

药物涂层球囊在冠脉病变中的应用

孙楷文, 王虹艳

(大连医科大学附属第二医院 心血管内科, 辽宁 大连 116027)

[摘要] 目前临床上对于冠脉病变的主要介入治疗手段仍然是支架置入,但支架置入术后易出现冠脉支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)及支架内血栓,同时术后长期的双重抗血小板治疗会增加出血风险等多种并发症。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)作为一种新兴的治疗手段,已经逐渐开展并应用于临床中,且在 ISR 的治疗上被多个指南作为 I A 类证据推荐。如今越来越多的临床试验数据显示 DCB 在 De novo 血管病变、分叉病变及高出血风险患者中有着良好的治疗效果,同时在其他特殊冠脉病变,如弥漫、钙化、慢性完全闭塞病变中展示出新的应用前景,对于急性冠脉综合征患者及合并糖尿病患者冠脉病变也有着潜在的治疗效果。本文将对 DCB 在冠脉病变中的应用展开综述。

[关键词] 药物涂层球囊;冠脉病变;急性冠脉综合征;糖尿病

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2022)03-0255-08

Application of drug-coated balloon in coronary artery disease

SUN Kaiwen, WANG Hongyan

(Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

[Abstract] At present, the main interventional treatment for coronary artery disease is still stent implantation, while in-stent restenosis (ISR) and stent thrombosis are common after stent implantation. Long-term dual antiplatelet therapy could increase the risk of bleeding and other complications. Drug-coated balloon (DCB), which has been gradually developed and applied clinically as a promising way, is recommended as I A evidence by international authoritative guidelines in the treatment of ISR. Nowadays, more and more clinical trials have shown that DCB has effect in de novo vessels, bifurcation lesions and patients with high bleeding risk. At the same time, there are widely application prospects in other special coronary lesions, such as diffuse lesions, calcification and chronic total occlusion lesions. It also has a potential therapeutic effect for patients with acute coronary syndrome or diabetes mellitus. This article will review the application of DCB in coronary artery disease.

[Keywords] drug-coated balloon; coronary artery disease; acute coronary syndrome; diabetes mellitus

冠脉病变是指冠状动脉发生粥样硬化进而引起管腔狭窄或阻塞。当冠脉病变至一定程度时,可使心肌缺血缺氧或坏死,进而导致冠心病(coronary heart disease, CHD)。根据全球疾病负担(global burden of disease, GBD)数据集的最新流行病学数据分析显示,CHD 目前仍然是全球人类残疾及死亡的首要原因^[1]。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是指在导管的指引

下,通过不同手术方式来开放狭窄或阻塞的冠状动脉,改善心肌血流的治疗方法。目前 PCI 大多数是通过置入支架扩张病变血管,这样不仅能明显降低大面积心肌缺血的高危患者心肌梗死(myocardial infarction, MI)的发生率和死亡率,还能使患者的生活质量得到明显的提高,如今已广泛应用于临床^[2-3]。然而,支架置入术后易出现冠脉支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR),以及支架内会再发血

栓等并发症,进而导致劳力性心绞痛或急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的复发。同时术后长期的双重抗血小板治疗易增加出血的风险,在复杂病变上支架的应用亦存在技术方面的挑战,影响其远期疗效^[4-5]。最新的研究表明,在支架置入术后还会存在自发性冠状动脉假性动脉瘤、感染等风险^[6-7]。如何有效解决这些问题已经成为了临床研究的热门话题。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)作为一种近期出现的治疗手段,因其不会在体内遗留,能避免支架内再狭窄及血栓形成等风险,同时也有助于术后血管创伤处的愈合,在后续治疗上也大大缩短了双重抗血小板治疗的时间,目前已经逐渐开展并应用于临床中。本文将对DCB在冠脉病变中的应用展开综述。

1 DCB 概述

DCB由球囊、抗增殖药物和载药物物质(即涂层)三部分组成,其作用机制是通过涂层在球囊表面附着抑制细胞增殖的药物,药物可在球囊扩张时短时间内与冠脉狭窄处的内膜充分接触,进而被吸收,从而达到治疗效果。随着研究的进展,人们不断在药物涂层、球囊等方面进行改进,从而提高球囊的生物相容性、涂层的抗再狭窄效果、优化控制药物时间和释放速率及降低血栓风险^[8-9]。在抗增殖药物方面,紫杉醇和西罗莫司被证实可有效抑制血管平滑肌增殖并改善血管再狭窄,因而根据抗增殖药物的类型不同,DCB可分为紫杉醇涂层球囊(paclitaxel-coated balloon, PCB)和西罗莫司涂层球囊(sirolimus-coated balloon, SCB)。作为一种细胞毒性药物,紫杉醇能干扰细胞有丝分裂,抑制血管平滑肌细胞增殖,同时紫杉醇亲脂性很强,与内膜接触时容易扩散到血管壁,进而达到改善血管狭窄的作用^[10]。在临床实践中,PCB显示出良好的急性手术效果,降低相关并发症的发生率,同时具有高水平的即时技术性能、足够的短期疗效和安全性。目前国内仅有PCB可供选择^[11]。西罗莫司等雷帕霉素类衍生物具有免疫抑制作用,能阻断细胞周期进程,使细胞进入静止期,进而起到抗血管内皮细胞增殖作用。但西罗莫司亲脂性较差。针对这一特性,SCB在设计上通过纳米技术将西罗莫司封装于亲脂载体中,后药物可通过载体释放至血管壁,从而发挥作用。目前已经有相关试验证明使用SCB是安全的,不良事件发生率低,血管重建率与PCB相当。但关于SCB的相关研究相对较少,仍需要大量的研究数据支持^[12-13]。

