

## 冠状动脉小血管病变中药物球囊的应用进展

牛梦瑶 胡晓惠 张静

(吉林大学第二医院心内科, 吉林 长春 130000)

**【摘要】**既往研究表明,冠状动脉小血管病变在植入药物洗脱支架后容易发生支架内再狭窄和支架内血栓,因此成为近年来冠状动脉介入领域的难题。药物涂层球囊(DCB)作为冠状动脉介入领域中的一种新兴技术,可在不植入支架的情况下将抗增殖药物快速和均匀地释放到血管壁,抑制新生内膜的过度增生。越来越多的研究表明 DCB 对冠状动脉小血管病变有较好的疗效。现就冠状动脉小血管病变中 DCB 的应用进展做一综述。

**【关键词】**药物涂层球囊;药物洗脱支架;冠心病;小血管病变

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.018

## Application of Drug Balloon in Coronary Small Vessel Disease

NIU Mengyao, HU Xiaohui, ZHANG Jing

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin, China)

**【Abstract】** Previous studies have shown that coronary small vessel disease are prone to in-stent restenosis and in-stent thrombosis after the implantation of drug-eluting stents, thus becoming a difficult problem in the field of coronary intervention in recent years. As a new technology in the field of coronary intervention, drug-coated balloons (DCB) can quickly and evenly release anti-proliferative drugs to the vascular wall without stent implantation, and inhibit the excessive proliferation of neointima. More and more studies have shown that DCB has a good effect on coronary small vessel disease. This article reviews the application of DCB in coronary small vessel disease.

**【Key words】** Drug-coated balloons; Drug-eluting stents; Coronary heart disease; Small vessel disease

关于冠状动脉小血管病变的定义缺乏统一的标准,既往研究将参考血管直径 2.25 ~ 2.75 mm 的病変称之为小血管病変<sup>[1]</sup>,目前多数研究将直径 $\leq 3.0$  mm 的靶病変定义为冠状动脉小血管病変<sup>[2]</sup>。此类病変在 30% 的冠心病患者中存在,合并糖尿病或慢性肾功能衰竭的患者所占比例更高<sup>[3]</sup>。有研究证实:血管内膜增生的程度与血管大小无关,与大血管相比,小血管因其内径小,植入药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)后管腔丢失比例高,更易发生支架内再狭窄和支架内血栓<sup>[4]</sup>,而药物涂层球囊(drug-coated balloons, DCB)无聚合物基质,又无金属网格残留,减少了内膜的炎症反应,降低了血栓的形成风险,缩短了双联抗血小板治疗的时间<sup>[5]</sup>,且利于血管的正向重塑,为患者保留了后续血运重建的机会。众多研究表明,DCB 在冠状动脉小血管病変的治疗中展现出了优势,现就冠状动脉小血管病変中 DCB 的应用进展做一综述。

### 1 DCB 技术的简介

DCB 是一种表面覆盖有抗增殖药物的半顺应性

球囊,可通过球囊的扩张将抗增殖药物快速和均匀地转移到血管壁,短时间内(30 ~ 60 s)即达到对新生内膜的持久抑制作用,正因如此,DCB 可降低 DES 长期植入所带来的血管内皮愈合延迟及血栓形成等风险<sup>[4]</sup>。目前涂布的抗增殖药物主要是紫杉醇和西罗莫司,紫杉醇具有亲脂性高、抗增殖作用强及化学性质稳定等特点,成为目前 DCB 中抗增殖药物的首选(绝大多数涂布的紫杉醇为  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ),但基于对紫杉醇治疗窗窄以及易导致细胞毒性等性质的担忧,一些学者尝试将具有细胞抑制作用的西罗莫司涂布在球囊表面。西罗莫司因亲脂性低,难以吸附到球囊表面且不易在血管壁中维持有效的血药浓度, MagicTouch 西罗莫司涂层球囊将西罗莫司封装在直径为 100 ~ 300 nm 的亲脂性微球中,当球囊扩张与血管壁接触时,脂质微球可充当“微通道”,将西罗莫司迅速地转移到血管壁并发挥持久的抗增殖作用<sup>[6]</sup>; El-Mokdad 等<sup>[7]</sup>经过 24 个月随访证实了这种新型的 DCB 应用于冠状动脉支架内狭窄及原发病变的有效性; TRANSFORM I 试验进一步证实

