

# 药物涂层球囊治疗冠状动脉原位病变后晚期管腔扩大现象的研究进展\*

杨新越<sup>1</sup> 郑悠阳<sup>1</sup> 林立<sup>1</sup> 张浩渊<sup>1</sup> 薛力旗<sup>1</sup> 邱春光<sup>1</sup>

**[摘要]** 冠状动脉支架内再狭窄成为药物涂层球囊(DCB)的主要适应证后,DCB越来越多地作为其一线治疗方式。此外,更多的临床证据支持 DCB 在原位病变中的应用,尤其是小血管病变、高出血风险和心肌梗死等特殊患者群体。和药物洗脱支架相比,DCB 的优势在于没有永久性金属支架的植入,同时,多项研究观察到 DCB 治疗冠状动脉原位病变后出现晚期管腔扩大现象,晚期管腔扩大的出现被认为有临床益处。本文就 DCB 治疗冠状动脉原位病变后的晚期管腔扩大现象的可能机制和影响因素作一综述。

**[关键词]** 药物涂层球囊;冠状动脉原位病变;晚期管腔扩大

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.12.006

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Research progress of late lumen enlargement after drug-coated balloon angioplasty for *de novo* coronary artery disease

YANG Xinyue ZHENG Youyang LIN Li ZHANG Haoyuan

XUE Liqi QIU Chunguang

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450001, China)

Corresponding author: QIU Chunguang, E-mail: fccqiucg@zzu.edu.cn

**Summary** Coronary in-stent restenosis (ISR) has become the main indication of the drug-coated balloon (DCB), DCB is increasingly used as a first-line treatment. In addition, more clinical evidence supports the application of DCB in *de novo* coronary lesions, especially in special patient groups such as small vessel disease, high bleeding risk, and myocardial infarction. Compared with drug-eluting stents, the advantage of DCB is that there is no permanent metal stent implantation. At the same time, many studies have observed the phenomenon of late lumen enlargement after DCB treatment of *de novo* coronary lesions. The emergence of late lumen enlargement is considered to be of clinical benefit. This article reviews the possible mechanisms and influencing factors of late lumen enlargement after DCB treatment of *de novo* coronary lesions.

**Key words** drug-coated balloon; *de novo* coronary artery lesions; late lumen enlargement

药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)技术的进步有效地降低了支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生率<sup>[1-2]</sup>,然而,DES 的使用仍然伴随着诸如晚期或极晚期支架内血栓、抗血小板或抗凝相关出血风险等担忧<sup>[3]</sup>。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)的出现对于特定冠状动脉(冠脉)疾病患者是一种更有吸引力的治疗方式,多项随机临床试验已证明 DCB 与包括传统球囊血管成形术、裸金属支架和第 1 代 DES 在内的治疗 ISR 的策略上具有优越性<sup>[4-6]</sup>,目前,DCB 和新一代 DES 均被推荐用于 ISR 患者,临床效果良好<sup>[7]</sup>。DCB 治疗冠脉原位病变的证据逐渐增加,

尤其是在小血管病变、高出血风险和心肌梗死患者群体<sup>[8-13]</sup>。同 DES 相比,DCB 的应用需要更加充分的病变准备,尽管如此,DCB 仍难以达到 DES 植入后的即刻管腔效果,这也是 DES 的优势之一,可以避免弹性回缩和严重夹层引起的急性管腔闭塞。然而,随着 DES 植入后时间的增加,永久性植入物不可避免地出现或多或少的管腔丢失。DCB 在没有永久性植入物的情况下,不断有研究观察到 DCB 治疗冠脉原位病变后出现晚期管腔扩大(late lumen enlargement, LLE)现象<sup>[14-17]</sup>。本文就 DCB 治疗冠脉原位病变后的晚期管腔扩大这一现象及其可能发生机制和影响因素作一综述。

### 1 DCB 和 LLE 现象

LLE 指经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后随访血管造影时冠脉的

\*基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(No:SB201901027)

<sup>1</sup>郑州大学第一附属医院心内科(郑州,450001)

