

药物涂层球囊在冠状动脉原位病变中的应用现状

杨新越¹ 潘亮¹ 郑悠阳¹ 邱春光¹

[提要] 药物涂层球囊的出现使得冠状动脉介入治疗进入新阶段,其在支架内再狭窄中已经取得了成功的应用。近年来,越来越多的证据表明其可用于小血管病变中。然而,药物涂层球囊在其他原位病变如分叉、弥漫性、慢性完全闭塞等病变中的应用仍存在局限。但随着“介入无植入”理念的深入,药物涂层球囊由于自身的特性将会呈现出更多的优势。本文就药物涂层球囊在冠状动脉原位病变中的应用作一综述。

[关键词] 药物涂层球囊;冠状动脉原位病变;小血管病变;分叉病变;急性心肌梗死

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.08.003

[中图分类号] R543.3 **[文献标志码]** A

Application of drug-coated balloons in de novo coronary lesions

YANG Xinyue PAN Liang ZHENG Youyang QIU Chunguang

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: QIU Chunguang, E-mail: qiuchunguang0123@163.com

Summary Drug-coated balloon (DCB) has emerged as a promising therapy particularly in the treatment of in-stent restenosis. In recent years, accumulating evidence has proved that it can be used in small vessel diseases. However, the application of DCB in other de novo coronary lesions such as bifurcation, diffuse, chronic total occlusion, and other lesions still has limitations. But with the deepening of the concept of "Nothing Left", DCB will show more advantages due to its characteristics. This article reviews the research progress of the application of DCB in de novo coronary artery lesions.

Key words drug-coated balloon; de novo coronary artery lesion; small vessel lesion; bifurcation lesion; acute myocardial infarction

药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的出现降低了经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后再狭窄和再次血运重建的风险^[1-2],但 DES在一定程度上限制了血管内皮化,影响血管愈合,同时伴随着支架内血栓(stent thrombosis, ST)形成的可能和术后长期抗血小板治疗的需要^[3-6]。药物涂层球囊(drug coated balloon, DCB)通过快速和均匀地向冠状动脉(冠脉)血管壁递送抗增殖药物,短期抑制血管成形术后的内膜增殖反应,从理论上讲,这可能更有利于血管愈合。与 DES 相比,DCB 不存在聚合物基质,也没有金属残留,从而减少内膜炎症反应,大大降低血栓形成风险,缩短双联抗血小板治疗的时间,减少相关出血风险,同时 DCB 避免了异物置入,为患者保留了后续的治疗机会^[7]。既往研究已经表明,DCB 在支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)病变中与 DES 效果相当,在冠脉原位病变中的应用也表现出一定的前景^[8-13]。本文就 DCB 在冠脉原位病变中的应用进展作一回顾。

1 DCB 的作用机制

DCB 是一种表面覆盖有抗增殖药物的半顺应球囊,可以在短暂的球囊接触期间将抗增殖药物释放到血管壁中,达到抑制血管内膜增生的效果。初期,很多研究发现,通过在特定的血管表面使用抗增殖药物可以抑制内膜增生,然而实际上由于血流冲刷所致的药物丧失和血管壁对药物的吸收问题,在很大程度上限制了药物的抗增殖效果^[7,14]。紫杉醇作为一种高度亲脂性的抗增殖药物,具有生物可溶性高、性能稳定、半衰期长的特点^[15]。其通过损伤中心体,诱导异常纺锤体形成和抑制纺锤体微管动力学来阻断细胞周期进程^[16],进而抑制平滑肌细胞增殖和迁移,减少内膜增生和降低炎症反应^[17-18]。DCB 和 DES 都通过携带抗增殖药物抑制内膜增生,但与 DES 相比,DCB 携带的药物通过在球囊膨胀的时间(通常 30~60 s)均匀释放至血管壁组织,不存在缓慢洗脱的过程,一定程度上避免了局部血管壁在药物下的长期暴露、药物作用不均匀和内皮化延迟的问题^[19]。