了该 DCB 治疗冠状动脉小血管病变后 6 个月的管腔获益不劣于紫杉醇 DCB,可作为治疗小血管病变的又一选择<sup>[6]</sup>。然而关于西罗莫司 DCB 应用于冠状动脉疾病的临床研究证据尚少,故本文主要介绍紫杉醇 DCB。

## 2 DCB 应用于冠状动脉小血管病变的临床研究

### 2.1 单纯 DCB 与 DES 治疗冠状动脉小血管病变的疗效对比

众多研究<sup>[8-13]</sup>表明,在冠状动脉小血管病变的治疗中,DCB 的疗效不劣于 DES。BELLO 研究将 182 例小血管( $<2.8$  mm)病变患者分为 DCB 组和第一代紫杉醇 DES 组,研究发现,与 DES 相比,DCB 组 6 个月时的晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL)更少<sup>[8]</sup>,后续 3 年的随访中,DCB 组的主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE)的发生率明显低于 DES 组(14.4% vs 30.4%,  $P=0.015$ )。该研究显示了 DCB 治疗 6 个月时血管造影的优势,且 DCB 组 3 年后的临床结果更佳<sup>[9]</sup>。RESTORE SVD 研究作为第一个比较 DCB 和第二代佐他莫司 DES 治疗冠状动脉小血管病变的中国研究,得出了类似的结论,考虑到 LLL 在一定程度上受到血管直径的影响,该研究共纳入 230 例小血管(2.00 ~ 2.75 mm)病变患者,以 9 个月时病变节段内直径狭窄百分比为主要终点。结果表明,与第二代 DES 相比,DCB 同样显示了为期 9 个月的血管造影的非劣效性(DCB vs DES: 29.6%  $\pm$  2.0% vs 24.1%  $\pm$  2.0%,  $P_{\text{非劣效}} < 0.001$ )<sup>[10]</sup>。后续的 PICCOLETO II 研究纳入 232 例小血管病变患者,随机分配到新型 DCB 组和最新一代的依维莫司 DES 组,中位随访时间 189 d,结果显示 DCB 组的 LLL 值较低(0.04 mm vs 0.17 mm,  $P_{\text{优越性}}=0.03$ ),证实了新一代的 DCB 应用于冠状动脉小血管病变的血管造影优势<sup>[11]</sup>。

上述研究均是以血管造影作为主要终点,不足以显示出临床硬终点事件的差异,BASKET-SMALL 2 则是针对临床终点的大型研究。该研究将 758 例冠状动脉小血管( $<2.8$  mm)病变患者随机分配到 DCB 组和第二代 DES 组(紫杉醇或依维莫司 DES),治疗 12 个月后,两组的 MACE 发生率无差异(DCB 组的 7.5% vs DES 组的 7.3%,  $P=0.918$ )<sup>[12]</sup>,后续 3 年随访结果表明,DCB 组和 DES 组 MACE 发生率非常相似( $HR=0.99$ ,  $P=0.95$ )。该研究首次证实了 DCB 治疗冠状动脉小血管病变的临床终点的非劣效性,且与 DES 相比,其有效性和安全性至少可维持 3 年<sup>[13]</sup>。