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

最小管腔直径或面积同术后即刻相比增加。普通球囊血管成形术 (plain old balloon angioplasty, POBA) 后在造影随访期间可以观察到正性管腔重塑, 但是发生比例较低<sup>[18]</sup>。冠脉的病变节段和病变节段的远端在接受 PCI 后均可观察到 LLE<sup>[19-20]</sup>, 部分慢性完全闭塞病变 (chronic total occlusion, CTO) 或严重狭窄的冠脉病变在接受治疗后, 其病变远端的血管节段会出现 LLE, 可能的原因是由于远端血管在血流动力学改变的情况下恢复血管舒缩能力。

DCB 的作用机制是通过半顺应性球囊将高亲脂性药物 (紫杉醇或雷帕霉素等) 快速递送至血管壁发挥抗增殖效应, DCB 在 ISR 和原位小血管病变中的有效性和安全性已经得到证实, 同时, DCB 血管成形术后最短仅需要 4 周的双重抗血小板治疗, 其在高出血风险患者群体中显示出良好的临床效果<sup>[21]</sup>。DCB 术后出现的 LLE 现象指的是病变血管节段内出现的晚期管腔增加。在存在永久性或半永久性植入物的情况下, LLE 的出现可能会导致晚期植入物移位以及相关并发症 (特别是支架内血栓)。然而, 对于 DCB 来说, 由于没有植入物的存在, LLE 的出现可以缓解限制血流的冠脉再狭窄的发生, LLE 的发生有着积极的意义。Scheller 等<sup>[22]</sup>在报道 DCB 治疗冠脉原位病变后出现 LLE 的现象后, 首次发表通过定量冠脉造影 (quantitative coronary angiography, QCA) 分析评估 DCB 血管成形术后 LLE 的研究<sup>[14]</sup>。该研究连续性纳入 58 处冠脉原位病变接受 DCB 治疗, 平均参考血管直径为  $(2.58 \pm 0.47)$  mm, 经过平均  $(4.1 \pm 2.1)$  个月的造影随访, 靶病变最小管腔直径从  $(1.75 \pm 0.55)$  mm 增加到  $(1.91 \pm 0.55)$  mm, 69% 的患者出现 LLE。之后的多项研究观察到 DCB 血管成形术后出现的 LLE 现象<sup>[14-17]</sup>。

## 2 DCB 术后出现 LLE 的可能机制

管腔面积的大小受到斑块负荷和血管大小的共同影响, 在动脉粥样硬化的早期阶段, 尽管斑块负荷增加占据内膜面积, 但管腔面积仍可保持不变, 这是由于血管生长维持流量形成的代偿机制。当斑块负荷增加到一定程度, 40% 的内膜面积被斑块占据, 代偿效应难以继续维持才开始出现管腔狭窄。目前的研究显示 DCB 术后 LLE 的出现可能和冠脉血管的正性重塑、动脉粥样硬化斑块的消退以及夹层的愈合或消退相关。

### 2.1 冠脉血管的正性重塑

紫杉醇通过调节微管形成和促凋亡因子上调抑制平滑肌细胞增殖。最初发现, 使用 DCB 后血管壁中的药物浓度比植入 DES 后高得多, 不仅导致细胞停滞, 而且导致有丝分裂和有丝分裂后停滞。因此紫杉醇可能不仅抑制新生内膜生长同时

对内膜变薄和增大产生更长期的影响<sup>[23]</sup>。

Ann 等<sup>[17]</sup>发现在 9 个月的随访血管造影中, 28 处使用 DCB 治疗的原位病变的平均血管和管腔面积显著增加 [血管面积:  $(12.0 \pm 3.5)$  mm<sup>2</sup> vs.  $(13.2 \pm 3.9)$  mm<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ ; 管腔面积:  $(5.4 \pm 1.2)$  mm<sup>2</sup> vs.  $(6.5 \pm 1.8)$  mm<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ ]。随访评估期间的血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 虚拟组织学显示平均斑块面积没有变化 [ $(6.6 \pm 2.6)$  mm<sup>2</sup> vs.  $(6.6 \pm 2.4)$  mm<sup>2</sup>,  $P = 0.269$ ]。其中, IVUS 虚拟组织学显示斑块组成没有发生显著变化。其认为紫杉醇通过抑制微管功能延长其抗平滑肌增殖和迁移的作用促进血管的正性重塑<sup>[23-24]</sup>。