与普通球囊血管成形术(plain old balloon angioplasty, POBA)相比较而言,DCB并非单纯扩张血管来解除狭窄,而是输送抗增殖药物,使药物在病变处发挥作用,进而达到治疗的目的。与POBA相比,DCB能抑制血管内膜增生,病变再狭窄率低,治疗效果相对更好^[14]。在操作上,通常选择经桡动脉或股动脉途径,在指引导丝引导下,首先采用普通顺应性球囊对病变进行预扩张,若预扩张不充分,可考虑应用非顺应性球囊、棘突球囊或切割球囊进行充分预扩张。球囊与血管直径比率选择为0.8~1.0,球囊直径应逐渐增大,直至达到目标直径。扩张压力控制在8~14 atm(1 atm=101.325 kPa),持续10 s以上,避免出现夹层。之后根据预扩张结果,来判定是否适合应用DCB治疗。如果病变满足以下3种情况,则可以应用DCB治疗,包括:血管没有夹层,或者A、B型夹层;TIMI血流3级;残余狭窄 $\leq 30\%$ 。夹层病变分型借助NHLBI(National Heart Lung and Blood Institute)分型原则^[15]。上述任何一项不被满足者,则考虑其他介入治疗术式。DCB进入人体后应于2 min内送达病变部位,同时确保DCB能覆盖预处理病变长度并超出其边缘各2~3 mm。应用DCB时球囊与血管直径比率应为0.8~1.0,扩张压力应为7~8 atm,贴壁扩张持续30~60 s,以避免夹层。球囊撤压后确定无C型及以上夹层且TIMI血流3级则说明手术成功。术后需根据不同情况进行口服抗血小板药物预防治疗^[16-17]。

2 DCB 在冠脉病变中的应用

2.1 DCB 在ISR中的应用

ISR是支架置入术后的一种常见并发症。药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的应用可以降低ISR的发生率。在DES中加入特定的生物相容性聚合物,可使ISR的发生率降低5%~10%。然而DES置入后仍然存在DES-ISR,其具体机制尚未明确^[18]。对于ISR,可于病变处再置入DES改善狭窄情况。然而这种方法对于复杂病变要求较高的技术水平,同时亦有发生再狭窄的可能;而通过心脏外科手术方法创伤相对较大,恢复时间较长,不适用于常规治疗。DCB具有操作简便,创伤小,不留下异物等优势,目前获得《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》和欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会(ESC/EACTS)证据等级I A的推荐^[16,19],成为治疗ISR的首选方法之一。临床上关于DCB的具体治疗效果也有了相关的研究。与DES治疗效果比

较方面, Xi 等^[20]通过 Meta 分析比较观察 DCB 与 DES 在临床结局, 包括全因性死亡(all-cause death, AD)、心源性死亡(cardiac death, CD)、MI、支架血栓(stent thrombosis, ST)、靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)、靶血管血运重建(target vessel revascularization, TVR)等主要不良心血管事件(major adverse cardiac event, MACE)的发生率, 以及影像学结局, 包括直径狭窄(diameter stenosis, DS)发生率、最小管腔直径(minimum luminal diameter, MLD)和晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL)等指标, 比较二者的有效性和安全性。研究结果表明 DCB 可以显著降低 LLL, 而在 MACE 发生率、MLD、DS 发生率方面二者无明显差别; Xu 等^[21]在 2 年的随访期间, 观察到与紫杉醇洗脱支架相比, PCB 可降低患者的 DES-ISR、AD、CD 及 MI 的发生率, 证实了 PCB 治疗的有效性; Pleva 等^[22]发现 PCB 与西罗莫司洗脱支架相比, 其在 12 个月内的 LLL 具有非劣效性。Koch 等^[23]研究表明, DCB 在治疗晚期 ISR(>12 个月)时, MACE 发生率要低于早期 ISR(≤ 12 个月)。Wang 等^[24]发现 DCB 对于局灶性病变(病变长度 < 10 mm)在降低 ISR 上比非局灶性病变(包括弥散性、增生性及阻塞性病变)更有效。由此可见, DCB 对 ISR 有一定的有效性和安全性。

