果也不能令人满意。药物涂层球囊 (DCB) 体现了“介入无植入”理念^[2], 作为将药物输送至血管病变局部而不永久置入血管内的装置, 其不受 DAPT 和支架内血栓的限制。对于新发冠状动脉病变, DCB 的应用范围进一步扩大, 尤其在 SVD 的治疗中表现优越。

1 冠状动脉 SVD 的定义及特点

目前关于 SVD 缺乏统一标准, 通常是指冠状动脉造影确定的血管直径 ≤ 2.75 mm 或 < 3.0 mm 的冠状动脉的病变^[3]。在经冠状动脉造影确诊的冠心病患者中, 有 20%~30% 为 SVD。SVD 多见于女性、老年人及亚洲人群, 糖尿病或慢性肾衰竭患者更容易发生, 且常合并钙化、长病变、多支血管病变^[4]。SVD 多发于血管的中远段或侧支, 血管弯曲和钙化多见, 球囊和支架很难通过。因此, 术中发生冠状动脉夹层的概率较高^[5]。血管管腔直径是心血管不良事件的独立预测因素, 相比于大血管, 小血管的管腔直径小, 轻度的内膜增生即可导致明显的管腔丢失^[6]。有研究证实, SVD 患者在行经皮冠状动脉介入治疗时冠状动脉穿孔、心包填塞和围术期心肌梗死风险较高^[7]。大量证据表

明, 较小的支架直径是急性支架血栓形成的强有力的预测因子^[8-9]。SVD 是介入心脏病学领域的重大挑战之一。

2 DCB 的作用机制及特点

DCB 可在不使用永久置入物的情况下, 通过亲脂性基质, 在球囊膨胀过程中将抗增殖药物快速、均匀地转移到血管壁^[10], 阻断细胞分裂进程, 从而抑制内膜增生。抗增殖药物主要是紫杉醇和西罗莫司, 紫杉醇因其稳定的化学性质、良好的脂溶性和强大的抗增殖作用而广泛应用于 DCB 领域^[11], 紫杉醇可以诱导血管正性重构^[12], 这可能使 SVD 患者晚期管腔增大。晚期管腔扩大的确切机制目前尚不清楚, 有研究正在探索解剖修复和正性重构在晚期管腔扩大的作用。此外, 斑块消退也是导致晚期管腔增大的机制之一^[13]。相比紫杉醇, 西罗莫司的局限性在于其亲脂性低, 且必须持续释放数周才能有效抑制新生内膜增殖^[14]。有研究表明西罗莫司涂层球囊能有效地减少猪冠状动脉新生内膜增殖, 但在血管壁上的保留时间有很大差异^[15]。

成功的药物转移依赖于涂层的配方和制备涂层的技术。其中, 载体赋形剂如碘酰胺、尿素和虫胶被认为是最佳的给药方式^[16]。在使用 DCB 之前, 对病变的预处理是决定预后的关键因素。建议使用半顺应性或者不顺应性球囊对病变进行处理, 球囊与动脉的比例为 1 : 1 或更小, 在普通球囊处理效果不好的情况下, 可使用特殊球囊 (如切割球囊、棘突球囊、高压球囊等) 以达到最佳的血管造影结果^[3]。

完美的预处理应达到以下标准: (1) 残余狭窄 $\leq 30\%$; (2) 心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 血流分级 3 级; (3) 没有 C 级或以上的夹层^[17]。如果

作者单位: 250000 济南, 山东中医药大学第一临床医学院 (汪志新), 271000 泰安市中医医院心内科 (孟宪亮, 张林)
通信作者: 张林, E-mail: zhanglin670108@126.com

达不到以上条件,应考虑置入 DES。目前的指南推荐 DCB 用于支架内再狭窄患者 (I, A)^[18],但一些非随机试验和随机试验已经表明 DCB 用于 SVD 安全有效。

3 DCB在SVD中的相关研究

3.1 非随机试验

在 1 项回顾性研究中, 287 例 SVD 患者分别接受 2.0 mm DCB (87 例) 或 2.0 mm DES (200 例) 治疗, 其中 DCB 组有 7 例转为行紧急支架置入术, 结果显示 DES 组有 4 例 (2.0%) 出现支架内血栓, DCB 组则没有出现血管内血栓形成; 2 组间 12 个月的靶病变失败 (TLF) 发生率的差异无统计学意义 (7.0% 对 8.2%, $P=0.73$), 该研究初步证实了 DCB 的短期疗效与 DES 相当^[19]。