然而,该领域存在着一些不同的研究结果,

PICCOLETO 研究的中期分析显示 DCB 组 6 个月后靶病变狭窄率(43.6%  $\pm$  27.4% vs 24.3%  $\pm$  25.1%,  $P=0.029$ )和 MACE 发生率(35.7% vs 13.8%,  $P=0.054$ )均较高,分析原因可能是该 DCB 释放到血管壁中紫杉醇的浓度较低,球囊预扩张准备不足以及紧急支架植入率较高<sup>[14]</sup>。与 PICCOLETO 研究的结果一致,Silverio 等<sup>[15]</sup>的研究纳入了 14 788 例血管直径  $<2.5$  mm 的患者,1 154 例接受 DCB 治疗,13 634 例接受 DES 治疗。结果显示,与 DES 组相比,DCB 组再狭窄率更高(4.1% vs 1.8%,  $P<0.001$ ),发生靶病变血栓、全因死亡和心肌梗死的风险在各组之间无显著差别。该研究认为,对于小冠状动脉的介入治疗,DCB 尚不能代替 DES。

综上所述,关于 DCB 是否可代替 DES 成为冠状动脉小血管病变患者的最佳治疗选择,目前仍存在争议,需大规模临床随机对照研究进一步证实。

### 2.2 DCB 与金属裸支架的联合治疗在冠状动脉小血管病变中的应用

共识<sup>[3]</sup>表明,当球囊预扩张后出现次优的造影结果时(血管夹层 C-F 级, TIMI 血流  $<3$  级,或残余狭窄  $>30\%$ ),血管急性闭塞风险较高,需紧急植入金属裸支架(bare metal stents, BMS)。然而,研究表明 DCB 与 BMS 联合治疗冠状动脉小血管病变并未展现出优势,反而增加了靶病变再狭窄和靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)的风险。PEPCADI 研究显示单纯 DCB 治疗组 12 个月后 TLR 发生率为 4.9%,联合 BMS 治疗组 TLR 的发生率为 28.1% ( $P<0.001$ ),提示 DCB 联合 BMS 治疗劣于单纯 DCB 治疗<sup>[16]</sup>,在 BASKET-SMALL 2 研究的亚组分析中得出了同样的结论,DCB 联合 BMS 治疗的 MACE 发生率显著高于单纯 DCB 组(15.8% vs 7.0%,  $P=0.2306$ )<sup>[12]</sup>。Hui 等<sup>[17]</sup>的研究发现球囊与血管直径的比值每增加 0.1,血管夹层的风险就会增加 2.2 倍。目前指南推荐选择合适的球囊装置(DCB 球囊的直径与血管直径的比率应控制在 0.8 ~ 1.0)、进行充分的病变预扩张以及采取以血流储备分数为指导的功能学评估等手段,对于指导 DCB 的介入治疗尤为重要<sup>[3]</sup>。

### 2.3 单纯 DCB 在特殊人群的冠状动脉小血管病变中的应用

单纯 DCB 治疗冠状动脉小血管病变有着较好的疗效,尤其在高出血风险、糖尿病、复杂的血管病变以及合并急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的患者中获益更佳。

#### 2.3.1 DCB 在高出血风险患者中的应用

植入 DES 后,为期 12 个月的双联抗血小板治疗可能会对高出血风险的老年患者产生不利影响,DCB 因其双联抗血小板治疗时间更短(通常 4 周),可显著降低出血风险,成为此类患者的首选。一项评估 DCB 在老年冠状动脉小血管病变中疗效的研究共纳入 447 例患者(334 例年龄 <75 岁,113 例年龄 ≥75 岁),其中,老年组中合并高血压、肾功能不全、心房颤动和血管钙化等基础疾病的患者比例更高,结果显示在第 30 天时,年轻组有 1 例需行 TLR 的心肌梗死患者,而老年组未观察到 MACE;9 个月时,两组的 MACE 和 TLR 的发生率无显著差异,两组患者均未发生心源性死亡。研究表明,尽管老年组合并基础疾病更多,应用 DCB 治疗同样安全有效<sup>[18]</sup>。

