

# 药物洗脱球囊研究进展

刘皇军 综述, 金立军 审校

(长江大学附属第一医院心内科, 湖北省荆州市 434000)

[关键词] 药物洗脱球囊; 介入; 支架; 冠心病

[摘要] 经皮介入治疗是冠状动脉再生治疗的革命性突破, 而再狭窄仍为其面临的主要弊端与挑战。药物洗脱球囊作为一种优越的介入治疗概念提出, 其在治疗支架内再狭窄方面的有效性与安全性已经证实, 然而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一步的评估。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Research Progress on Drug-eluting Balloon

LIU Huang-Jun, and JIN Li-Jun

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China)

[KEY WORDS] Drug-eluting Balloon; Intervention; Stent; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] Percutaneous coronary intervention has revolutionized coronary revascularization therapy, restenosis is a major challenge and has been described as the Achilles heel of the procedure. The drug-eluting balloon (DEB) represents an excellent therapeutic concept, its efficacy and safety in the treatment of stent restenosis has been confirmed. However, this technique carries a number of unanswered questions and is being further evaluated in different clinical settings.

自 1990 年以来, 随着血管成形术及随后的冠状动脉支架植入术在临床的广泛应用, 介入治疗无疑开创了冠心病血管再生治疗的新纪元, 而支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 成为其面临的主要挑战之一。虽然药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DES) 的应用明显减少了 ISR 的发生率, 但随着经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 患者数量的逐年增加, ISR 仍然值得重视。近年来, 新器械及治疗策略的不断涌现旨在攻克此难题, 将传统球囊扩张技术与最新的药物释放技术相结合的药物洗脱球囊 (drug-eluting balloon, DEB) 应用前景一直被看好, 本文就 DEB 的相关研究进展进行综述。

## 1 药物洗脱球囊的发展简史

1977 年 9 月, Andreas Gruentzig 在瑞士完成首例经皮冠状动脉造影术 (percutaneous transluminal

coronary angioplasty, PTCA), 自此不断有新的器械及技术引入冠状动脉的介入治疗, 多种并发症也相伴而生。PTCA 早期并发症主要包括急性血管闭塞、夹层及再狭窄, 其中早期再狭窄率高达 30%, 病理机制为病变部位的负性血管重构、血管壁的弹性回缩及血栓形成<sup>[1]</sup>。1990 年始, 冠状动脉支架的广泛应用大大减少了夹层、弹性回缩及急性血管闭塞等问题, 然而依然面临 2 个主要并发症, 即支架内血栓和 ISR。与初始的金属裸支架 (bare metal stents, BMS) 相比, DES 的问世明显减少了再狭窄发生率<sup>[2-4]</sup>, 但终究无法完全攻克这一难题, 且 DES 引起的 ISR 极难处理。其局限性一方面源于支架本身的金属构架, 使其通过困难或作为异物持续刺激内膜增生而导致再狭窄; 另一方面源于多聚物载体延迟血管内皮化过程, 增加 ISR 发生率并使抗血小板治疗的疗程一再延长; 再者无论选用何种 DES, 目前的 PCI 仍无法很理想的处理小血管病变、弥漫的长钙化病变以及分叉病变。冠状动脉狭窄的理想治疗方

[收稿日期] 2011-08-17

[作者简介] 刘皇军, 硕士研究生, 研究方向为高血压, E-mail 为 liuhjsir@163.com。通信作者金立军, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心脏电生理与心律失常、冠心病、高血压, E-mail 为 jljsir@sina.com。

法应尽量减少支架及多聚合物载体,并有效释放抗血管内皮增生的药物,以此来减少再狭窄风险。因此,基于无聚合物和均一药物释放的全新理念而设计而成的 DEB,可能是除支架术外,血管再生治疗(尤其在再狭窄与 ISR 方面)的一种有效选择<sup>[5]</sup>。