另一项研究<sup>[25]</sup>通过光学相干断层成像技术 (optical coherence tomography, OCT) 评估了 28 处主支已接受 DCB 处理的侧支的直径变化, 纳入标准为病变狭窄  $> 70\%$ , 血管直径 2.5~3.5 mm, 病变长度  $\leq 24$  mm 和侧支  $\geq 1.5$  mm, 分别在血管成形术前、术后和术后 9 个月进行血管造影和 OCT 评估。侧支开口的最小管腔面积在术前为  $(0.92 \pm 0.68)$  mm<sup>2</sup>, PCI 术后即刻为  $(1.03 \pm 0.77)$  mm<sup>2</sup> ( $P = 0.726$ ), 随访时为  $(1.42 \pm 1.18)$  mm<sup>2</sup> ( $P = 0.013$ ), 在随访中, 主支血管最小管腔直径和平均管腔面积均显著增加, 侧支开口的 LLE 可解释为主支血管的正性重塑和 (或) 紫杉醇对侧支血管的单独作用。

### 2.2 动脉粥样硬化斑块体积的减少

Yamamoto 等<sup>[26]</sup>提出除了整个血管的生长外, 一部分患者出现斑块体积的减少, 这意味着动脉粥样硬化斑块的消退。血管造影显示, 所有患者在 9 个月随访时的平均晚期管腔损失为  $(0.04 \pm 0.63)$  mm。54 个病变中有 40 个 (74%) 出现 LLE, 根据平均管腔容积变化将患者分为 3 组: 无管腔增大、中度管腔增大和较大管腔增大。IVUS 评估的外弹性膜的平均体积在较大和中度 LLE 组中显著增加, 平均斑块体积显著减少, 但在无管腔扩大组中则不然。

研究中观察到的斑块消退可能和紫杉醇的抗增殖效应相关。紫杉醇是一种三环二萜化合物, 具有很强的疏水性并且可以和组织蛋白牢固结合<sup>[27]</sup>, 通过剂量依赖性的方式抑制平滑肌细胞的增殖和迁移, 防止术后新生内膜的形成<sup>[28]</sup>。紫杉醇在血管壁中的平面扩散 (沿圆周方向) 比透壁扩散 (沿放射方向) 更快, 其药物组织结合能力在内膜中最大, 在动脉中膜的最内膜区域急剧下降至不到内膜水平的一半。在中膜的外边缘, 紫杉醇的结合能力逐渐增加并在外膜内达到峰值。在动物研究中, 向血管壁使用高浓度紫杉醇可出现斑块消退和血管扩大<sup>[29-33]</sup>。其中, Maranhao 等<sup>[32]</sup>发现使用富含胆固醇的纳米乳剂作为载体, 将高浓度紫杉醇作

用于动脉粥样硬化病变中,可显著消退家兔的动脉粥样硬化斑块。紫杉醇的心包内给药可以诱导猪冠脉血管扩大增加和凋亡细胞聚集的新生内膜减少<sup>[30]</sup>,同时,与腔内递送相比,心包递送后的局部药代动力学和组织负荷的一致性也得到证实。这些研究结果表明,当紫杉醇扩散至冠脉外膜并聚集时可以增强其作用。目前,尚不清楚上述研究观察到的紫杉醇诱导的斑块消退是否可以在其他抗增殖药物如雷帕霉素中发现,既往研究结果显示,紫杉醇和雷帕霉素在牛颈内动脉节段的药物分布曲线明显不同,这可能反映两者存在不同的结合模式<sup>[34]</sup>。

### 2.3 冠脉夹层的愈合或消退

一项回顾性研究<sup>[35]</sup>通过 OCT 分析了 95 例接受单纯 DCB 治疗的冠脉原位病变,经过平均(8.2±2.9)个月的随访,OCT 结果显示 50.5%的病变出现 LLE,同非 LLE 组相比,LLE 组中的血管增大(76.6% vs. 29.2%, $P<0.01$ )、斑块或夹层消退(55.3% vs. 10.4%, $P<0.01$ ;40.4% vs. 14.6%, $P<0.01$ )和夹层愈合(74.5% vs. 27.1%, $P<0.01$ )的比例更高。该研究认为 LLE 与血管正性重塑、夹层的愈合以及斑块或夹层的消退有关。

