

## 药物涂层球囊在冠状动脉大血管原发病变中应用的研究进展

张峰<sup>1</sup> 陈欣<sup>1</sup>

**[摘要]** 药物涂层球囊(DCB)是球囊扩张术和药物涂层技术结合的产物。DCB既能将抑制再狭窄的药物输送释放至治疗段血管,又没有金属植入物,使“介入无植入”成为可能。已有多项临床研究验证了DCB在支架内再狭窄(ISR)治疗中的优越性。冠状动脉原发病变是指除支架内、桥血管病变的冠状动脉自身血管病变。对于冠状动脉大血管(一般定义为直径 $\geq 2.8$  mm)的原发病变,植入药物洗脱支架(DES)仍是主要治疗手段。目前有多项研究对DCB在冠状动脉大血管原发病变中的应用做了尝试和评价,本文就此作一综述。

**[关键词]** 药物涂层球囊;冠状动脉大血管;原发病变

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.10.017

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Research progress of drug-coated balloon application in large de novo coronary artery lesions

ZHANG Feng CHEN Xin

(Department of Cardiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin, 300192, China)

Corresponding author: CHEN Xin, E-mail: chenxin966@126.com

**Summary** Drug-coated balloon (DCB) is a combination of balloon dilatation and drug-coating technology. DCB not only can deliver the drug to the treated vessel, but also has no metal implant, which makes "leave nothing behind" possible. Several clinical studies have demonstrated the superiority of DCB in the treatment of in-stent restenosis. De novo coronary artery lesions refer to native coronary artery lesions except in-stent restenosis and bypass graft lesions. A large coronary artery is commonly defined as a vessel with a diameter  $\geq 2.8$  mm. While drug-eluting stent implantation is still the primary therapeutic method for large de novo coronary artery lesions, many trials have tried and evaluated the application of DCB in large de novo coronary artery lesions. This article reviews this issue.

**Key words** drug-coated balloon; large coronary artery; de novo lesions

### 1 药物涂层球囊的发展

药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)采用的抗增殖涂层药物有紫杉醇和西罗莫司,药物广泛分布于球囊表面。DCB在靶病变扩张时,可将药物均匀涂于血管壁内膜面,发挥抑制血管内膜增生的作用。紫杉醇本身脂溶性良好,单次接触后血管壁对其摄取率较高,因此2016年之前上市的DCB产品均采用紫杉醇为涂层药物。新的涂层技术将西罗莫司封装于脂质纳米载体内,再涂于球囊表面,提高了血管壁对西罗莫司的摄取,于2016年获得欧盟批准并应用于临床,但目前公布的临床研究尚少<sup>[1]</sup>。本文参考的研究使用的均为紫杉醇涂层球囊。

DCB的优势主要体现在支架内再狭窄的治疗方面(指南I A类推荐)<sup>[2-3]</sup>,无论是治疗裸金属支架(bare metal stent, BMS)还是药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)的再狭窄,DCB均得到

了认可<sup>[4-5]</sup>。目前药物洗脱支架仍是治疗冠状动脉(冠脉)原发病变的主要手段,但其有一定局限性:再狭窄的发生率高达5%~10%;无法多次套叠植入支架;小血管病变无法植入。DCB治疗小血管和极小血管(直径 $< 2.0$  mm)原发病变的效果已得到证实<sup>[6-10]</sup>,DCB单独或配合药物洗脱支架治疗分叉病变也得到应用<sup>[11-14]</sup>,而DCB对冠脉大血管原发病变的治疗尚处于探索阶段。

2018年Patel等<sup>[15]</sup>发表了DCB治疗冠脉原发病变研究的荟萃分析结果,选取了2000年1月—2017年5月的17项随机对照研究,共2616例患者,以晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL)为主要终点,结论是对冠脉原发病变,单纯DCB策略(必要时补救性植入BMS或DES)不是首选,但对于DES的相对禁忌证,如小血管病变和分叉病变,可以选择单纯DCB策略。之后有新的DCB治疗冠脉大血管原发病变研究结果公布,尤其我国学者做了较多相关研究,可能会改变DCB在冠脉大血管原发病变中应用的地位。