## 2 药物洗脱球囊的临床应用

### 2.1 在支架内再狭窄中的应用

近年来,冠状动脉介入治疗新技术的不断涌现让一系列病变都能成功治疗且并发症逐渐减少,然而再狭窄(尤其 ISR)仍为影响中、远期预后并亟待解决的问题之一。既往人们探讨了包括球囊扩张、再次植入支架、旋切术、激光成形术等方法处理 ISR,即便如此,仍有 30%~80% 的患者会在支架内或支架边缘出现再狭窄<sup>[6]</sup>。DEB 作为一种新的介入治疗器械,与 DES 相比可能会有更好的应用前景,尤其是在 DES 无法递送及尚未验证应用效果的特殊情况如 ISR、血管扭曲、小血管、较长的钙化病变及分叉病变等方面<sup>[7,8]</sup>。Scheller 等<sup>[9]</sup>于 2006 年公布了比较紫杉醇洗脱球囊与普通球囊治疗 ISR 有效性的随机、双盲、多中心的临床试验 PACCOATH I 的研究结果,对 52 例单一冠状动脉病变的 ISR 患者用紫杉醇涂层球囊(26 例)及同类型普通球囊(26 例)治疗 6 个月后随访发现,两组节段内晚期管腔丢失分别为  $0.03 \pm 0.48$  mm 和  $0.74 \pm 0.86$  mm ( $P = 0.002$ ),再狭窄(5% 比 43%,  $P = 0.002$ )及主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)在 DEB 组也同样明显降低(4% 比 31%,  $P = 0.01$ )。随访 2 年的 PACCOATH ISR II 研究<sup>[10]</sup>同样显示 DEB 较普通球囊组的节段内晚期管腔丢失、再狭窄及靶血管再血管化(target lesion revascularization, TLR)的发生率均较低,紫杉醇洗脱球囊有明显的优越性。随后的多中心、前瞻性研究 PEP-CAD II<sup>[11]</sup>比较了紫杉醇洗脱球囊(SeQuent Please)和紫杉醇洗脱支架(Taxus)对 BMS 的 ISR 治疗效果,DEB 组(66 例)术后服用氯吡格雷每天 75 mg,3 个月,支架组(65 例)服用氯吡格雷每天 75 mg,6 个月,6 个月时 DEB 组与支架组的晚期管腔丢失分别为  $0.17 \pm 0.42$  mm 和  $0.38 \pm 0.61$  mm ( $P = 0.03$ ),再狭窄率分别为 7% 和 20% ( $P = 0.06$ );12 个月时的 MACE 发生率分别为 9% 和 22% ( $P = 0.08$ ),其中 TLR 率分别为 6.3% 和 15.4% ( $P = 0.15$ ),DEB 显示出优于 DES 的趋势。最近一项评估 DEB 处理冠状动脉原发病变及 ISR 的近、中期预后的前瞻性

研究<sup>[12]</sup>也同样显示其优越性。为评估 DEB 治疗西罗莫司洗脱支架 ISR 的有效性,Habara 等<sup>[13]</sup>将 50 名 ISR 患者随机分为紫杉醇洗脱球囊组及普通球囊组,一级终点为节段内晚期管腔丢失,二级终点为再狭窄率与 MACE。随访 6 个月后,节段内晚期管腔丢失、再狭窄及 TLR 率在 DEB 组均较低,且无 MACE 的累积生存率在 DEB 组明显较好。由于 ISR 及血栓形成,许多患者需进行 TLR,DES 的引入有效减少了这些并发症,但其在远期随访中不可预见的支架贴壁不良及血管重构风险使其安全性受到质疑。最近有报道称 DEB 联合 BMS 治疗的有效性及其安全性极其优越,但应用 DEB 后支架的覆盖范围如何尚不清楚<sup>[14]</sup>。

### 2.2 在分叉病变及原发病变中的应用

分叉病变的最佳治疗策略仍不确定且有争议。研究证实 DEB 能有效治疗 ISR<sup>[9-13]</sup>及小血管病变<sup>[15]</sup>,DEB 在分叉病变的应用可能会减少再狭窄,从而减少支架的植入<sup>[8]</sup>。PEPCAD V 研究<sup>[16]</sup>对 28 名存在分叉病变患者用紫杉醇洗脱球囊(SeQuent Please)对主、分支血管扩张后,再于主支植入 BMS,有 4 例于分支血管植入 BMS。9 月后随访造影显示,主、分支的晚期管腔丢失均明显降低,有 1 例出现主支血管再狭窄需进行 TLR,2 例出现晚期支架内血栓。由于此研究入选病例较少,随访时间较短,因此其确切效果尚无法确定。正在进行的 DEBIUT 注册研究<sup>[17]</sup>入选 120 例分叉病变患者,按 1:1:1 随机入选 3 组:紫杉醇洗脱球囊(Dior) + 主支 BMS、普通球囊 + 主支 BMS、普通球囊 + 主支 DES(Taxus)。随访结果显示,DES 在处理分叉病变时优于 BMS 和紫杉醇洗脱球囊。这一研究结果可能与 Dior 球囊未能将紫杉醇均匀、高浓度释放至血管壁达到抑制平滑肌细胞增殖有关,若使用 SeQuent Please 球囊结果可能不同,因为有基质涂层的 DEB(SeQuent Please)效果优于无基质涂层、表面粗糙的 DEB(Dior)。在最近进行的一项评估主支血管支架植入术后是否对分叉病变给予对吻球囊扩张的研究中,Niemelä 等<sup>[18]</sup>将 477 例有分叉病变的患者随机分为对吻球囊扩张组( $n = 238$ )与非对吻球囊扩张组( $n = 239$ ),一级终点为 MACE、TLR 及支架内血栓形成,随访 8 月后发现,2 组具有相似的临床预后,仅对吻球囊扩张会减少分支再狭窄,尤其是在的确存在分支病变的患者中。DEB 对吻扩张具有使主支血管内支架框架正确指向分支血管,并增加药物在整个分支病变的均匀分布<sup>[19]</sup>。