2 DCB 在冠脉原位病变中的应用

2.1 小血管病变

小血管病变占介入治疗的 30%~40%^[20],在

¹ 郑州大学第一附属医院心内科(郑州,450052)

通信作者:邱春光, E-mail: qiuchunguang0123@163.com

女性、糖尿病患者中更加多见,大多位于冠脉的中远段。由于高再狭窄率和血栓风险的存在,小血管病变一直是临床上 PCI 治疗的难点。在这种情况下,支架植入和新生内膜造成的管腔丢失对于管腔面积的影响更大。DCB 减少了金属支架所致的炎症反应和异常血流的出现,在小血管病变中有着潜在的优势^[21]。

PEPCAD I^[22]是首个应用 DCB 治疗小血管(血管直径 2.25~2.8 mm)病变的前瞻性非随机研究。研究共纳入 118 例患者,主要终点是晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL),次要终点包括再狭窄率和 12 个月内主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE),包括 ST、靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)、心肌梗死和死亡。6 个月随访造影显示单纯 DCB 组的 LLL 为(0.16±0.38) mm, DCB+BMS 组为(0.62±0.73) mm。12 个月随访单纯 DCB 组的 MACE 为 6.1%, DCB+BMS 组为 37.5%。之后 3 年的临床随访结果显示,两组的 MACE 没有发生变化^[23]。该研究说明 DCB 在小血管病变中应用的安全性和有效性,同时指出单纯 DCB 治疗方案优于 DCB+BMS 联合方案。

BELLO 研究^[24]是一项前瞻性、多中心、单盲的临床对照试验。其中,182 例患者以 1:1 的比例随机分配到 DCB 组(90 例)或 DES 组。在 3 年的随访中,这两组在靶血管重建(target vessel revascularization, TVR)或 TLR 方面没有差异,并且两组均未出现靶病变血栓。然而,3 年随访时 MACE 具有统计学意义[DCB 组(6%, 15.4%), DES 组(14%, 38.9%); $P=0.02$], DCB 组优于 DES 组。

BASKET-SMALL 2 研究^[25]是一项多中心、开放标签、随机非劣效性研究。758 例有 PCI 指征的原位血管病变(血管直径<3 mm)患者,按 1:1 随机分配至 DCB 组(382 例)和 DES 组(376 例), DCB 组和 DES 组 MACE 的 Kaplan-Meier 估计值均为 15% ($HR: 0.99, 95\% CI: 0.68 \sim 1.45; P=0.95$)。两组不良心脏事件也非常相似:心源性死亡(5%:4%, $HR: 0.63 \sim 2.66; P=0.49$),非致命性心肌梗死(6%, $HR: 0.82, 95\% CI: 0.45 \sim 1.51; P=0.52$), TVR(9%, $HR: 0.95, 95\% CI: 0.58 \sim 1.56; P=0.83$)。DCB 和 DES 患者的全因死亡率非常相似(8%, $HR: 1.05, 95\% CI: 0.62 \sim 1.77; P=0.87$)。DCB 与 DES 相比,支架血栓形成(1%:2%; $HR: 0.33, 95\% CI: 0.07 \sim 1.64; P=0.18$)和大出血(2%:4%, $HR: 0.43, 95\% CI: 0.17 \sim 1.13; P=0.088$)的发生率在数字上较低,但没有达到显著性。研究证实,在冠脉小血管原发病变中,12 个月时 DCB 在 MACE 方面不劣于 DES,两

组的事件发生率相似。

关于 DCB 治疗小血管病变的疗效,既往的研究有过争议和矛盾。BASKET-SMALL 2 研究^[25]比较了 DCB 与第 2 代 DES 在大范围人群应用中的有效性和安全性,证实 DCB 是安全的,在 MACE 方面可媲美于 DES,为小血管疾病患者提供了一种重要的替代治疗方式。这项重要的研究为未来小血管(<2.5 mm)的大型研究奠定了基础。至于新型 DCB(包括最近发布的西罗莫司洗脱球囊)是否对小血管患者更有效,值得进一步研究。