<sup>1</sup>天津市第一中心医院心脏科(天津,300192)

通信作者:陈欣, E-mail: chenxin966@126.com

## 2 DCB 在冠脉大血管原发病变中的应用进展

目前 DCB 治疗冠脉原发病变的研究多针对冠脉小血管病变或分叉病变,在冠脉大血管原发病变中应用的研究较少,随访时间也较短,但相关结果均提示单纯 DCB 策略(必要时补救性支架植入)有良好的安全性和有效性。

Rissanen 等<sup>[16]</sup>的研究比较了应用 DCB 或 BMS 治疗高出血风险患者的效果,选取的冠脉病变包括原发病变和桥血管病变,参考血管直径为 2.5~4.0 mm(包括>2.8 mm 的冠脉原发病变)。预扩张效果理想的患者,随机分为 DCB 组和 BMS 组,共有 208 例患者入选(DCB 组 102 例,BMS 组 106 例)。随访 9 个月,主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE)发生率 DCB 组为 1%,BMS 组为 14%(危险比 0.07,优效性  $P=0.00034$ )。BMS 组有 2 例支架内血栓,而 DCB 组没有。研究显示,对于高出血风险的患者,DCB 治疗优于 BMS。此研究入选了冠脉大血管原发病变,DCB 的安全性和有效性得到一定证实,对高出血风险患者可能更加适用。

Shin 等<sup>[17]</sup>的研究共纳入 66 例非小血管冠脉原发病变患者(67 处病变),经普通球囊扩张后,以血流储备分数(fraction flow reserve, FFR)为指导,FFR $\geq 0.85$  的行 DCB 治疗,FFR $< 0.85$  的行 DES 治疗。最后 45 例患者接受了 DCB 治疗(DCB 组),22 例患者接受了 DES 治疗(DES 组)。手术即刻成功率为 100%。随访 1 年,DCB 组在靶病变再次血运重建率、MACE 发生率方面,优于 DES 组( $P<0.05$ );LLL 两组无统计学差异( $P>0.05$ )。结果显示 DCB 治疗冠脉非小血管原发病变有一定的效果。

Uskela 等<sup>[18]</sup>的研究选取的病变包括冠脉大血管近段,入选了 487 例患者(562 处原发病变),采取单纯 DCB 策略(必要时补救性支架植入)。入选人群包括稳定性冠心病和急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者,其中一半患者至少有 1 项出血危险因素。术中使用的 DCB 有 60%直径 $\geq 3.0$  mm,有 12%的病变行补救性支架植入。12 个月随访结果显示,稳定性冠心病组和 ACS 组病死率分别为 2.3%和 9.3%,MACE 发生率分别为 7.1%和 12%,靶病变血运重建分别只有 1.4%和 2.8%。双联抗血小板时间平均为 1 个月,大出血[出血学术研究会(BARC)定义的 2~5 型]发生率为 5.9%,只有 1 例发生急性血管闭塞(0.2%)。研究显示,不管是稳定性冠心病还是 ACS,单纯 DCB 治疗策略对冠脉原发病变,包括冠脉大血管病变,可能是安全有效的,尤其对于高出血风险的患者。