## 3 LLE 发生的影响因素

### 3.1 冠脉夹层是发生 LLE 的预测因素

研究表明,由于正性管腔重塑,非闭塞性冠脉夹层与术后远期临床结局相关<sup>[36-37]</sup>。Cappelletti 等<sup>[37]</sup>研究了 129 例仅接受 POBA 治疗的患者,其中 49 例出现非闭塞性夹层(NHLBI A-E 型)。同没有夹层组相比,夹层组在 6 个月的血管造影随访时的再狭窄发生率更低(12% vs. 44%, $P<0.001$ ),同期一个由 60 例夹层后行补救性支架的患者组成的匹配队列的再狭窄发生率为 25%。另外,在一项对 986 例接受 POBA 治疗的患者(其中 248 例发生内膜夹层)的研究中<sup>[38]</sup>,残留夹层组的再狭窄率较低(24% vs. 30%, $P=0.08$ )。

Cortese 等<sup>[39]</sup>发表了一项前瞻性注册研究,纳入了 48 例使用紫杉醇洗脱球囊治疗后发生 A 至 C 型夹层的患者,6 个月的血管造影随访时的晚期管腔损失仅为 0.14 mm(-0.14~0.42 mm)。Funatsu 等<sup>[15]</sup>证明 B 型夹层病变比 A 型或无夹层病变具有更大的净增益。

目前,冠脉夹层分型多基于血管造影结果进行 NHLBI 分型,然而有时血管造影和腔内影像学结果存在差异,因此,单纯使用血管造影结果可能高估或低估夹层的严重程度<sup>[40]</sup>。POBA 术后出现的冠脉夹层可能造成冠脉壁内血肿,进而导致血管急性闭塞,但高达 30%的壁内血肿不能通过血管造影发现,只有通过腔内影像学检查(如 IVUS 和 OCT)可以清楚地观察到<sup>[1]</sup>。相反,螺旋夹层通常在血管造影中被诊断为 D 型,但 IVUS 有时会显示

较不严重的夹层。Yamamoto 等<sup>[26]</sup>提出通过夹层指数(dissection index, DI)来评估 DCB 术后即刻的夹层严重程度,DI 定义为通过单位病变夹层赋分总和(夹层超过外弹力膜 2 分;夹层在外弹力膜内 1 分;无夹层 0 分)与病变长度的比值。该研究连续性纳入 46 例接受单纯 DCB 治疗的患者(54 处病变),在术后即刻和 9 个月的造影随访中使用 IVUS 评估并计算 DI,多元 logistic 回归分析表明,DI 是平均管腔容积变化的最强预测因素,支持非限流夹层有利于非支架治疗的假设。Sogabe 等<sup>[35]</sup>则通过 OCT 评估 DCB 术后的夹层得到解剖上深达中膜的夹层是 LLE 的预测因素之一。

### 3.2 简单病变是发生 LLE 的预测因素

有研究回顾性分析了 182 例接受 DCB 血管成形术和随访造影血管的患者(196 处原位病变)<sup>[41]</sup>。经过平均(7.2±2.5)个月的造影随访,56%的病变(109 处病变)出现 LLE。LLE 组和非 LLE 组在临床或其他病变背景特征方面未观察到显著差异,然而,根据 ACC/AHA 病变分型,LLE 组的病变复杂程度明显低于非 LLE 组(A、B1、B2 和 C 型病变分别为 15%、35%、38%和 13% vs. 7%、24%、45%和 24%, $P=0.036$ )。logistic 回归显示 ACC/AHA 病变分型是 LLE 的重要预测因素,其中 A 型病变发生 LLE 的可能性是 C 型病变的 4.7 倍,B1 型病变发生 LLE 的可能性是 C 型病变的 2.8 倍。该研究提示,通过评估病变远期管腔收益选择合适的预处理和治疗策略。值得一提的是,在 C 型病变中,LLE 组中的 CTO 病变较非 LLE 组中的比例更高(79% vs. 43%, $P=0.036$ ),既往多个研究观察到 CTO 病变在行单纯 DCB 后出现 LLE 现象<sup>[42]</sup>,这对于 CTO 患者的预后有着积极的意义,DCB 在未来可能逐渐成为 CTO 开通后的治疗选择。