药物洗脱球囊在冠状动脉原发病变中应用的

研究并不像 ISR 那样狂热,其研究结论也不尽一致。评估 DEB(SeQuent Please) 在治疗原发病变的多中心、前瞻性研究 PEPCAD I<sup>[20]</sup> 显示,随访 6 月后,DEB 组晚期管腔丢失仅为 0.18 mm,而 DEB + BMS 组为 0.73 mm;再狭窄发生率则分别为 5.5% 与 44.8%。最近的一项单盲、多中心、随机研究<sup>[21]</sup> 在比较紫杉醇洗脱球囊 + 内皮祖细胞捕获支架植入术与单纯内皮祖细胞捕获支架植入对 120 例冠状动脉原发病变患者的临床疗效时发现,前者支架内晚期管腔丢失、再狭窄发生率均低于单纯内皮祖细胞捕获支架植入组,显示其在治疗冠状动脉原发病变中有较好的优越性。比较西罗莫司洗脱支架与 BMS + DEB 在治疗冠状动脉原发病变的 PEPCAD III 研究<sup>[22]</sup> 共纳入 637 例稳定性或不稳定性心绞痛患者,随访 9 月后,DEB + BMS 组的晚期管腔丢失、ISR、TLR、心肌梗死、支架血栓发生率均较西罗莫司洗脱支架要高,提示 DEB + BMS 并不优于 DES。PICCOLETO 研究<sup>[23]</sup> 比较了紫杉醇洗脱支架与紫杉醇洗脱球囊(Dior) 在治疗冠状动脉小血管病变的临床效果,其结果与 PEPCAD III 研究类似。

### 2.3 在外周血管疾病中的应用

药物洗脱球囊减少再狭窄也同样可应用于外周血管疾病,2008 年公布的 THUNDER 研究<sup>[24]</sup> 结果显示,DEB 能明显降低股髂动脉的晚期管腔丢失及 TLR 的必要性。另一个评估 DEB 对股髂动脉病变疗效的 FEMPAC 研究<sup>[25]</sup> 也得到了类似的结果。最近 Schmidt 等<sup>[26]</sup> 研究发现,与普通球囊相比,DEB 能明显降低长段膝下动脉疾病的早期再狭窄率,但这种差异是否可以改善患者临床预后尚需其他随机试验来证实。目前正在欧洲进行的 2 项前瞻性、随机、多中心研究(INPACT DEEP 和 EURO CANAL 研究)旨在比较 DEB 血管成形术与普通球囊成形术在股髂动脉的临床应用效果,这些研究结果届时将为 DEB 在外周血管疾病中的应用提供更多的循证医学依据。此外,新一代的 DEB 正试图解决各种问题以便其更好应用于外周血管疾病,比如加强药物递送,制作膝下动脉专用导管,减少因长球囊上药物剂量的增加而导致的药物毒性,使药物在不同组织非均匀吸收,避免因药物涂层裂解引起的末端微循环栓塞等<sup>[27]</sup>。

## 3 药物洗脱球囊的优缺点及展望

药物洗脱球囊是基于无聚合物和均一药物释放理念设计的新器械,其倍受关注的优势可能包

括:①药物在血管壁的均匀分布;②局部药物的高浓度在介入初始即干预内膜增殖;③无多聚物载体,减少慢性炎症反应和晚期血栓形成风险;④保存了冠状血管(尤其是小血管和分叉病变)原有的解剖形态,避免了对血流模式的影响;⑤缩短了抗血小板治疗的疗程;⑥为某些支架植入不允许或没有必要的特定条件下提供了药物治疗方法<sup>[28]</sup>。然而,DEB 因缺乏金属骨架而无法抵抗血管的急性弹性回缩,亦无法解决血管撕裂形成的急性夹层及血栓<sup>[5]</sup>。此外,DEB 能否导致晚期血管负性重构尚不明确<sup>[8]</sup>。