Lu 等<sup>[19]</sup>开展了专门针对 DCB 治疗冠脉大血

管原发病变的研究,入选 92 例患者,应用 DCB 治疗了 94 处冠脉大血管原发病变,最常用的 DCB 直径为 3.0 mm(41.5%)和 3.5 mm(39.4%)。2 例院内发生急性血栓形成,6 例术中行补救性的 DES 植入(6.4%)。随访时冠脉造影定量分析(quantitative coronary angiography, QCA)显示,LLL 为 $(-0.02\pm 0.49)$  mm,随访期间靶病变血运重建率为 4.3%,MACE 发生率为 4.3%。结果显示,对于冠脉大血管原发病变,如果预扩张效果理想,单纯 DCB 策略可能是安全和有效的。研究同时发现,冠脉大血管行 DCB 治疗后一些夹层可以自愈,会发生晚期管腔正性重塑。同中心邱竞等<sup>[20]</sup>回顾性分析同期冠脉病变血管 $> 2.8$  mm 且接受 DCB 治疗的原发病变患者 102 例,共 104 处病变,其中 98 处病变接受单独 DCB 治疗,病变长度平均 $(12.57\pm 3.58)$  mm,DCB 长度平均 $(19.87\pm 4.55)$  mm。6 例(5.9%)因严重冠脉夹层进行了补救性支架治疗,2 例(2.0%)住院期间出现急性缺血事件而再次血运重建。65.4%的病变使用了切割球囊,26.0%的病变使用了棘突球囊。随访 LLL 为 $(0.01\pm 0.52)$  mm,靶病变血运重建率和 MACE 发生率均为 3.9%,无死亡、心肌梗死及靶病变血栓形成。结果在一定程度上显示了 DCB 治疗冠脉大血管原位病变的安全性和有效性。

Yu 等<sup>[21]</sup>和于雪等<sup>[22]</sup>进行了应用 DCB 治疗直径 $\geq 2.8$  mm 冠脉原发病变的研究,2019 年发表了最新结果<sup>[21]</sup>。研究共选取了 527 例接受 DCB 治疗的冠脉原发病变患者,共 595 处病变。根据病变参考血管直径,将患者分为大血管病变组(参考血管直径 $\geq 2.8$  mm,222 处病变)和小血管病变组(参考血管直径 $< 2.8$  mm,373 处病变)。有 68 例患者接受造影随访,包括 91 处病变,其中 45 处为大血管病变,平均造影随访时间为术后 10.7 个月。结果显示,大血管病变组比小血管病变组患者平均年龄小 $[(61.7\pm 11.3)$ 岁 $:(63.8\pm 11.7)$ 岁, $P=0.003$ ],更少合并糖尿病(27.0% $:(57.8\%)$ , $P=0.001$ ),更少三支病变(37.5% $:(52.6\%)$ , $P=0.003$ )或复杂病变(37.8% $:(48.8\%)$ , $P=0.009$ )。大血管病变预扩张更复杂,40.1%的病变需要应用切割球囊或双导丝球囊( $P=0.004$ ),21.2%的病变需要应用非顺应性球囊( $P<0.001$ )。大血管病变组术中 63 处(28.3%)病变出现冠脉夹层,但需要补救性植入 DES 的只有 1 处(0.5%),小血管病变组也有 1 例补救性植入 DES。两组操作成功率均很高(99.5% $:(99.7\%)$ , $P>0.05$ )。QCA 显示,最小管腔直径显著增加,小血管病变组随访期最小管腔直径比术后即刻最小管腔直径进一步增加 $[(1.75\pm 0.48)$ mm $:(1.58\pm 0.31)$ mm, $P=0.008$ ],大血管病变组随访期与术后即刻最小管腔

直径差异无统计学意义 $[(2.26 \pm 0.66) \text{ mm} : (2.09 \pm 0.40) \text{ mm}, P=0.067]$ 。10.1个月随访结果显示,大血管组没有MACE发生,小血管组发生率为1.4%,靶病变血运重建率分别为0%和1.1%。两组均无死亡。研究显示,单纯DCB策略治疗直径 $\geq 2.8 \text{ mm}$ 的冠脉大血管原发病变可能是安全有效的。

Liu等<sup>[23]</sup>开展了一项单中心前瞻性观察性研究,应用DCB治疗3.0 mm以上冠脉原发病变,发布了12个月临床结果。研究连续入选了120例患者(135处病变),其中45.9%的病变分型为复杂病变(B2/C型),参考血管直径 $(3.09 \pm 0.31) \text{ mm}$ 。术中42例(35.0%)患者发生冠脉夹层(A~B型14.1%,C型19.1%,D型1.6%),其中2例(1.6%)D型夹层行补救性支架植入。12个月随访率100%。靶病变失败率为3.4%,4例(3.4%)患者行靶病变血运重建。术中无夹层和有夹层患者的靶病变血运重建率均较低且没有显著差异 $(3.8\% : 2.5\%, P=0.146)$ 。没有出现心源性死亡、靶血管心肌梗死和靶血管血栓。这项研究在一定程度上证明了DCB治疗3.0 mm以上冠脉原发病变的可行性。研究也显示DCB术后A~C型冠脉夹层在随访期内都是安全的,在一定程度上证明了DCB的安全性。