### 3.3 斑块性质和血管舒缩反应等影响因素

一项研究发现厚层纤维帽粥样硬化斑块是原位冠脉病变 DCB 血管成形术后未来发生 LLE 的阳性预测因子,而钙化斑块是阴性预测因子<sup>[35]</sup>。与其他斑块相比,纤维斑块和厚层纤维帽粥样硬化斑块与血管扩大有关,但这些现象的原因尚不清楚。此外,与其他斑块相比,厚层纤维帽粥样硬化斑块或夹层发生消退的可能性更高,这表明在斑块消退的过程中厚层纤维帽粥样硬化斑块可能更容易受到紫杉醇的影响。其次,植入永久性金属支架的冠脉失去改变其直径或对血管舒缩作出反应的能力<sup>[43]</sup>,当没有永久性或半永久性支架时,急性弹性回缩和冠脉痉挛的缓解是导致晚期管腔增益的另外 2 个可能因素,但是缺乏相关的研究。

紫杉醇的抗增殖效应、冠脉夹层、病变复杂程度以及斑块性质等都可能对 DCB 术后出现 LLE 产生影响。LLE 现象的意义在于对于 DCB 术后而

言不再需要达到 DES 相似的即刻管腔效果才能获得满意的长期临床结果。这将使更多的患者在充分预处理后接受 DCB 治疗,避免永久性金属植入物的长期影响,同时恢复正常的内皮及血管舒缩功能。对于介入术者而言,合理的病变筛选和手术策略的制定,有利于改善患者的预后。目前,对于 DCB 术后 LLE 的研究仍有限,未来需要更多的研究探讨其中的发生机制和影响因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Tweet MS, Gulati R, Williamson EE, et al. Multimodality Imaging for Spontaneous Coronary Artery Dissection in Women [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(4):436-450.
- [2] 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.
- [3] Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11):1314-1322.
- [4] Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis; a network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9994):655-664.
- [5] Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(38):3715-3728.
- [6] Bajraktari G, Jashari H, Ibrahim P, et al. Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: A meta-analysis of available evidence[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 218:126-135.
- [7] 杨新越,潘亮,郑悠阳,等. 药物涂层球囊在冠状动脉原位病变中的应用现状[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(8):695-699.
- [8] 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.
- [9] 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]. *The Lancet*, 2019, 394(10194):230-239.
- [10] Scheller B, Ohlow MA, Ewen S, et al. Bare metal or drug-eluting stent versus drug-coated balloon in non-ST-elevation myocardial infarction: the randomised PEPCAD NSTEMI trial [J]. *EuroIntervention*, 2020, 15(17):1527-1533.
- [11] 杨新越,卢文杰,王玺,等. 药物涂层球囊治疗冠状动脉原位弥漫性病变的 3 年疗效分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(8):631-637.
- [12] 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.
- [13] Yang X, Lu W, Pan L, et al. Long-term outcomes of drug-coated balloons in patients with diffuse coronary lesions [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:935263.
- [14] Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M, et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty [J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(3):217-225.
- [15] Funatsu A, Nakamura S, Inoue N, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon with plain balloon angioplasty in patients with small vessel disease [J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(10):824-832.
- [16] 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.
- [17] Ann SH, Balbir Singh G, Lim KH, et al. Anatomical and Physiological Changes after Paclitaxel-Coated Balloon for Atherosclerotic De Novo Coronary Lesions: Serial IVUS-VH and FFR Study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147057.
- [18] Jeger RV, Eccleshall S, Ahmad WAW, et al. Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease Third Report of the International DCB Consensus Group [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(12):1391-1402.
- [19] Park JJ, Chae IH, Cho YS, et al. The recanalization of chronic total occlusion leads to lumen area increase in distal reference segments in selected patients: an intravascular ultrasound study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(8):827-836.
- [20] Galassi AR, Tomasello SD, Crea F, et al. Transient impairment of vasomotion function after successful chronic total occlusion recanalization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(8):711-718.
- [21] 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.
- [22] Scheller B, Fischer D, Clever YP, et al. Treatment of a coronary bifurcation lesion with drug-coated balloons: lumen enlargement and plaque modification after 6 months [J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(6):469-472.
- [23] Speck U, Cremers B, Kelsch B, et al. Do pharmacoki-