2.2 分叉病变

冠脉分叉病变占 PCI 的 15%~18%,对于边支直径 ≥ 2.5 mm、开口病变长度 ≥ 5 mm 的真性分叉患者, EBC TWO (European Bifurcation Coronary TWO) 研究^[26]发现 provisional T 支架策略与双支架策略在 12 个月死亡率、心肌梗死和 TVR 的复合终点方面无差异。值得一提的是,双支架策略需要更长的手术时间、更多的对比剂用量、辐射暴露时间和更高的手术费用。因此,双支架技术更多地应用于边支(side branch, SB)解剖结构或病变严重的情况。主支(main branch, MB)支架与 SB 的 provisional 策略应该是治疗分叉病变的首选策略。在这种情况下,SB 再狭窄仍然是边支 provisional 策略最常见的限制,特别是在处理真性分叉病变时。多项研究通过对比 POBA 和 DCB 处理 SB 的结果,认为在 SB 中使用 DCB 可能优于常规球囊血管成形术,使用 DCB 可能会减少 LLL,从而避免使用额外的 DES 对 SB 进行处理^[27-29]。

BIOLUX-I 研究^[29]是一项探索 DCB 仅用于 SB 治疗效果的研究。入组 35 例冠脉分叉病变患者,应用 DCB 直接处理 SB,随后于 MB 植入 DES。随访 9 个月血管造影和血管内超声显示,SB 的 LLL 为(0.10±0.43) mm,无 ISR 发生。临床随访 12 个月显示 MACE(包括心因性死亡、靶血管驱动的心肌梗死以及临床驱动的 TVR)发生率为 5.9%, TLR 发生率为 2.9%,无 ST 事件。

接下来,使用相同方法的 DEBSIDE 试验^[27]评估了 DCB 的 provisional 策略并显示了非常好的血管造影结果(6 个月),SB 的 LLL 为(0.04±0.34) mm,次要终点 MB 的 LLL 为(0.54±0.60) mm;置入支架后 MB 的狭窄百分率为(26±11)%,术后 SB 直径狭窄的平均百分比为(23.9±11.3)%;仅 1 例患者(2%)出现 SB 再狭窄。

截至目前,DCB 处理 SB 作 provisional 为 T 支架策略的补充表现出了良好的临床结果,但是由于缺乏大规模临床随机对照研究为临床终点提供强有力的支持,相关指南关于 DCB 在分叉病变上的应用仍然保持相对保守的态度。

2.3 弥漫性病变

冠脉弥漫性病变占 PCI 的 20%^[30]。随着人口老龄化和心血管危险因素的增加,冠脉弥漫性病变的比例逐渐增加^[31-32],同时病变血管常常发生成角、钙化、扭曲,粥样斑块负荷常较重。DES 的应用使弥漫性病变介入治疗取得长足发展,与 BMS 相比可明显降低冠脉弥漫性病变 PCI 术后的再狭窄率。DCB 的出现使得在弥漫性病变的处理上有了更多的选择。

Basavarajaiah 等^[33]研究中的一个亚组对 DCB (In Pact Falcon)在原位病变中的应用进行了回顾性分析。研究纳入 79 例患者(105 处病变),其中 80%属于弥漫性疾病(> 20 mm),大多数病变(70%)位于小血管(≤ 2.5 mm)。22%的病例(23 例)由于造影结果不够理想或出现夹层需要补救性支架。经过中位时间为 14.6 个月的随访,未观察到心源性死亡,其中,靶血管心肌梗死为 1.3%(1 例),TLR 为 17.7%(14 例),TVR 为 16.5%(13 例),MACE 为 16.5%(13 例)。这些结果表明 DEB 可以考虑用于小血管,特别是具有长弥漫性病变时。此外,在这样的病变部位使用 DEB 仍然可以保留未来手术血运重建的可能性。

2.4 DCB 在急性心肌梗死患者中的应用

目前,国内外对于 ST 段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardial infarction,STEMI)的介入治疗仍以 DES 置入为主,DCB 在 STEMI 患者中的应用也进行了一些研究^[32]。