李成洋等<sup>[24]</sup>开展了一项血管内超声指导下应用DCB治疗非小血管原发病变的观察性研究。此研究共纳入患者26例,入选标准包括血管直径2.5~4.0 mm、狭窄程度 $>70\%$ 。QCA显示,患者术后较术前的病变狭窄程度明显减轻 $[(10.36 \pm 7.19)\% : (77.14 \pm 6.44)\%]$ 、血管最小内径显著增加 $[(2.82 \pm 0.07) \text{ mm} : (0.74 \pm 0.05) \text{ mm}]$ ,差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。此研究探索了DCB直接用于治疗冠脉原发非小血管狭窄病变的效果,也为采用血管内超声指导观察DCB介入治疗后的安全性和有效性提供了参考。

危小良等<sup>[25]</sup>开展了DCB治疗冠脉原发大血管病变的研究,将100例患者随机分为DCB组和DES组各50例。结果两组LLL无显著差异,DCB远期血管正性重塑在一定程度上优于DES,MACE发生率无统计学差异。随访期两组均无患者死亡及再发急性心肌梗死事件。研究在一定程度上证明了DCB治疗冠脉原发大血管病变安全有效。

根据目前研究,DCB治疗冠脉大血管原发病变的最佳治疗策略可能是:如预扩张结果理想,可以应用单纯DCB策略(必要时补救性支架植入),安全性和有效性均较好。预扩张十分重要,可能需要使用棘突球囊、切割球囊、双导丝球囊、非顺应性球囊等达到理想的预扩张效果。手术操作成功率很高,需要补救性支架植入的比例不高。血管内超

声、FFR等检查有助于DCB的合理应用。术中冠脉夹层发生率较高,但多数夹层(A~C型)随访期发生MACE的比例很低,显示这些夹层可能是安全的,可能不需要补救性植入支架。冠脉造影随访发现很多夹层可以自愈,治疗段血管可能会发生晚期管腔正性重塑,血管内血栓形成和需要再次血运重建的比例不高。双联抗血小板治疗时间较短。

### 3 总结与展望

“介入无植入”的理念越来越被接受和重视,DCB不仅对于患者的生理而言,甚至心理都带来了更良好的预后。DCB治疗冠脉原发病变的优点是无金属残留,内膜炎症反应少,双联抗血小板时间短,可降低出血发生率,缺点是缺乏金属小梁支撑,存在即刻血管壁弹性回缩,出现严重夹层需要补救性植入支架<sup>[26]</sup>。DCB在小血管、分叉病变中已显现出了良好应用价值。现有的DCB治疗冠脉大血管原发病变的研究显示,单纯DCB策略可能是安全有效的。DCB联合DES治疗弥漫长病变、慢性闭塞病变也有应用前景<sup>[27-29]</sup>。有学者在急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊PCI术中应用DCB,也取得了较好的结果<sup>[30-31]</sup>。随着技术进步,新的DCB产品有更好的输送性,有更多的直径和长度可选择,使其应用更加方便。

总之,DCB治疗冠脉大血管原发病变的安全性和有效性已得到一定证实,应用前景十分可观,但目前的证据多来自单中心非对照观察性研究,仍缺乏设计良好的比较DCB与DES在大血管治疗方面的研究。期待更多、更好、更大规模的临床研究来进一步评价DCB的价值。