2.2 DCB 在 De novo 血管病变中的应用

De novo 血管病变又称原发性血管病变。由于 De novo 血管病变在血管直径、节段长度以及形态等方面具有很大差异, 同时在较为复杂的病变中, 支架置入存在一定的局限性。目前有研究表明 DCB 在 De novo 血管病变具有一定的效果。与支架的治疗效果相比, Mohiaddin 等^[25]纳入了包括小血管病变(< 2.8 mm)、分叉病变、钙化病变等 41 个研究, 通过比较 MACE 发生率及 MLD, 得出 DCB 与 DES 在治疗效果上无显著差别。针对不适合置入支架的 De novo 血管病变, Iijima 等^[26]通过回顾性研究 118 例患者显示, 对于那些极小血管病变(< 2.0 mm)、存在高出血风险、存在侧支病变、支架折断风险较高及拒绝置入支架的患者而言, 应用 DCB 治疗后 8 个月随访仅 8 例出现 TLR, 提示 DCB 可以考虑应用于不适合置入支架的 De novo 血管病变。根据血管直径的不同, De novo 血管可分为 De novo 小血管和 De novo 大血管, De novo 小血管由于直径较小, 支架置入过程较为困难, 成为临床治疗上的一大难题。有研究显示 DCB 对于 De novo 小血管直径病变具有良好的效果。Tian 等^[27]关于 DCB 与 DES

治疗 De novo 小血管病变(< 2.75 mm)的试验结果表明, DCB 在 2 年 MI、CD 及 TLR 发生率等临床不良结局上不劣于 DES 组; Tang 等^[28]通过比较 DCB 与 DES 处理 De novo 小血管病变(< 2.75 mm)后 9 个月节段内狭窄直径百分比及 1 年靶病变损害(target lesion failure, TLF)发生率, 也证实了 DCB 不劣于 DES; Zivelonghi 等^[29]通过回顾性研究观察 DCB 治疗 De novo 小血管病变(< 2.5 mm)及 ISR 后 MACE 发生率, 发现 1 年总体存活率为 91.8%, 4 年总体存活率为 75.3%, 同时治疗的节段内无血栓形成, 说明 DCB 适用于 De novo 小血管病变及 ISR。对于 De novo 大血管病变, 目前也有应用 DCB 治疗的研究。Yu 等^[30]在 DCB 对于 De novo 大血管病变(≥ 2.8 mm)的研究中, 根据血管直径大小不同, 将冠心病患者分为大血管组(≥ 2.8 mm)和小血管组(< 2.8 mm)。比较两组患者的术后 MACE 发生率, 发现在随访期间大血管组和小血管组 MACE 发生率无明显差别, 且两组患者均无死亡, 说明 DCB 在直径 > 2.8 mm 的 De novo 血管病变中安全有效; Rosenberg 等^[31]通过比较 DCB 在 De novo 大血管(> 2.75 mm)与小血管病变中的应用, 发现二者在 9 个月 MACE 与 TLR 发生率上均无明显差别。上述研究表明, DCB 在 De novo 血管病变中有着很好的治疗效果。

2.3 DCB 在分叉病变中的应用

分叉病变作为较为复杂的冠脉病变之一, 因支架置入治疗需要较高的操作水平, 其在支架即刻手术成功率及远期心脏事件方面具有很大挑战性。近年来有研究开始关注 DCB 在治疗冠脉分叉病变中的效果。Bruch 等^[32]通过观察 DCB 在冠脉分叉病变的治疗效果, 发现接受治疗的血管没有任何血栓形成, 同时 9 个月 TLR 发生率及 MACE 发生率仅为 4.6% 和 6.2%, 表明 DCB 策略对治疗选定的分叉病变是安全有效的。Kim 等^[33]在 DCB 治疗左主干分叉病变 1 例中, 报道了 DCB 扩张病变血管后, 对该患者进行了 6 个月及 1 年的随访, 随访结果提示病变处血运通畅, 患者亦无再发不适症状。定向冠状动脉粥样硬化切除术(directional coronary atherectomy, DCA)是一种通过去除病变血管处斑块, 防止斑块在分叉处移动的技术手段。但单独应用时常存在较高的再狭窄率和 TLR 发生率。有研究显示 DCA 后通过 DCB 治疗分叉病变具有良好的临床效果以及更小的侧支损伤^[34-35]。这些均表明分叉病变可能是 DCB 的一个潜在适应证。Kook 等^[36]通过比较 DCB 与 DES 治疗左主干分叉病变

的ISR,发现DCB组的最小靶病变管腔直径要小于DES组,二者MACE发生率相似,提示DCB治疗左主干分叉病变的ISR是有效的。

2.4 DCB在冠脉特殊复杂病变中的应用

2.4.1 DCB在弥漫病变中的应用

冠脉弥漫性病变由于血管病变呈弥漫性,且病变处常常伴有多种复杂类型,如血管钙化、血管直径小、血管扭曲和血管成角等,目前仍然是冠脉病变中的难题,其最佳治疗证据仍不明确。Ielasi等^[37]评估DCB联合生物可吸收支架(bioabsorbable stent, BRS)治疗弥漫性冠脉病变的可行性,该研究应用DCB治疗远段较小或分叉侧分支血管,同时BRS扩张近段较大的病变血管,1年随访提示无CD、MI及病变段血栓形成,仅有2例发生TLR,可见在病变血管的不同节段使用DCB和BRS的混合策略是可行的。不过该类研究较少,仍需要大量的试验数据支持,最佳治疗证据还有待研究。