### 2.3.2 DCB 在糖尿病患者中的应用

接受经皮冠状动脉介入治疗的患者中 25% 以上患有糖尿病(diabetes mellitus, DM),此类患者冠状动脉血管损害较早且进展快,常呈多支、弥漫性和小血管样改变,经皮冠状动脉介入治疗后预后较差,DCB 因其快速和均匀地给药以及无异物植入等优势被用于 DM 合并小血管病变患者的治疗<sup>[3]</sup>。谢江波等<sup>[19]</sup>的研究纳入 39 例 DM 合并冠状动脉小血管病变患者,采取单纯 DCB 治疗,结果显示,术后即刻最小管腔直径较术前显著增加[(1.64 ± 0.38) mm vs (0.92 ± 0.43) mm,  $P < 0.01$ ],6 个月后血管造影显示 DCB 治疗后患者的 LLL 值较低[(0.18 ± 0.31) mm],且随访期间无死亡和心肌梗死事件发生,证实 DCB 治疗 DM 合并冠状动脉小血管病变的短期疗效肯定。BELLO 研究中共 65 例 DM 患者完成了 3 年随访,其中 DCB 组 35 例,紫杉醇洗脱支架组 30 例,该研究显示 DCB 组 MACE 的发生率更低(15.4% vs 38.9%,  $P = 0.02$ )<sup>[9]</sup>,进一步证实了 DCB 治疗 DM 合并冠状动脉小血管病变的长期疗效。

### 2.3.3 DCB 在复杂冠状动脉小血管病变患者中的应用

DES 应用于慢性完全闭塞和分叉病变等复杂小血管病变的手术成功率低,远期临床预后差,DCB 作为一种新兴的技术被用于这些复杂病变的治疗<sup>[3]</sup>。Onishi 等<sup>[20]</sup>的研究证实了 DCB 在新生冠状动脉小血管病变中(包括慢性完全闭塞和分叉病变)的疗效,该研究纳入 52 例参考血管直径为(1.93 ± 0.63) mm 的患者,其中,慢性完全闭塞病变 12 例(20%),分叉病变 18 例(33%),8 个月的血管造影显示 DCB 治疗后患者的 LLL 极少,甚至有阳性扩大的趋势[LLL 为(-0.01 ± 0.44) mm],再狭窄率为 20%,未发生心源性死亡,发生 5 例(9%)血管造影驱动的 TLR,不仅证

实了 DCB 治疗复杂冠状动脉小血管病变的血管造影优势,还显示出了较好的临床结果。

### 2.3.4 DCB 在 ACS 患者中的应用

《2018 ESC/EACTS 心肌血运重建指南》指出,任何经皮冠状动脉介入治疗均需使用 DES 治疗(I, A)<sup>[21]</sup>,但对于合并小血管病变的 ACS 患者,应用 DES 治疗后存在支架内再狭窄和支架内血栓形成率高等问题。DCB 无异物植入,减少了内膜的炎症反应,降低了 ACS 患者的血栓负荷,在 ACS 合并小血管病变的治疗中表现出特殊的应用价值。Ahmad 等的研究纳入了 447 例小血管(2.00 ~ 2.75 mm)病变患者,其中 ACS 组 113 例,非 ACS 组 334 例,DCB 治疗 30 d 后 ACS 组 MACE 的发生率更低(0% vs 0.3%,  $P = 0.599$ ),随访 9 个月后,ACS 组的 MACE 发生率(3.6% vs 5.0%,  $P = 0.601$ )和 TLR 发生率(1.2% vs 4.3%,  $P = 0.18$ )仍低于非 ACS 组<sup>[22]</sup>。在一项 ACS 患者占比为 70.4% 的小血管病变中应用 DCB 也得出了相同的结论,表明 DCB 可替代 DES,成为治疗合并小血管病变的 ACS 患者的又一治疗选择<sup>[23]</sup>。