### 参考文献

- [1] Cortese B, di Palma G, Latini RA, et al. Immediate and short-term performance of a novel sirolimus-coated balloon during complex percutaneous coronary interventions. The FAtebenefitelli Sirolimus COated-balloon (FASICO) registry [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(7): 487-491.
- [2] 《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》专家组. 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.
- [3] Kolh P, Windecker S, 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 J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4): 517-592.
- [4] Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR

- study[J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(8): 926-934.
- [5] Xu B, Gao R, Wang J, et al. A prospective, multi-center, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 204-211.
- [6] 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.
- [7] Megaly M, Rofael M, Saad M, et al. Outcomes with drug-coated balloons in small-vessel coronary artery disease[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(5): E277-E286.
- [8] Yang JQ, Peng JH, Xu T, et al. Meta-analysis of the effects of drug-coated balloons among patients with small-vessel coronary artery disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(22): e15797.
- [9] Li M, Guo C, Lv YH, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent in de novo small coronary vessel disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(21): e15622.
- [10] 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.
- [11] Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, et al. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V(Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial [J]. *EuroIntervention*, 2011, 7 Suppl K: K61-65.
- [12] López Mínguez JR, Nogales Asensio JM, Doncel Vecino LJ, et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions(BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results [J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(1): 50-57.
- [13] Kleber FX, Rittger H, Ludwig J, et al. Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(7): 613-621.
- [14] Megaly M, Rofael M, Saad M, et al. Outcomes With Drug-Coated Balloons for Treating the Side Branch of Coronary Bifurcation Lesions[J]. *J Invasive Cardiol*, 2018, 30(11): 393-399.
- [15] Patel S, Svermova T, Burke-Gaffney A, et al. Drug-eluting balloons with provisional bail-out or adjunctive stenting in de novo coronary artery lesions-a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8(2): 121-136.
- [16] Rissanen TT, Uskela S, Eränen J, et al. Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk(DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10194): 230-239.
- [17] Shin ES, Ann SH, Balbir Singh G, et al. Fractional flow reserve-guided paclitaxel-coated balloon treatment for de novo coronary lesions[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 88(2): 193-200.
- [18] Uskela S, Kärkkäinen JM, Eränen J, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-coated balloon-only strategy in stable coronary artery disease and in acute coronary syndromes: An all-comers registry study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(5): 893-900.
- [19] Lu W, Zhu Y, Han Z, et al. Short-term outcomes from drug-coated balloon for coronary de novo lesions in large vessels[J]. *J Cardiol*, 2019, 73(2): 151-155.
- [20] 邱竞, 韩战营, 王玺, 等. 药物包被球囊治疗冠状动脉大血管原位病变的疗效观察[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(6): 452-456.
- [21] Yu X, Ji F, Xu F, et al. Treatment of large de novo coronary lesions with paclitaxel-coated balloon only: results from a Chinese institute[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(3): 234-243.
- [22] 于雪, 季福绥, 许锋, 等. 紫杉醇涂层球囊治疗直径 2.8 mm 及以上冠状动脉原发病变的效果[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(1): 32-38.
- [23] Liu Y, Zhang YJ, Deng LX, et al. 12-Month clinical results of drug-coated balloons for de novo coronary lesion in vessels exceeding 3.0 mm[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(4): 579-586.
- [24] 李成洋, 陈宏. 冠状动脉内超声指导下紫杉醇药物涂层球囊用于治疗冠状动脉狭窄 26 例近期临床疗效 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(1): 27-29.
- [25] 危小良, 王晓进, 赵婷, 等. 紫杉醇药物涂层球囊治疗冠状动脉原发大血管病变的疗效和安全性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(2): 150-155.
- [26] Köln PJ, Scheller B, Liew HB, et al. Treatment of chronic total occlusions in native coronary arteries by drug-coated balloons without stenting-A feasibility and safety study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225: 262-267.
- [27] 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.
- [28] Ho HH, Tan J, Ooi YW, et al. Preliminary experience with drug-coated balloon angioplasty in primary percutaneous coronary intervention[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(6): 311-314.
- [29] Gobić D, Tomulić V, Lulić D, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention: A feasibility study[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(6): 553-560.