2.4.2 DCB在钙化病变中的应用

冠脉钙化病变由于病变血管较硬,常常会导致冠脉很难充分扩张,是冠脉病变中难以处理的病变类型之一,同时也是引发各种不良事件的危险因素。Iwasaki等^[38]和Ueno等^[39]的研究都是DCB联合冠状动脉旋切术(rotational atherectomy, RA)来治疗钙化病变,这两项研究结果都表明DCB联合RA的方法在治疗冠脉钙化病变上具有一定的可行性。Shiraishi等^[40]通过DCB联合RA治疗De novo血管中,包括严重钙化、钙化结节、动脉瘤等特殊病变,共30例患者包括34个病变节段接受治疗,6.6个月随访提示再狭窄率为21.1%,13.1个月随访提示出现6例死亡、2例脑血管病事件及2例TLR。对于这类钙化病变,DCB联合RA可能是有效安全的治疗手段。

2.4.3 DCB在慢性完全闭塞(chronic total occlusion, CTO)病变中的应用

CTO病变是指冠状动脉闭塞,无血流(侧支血流除外)通过,且这种状态已存在至少3个月。由于CTO病变手术时间长、支架置入成功率低、并发症率高,且没有相对统一的手术规范和流程,因此血运重建成功率并不高。Köln PJ等^[41]对34例患者应用DCB治疗,共27例患者实现血管再通,后续随访中这27例患者仅有1例出现血管再闭塞,1例出现血管再狭窄,无死亡及MI发生。Ybarra等^[42]病例报告中提示在支架成形术失败后应用DCB治疗CTO,取得了成功,后续随访可见CTO部分血管及其他节段血管无再发狭窄。因此在预扩张良好的情

况下,DCB治疗CTO病变可行且患者耐受性良好,具有潜在的治疗价值。

2.5 DCB在ACS中的应用

对于ACS患者,《药物涂层球囊治疗冠心病最新专家共识》中指出,有明确血栓征象的病例尽量避免应用DCB,但对于非血栓形成所致的ACS患者而言,经DCB治疗后应用双重抗血小板治疗时间相对缩短,对存在高出血风险的ACS患者而言,DCB可能是一种潜在的治疗手段。Megaly等^[43]Meta分析显示,在ACS患者中,与传统的支架置入相比,经DCB治疗的患者平均9个月MACE发生率、MLD和LLL无明显差异。不过该Meta分析仅纳入4例研究,还需要进一步的数据支持和验证。而Testa等^[44]通过比较DCB与DES在ACS患者中的治疗效果,发现二者的1年和2年MACE发生率无明显差别。张大鹏等^[45]通过对比DCB与DES在接受急诊PCI的ACS患者中的有效性与安全性,发现对于此类患者,使用DCB与DES同样有效,但是DCB组患者术中冠状动脉夹层发生率高于DES组,且多在B型以下,致使DCB组的在院MI发生率偏高,需提高警惕。Uskela等^[46]在探究DCB在ACS和稳定型冠脉疾病的应用中,发现经DCB治疗后ACS和稳定型冠脉疾病1年MACE发生率分别为12%和7.1%,AD发生率分别为9.3%和2.3%,TLR发生率分别为2.8%和1.4%,表明DCB治疗上述病变是有效的。心肌桥是心脏常见的良性病变,但随着研究发现,心肌桥也可能存在严重机械压迫引起ACS。Shen等^[47]的病例报告中应用DCB治疗心肌桥病变所致ACS患者,经过1年的冠脉造影随访,该患者无再发心绞痛症状及残余狭窄,说明DCB治疗对于该类病变可能是一种有效的解决方法。

2.6 DCB在冠脉病变合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)中的应用

DM是由遗传和环境因素共同作用引起的,以慢性高血糖为主要特征。在DM患者中常常存在胰岛素抵抗,继而导致动脉粥样硬化,引起CHD。有研究表明,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与CHD存在共同的基因基础,也是CHD的遗传危险因素^[48]。对于DM患者,尤其是接受胰岛素治疗的DM患者而言,有研究表明DM是MACE的危险因素,存在更高的MACE风险,临床预后更差^[29]。Zhuo等^[49]的研究显示,与非DM的患者相比,T2DM合并CHD的患者经PCI治疗后在住院期间、短期随访(<1年)和长期随访(>1年)

过程中更容易出现死亡、ISR 等多种临床不良结局, 这些问题导致支架成形术在 DM 患者中存在一定的局限性。最近的临床试验数据显示, 在 DM 患者中 DCB 可能作为一种新兴手段来替代支架治疗。

2.6.1 DCB 在 ISR 合并 DM 中的应用

DM 患者常常呈现出多支血管病变、单支血管的多处受累, 同时合并 CHD 的患者经 PCI 治疗后可增加 ISR 发生率。Claessen 等^[50] 比较 PCB 与依维莫司洗脱支架(everolimus-eluting stent, EES) 的疗效, 发现 PCB 在治疗 DB 合并 ISR 方面同样有着很好的疗效, 不管是在 6 个月 MLD 还是 1 年的主要不良事件死亡率、MI 及 TVR 等 MACE 发生率都与 EES 相似, 甚至在 6 个月分期内 LL 要优于 EES 组。可以看出 PCB 是治疗 DM 合并 ISR 的潜在治疗方案。