目前诸多数据已证实 DEB 能有效、安全治疗 ISR,但其在冠状动脉原发病变及外周动脉中的疗效及地位尚有待进一步的评估。与此同时,DEB 依然面临许多悬而未决的问题及挑战,比如是否有其他合适的药物替代紫杉醇扩大治疗窗? DEB 与 BMS 联合治疗是否可行,这与支架内血栓及再狭窄的高发生率是否有关联? 如何避免长球囊在外周血管应用时因药物剂量增加而导致的毒性作用<sup>[7]</sup>? 就目前来说,DEB 在治疗 ISR 及表浅股动脉疾病方面可能是一个有前途的策略,但在不久的将来能否为冠心病的介入治疗带来一场新的革命,尚需更多的大型、随机临床试验为其提供更多的科学依据。

### [参考文献]

- [1] Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, et al. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue[J]. Am J Cardiol, 1999, 84(4): 462-466.
- [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): 1 315-323.
- [3] Stone G, Ellis S, O'Shaughnessy CD, et al. Prospective, randomized evaluation of paclitaxel-eluting stents compared to vascular brachytherapy for treatment of in-stent restenosis: the TAXUS-VISR trial[J]. JAMA, 2006, 295(11): 1 253-263.
- [4] Holmes DR, Teirstein P, Satler L, et al. Sirolimus-eluting stent vs vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis within bare metal stents: the SISR randomized trial[J]. JAMA, 2006, 295(11): 1 264-273.
- [5] 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.
- [6] 李建军. 炎症与支架内再狭窄[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 566-569.

- [7] Barbash IM, Waksman R. Current status, challenges and future directions of drug-eluting balloons[J]. *Future Cardiol*, 2011, 7(6): 765-774.
- [8] Garg S, Serruys PW. Coronary stents: Looking forward [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(10 Suppl): S43-78.
- [9] 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): 2113-124.
- [10] Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. *Clin Res Cardiol*, 2008, 97(10): 773-781.
- [11] Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis[J]. *Circulation*, 2009, 119(23): 2986-994.
- [12] Ahmed W, Shah MA, Thaver AM, et al. Drug-eluting balloon (DEB) for de novo coronary artery disease and in-stent restenosis: immediate and intermediate term results from a prospective registry[J]. *J Pak Med Assoc*, 2011, 61(2): 157-160.
- [13] Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis[J]. *JACC*, 2011, 4(2): 149-154.
- [14] Rollini F, Aprile A, Politi L, et al. Evaluation of re-endothelialization extent at mid-term follow-up after drug eluting balloon plus bare metal stent implantation during primary coronary angioplasty: insight from OCT imaging[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2011, 59(1): 109-112.
- [15] Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(3): 165-174.
- [16] Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, et al. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEP-CAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial[J]. *Euro Intervention*, 2011, 7(Suppl): K61-65.
- [17] Belkacemi A, Agostoni P, Voskuil M, et al. Coronary bifurcation lesions treated with the drug-eluting balloon: a preliminary insight from the DEBIUT study[J]. *Euro Intervention*, 2011, 7(Suppl): K66-69.
- [18] Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III [J]. *Circulation*, 2011, 123(1): 79-86.
- [19] Sgueglia GA, Todaro D, Bisciglia A, et al. Kissing inflation is feasible with all second-generation drug-eluting balloons [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2011, 12(5): 280-285.
- [20] Maier LS, Maack C, Ritter O, et al. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society Meeting 2008[J]. *Clin Res Cardiol*, 2008, 97(6): 356-363.
- [21] Wöhrle J, Birkemeyer R, Markovic S. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease [J]. *Heart*, 2011, 97(16): 1338-342.
- [22] Pöss J, Jacobshagen C, Ukena C, et al. Hotlines and clinical trial updates presented at the German Cardiac Society Meeting 2010[J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(7): 411-417.
- [23] 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[J]. *Heart*, 2010, 96(16): 1291-296.
- [24] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(7): 689-699.
- [25] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: Paclitaxel-coated versus uncoated balloon [J]. *Circulation*, 2008, 118(13): 1358-365.
- [26] Schmidt A, Piorowski M, Werner M, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11): 1105-109.
- [27] Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Katsanos K, et al. Below-the-knee drug-eluting stents and drug-coated balloons [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2012, 9(1): 85-94.
- [28] De Labriolle A, Pakala R, Bonello L, et al. Paclitaxel-eluting balloon: from bench to bed [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73(5): 643-652.

(此文编辑 曾学清)