PAPP-A pilot 研究^[34]评估了 DCB 在直接经皮冠脉介入(primary percutaneous coronary intervention,PPCI)中应用的安全性和可行性,共计纳入 100 例 STEMI 患者接受 PPCI,在血栓抽吸和足够预扩张后,没有出现 B 型以上的夹层、残余狭窄 >50%的情况下选择使用 DCB 处理病变,共有 59 例患者接受单纯 DCB 治疗,而 41 例患者需要额外支架植入。在 1 年的随访中,在 100 例登记的患者中,报告了 5 例 MACE(5%),其中 2 例心源性死亡和 3 例 TLR。

DEB-AMI 研究^[35-36]是一项随机、两中心、单盲研究,旨在比较 BMS 组、DEB+BMS 组、DES 组对于 STEMI 患者的临床结果,经过 6 个月的血管造影随访得出 DES 的血管造影结果优于 BMS 组和 DEB+BMS 组。之后该研究在相同的纳入、排除标准下加入单纯 DCB 组。主要终点是 6 个月血管造影的球囊/支架 LLL,次要终点是球囊/支架再狭窄和 MACE。40 例 STEMI 患者接受单纯 DCB 治疗。手术成功率为 97.5%,10.0%的手术需要补救性支架。单纯 DCB 组中,LLL 为(0.51±0.59) mm,而 BMS 为(0.74±0.57) mm($P=0.44$),DEB+BMS 为(0.64±0.56) mm($P<0.88$),PES

为(0.21±0.32) mm($P<0.01$);再狭窄率在各组分别为 22.2%、23.8%($P=0.67$),28.6%($P=0.97$),和 4.5%($P=0.07$);MACE 率分别为 17.5%、23.5%($P=0.20$),20.0%($P=0.26$),和 4.1%($P=0.90$)。值得一提的是,仅在单纯 DCB 组中没有发生急性或晚期血栓事件。在这个高度选择的人群中,从血管造影结果来看,单纯 DCB 策略同 BMS 和 DCB+BMS 相当,但不如 DES。从另一个角度来看,对于不能使用 DES 的 STEMI 患者,单纯 DCB 策略也是一种潜在的治疗选择。

一项前瞻性、随机、单中心 REVELATION 试验^[37]共纳入 120 例患者。主要终点是 9 个月时的血流储备分数(fractional flow reserve,FFR),对梗死相关病变进行功能性测量。入组后 9 个月,DCB 组(35 例)的平均 FFR 值为 0.92±0.05,而 DES 组(38 例)的平均 FFR 值为 0.91±0.06($P\leq 0.27$)。DCB 组发生 1 例急性血管闭塞。在 9 个月的随访中,有 2 例患者进行非紧急目标病变血运重建(每组 1 例)。DCB 策略在 9 个月评估的 FFR 不逊于 DES。

根据现有情况来看,DCB 并不能取代 DES 在 STEMI 治疗中的主流地位。需要更大规模随机临床实验的长期随访来进一步评价 DCB 在 STEMI 中应用的长期安全性,同时进一步筛选特定的患者人群,使其能够从 DCB-only 策略中获益。

2.5 其他原位病变中的应用

DCB 在其他原位病变如大血管病变、慢性完全闭塞(chronic total occlusion,CTO)病变中的研究相对较少。一些单中心、回顾性研究曾报道,通过合适的预处理,单纯 DCB 在大血管中的应用是安全有效的^[38]。Lu 等^[39]前瞻性分析了 2015 年 5 月—2017 年 4 月符合入选标准(参考管腔直径 > 2.75 mm)的接受 DCB 治疗的患者(92 例患者,94 处病变)。观察结果包括 TLR、心肌梗死、心源性死亡和非心源性死亡以及 MACE。院内发生两次急性关闭,术中使用了 6 个补救性 DES(6.4%)。9 个月造影随访显示 LLL 为(-0.02±0.49) mm。在随访期间,整个患者群体的 TLR 率和总体 MACE 率分别为 4.3%和 4.3%。