2.6.2 DCB 在 De novo 血管病变合并 DM 中的应用

在合并 DM 的 De novo 血管病变中, Giannini 等^[51] 比较 DCB 和 DES 在 DM 患者和非 DM 患者中的治疗效果, 通过观察两组 6 个月节段内 LL 及 1 年 MACE 发生率, 发现 DEB 组节段内 LL 低于 DES 组, MACE 发生率无明显差异。同时也发现 DM 对于小血管病变的疗效没有负面影响; Megaly 等^[52] 比较了 DCB 和 DES 在 DM 患者中 De novo 病变的应用, 得出了相似的结论, 证明了 DCB 在 DM 患者的 De novo 血管重建上存在一定的价值; 谢江波等^[53] 通过观察 DCB 在 DM 患者冠脉小血管病变 (≤ 2.8 mm) 中的应用, 记录了手术即刻成功率、治疗前后 MLD 及 MACE 发生率, 6 个月复查冠状动脉造影观察靶血管情况, 计算 LLL, 结果显示手术即刻成功率为 93.48%, 术后即刻 MLD 较术前显著增加, 所有患者随访期间无死亡、MI 事件发生。由此可见 DCB 可使冠脉小血管病变管腔直径增加, 且具有良好的耐受性和短时间内的疗效。

2.6.3 DCB 在分叉病变合并 DM 中的应用

在 DM 患者中, 李锦爽等^[54] 探讨了 DCB 和 DES 对 DM 伴分叉病变、小血管病变和 ISR 患者预后的影响, 术后 1 年再进行冠状动脉造影观察病变血管情况, 计算术前、术后即刻、术后 1 年两组患者的 MLD 和 MACE 发生率, 结果两组患者术后即刻 MLD 较术前均显著提高, DES 组 (2.83 ± 0.05) mm 术后即刻 MLD 大于 DCB 组 (2.64 ± 0.07) mm ($P=0.032$), 术后 12 个月 DES 组 MLD (2.78 ± 0.08) mm 对 DCB 组 (2.75 ± 0.03) mm 的差异, 均无统计学意义 ($P=0.353$)。而术后 6、12 个月

MACE 发生率差异亦无统计学意义 ($P>0.05$), 表明 DCB 与 DES 相比在治疗伴分叉病变、小血管病变和 ISR 合并 DM 的效果上安全可行。不过该类研究目前临床上较少, 还需要更多的试验来证实。

2.6.4 DCB 在 ACS 合并 DM 中的应用

Xie 等^[55] 比较 90 岁 ACS 合并 DM 患者中 DCB 与支架置入术的疗效, 共纳入 46 例患者, 其中支架成形术 17 例, DCB 治疗 29 例, 比较二者 1 年 MACE 发生率。结果提示二者在 MACE 发生率上无显著差异, 但是支架组出血事件发生率为 29.4%, 而 DCB 组仅为 9.7%。由此说明 DCB 在治疗 ACS 合并 DM 患者中也存在一定的潜在价值。

2.7 DCB 在冠脉病变合并高出血风险患者中的应用

老年人冠脉病变相对复杂, 且常合并多种慢性疾病, 需要长期口服多种药物, 同时随着年龄的增加存在着高出血风险 (high bleeding risk, HBR)。胃溃疡、严重肾功能衰竭的患者同样具有 HBR^[56]。对于冠脉病变合并 HBR 的患者, 介入术后双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 方案具有一定的选择性与挑战性。DCB 由于“介入无植入”理念, 在理论上无需较长时间的 DAPT, 因此更适用于 HBR 患者。2017 年 ESC 提出 DCB 治疗 ISR 术后建议进行 6 个月的 DAPT, 与支架置入术相比缩短了抗血小板治疗时间。随着研究的深入, 《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》中提出单纯使用 DCB 时, 术后 DAPT 治疗时间为 1~3 个月^[16]。Corballis 等^[57] 研究发现, 在单纯应用 DCB 治疗 De novo 血管病变和非小冠状动脉后进行 1 个月的 DAPT 是安全有效的, 适用于 HBR 患者。因此, DCB 在冠脉病变合并 HBR 患者中是一种可行的策略方案。

3 DCB 的不足与局限性

尽管目前大量研究证实了 DCB 的优势, 但其依然存在一定的不足与局限性。在 DCB 的抗增殖药物选择方面, 有研究表明 PCB 在外周血管疾病中出现死亡率增加^[58]。尽管目前尚未有证据说明 PCB 在冠脉病变患者中出现死亡率增加, 但需对紫杉醇的安全性提高警惕。而西罗莫司等药物目前研究相对较少, 仍需要更多数据来证实其有效性与安全性。在操作方面, DCB 可能会造成血管撕裂、夹层等风险, 此时必须紧急植入支架, 且长度应小于 DCB 长度, 或者如果植入的支架长度大于之前使用的 DCB, 则需要在植入支架之后, 再次使用新的 DCB

以确保病变处与支架覆盖处都有 DCB 药物的作用^[16-17]。在治疗方面,DCB 虽然可抑制血管内膜增生,但不能够克服血管壁弹性回缩,仍然具有再狭窄风险^[14]。除此之外,DCB 在价格上高于支架,存在一定的经济压力。