在 1 项来自瑞典的大型回顾性研究中, 7 655 例新发冠状动脉病变患者分别行 DCB (1 197 例) 或 DES (6 458 例) 治疗, 结果显示约 8% 的病变在 DCB 治疗后需要紧急支架置入; 在调整基线差异后, 2 组靶病变再次血运重建 (TLR) 风险差异无统计学意义 (调整后 $HR=1.05$, 95%CI: 0.72~1.53), 值得注意的是 DCB 组靶病变血栓形成的风险较 DES 组明显降低 (调整后 $HR=0.18$, 95%CI: 0.04~0.82), 该研究提示单纯 DCB 可能优于 DES^[20]。

3.2 随机试验

2010 年的 PICCOLETO 研究^[21]是首个比较 DCB 与 DES 对 SVD 疗效的单中心前瞻性随机临床研究, 研究将 57 例 SVD (血管直径 ≤ 2.75 mm) 患者随机分为 DCB 或 DES 治疗组, 由于主要不良心血管事件 (MACE) (36% 对 14%, $P=0.054$) 和再狭窄发生率 (44% 对 24%, $P=0.029$) DCB 组均较高, 该研究在 6 个月的中期分析时提前结束。Cortesese 等^[22]分析了 PICCOLETO 研究的数据, 认为该研究使用的初代球囊由于制备工艺尚不成熟, 导致释放药物的浓度较低, 且对靶病变的预处理不足, 因此, 在抑制新内膜增生方面效果较差。该研究提示了药物涂层的制备工艺和病变的预处理对 DCB 的重要性。

注意到 PICCOLETO 研究的缺陷后, 2012 年 BELLO 研究^[23]采用新一代 DCB, 且常规预扩张率达 97% (PICCOLETO 研究仅为 25%)。该研究中 182 例 SVD (血管直径 < 2.8 mm) 患者随机接受 DCB 或 DCB+裸金属支架 (90 例)、DES (92 例)

治疗, 结果显示 6 个月后, DCB 组较 DES 组的晚期管腔丢失 (LLL) 显著减少 [(0.08 ± 0.38) mm 对 (0.29 ± 0.44) mm, $P=0.001$], 2 组 MACE (10% 对 16.3%, $P=0.21$)、TLR (4.4% 对 7.6%, $P=0.37$) 和再狭窄率 (8.9% 对 14.1%, $P=0.25$) 的差异均无统计学意义。研究还发现 DCB 和裸金属支架联合治疗患者的 LLL 和再狭窄率更高。此外, 仅行 DCB 的患者急性血栓、急性血管闭合和围手术期心肌梗死的发生率较 DES 组更低。研究证实了仅行 DCB 的策略对 SVD 有效, 且 DCB 的疗效已被证实可长达 3 年^[24], 但该研究中约 20% 行 DCB 的患者需要紧急置入裸金属支架, 这可能与较高的预扩张压力有关。

2018 年的 RESTORE 中国研究是首个比较 DCB 和第 2 代 DES 的前瞻性非劣效随机对照研究, 该研究将 230 例 SVD (血管直径 2.25~2.75 mm) 患者随机分为 DCB 或 DES 治疗组, 结果显示在 9 个月时, 2 组节段内直径狭窄差异无统计学意义 [(29.6 ± 2) % 对 (24.1 ± 2) %, $P<0.001$], TLR、心肌梗死、心源性死亡发生率等的差异均无统计学意义^[25]。2 年后随访结果显示, 2 组的 TLF 发生率差异亦无统计学意义 (5.2% 对 3.7%, $P=0.75$)^[26]。相比 BELLO 研究, RESTORE 研究采用了较低的预扩张压力 [(9.11 ± 2.89) atm 对 (9.6 ± 2.5) atm], 结果显示 DCB 组仅有 5.2% 的病变需要紧急置入支架, 该研究证实了 DCB 具有与 DES 相似的疗效和安全性。

BASKET-SMALL2 研究^[27]是首个选用临床终点来对比评价 DCB 与第 2 代 DES 的随机对照研究, 该研究将 758 例 SVD (血管直径 < 3 mm) 患者随机分为 DCB 或 DES 治疗组, 结果显示 12 个月后 2 组间的 MACE 发生率差异无统计学意义 (7.3% 对 7.5%, $P=0.92$)。该研究首次证实了 DCB 在临床终点方面与 DES 相似, 并且 DCB 治疗新生 SVD 的有效性和安全性至少可维持 3 年^[28]。