CTO 病变仍然是介入心脏病学面临的巨大挑战之一,CTO 病变在血管开通后出现的严重夹层和残余狭窄过重限制了 DCB 的应用,因此目前为止,仅仅有一些个案报道^[40-42]和小样本研究。Köln 等^[43]纳入了 34 例仅由 DCB 治疗的 CTO 患者(排除补救性支架及失访的患者)。再通后血管情况满意的占 79.4%(27 例),再狭窄发生率为 11.8%(4 例),再闭塞率为 5.9%(2 例)。再通血管情况不满意的亚组中(7 例),3 例患者(42.9%)发生再狭窄,1 例患者(14.3%)再次出现再狭窄。研究发现晚

期管腔增加者占 67.6% (23 例), 平均晚期管腔增益为 (0.11 ± 0.49) mm, 没有出现死亡或心肌梗死。该研究一定程度上表明, 如果再通血管情况令人满意, 那么单纯 DCB 策略对 CTO 患者来说是一种可行且效果良好的治疗选择。当然, 需要更大规模的随机对照试验来进一步评估单纯 DCB 策略在 CTO 病变中的安全性和有效性。

3 DCB 的应用前景

目前 DCB 在 ISR 和小血管病变中的应用有大量临床数据的支持, 同时具有可接受的疗效和良好的安全性。同样, DCB 在分叉病变中的应用也具有很大的潜力, 尽管该方法还需要更多的临床数据的检验, 同时, 也有不同程度的证据支持 DCB 策略在其他冠脉原位病变上的应用。尽管如此, DCB 仍存在一些问题有待解决, 例如: 关于 DCB 治疗冠脉原发病变的研究较少, 观察时间短, 其证据强度还有待进一步加强; DCB 虽然能有效地抑制血管内膜增生, 但不能克服管壁弹性回缩。因此, 目前 DCB 还不能完全取代 DES, 需积累更多的临床数据。值得肯定的是, 随着 DCB 的改进、技术的成熟、经验的丰富和临床数据的进一步积累, DCB 在冠脉原位病变中的应用范围会得到进一步的扩展, 同时, DCB 所带来的“介入无植入”的理念也将是冠心病介入治疗的下一个目标和方向。

参考文献

- [1] Morice MC, Serruys PW, Sousa EJ, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization[J]. *New Engl J Med*, 2002, 346(23): 1773-1780.
- [2] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(14): 1315-1323.
- [3] McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy[J]. *Lancet*, 2004, 364(9444): 1519-1521.
- [4] Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(23): 2784-2814.
- [5] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease[J]. *New Engl J Med*, 2004, 350(3): 221-231.
- [6] Lasala JM, Stone GW, Dawkins KD, et al. An overview of the TAXUS Express, paclitaxel-eluting stent clinical trial program[J]. *J Interv Cardiol*, 2006, 19(5): 422-431.
- [7] Ang H, Lin J, Huang YY, et al. Drug-coated balloons: technologies and clinical applications[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(4): 381-396.
- [8] Scheller B, Hehrlein C, Bocksch 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.
- [9] Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 461-467.
- [10] Adriaenssens T, Dens J, Ughi G, et al. Optical coherence tomography study of healing characteristics of paclitaxel-eluting balloons vs. everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: the SEDUCE (Safety and Efficacy of a Drug eluting balloon in Coronary artery rEstenosis) randomised clinical trial[J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(4): 439-448.
- [11] Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents; paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(14): 1378-1386.
- [12] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(1): 23-33.
- [13] Baan J Jr, Claessen BE, Dijk KB, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for the treatment of any in-stent restenosis: The DARE Trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(3): 275-283.
- [14] Mennuni MG, Pagnotta PA, Stefanini GG. Coronary stents; the impact of technological advances on clinical outcomes [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(2): 488-496.
- [15] Axel DI, Kunert W, Göggelmann 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.
- [16] Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2003, 3(3): 193-203.
- [17] Granada JF, Stenoien M, Buszman PP, et al. Mechanisms of tissue uptake and retention of paclitaxel-coated balloons: impact on neointimal proliferation and healing [J]. *Open Heart*, 2014, 1(1): e000117.
- [18] Speck U, Stolzenburg N, Peters D, et al. How does a drug-coated balloon work? Overview about coating technologies and their impact [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2015.
- [19] Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions [J]. *Br Med Bull*, 2013, 106: 193-211.

