

## 综述

## 药物涂层球囊的研究进展

田宏伟综述, 乔树宾审校

**摘要** 即使在药物涂层支架 (DES) 时代, 慢性弥漫性阻塞病变 (CTO) 仍然面临诸多挑战; 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后支架永久留在体内是 DES 与生俱来的缺点; 支架内再狭窄 (ISR) 仍然是不可避免的问题。随着冠状动脉介入技术的不断发展, 药物涂层球囊 (DCB) 作为一种新型技术具有操作简单、术后双重抗血小板时间 (DAPT) 短、术后出血风险小、体内不留异物等优点, DCB 也许为冠状动脉病变的治疗提供更多的帮助。目前, 关于 DCB 的多个临床试验成果已经公布, 本文就 DCB 的研究进展作一综述。

**关键词** 综述; 药物涂层球囊; 支架

## 1 简介

药物涂层球囊 (DCB) 是近几年发展起来的一项冠状动脉介入治疗技术已用于临床治疗冠心病和外周动脉病变。在冠状动脉介入治疗过程中, DCB 扩张病变血管的同时释放涂在其表面的抗内皮细胞增殖的药物, 从而达到抑制内皮细胞增殖的目的。与药物涂层支架 (DES) 相比, DCB 无体内异物残留、无支架内血栓形成、双重抗血小板时间短、出血风险小等优点<sup>[1]</sup>。

## 2 DCB 的作用机制

目前 DCB 表面涂层抗增殖药物大多为紫杉醇, 该药通过与细胞微管蛋白的  $\beta$  亚基相结合后阻断微管蛋白功效, 从而阻断细胞有丝分裂<sup>[2]</sup>, 这也为紫杉醇抑制血管内膜增生提供了基础依据。紫杉醇一方面抑制血管平滑肌细胞、成纤维细胞的增殖和迁移, 另一方抑制基质金属酶的分泌, 从而发挥其强大的抗血管内膜增生的功效<sup>[2]</sup>。除此之外, 表面涂有西罗莫斯、雷帕霉素等抗内膜增殖药物的 DCB 还在试验当中, 目前还未用于临床<sup>[3]</sup>。在介入治疗中, DCB 扩张的同时, 血管壁细胞组织迅速摄取药物, 从而达到抗血管内膜增殖的目的。

## 3 DCB 临床试验

## 3.1 DCB 单独方案

目前, DCB 单独治疗主要用于冠状动脉夹层或支架置入后急性弹性回缩需要补救性治疗中, 在一项关于用 DCB 补救性介入治疗的研究中, DCB 补救性治疗后 12 个月主要不良心血管事件 (MACE) 发生率为 15.3%, 36 个月靶血管再次血运重建率为 11.9%, 而非补救性治疗的患者 12 个月 MACE 发生率为 6.1%, 36 个月靶血管再次血运重建率为 4.9%<sup>[4-5]</sup>。有研究认为, 对于无复流的冠状动脉夹层仅需要 DCB 血运重建即可取得良好的疗效, 不需要进一步的介入治疗, 在一项关于 48 例冠状动脉夹层患者的治疗中发现, 仅用 DCB 血运重建的患者经冠状动脉造影证实 6 个月冠状动脉夹层痊愈率为 93.8%, 然而 MACE 发生率与夹层进一步治疗组无明显差异<sup>[6]</sup>。

## 3.2 DCB 用于小血管病变

小血管病变 (<2.8 mm) 由于其管径小、新生内膜增生严重, 置入 DES 后支架内狭窄发生率高。用 DCB 血运重建后, 没有异物留在管内刺激内皮增生, 因此, DCB 治疗小血管病变可能是一种值得期待的治疗方法。在 PICCOLETO 临床试验发现<sup>[7]</sup>, 在管径 <2.75 mm 的血管病变随机置入 DCB 和 DES, 随访冠状动脉造影发现 DCB 组再狭窄比例大于 DES 组, 分别为 43.5% 和 24.3%, MACE 发生率分别为 35.7% 和 13.8%, 提示 DCB 治疗小血管病变效果欠佳。然而, 在 BELLO 的研究中对 182 例小血管 (<2.8 mm) 病变患者随机置入 DCB 和 DES, 晚期管腔丢失分别为 (0.08 ± 38 mm) (DCB) 和 (0.29 ± 0.44) mm (DES), 病变再次血运重建率为 4.4% (DCB) 和 7.6% (DES), MACE 发生率分别为 10% (DCB) vs 16% (DES)。提示 DCB 治疗小血管病变效果优于 DES<sup>[8]</sup>。目前对于 DCB 治疗小血管病变的研究, 由于研究规模较小、研究结论缺乏一致性、随访时间短 (最长才 3 年), 所以, DCB 治疗小血管病变是否优于 DES, 尚不能给出结论, 还需更多的临床随机试验数据进一步证明。