2020 年的 PICCOLETO II 研究^[29]将新发 SVD (血管直径 2.0~2.75 mm) 患者随机分为接受新型 DCB 或 DES 治疗, 结果显示在中位随访 189 d 时, DCB 组的 LLL 明显更低 (0.04 mm 比 0.17 mm, $P_{\text{非劣效性}}=0.001$, $P_{\text{优越性}}=0.03$), 2 组间的最小管腔直径和再狭窄率差异无统计学意义。在随后的 12 个月随访中, DES 组的心肌梗死 (4.7% 对 1.9%, $P=0.23$) 和血管内血栓形成 (1.8% 对 0, $P=0.15$)

的发生率均较高,该研究证实了新一代 DCB 在 LLL 等方面优于 DES。

2021 年由韩雅玲院士牵头完成的 BIO-RISE 研究^[30]是首个比较以优美莫司为涂层的 DCB 与普通球囊血管成形术(POBA)的多中心前瞻性随机对照研究,优美莫司以其亲脂性高、药效持久等特点,解决了常规莫司类药物存在的组织吸收缓慢、组织内保留时间短的问题。研究显示 DCB 组(105 例)9 个月后 LLL 明显优于 POBA 组(101 例),为(0.17 ± 0.32)mm 对(0.29 ± 0.35)mm, $P=0.0034$,且 DCB 组晚期管腔扩张的程度约为 POBA 组的 3 倍(29.7% 对 9.7%, $P=0.0007$)。考虑到小样本研究的局限性,需要进一步确定优美莫司 DCB 在 SVD 患者中的疗效。另外,有必要将以优美莫司为涂层的 DCB 与 DES 或其他 DCB 治疗进行比较,以确认莫司类 DCB 在不同临床和解剖情况下的安全性和有效性是否优于传统紫杉醇 DCB。

3.3 复杂 SVD

慢性完全闭塞病变、分叉病变、弥漫性长病变、严重钙化合并 SVD 一直都是介入心脏病领域的重大挑战,传统的 DES 治疗难以达到理想效果,DCB 具有潜在的应用价值。1 项观察性研究纳入 52 例仅接受 DCB 治疗的新发 SVD 患者,其中慢性完全闭塞病变和分叉病变患者分别占 20% 和 33%,结果显示 DCB 治疗复杂 SVD 安全有效,LLL 为(-0.01 ± 0.44)mm,再狭窄率为 20%^[31]。DCB 在复杂病变(弥漫性长病变、慢性完全闭塞病变、严重钙化)中的作用将在 PICCOLETO III 试验中进行评估,该项国际随机临床试验将对 DES 与紫杉醇或西罗莫司 DCB 进行比较,随访时间长达 5 年。

4 小结

众多的研究已经表明单纯 DCB 策略可能是 SVD 治疗的优选方案^[32]。与 DES 相比,DCB 具有以下优势(1)无异物置入,减少了内膜炎性反应和血栓形成风险,并可缩短 DAPT 时间(DCB 术后 DAPT 只需 1~3 个月);(2)给患者保留了必要时的后续治疗机会;(3)具有血管晚期正性重构作用,使患者长期获益。然而,DCB 也有其局限性^[14]:(1)DCB 自身具有较大的球囊轮廓,增加了药物递送的困难,输送过程中 DCB 在血流冲刷下容易发生药物丢失;(2)剥落的含药涂层微粒到达冠状动脉远段毛细血管床时,容易形成微栓子;(3)紫杉醇具有及潜在的细胞毒性;(4)无法克服