- netics explain persistent restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel? [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(3):392-400.
- [24] Gray WA, Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis [J]. *Circulation*, 2010, 121(24):2672-2680.
- [25] Her AY, Ann SH, Singh GB, et al. Serial Morphological Changes of Side-Branch Ostium after Paclitaxel-Coated Balloon Treatment of De Novo Coronary Lesions of Main Vessels[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3):606-613.
- [26] Yamamoto T, Sawada T, Uzu K, et al. Possible mechanism of late lumen enlargement after treatment for de novo coronary lesions with drug-coated balloon[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 321:30-37.
- [27] Escuer J, Schmidt AF, Peña E, et al. Mathematical modelling of endovascular drug delivery: Balloons versus stents[J]. *Int J Pharm*, 2022, 620:121742.
- [28] Weiss AJ, Lorente-Ros M, Correa A, et al. Recent Advances in Stent Technology: Do They Reduce Cardiovascular Events? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(9):731-744.
- [29] Kuwabara K, Zen K, Yashige M, et al. Comparative Analysis of the Paclitaxel-Eluting Peripheral Igaki-Tamai Stent and the Drug-Free Igaki-Tamai Stent Using Optical Coherence Tomography and Histological Analysis in a Porcine Iliac Artery Model[J]. *Circ J*, 2020, 84(5):799-805.
- [30] Maslov M, Foianini S, Lovich M. Delivery of drugs, growth factors, genes and stem cells via intrapericardial, epicardial and intramyocardial routes for sustained local targeted therapy of myocardial disease[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, 14(10):1227-1239.
- [31] di Palma G, Sanchez-Jimenez EF, Lazar L, et al. Should paclitaxel be considered an old generation DCB? The limus era[J]. *Rev Cardiovas Med*, 2021, 22(4):1323-1330.
- [32] Maranhão RC, Tavares ER, Padoveze AF, et al. Paclitaxel associated with cholesterol-rich nanoemulsions promotes atherosclerosis regression in the rabbit[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(2):959-966.
- [33] Giannopoulos S, Secemsky EA, Schneider PA, et al. Concomitant Drug Coated Balloon Angioplasty With Bail-Out Use of Eluvia Drug-Eluting Stent; Is There Any Downside to a Double Dose of Paclitaxel? [J]. *J Invasive Cardiol*, 2022, 34(6):E469-E476.
- [34] Levin AD, Vukmirovic N, Hwang CW, et al. Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(25):9463-9467.
- [35] Sogabe K, Koide M, Fukui K, et al. Optical coherence tomography analysis of late lumen enlargement after paclitaxel-coated balloon angioplasty for de-novo coronary artery disease[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 98(1):E35-E42.
- [36] Hui L, Shin ES, Jun EJ, et al. Impact of Dissection after Drug-Coated Balloon Treatment of De Novo Coronary Lesions: Angiographic and Clinical Outcomes[J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(12):1004-1012.
- [37] Cappelletti A, Margonato A, Rosano G, et al. Short- and long-term evolution of unstented nonocclusive coronary dissection after coronary angioplasty [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(5):1484-1488.
- [38] Leimgruber PP, Roubin GS, Anderson HV, et al. Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty[J]. *Circulation*, 1985, 72(3):530-535.
- [39] Cortese B, Silva Orrego P, Agostoni P, et al. Effect of Drug-Coated Balloons in Native Coronary Artery Disease Left With a Dissection[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(15):2003-2009.
- [40] Paulo M, Sandoval J, Lennie V, et al. Combined use of OCT and IVUS in spontaneous coronary artery dissection[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(7):830-832.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Togni M, Windecker S, Cocchia R, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(2):231-236.

(收稿日期:2022-03-14)