## 3.3 DCB 用于分叉病变

冠状动脉分叉病变是介入医师面临的严峻挑战之一。在一项关于 117 例患者分叉病变的研究中<sup>[9]</sup>, 患者被随机分为 3 组, 分别行 DES+ 普通球囊、BMS+DCB、BMS+ 普通球囊处理, 研究结果显示, 与 BMS 组相比, DCB 预防组并未显示优越性, 与 DES 组相比, DCB 的效果差于 DES 组。在另外一项关于 108 例分叉病变患者的研究中, 患者随机分为 DCB 组和 DES 组, DCB 组主支和边支都行 DCB 扩张后, 于主支置入 BMS, 而 DES 组直接置入 DES, 9 个月随访发现, DCB 组主支管腔丢失大于 DES 组, 两组边支管腔丢失无明显差异, MACE 发生率 DCB 组高于 DES 组<sup>[10]</sup>。基于以上临床研究, 我们不难看出, 与 DES 相比, DCB 在治疗分叉病变时并不具有优势。

## 3.4 DCB 用于慢性完全闭塞病变 (CTO)

即使在 DES 时代, CTO 病变被认为是冠状动脉介入治

疗的最后堡垒,而攻克 CTO 这一最后堡垒,最重要的因素之一是新器械的研制。DCB 作为介入治疗的新型器械,是否能够攻克 CTO 病变呢?在 Wohrle 等<sup>[11]</sup>的研究中,将 48 例 CTO 患者随机分为两组,试验组行 DCB 联合 BMS 介入治疗,对照组行 DES 介入治疗,结果显示 DCB+BMS 组和 DES 组病变管腔再狭窄率无明显差异。Basavarajiah 等<sup>[12]</sup>做了类似的研究,对 CTO 病变血管采用 DCB+DES 方案介入治疗,随访 12 个月,靶血管再次血运重建率仅为 5.3%,说明采用 DCB+DES 治疗 CTO 病变的方案是可取的。之所以取得如此可观的疗效,可能是 DCB 与 DES 表面双重抗增殖药物之间的协同作用<sup>[12]</sup>。为了进一步研究 DCB 在 CTO 病变的治疗效果, Basavarajiah 团队又进行了另外一项试验<sup>[13]</sup>,对 CTO 病变分别给予 DCB+DES 方案和单独 DES 方案治疗,随访 2 年发现 2 组 MACE 发生率和靶病变血管重建(TLR)率无明显差异,说明对于 CTO 病变,DCB 较 DES 无明显优势。

### 3.5 DCB 用于合并糖尿病的冠状动脉病变

与普通冠心病患者相比,糖尿病冠状动脉多表现为弥漫性长病变。在一项关于糖尿病合并冠心病的研究中,84 例糖尿病合并冠心病的患者随机给予 DCB+BMS 方案和 DES 方案治疗。PCI 术后 DCB 组最小管径为 2.48 mm,DES 组最小管径为 2.68 mm,提示 DCB 组靶病变再狭窄风险更高,然而,9 个月随访发现两组造影终点无明显差异<sup>[14]</sup>。在另外一项研究中,对 92 例糖尿病合并冠心病患者给予 DCB+BMS 方案治疗,随访结果发现,与 DES 和 BMS 方案相比,DCB 方案具有明显的优势<sup>[15]</sup>。以上研究提示与 DES 相比,DCB 在治疗冠心病合并糖尿病病变血管效果不确切。

