

药物涂层球囊在冠状动脉大血管原位病变中的应用进展

随永刚, 张亚星, 钱杰

中国医学科学院阜外医院心血管内科, 北京 100037

通信作者: 钱杰, E-mail: qianjfw@163.com



钱杰, 博士, 主任医师, 研究生导师, 博士生导师。现任中华医学会心血管病分会腔内影像学组副组长, 中国医师协会心血管超声心动图和影像学委员会委员, 国家心血管病专家委员会心血管代谢学专业委员会委员, 海峡两岸医药卫生交流协会心血管专业委员会委员, 亚太慢性闭塞病变(CTO)俱乐部创始会员, 北京心血管防治研究会副会长等, 发表SCI等文章40余篇。擅长于复杂冠心病介入治疗, 特别是使用血管内超声等腔内影像和功能学工具指导, 结合激光、旋磨及药物球囊等技术治疗左主干、分叉、CTO及钙化病变等。2005年—2007年在美国哥伦比亚大学和美国心血管病基金会研修IVUS、OCT及FFR。

【摘要】 药物涂层球囊(DCB)作为一种冠状动脉介入无植入的治疗策略, 已经成为一种新的选择。近年来, DCB在冠状动脉大血管(通常定义为参考血管直径 >2.75 mm)原发病变中的应用也相继展开, 但是其安全性、有效性方面还需要做更多探索和研究。本文从准确的夹层评估、充分的预处理、腔内影像的指导以及DCB在治疗冠状动脉原发病变最新研究进展几个方面进行了整理和总结。

【关键词】 药物涂层球囊; 冠状动脉大血管; 原位病变

【文章编号】 2095-834X(2025)01-01-05

DOI: 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2025.01.001

本文著录格式: 随永刚, 张亚星, 钱杰. 药物涂层球囊在冠状动脉大血管原位病变中的应用进展[J]. 当代介入医学电子杂志, 2025, 2(1): 01-05.

Advances in the application of drug-coated balloons in in situ lesions of large coronary vessels

Sui Yonggang, Zhang Yaxing, Qian Jie

Department of Cardiology, Fuwai Hospital Chinese Acaelemy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

Corresponding author: Qian Jie, E-mail: qianjfw@163.com

【Abstract】 Drug-coated balloons (DCBs), as an implantation-free interventional strategy for coronary artery disease, have emerged as a novel therapeutic option. In recent years, the application of DCBs in de novo lesions of large coronary vessels (typically defined as reference vessels of diameter >2.75 mm) has expanded. However, further exploration and research into their safety and efficacy are still warranted. This article synthesizes and summarizes some key aspects, including the accurate dissection assessment, the adequate lesion preparation, the guidance by intravascular imaging, and the latest research progress on DCB treatment for coronary de novo lesions.

【Keywords】 Drug-coated balloons; Large coronary vessels; De novo lesions

收稿日期: 2025-01-06

冠状动脉介入治疗经历了经皮冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)、裸金属支架 (bare metal stents, BMS)、药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DES) 三个时代演变, 显著降低了术后靶血管急性闭塞和再狭窄率, 改善了患者预后。然而, DES 作为植入物, 长期植入可能引发慢性炎症反应, 增加再狭窄和血栓形成的风险。近年来, 药物涂层球囊 (drug-coated balloons, DCB) 作为一种非植入性治疗策略, 逐渐成为冠状动脉病变治疗的新选择。DCB 是在传统球囊表面涂覆抗增殖药物, 通过单次球囊扩张将药物快速渗透至血管壁, 抑制平滑肌细胞增殖与迁移, 从而阻止再狭窄的发生。DCB 的作用特性决定了其所携带的抗增殖药物在释放并进入血管壁时, 需要具备尽可能快的转运速度以及尽可能长的在血管壁内的留存时间。目前, 紫杉醇因其亲脂性强、组织留存时间长, 成为 DCB 药物涂层的主要选择。截至目前, 在全球范围内, 已有数十种 DCB 产品成功问世^[1]。

大量循证医学证据表明, DCB 在支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 和冠状动脉小血管原发病变中具有良好疗效。近年来, DCB 在冠状动脉大血管 (通常定义为参考血管直径 >2.75 mm) 原发病变中的应用逐步扩展^[1]。由于大血管病变涉及供血范围广, 操作过程中需更加谨慎, 特别是在病变预处理阶段。大血管的平滑肌层和弹力纤维含量较为丰富, 这种组织结构特性使其极易出现弹性回缩现象, 故而需对病变部位进行充分的预处理。本综述就病变准备和最新研究进展进行分析总结。

1 冠脉夹层的定义与风险

对于冠状动脉大血管原发病变, 充分的病变预处理至关重要, 预处理时需更多考虑理想的管腔获得与严重夹层风险间的平衡。研究表明, 在对原发病变进行预处理时, 若采用球囊血管直径比相对较大的方案, 往往会伴随较高的严重血管夹层形成发生率, 进而显著提升“无植入”治疗策略失败的可能性。目前药物球囊临床应用专家共识一般认为^[1-3]: 在完成充分预扩张步骤后, 要依据预扩张得出的结果, 来判定病变是否符合 DCB 治疗的适应证。当同时满足以下三种条件时, 能够采用 DCB 治疗: (1) 心肌梗死溶栓治疗试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流分级为 III 级; (2) 残余狭窄 $\leq 30\%$; (3) 不存在限制血流的夹层。如果充分预扩张后, 以上 3 项任何 1 项不被满足, 则采用其他介入治疗术式进行治疗。