- [20] Alfonso F, García-Guimaraes M. Optimal coronary interventions in small vessels; Is size all that matters? [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(13): 1335-1337.
- [21] Meneguz-Moreno RA, Ribamar Costa J Jr, Abizaid A. Drug-coated balloons: hope or hot air: update on the role of coronary DCB[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(10): 100.
- [22] Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study; are lesions clinically stable from 12 to 36 months? [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(5): 620-628.
- [23] Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study; are lesions clinically stable from 12 to 36 months? [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(5): 620-628.
- [24] Latib A, Ruparelia N, Menozzi A, et al. 3-Year Follow-Up of the Balloon Elution and Late Loss Optimization Study (BELLO) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(8): 1132-1134.
- [25] 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.
- [26] Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, et al. The EBC TWO Study (European Bifurcation Coronary TWO): A Randomized Comparison of Provisional T-Stenting Versus a Systematic 2 Stent Culotte Strategy in Large Caliber True Bifurcations[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(9).
- [27] Berland J, Lefèvre T, Brenot P, et al. DANUBIO-a new drug-eluting balloon for the treatment of side branches in bifurcation lesions; six-month angiographic follow-up results of the DEBSIDE trial[J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(8): 868-876.
- [28] Jim MH, Lee MK, Fung RC, et al. Six month angiographic result of supplementary paclitaxel-eluting balloon deployment to treat side branch ostium narrowing (SARPEDON)[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 594-597.
- [29] Worthley S, Hendriks R, Worthley M, et al. Paclitaxel-eluting balloon and everolimus-eluting stent for provisional stenting of coronary bifurcations: 12-month results of the multicenter BIOLUX-I study [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2015, 16(7): 413-417.
- [30] Lozano I, Capin E, de la Hera JM, et al. Diffuse coronary artery disease not amenable to revascularization; long-term prognosis[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(7): 631-633.
- [31] Jurado-Román A, Abellán-Huerta J, Requena JA, et al. Comparison of clinical outcomes between very long stents and overlapping stents for the treatment of diffuse coronary disease in real clinical practice[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019, 20(8): 681-686.
- [32] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *EuroIntervention*, 2019, 40(2): 87-165.
- [33] Basavarajaiah S, Latib A, Shannon J, et al. Drug-eluting balloon in the treatment of in-stent restenosis and diffuse coronary artery disease: real-world experience from our registry[J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27(4): 348-355.
- [34] Vos NS, Dirksen MT, Vink MA, et al. Safety and feasibility of a PAclitaxel-eluting balloon angioplasty in Primary Percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): one-year clinical outcome of a pilot study[J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(5): 584-590.
- [35] Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(25): 2327-2337.
- [36] Nijhoff F, Agostoni P, Belkacemi A, et al. Primary percutaneous coronary intervention by drug-eluting balloon angioplasty: the nonrandomized fourth arm of the DEB-AMI (drug-eluting balloon in ST-segment elevation myocardial infarction) trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 86 Suppl 1: S34-44.
- [37] Vos NS, Fagel ND, Amoroso G, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent in acute myocardial infarction: The REVELATION Randomized Trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(17): 1691-1699.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Cortese B, Buccheri D, Piraino D, et al. Drug-coated balloon without stent implantation for chronic total occlusion of coronary arteries: Description of a new strategy with an optical coherence tomography assistance[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191: 75-76.
- [41] Cortese B, Buccheri D, Piraino D, et al. Drug-coated balloon angioplasty: An intriguing alternative for the treatment of coronary chronic total occlusions[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 238-239.
- [42] Cortese B, Buccheri D, Piraino D, et al. Drug-coated balloon angioplasty for coronary chronic total occlusions. An OCT analysis for a "new" intriguing strategy[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 189: 257-258.
- [43] 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.