POBA 术后的血管弹性回缩问题;(5)弥漫性长病变需要采用多个 DCB,加重患者的经济负担等。

目前的数据表明,DCB 与 DES 在治疗 SVD 方面具有相似的疗效和安全性,但应选择合适的患者和病变部位,其远期效果还需要进一步研究论证。

参 考 文 献

- [1] Arslani K, Jeger R. Drug-coated balloons for small coronary disease-A literature review[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(11):173.
- [2] 赵韧,韩雅玲. “介入无置入”理念的兴起和前景[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(6):493-495.
- [3] Jeger RV, Eccleshall S, Wan AWA, et al. Drug-coated balloons for coronary artery disease[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(12):1391-1402.
- [4] 任家孚. 药物洗脱球囊治疗冠状动脉小血管病变的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(8):819-822.
- [5] Buccheri D, Lombardo RM, Cortese B. Drug-coated balloons for coronary artery disease: current concepts and controversies[J]. Future Cardiol, 2019, 15(6):437-454.
- [6] 谢江波,陈晖,温燕华,等. 药物涂层球囊在冠状动脉小血管病变中的疗效[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(7):1092-1095.
- [7] 季福绥. 药物涂层球囊在心血管领域中的应用[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(8):883-885.
- [8] 李晨. 冠心病患者 PCI 术后 3 年内发生支架内再狭窄情况的高危因素影响[J]. 黑龙江医药科学, 2021, 44(6):41-42.
- [9] 彭育红,汝磊生,牛亚辉,等. 不宜行冠状动脉旁路移植术的高危冠心病患者介入治疗与药物治疗的疗效对比[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(7):509-514.
- [10] 王鹤儒,张春鹏,王宙,等. 药物涂层球囊在经皮冠状动脉介入术中的临床应用及研究现状[J]. 中国医药, 2019, 14(10):1583-1586.
- [11] Nestelberger T, Kaiser C, Jeger R. Drug-coated balloons in cardiovascular disease: benefits, challenges, and clinical applications[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2020, 17(2):201-211.
- [12] Onishi T, Onishi Y, Kobayashi I, et al. Late lumen enlargement after drug-coated balloon angioplasty for de novo coronary artery disease[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2021, 36(3):311-318.
- [13] 杨新越,郑悠阳,林立,等. 原位冠状动脉弥漫性病变药物涂层球囊植入术后晚期管腔扩大的影响因素[J]. 山东医药, 2022, 62(7):50-52.
- [14] 李占鲁,黄嵩. 紫杉醇涂层球囊的应用现状和不足以及新一代药物涂层球囊的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(4):299-302.
- [15] Ali RM, Abdul Kader MASK, Wan Ahmad WA, et al. Treatment of coronary drug-eluting stent restenosis by a sirolimus- or paclitaxel-coated balloon[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(6):558-566.
- [16] 管考华,杨巍,刘世诺,等. 药物涂层球囊在冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5):1297-

- 1300.
- [17] 牛振山. 药物涂层球囊处理靶病变效果及对再狭窄的预防[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(14):2494-2496.
- [18] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(37):2541-2619.
- [19] Sim HW, Ananthakrishna R, Chan SP, et al. Treatment of very small De Novo coronary artery disease with 2.0 mm drug-coated balloons showed 1-Year clinical outcome comparable with 2.0 mm drug-eluting stents[J]. J Invasive Cardiol, 2018, 30(7):256-261.
- [20] Venetsanos D, Lawesson SS, Panayi G, et al. Long-term efficacy of drug coated balloons compared with new generation drug-eluting stents for the treatment of de novo coronary artery lesions[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2018, 92(5):E317-E326.
- [21] 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.
- [22] Cortese B. The PICCOLETO study and beyond[J]. EuroIntervention, 2011, 7 (Suppl):K53-K56.
- [23] 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[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(24):2473-2480.
- [24] Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, et al. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study[J]. Int J Cardiol, 2015, 184:17-21.
- [25] Tang Y, Qiao S, Su X, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small-vessel disease[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(23):2381-2392.
- [26] Tian J, Tang YD, Qiao SB, et al. Two-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a drug-coated balloon with a drug-eluting stent in native small coronary vessels: the RESTORE Small Vessel Disease China trial[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 95 (Suppl 1):587-597.
- [27] Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 392(10150):849-856.
- [28] Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Long-term efficacy and safety of drug-coated balloons versus drug-eluting stents for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): 3-year follow-up of a randomised, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2020, 396(10261):1504-1510.
- [29] Cortese B, Di PG, Guimaraes MG, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small coronary vessel disease[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(24):2840-2849.
- [30] Xu K, Fu GS, Tong Q, et al. Biolimus-coated balloon in small-vessel coronary artery disease: the BIO-RISE China study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(12):1219-1226.
- [31] Onishi T, Onishi Y, Kobayashi I, et al. Drug-coated balloon angioplasty for de novo small vessel disease including chronic total occlusion and bifurcation in real-world clinical practice[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2019, 34(2):139-148.
- [32] 陈韵岱, 王建安, 刘斌, 等. 药物涂层球囊临床应用中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(2):61-67.
- (收稿:2022-06-25 修回:2022-10-09)
- (本文编辑:丁媛媛)