4 小结与展望

DCB 作为一项新兴的治疗手段,通过球囊上的抑制内膜增生药物释放至病变血管处,进而达到治疗的目的。目前 DCB 在治疗 ISR 方面已经得到了《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》专家组及 ESC/EACTS 证据等级的 I A 类推荐;国际 DCB 小组共识声明中指出大量的临床试验证据已经表明了 DCB 在 De novo 血管病变、分叉病变及 HBR 患者中的有效性和安全性;而在 ACS 患者及 CHD 合并 DM 患者中有着潜在的治疗前景。在抗增殖药物的选择上,目前已有相关研究正在评估及比较 PCB 与 SCB 在治疗 De novo 小血管上的疗效和安全性,同时通过对再狭窄机制进一步研究后会有更多的已知药物及依据靶点研发的新药被应用到临床研究中来^[59]。

参考文献:

- [1] Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study[J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9349. DOI:10.7759/cureus.9349.
- [2] Chevalier B. Primary PCI: a drug-eluting stent, what else? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(21): 2585-2587. DOI:10.1016/j.jacc.2019.09.037.
- [3] Spione F, Brugaletta S. Second generation drug-eluting stents: a focus on safety and efficacy of current devices [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(2): 107-127. DOI:10.1080/14779072.2021.1874352.
- [4] Sharifi Z, Yazdi MJ, Eshraghi A, et al. Clinical outcomes and complications of treatment with supraflex stent in patients with coronary artery disease: one-year follow-up[J]. *Eur J Transl Myol*, 2019, 29(2): 8231. DOI:10.4081/ejtm.2019.8231.
- [5] Albaladejo P, Charbonneau H, Samama CM, et al. Bleeding complications in patients with coronary stents during non-cardiac surgery[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2): 268-272. DOI:10.1016/j.thromres.2014.05.015.
- [6] Hemu M, Kalra D. Coronary artery pseudoaneurysm: a rare complication of drug-eluting stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(9): 2274. DOI:10.1016/S0735-1097(19)32880-3.
- [7] Riku S, Suzuki S, Jinno Y, et al. Coronary drug-eluting stent infection complicated by coronary artery aneurysm and purulent pericarditis: complete resolution without surgery[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(6): 967. e1-967967. e3. DOI:10.1016/j.cjca.2020.01.007.
- [8] Speck U, Häckel A, Schellenberger E, et al. Drug distribution and basic pharmacology of paclitaxel/resveratrol-coated balloon catheters [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(10): 1599-1610. DOI: 10.1007/s00270-018-2018-9.
- [9] Azar D, Lott JT, Jabbarzadeh E, et al. Surface modification using ultraviolet-ozone treatment enhances acute drug transfer in drug-coated balloon therapy[J]. *Langmuir*, 2020, 36(17): 4645-4653. DOI:10.1021/acs.langmuir.0c00298.
- [10] Zhang DS, Yang RH, Wang SX, et al. Paclitaxel: new uses for an old drug[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 279-284. DOI:10.2147/DDDT.S56801.
- [11] 张纯子, 陈天奇, 余婷, 等. 药物涂层球囊专利技术综述[J]. *中国发明与专利*, 2020, 17(S2): 64-71.
- [12] Basavarajaiah S, Athukorala S, Kalogeras K, et al. Mid-term clinical outcomes from use of Sirolimus coated balloon in coronary intervention; data from real world population [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 98(1): 57-65. DOI:10.1002/ccd.28998.
- [13] 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. DOI:10.1016/j.jcin.2018.11.040.
- [14] Caradu C, Lakhli E, Colacchio EC, et al. Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty versus plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease [J]. *J Vasc Surg*, 2019, 70(3): 981-995. e10. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.01.080.
- [15] 何东方, 郭成军, 李果, 等. 冠状动脉自发性夹层的临床特点与治疗策略 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21(5): 315-318. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2013.05.010.
- [16] 《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. DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2016.02.001.
- [17] 韩旭飞, 刘恒道, 邢军辉, 等. 单纯使用药物涂层球囊治疗冠状动脉慢性完全闭塞性病变的临床疗效分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(7): 604-609. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.004.
- [18] Aoki J, Tanabe K. Mechanisms of drug-eluting stent