### 3.6 DCB 用于支架内再狭窄(ISR)

即使在 DES 时代,ISR 仍然是不可避免的难题。作为新型的介入器械,DCB 已经成为治疗 ISR 的重要介入方法,2014 年 ESC/EACTS 指南,已经将 DCB 治疗包括 BMS 和 DES 在内的 ISR 作为 I 类 A 级推荐<sup>[16]</sup>。Alfonso 等<sup>[17]</sup>在一项多中心、随机对照的前瞻性研究中,对 189 例 BMS-ISR 随机给予 DCB 和依维莫司洗脱支架治疗,9 个月的随访发现二者治疗效果相似,在晚期管腔丢失率、MACE 发生率等方面无明显统计学差异。2015 年 Seiji Habara 发表的一项最新注册研究比较了单中心 DCB 和 DES 治疗 777 个 DES 再狭窄病变的疗效。6~8 个月后造影显示,DCB 组的晚期管腔丢失明显好于 DES 组。临床随访 1 年时,两组的 MACE 发生率没有显著性差异;亚组分析显示,DCB 组非局限性再狭窄病变和分叉病变的靶病变血运重建率更低<sup>[18]</sup>。在国内的一项研究<sup>[19]</sup>中发现,与 DES 相比,DCB 治疗 ISR,在 MACE 事件发生率、管腔丢失等方面均低于 DES 组。国内小规模术中应用 DCB 治疗 ISR 也是安全的,术中未发生夹层、慢血流、无复流等不良事件<sup>[20]</sup>。在 Almalla 等<sup>[21]</sup>关于第二代 DES-ISR 的研究中,将 86 例 DES-ISR 患者随机给予 DCB 和 DES 治疗,1 年 MACE 发生率分别为 8.6% (DCB) 和 27.5% (DES),提示对于 DES-ISR 的治疗,DCB 方案优于 DES 方案。目前,关于 ISR 的最佳治疗策略体系还未建立,Siontis 等<sup>[22]</sup>在一项大型 Meta 分析中对治疗 ISR 的不同策略进行比较和排名,研究对 27 个中心 5932 例 ISR 患者随访 6~60 个月的研究数据进行分析,以血管狭窄百分比作为主要研究结果,结果发现治疗 ISR 的 DES 方案和 DCB 方案均优于 BMS、POBA 等其他介入治疗

方案,其中依维莫司药物涂层支架管腔狭窄为 -9.0%、DCB 为 -9.4%、蕾帕霉素药物涂层支架为 -10.2%、紫杉醇洗脱支架为 -19.2%。提示 DCB 治疗 ISR 效果排名第二,仅次于依维莫司药物涂层支架,但是优于蕾帕霉素、紫杉醇等药物支架。基于以上多项研究,我们不难看出 DCB 治疗 ISR 效果肯定,不劣于 DES,并且具有不置入新支架、双重抗血小板时间短、出血风险小等优点。

### 4 小结

DCB 作为一种新的介入治疗技术,具有操作简单、双重抗血小板时间短、术后出血风险低等优点。并且在冠状动脉原发病变、分叉病变、小血管病变、CTO 病变、ISR 病变的治疗中取得了一定的疗效。然而,多个研究数据表明,与 DES 相比,DCB 在治疗冠状动脉原发病变、分叉病变并不具有明显的优势,DCB 还是主要用于 ISR、补救性冠状动脉经皮冠状动脉介入治疗。由于 DCB 随访时间短、试验规模相对较小,并且不能克服弹性回缩,所以,就目前而言,DCB 并不能完全取代 DES,尚需进一步的临床试验数据支持。

### 参考文献

- [1] Waksman R, Serra A, Loh JP, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*, 2013, 9: 613-619.
- [2] Ng VG, Mena C, Pietras C, et al. Local delivery of paclitaxel in the treatment of peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45: 333-345.
- [3] Buerke M, Guckenbiehl M, Schwertz H, et al. Intramural delivery of Sirolimus prevents vascular remodeling following balloon injury. *BiochimBiophys Acta*, 2007, 1774: 5-15.
- [4] Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99: 165-174.
- [5] 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?. *EuroIntervention*, 2013, 9: 620-628.
- [6] Cortese B, Silva OP, Agostoni P, et al. Effect of drug-coated balloons in native coronary artery disease left with a dissection. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 2003-2009.
- [7] 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. The PICCOLETO study. *Heart*, 2010, 96: 1291-1296.
- [8] Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2473-2480.
- [9] Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80: 1138-1146.
- [10] Lopez MJ, Nogales AJ, Doncel VL, et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary

- lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results. *EuroIntervention*, 2014, 10: 50-57.
- [11] Wohlrle J, Werner GS. Paclitaxel-coated balloon with bare-metal stenting in patients with chronic total occlusions in native coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81: 793-799.
- [12] Basavarajiah S, Latib A, Hasegawa T, et al. Assessment of efficacy and safety of combining "paclitaxel" eluting balloon and "limus" eluting stent in the same lesion. *J Interv Cardiol*, 2013, 26: 259-263.
- [13] Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, et al. The role of drug-eluting balloons alone or in combination with drug-eluting stents in the treatment of de novo diffuse coronary disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 1153-1159.
- [14] Ali RM, Degenhardt R, Zambhari R, et al. Paclitaxel-eluting balloon angioplasty and cobalt-chromium stents versus conventional angioplasty and paclitaxel-eluting stents in the treatment of native coronary artery stenoses in patients with diabetes mellitus. *EuroIntervention*, 2011, 7 Suppl K: K83-K92.
- [15] Mieres J, Fernandez-Pereira C, Risau G, et al. One-year outcome of patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with three different revascularization strategies: results from the Diabetic Argentina Registry (DEAR). *Cardiovasc Revasc Med*, 2012, 13: 265-271.
- [16] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Authors/Task Force members. 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). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541-2619.
- [17] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas 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 Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1378-1386.
- [18] 杨伟宪, 乔树宾. 药物洗脱球囊的现状与展望. *中国循环杂志*, 2015, 30: 409-412.
- [19] Xu B, Gao R, Wang J, et al. A prospective, multicenter, 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. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 204-211.
- [20] 李岩, 李林阳, 吴旻, 等. PCI 术中应用药物洗脱球囊 17 例. *中国循环杂志*, 2015, 30(z1): 75-75.
- [21] Almalla M, Schroder J, Pross V, et al. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for treatment of drug-eluting stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83: 881-887.
- [22] Siontis GCM, Stefanini GG, Mavridis D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *The Lancet*, 2015, 386: 655-664.

(收稿日期:2017-01-18)

(编辑:汪碧蓉)

## 综述

### 3D 打印技术在先天性室间隔缺损治疗中的应用现状及展望

覃雄海综述, 康凯、蒋树林审校

**摘要** 随着科学技术的进展, 3D 打印技术不仅能够提供重要的解剖学信息, 而且可以构建出 3D 的心脏模型, 逐渐被应用在先天性心脏病的诊断和手术治疗。3D 打印技术克服了 2D 技术不能切换角度的缺点, 能够更直观地显露出室间隔缺损的具体解剖结构, 便于采用个体化治疗措施, 根据患者异常解剖学制定最佳的治疗方案。本文就 3D 打印技术在室间隔缺损应用的现状和展望与不足做一综述。

**关键词** 综述; 室间隔缺损; 3D 打印技术; 心脏外科手术

室间隔缺损 (VSD) 是先天性心脏病 (先心病) 最常见的畸形之一, 占有先心病的 20%<sup>[1-3]</sup>。3D 打印技术是一种通过数字化技术设计再现人体解剖结构的技术, 已存在三十多年, 近几年逐渐被大众广泛认识和接受, 利用 3D 打印技术根据疾病的病理生理学结构进行鉴别诊断, 对复杂解剖学结构有更深入的理解, 依据个体化原则, 制定更加谨慎且精确的术前方案, 确定更加准确的手术步骤, 减少潜在并发症的发生率, 通过减少手术的时间, 进而降低手术等治疗的费用。本文就 3D 打印技术在室间隔缺损治疗中应用的现状和展望

与不足做一综述。

#### 1 3D 打印技术的概念

3D 打印技术, 是一门借助多学科交叉而发展的技术, 是指在计算机断层摄影术 (CT) 或磁共振成像 (MRI) 扫描收集获得的数据或计算机技术辅助设计的数字化模型的基础上, 运用粉末状、液态塑料或金属等各种可粘合材料, 根据目标的形状, 通过串联、逐层精确定位打印的方式来构造与活体生物器官相近的复合固体物理模型的技术<sup>[4,5]</sup>。

3D 打印技术起始于 20 世纪 80 年代, 使用喷墨打印技

作者单位: 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院 心脏外科

作者简介: 覃雄海 硕士研究生 主要从事心血管疾病的的外科治疗研究 Email: qxh9069@163.com 通讯作者: 蒋树林 Email: sljiang36@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 11-1136-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.11.026