## 3 DCB 技术面临的问题及未来展望

DCB 作为一种新的介入技术,其在冠状动脉小血管病变中的有效性已被广泛证实,但该技术尚存在以下问题:(1) DCB 缺乏机械支撑,不能克服管壁的弹性回缩,出现严重夹层时需紧急植入支架;(2) 球囊膨胀时间短,加之血流冲刷的影响,DCB 维持药物浓度的能力是否等同于 DES 尚不明确;(3) 紫杉醇治疗窗窄,易导致细胞毒性。未来的 DCB 技术随着赋形剂的改进和西罗莫司替代紫杉醇的引入而不断发展<sup>[24]</sup>,仍需设计良好的临床试验进一步证实其在冠状动脉领域的获益。

## 参考文献

- [1] Biondi-Zoccai G, Moretti C, Abbate A, et al. Percutaneous coronary intervention for small vessel coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2010, 11(3):189-198.
- [2] Wybraniec MT, Bańka P, Bochenek T, et al. Small vessel coronary artery disease: how small can we go with myocardial revascularization? [J]. *Cardiol J*, 2021, 28(5):767-778.
- [3] Jeger RV, Eccleshall S, Wan Ahmad WA, 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.
- [4] Venetisanos D, Lawesson SS, Panayi G, et al. Long-term efficacy of drug coated balloons compared with new generation drug-eluting stents for the treatment of de novo coronary artery lesions [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 92(5):E317-e326.
- [5] Giannini F, Khokhar AA, Albani S. Percutaneous intervention in small-vessel coronary disease: time to clear the fog? [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(7):805-807.

- [6] 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.
- [7] El-Mokdad R, di Palma G, Cortese B. Long-term follow-up after sirolimus-coated balloon use for coronary artery disease. Final results of the Nanolutè study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(5): E496-E500.
- [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]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24): 2473-2480.
- [9] Latib A, Ruparel 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.
- [10] Tang Y, Qiao S, 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.
- [11] Cortese B, di Palma G, Guimaraes MG, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small coronary vessel disease; PICCOLETO II Randomized Clinical Trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(24): 2840-2849.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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 [J]. *Heart*, 2010, 96(16): 1291-1296.
- [15] Silverio A, Buncher S, Venetsanos D, et al. Percutaneous treatment and outcomes of small coronary vessels: A SCAAR Report [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(7): 793-804.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Sinaga DA, Ho HH, Zeymer U, et al. Drug coated balloon angioplasty in elderly patients with small vessel coronary disease [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 9(6): 389-396.
- [19] 谢江波, 温燕华, 袁涛, 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.
- [20] Onishi T, Onishi Y, Kobayashi I, et al. Drug-coated balloon angioplasty for de novo small vessel disease including chronic total occlusion and bifurcation in real-world clinical practice [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2019, 34(2): 139-148.
- [21] 吴思靖, 傅明洁, 刘巍, 等. 2018 ESC/EACTS 心肌血运重建指南解读 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 11(33): 6-9.
- [22] Mahmood Zuhdi AS, Zeymer U, Waliszewski M, et al. The use of paclitaxel coated balloon (PCB) in acute coronary syndrome of small vessel de novo lesions: an analysis of a prospective 'real world' registry [J]. *Springerplus*, 2016, 5: 373.
- [23] Abellas-Sequeiros RA, Benezet J, Agarrado Luna A, et al. Percutaneous coronary intervention for treating de-novo lesions in small coronary vessels: initial experience with the Essential paclitaxel-coated balloon [J]. *Coron Artery Dis*, 2018, 29(6): 477-481.
- [24] Yerasi C, Case BC, Forrestal BJ, et al. Drug-coated balloon for de novo coronary artery disease: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(9): 1061-1073.

收稿日期: 2021-06-04

## 投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误, 请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题需简洁。
- (2) 中文摘要累赘, 不能说明目的; 英文摘要写得不好或极差; 关键词最少 3 个。
- (3) 缺少前言, 或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准; 论著中缺少详细研究过程; 论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 本刊参考文献有固定格式, 请按本刊固定格式书写。

本刊编辑部