- restenosis[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2021, 36(1): 23-29. DOI:10.1007/s12928-020-00734-7.
- [19] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. *EuroIntervention*, 2019, 14(14): 1435-1534. DOI:10.4244/EIJY19M01_01.
- [20] Xi YB, Chen JH, Bi YY, et al. Long-term clinical safety and efficacy of drug-coated balloon in the treatment of in-stent restenosis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(2): E129-E141. DOI:10.1002/ccd.28572.
- [21] Xu B, Qian J, Ge JB, et al. Two-year results and subgroup analyses of the PEPCAD China in-stent restenosis trial: a prospective, multicenter, randomized trial for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87(Suppl 1): 624-629. DOI:10.1002/ccd.26401.
- [22] Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, et al. Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus-eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis: the treatment of in-stent restenosis study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(4): e003316. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003316.
- [23] Koch T, Cassese S, Xhepa E, et al. Efficacy of drug-coated balloon angioplasty in early versus late occurring drug-eluting stent restenosis: a pooled analysis from the randomized ISAR DESIRE 3 and DESIRE 4 trials[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(5): 1008-1015. DOI:10.1002/ccd.28638.
- [24] Wang X, Lu WJ, Wang XL, et al. Drug-coated balloon angioplasty: predicting outcomes based on different patterns of drug-eluting stent restenosis[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(2): 171-178. DOI:10.1007/s10554-019-01681-y.
- [25] Mohiaddin H, Wong TDFK, Burke-Gaffney A, et al. Drug-coated balloon-only percutaneous coronary intervention for the treatment of de novo coronary artery disease: a systematic review[J]. *Cardiol Ther*, 2018, 7(2): 127-149. DOI:10.1007/s40119-018-0121-2.
- [26] Iijima R, Kougame N, Hara H, et al. Clinical outcomes of drug-coated balloons in coronary artery disease unsuitable for drug-eluting stent implantation[J]. *Circ J*, 2018, 82(8): 2025-2031. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0121.
- [27] 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: 587-597. DOI:10.1002/ccd.28705.
- [28] Tang YD, Qiao SB, Su X, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small-vessel disease: the RESTORE SVD China randomized trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(23): 2381-2392. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.09.009.
- [29] Zivelonghi C, Ghione M, Benfari G, et al. Drug-coated balloon: long-term outcome from a real world three-center experience[J]. *J Interv Cardiol*, 2017, 30(4): 318-324. DOI:10.1111/joic.12391.
- [30] Yu X, Ji FS, 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. DOI: 10.1007/s00392-018-1346-8.
- [31] Rosenberg M, Waliszewski M, Krackhardt F, et al. Drug coated balloon-only strategy in de novo lesions of large coronary vessels [J]. *J Interv Cardiol*, 2019, 2019: 6548696. DOI:10.1155/2019/6548696.
- [32] Bruch L, Zadura M, Waliszewski M, et al. Results from the international drug coated balloon registry for the treatment of bifurcations. can a bifurcation be treated without stents? [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(4): 348-356. DOI:10.1111/joic.12301.
- [33] Kim TH, Chung JH, Shin ES. A case of drug-coated balloon treatment for three-vessel Stenosis with left main bifurcation lesion[J]. *Cardiol J*, 2020, 27(1): 85-86. DOI:10.5603/CJ.2020.0017.
- [34] Kitani S, Igarashi Y, Tsuchikane E, et al. Efficacy of drug-coated balloon angioplasty after directional coronary atherectomy for coronary bifurcation lesions (DCA/DCB registry)[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(5): E614-E623. DOI:10.1002/ccd.29185.
- [35] Kobayashi N, Yamawaki M, Mori S, et al. Stentless strategy by drug-coated balloon angioplasty following directional coronary atherectomy for left main bifurcation lesion [J]. *J Interv Cardiol*, 2021, 2021: 5529317. DOI:10.1155/2021/5529317.
- [36] Kook H, Joo HJ, Park JH, et al. A comparison between drug-eluting stent implantation and drug-coated balloon angioplasty in patients with left main bifurcation in-stent restenotic lesions[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 83. DOI:10.1186/s12872-020-01381-9.
- [37] Ielasi A, Miyazaki T, Geraci S, et al. Hybrid strategy with a bioresorbable scaffold and a drug-coated balloon for diffuse coronary artery disease: the "no more metallic cages" multicentre pilot experience[J]. *EuroInt-*

- ervention, 2016, 11 (14): e1589-e1595. DOI: 10.4244/EIJV11I14A309.
- [38] Iwasaki Y, Koike J, Ko T, et al. Comparison of drug-eluting stents vs. drug-coated balloon after rotational atherectomy for severely calcified lesions of nonsmall vessels[J]. *Heart Vessels*, 2021, 36 (2): 189-199. DOI:10.1007/s00380-020-01684-z.
- [39] Ueno K, Morita N, Kojima Y, et al. Safety and long-term efficacy of drug-coated balloon angioplasty following rotational atherectomy for severely calcified coronary lesions compared with new generation drug-eluting stents [J]. *J Interv Cardiol*, 2019, 2019: 9094178. DOI:10.1155/2019/9094178.
- [40] Shiraishi J, Kataoka E, Ozawa T, et al. Angiographic and clinical outcomes after stent-less coronary intervention using rotational atherectomy and drug-coated balloon in patients with de novo lesions[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(5): 647-653. DOI:10.1016/j.carrev.2019.08.020.
- [41] 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. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.09.105.
- [42] Ybarra LF, Dandona S, Daneault B, et al. Drug-coated balloon after subintimal plaque modification in failed coronary chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a novel concept[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96 (3): 609-613. DOI: 10.1002/ccd.28663.
- [43] Megaly M, Buda KG, Xenogiannis I, et al. Systematic review and meta-analysis of short-term outcomes with drug-coated balloons vs. stenting in acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2021, 36(4): 481-489. DOI:10.1007/s12928-020-00713-y.
- [44] Testa L, Da S. CRT-100.03 clinical safety and efficacy of sirolimus-coated balloon versus novel sirolimus-eluting stent (DES+DCB) in treatment of patients with acute coronary syndrome[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(4): S1-S2. DOI:10.1016/j.jcin.2020.01.005.
- [45] Zhang DP, Wang LF, Liu Y, et al. Efficacy comparison of primary percutaneous coronary intervention by drug-coated balloon angioplasty or drug-eluting stenting in acute myocardial infarction patients with de novo coronary lesions[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020, 48 (7): 600-607. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200327-00254.
- [46] 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. DOI:10.1002/ccd.27950.
- [47] Shen LH, Xu K, Zhang WF, et al. Drug-coated balloon treatment for ACS induced by myocardial bridging: an intravascular ultrasound-guided PCI[J]. *CJC Open*, 2021, 3 (3): 372-375. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.10.013.
- [48] Goodarzi MO, Rotter JJ. Genetics insights in the relationship between type 2 diabetes and coronary heart disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126 (11): 1526-1548. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.316065.
- [49] Zhuo XJ, Zhang CZ, Feng J, et al. In-hospital, short-term and long-term adverse clinical outcomes observed in patients with type 2 diabetes mellitus vs non-diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis including 139, 774 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (8): e14669. DOI: 10.1097/MD.00000000000014669.
- [50] Claessen BE, Henriques JPS, Vendrik J, et al. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with diabetes mellitus and in-stent restenosis: insights from the randomized DARE trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93 (2): 216-221. DOI: 10.1002/ccd.27814.
- [51] Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, et al. Comparison of paclitaxel drug-eluting balloon and paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels in diabetic and nondiabetic patients-results from the BELLO (balloon elution and late loss optimization) trial[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18 (1): 4-9. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.12.008.
- [52] Megaly M, Ali A, Abraham B, et al. Outcomes with drug-coated balloons in percutaneous coronary intervention in diabetic patients [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21 (1): 78-85. DOI: 10.1016/j.carrev.2019.03.001.
- [53] 谢江波, 温燕华, 衷涛, 等. 药物涂层球囊在糖尿病患者冠状动脉小血管病变中的疗效分析[J]. *国际心血管病杂志*, 2019, 46 (5): 297-300. DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.011.
- [54] 李锦爽, 王万虹, 周浩, 等. 药物洗脱球囊治疗糖尿病伴复杂冠状动脉病变的临床效果[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28 (8): 770-772. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.08.014.

代谢异常关系研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(12): 1885-1889.

- [40] Carvalho LML, Ferreira CN, de Oliveira DKD, et al. Haptoglobin levels, but not Hp1-Hp2 polymorphism, are associated with polycystic ovary syndrome[J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 34(12): 1691-1698. DOI: 10.1007/s10815-017-1030-3.
- [41] 孙春青. 多囊卵巢综合征患者糖脂代谢特点及 miRNA 在多囊卵巢综合征诊断价值的 Meta 分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [42] 李玉婷. 多囊卵巢综合征患者糖脂代谢的临床研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [43] Spałkowska M, Mrozińska S, Gałuszka-Bednarczyk A, et al. The PCOS patients differ in lipid profile accord-

ing to their phenotypes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2018, 126(7): 437-444. DOI: 10.1055/s-0043-121264.

- [44] 张美微, 侯丽辉, 李妍. 高雄激素血症与胰岛素抵抗对 PCOS 患者脂代谢的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(10): 1690-1694. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.027.
- [45] Nehir Aytan A, Bastu E, Demiral I, et al. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(9): 709-713. DOI: 10.3109/09513590.2016.1155208.

(收稿日期:2021-01-02;修改日期:2022-03-20)

(上接第 262 页)

- [55] Xie WW, He ZL, Wang X. Non-stent revascularization using drug-coated balloon for nonagenarians with diabetes suffering from acute coronary syndrome: Experience from a China chest pain center[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 126: 16-17.
- [56] 张海福, 张琴霞, 张媛媛, 等. 不同冠状动脉介入治疗方式在冠心病高出血风险患者中应用的 Meta 分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(9): 799-806. DOI:10.3969/j.issn.1007-3949.2021.09.011.
- [57] Corballis NH, Wickramarachchi U, Vassiliou VS, et al. Duration of dual antiplatelet therapy in elective drug-coated balloon angioplasty[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 96(5): 1016-1020. DOI:10.1002/

ccd.28632.

- [58] Tang TY, Choke EC, Walsh SR, et al. What now for the endovascular community after the paclitaxel mortality meta-analysis: can sirolimus replace paclitaxel in the peripheral vasculature? [J]. J Endovasc Ther, 2020, 27(1): 153-156. DOI:10.1177/1526602819881156.
- [59] Ono M, Kawashima H, Hara H, et al. A prospective multicenter randomized trial to assess the effectiveness of the MagicTouch sirolimus-coated balloon in small vessels: rationale and design of the TRANSFORM I trial[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2021, 25: 29-35. DOI:10.1016/j.carrev.2020.10.004.

(收稿日期:2021-07-10;修回日期:2022-05-18)