为了确定手术相关夹层的形态是否有助于预测临床结果, 1991 年研究人员根据美国国家心肺血液研究所 (National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI)

分类系统, 对 691 例 PTCA 导致的冠状动脉夹层进行了血管造影分类^[4], 将夹层类型与临床结果进行关联分析: 543 例 B 型夹层患者的发病率和死亡率与无夹层患者相比并未增加, 手术成功率相似, 为 93.7%。该组的并发症发生率较低, 与未发生夹层的手术并发症率相当。然而, 148 例 C 型至 F 型夹层相关的手术中, 院内并发症显著增加, 包括急性血管闭塞 (31%)、需要紧急冠状动脉搭桥手术 (37%)、心肌梗死 (13%) 和重复血管成形术 (34%)。C 型至 F 型夹层患者的总体临床成功率仅为 38%。B 型夹层与 C 型至 F 型夹层在临床成功率和急性并发症方面的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。从这个方面来讲, C 型夹层发生血管急性闭塞的风险比较高, 但是 2015 年^[5]、2019 年^[6]发表的研究显示, C 型冠脉夹层在药物球囊治疗冠脉原发血管病变中是安全可行的, 但是样本量都比较少。最近发表的 REC-CAGEFREE I 研究^[7]指出, 如果患者出现 C 型夹层, 不需要补支架, 只有出现 D/E/F 夹层, 才需要补支架, 而在 ULTIMATE III 研究^[8]中指出, 如果患者出现 C 型夹层, 则需要补支架, 在这两个随机对照研究中, 对于 C 型夹层的处理就有明显差异。对于 C 型夹层如何理解呢? 我们认为 1991 年行冠脉介入时代, 患者抗血小板药物强度比较小, 所以 C 型夹层出现冠脉急性闭塞风险比较高, 而最近的这两项回顾性研究中, 虽然发现 C 型夹层是安全可行的, 有可能是因为加强抗血小板强度的缘故, 但是样本量比较少, 说服力仍然不够, 需要更多研究确认 C 型夹层的安全性, 我们也要慎重解读这个问题。

在 DCB 治疗冠状动脉大血管原发病变时, 了解冠脉夹层的分类及其处理策略至关重要。C 型夹层的处理需综合考虑病变的复杂性、夹层的严重程度以及患者的整体情况。充分的预处理、准确的夹层评估和合理的补支架决策是确保 DCB 治疗成功的关键。未来的研究应继续探索 C 型夹层的最佳处理策略, 旨在提升手术操作的安全性, 优化既定的手术策略, 进而进一步改善患者的术后预后情况。

2 如何做好预处理

目前, 预处理效果欠佳已成为药物涂层球囊应用于冠状动脉原位大血管病变过程中的最大阻碍因素, 迫切需要探寻一套规范化的预处理操作方案。专家共识^[1-3]指出, 预处理时可以使用传统球囊, 球囊/血管直径比率 0.8~1.0。对于较硬的病变 (如钙化病变、纤维成分多的病变), 普通球囊的扩张效果可能不佳, 需考虑使用特殊球囊 (如切割球囊、棘突球囊、非顺应性球囊等) 进行充分预扩张。切割球囊能够均匀切开血管内膜斑块, 减少弹性回缩的风险, 从而提高 DCB 的

释放成功率。

1990 年 JACC 发表的研究^[9]显示冠状动脉球囊成形术获得足够管腔的潜在机制: 斑块压缩、斑块破裂或断裂、内膜和中膜夹层, 以及中膜和外膜无斑块部分的拉伸。斑块成分明显影响球囊扩张效果, 研究表明含有坏死软核的斑块比以纤维为主的斑块更容易被成功破坏, 扩张效果更好。由于大部分纤维性斑块对于机械性扩张反应不佳, 管腔的获得更多是由于斑块重新分布。不同的斑块分布对于球囊扩张反应不一致。在偏心性斑块中, 球囊扩张更容易破坏偏心斑块中相对较弱的无病变动脉壁部分, 而在同心病变中, 球囊接触的都是不容易扩张的纤维斑块, 扩张效果会差一些。由于中膜拉伸和变形是导致管腔显著扩大的重要因素, 可以推测偏心斑块为球囊扩张提供了更多可接触的中膜区域, 而同心病变中存在更多不容易扩张的纤维性斑块。动脉壁无病变部分的回缩可能增加再狭窄的可能性, 中膜弹性纤维张力的丧失可能导致管腔尺寸的持续增加和痉挛发生率的降低。可以推测, 病变的基本形态特征在提高球囊扩张成功率和降低再狭窄发生率方面发挥重要作用。

近年来, 研究者们^[10]探索了“点式小压力联合整体扩张”的新型预处理策略。研究者建议更多使用切割球囊, 切割球囊表面均匀分布着 3 至 4 个刀片, 于加压操作过程中, 可实现血管内膜斑块的缓慢且均匀切割。此过程不会引发斑块移位现象, 同时能有效抑制血管弹性回缩的发生。此处理策略首先针对狭窄程度较重的病变部位以及病变两端, 实施小压力切割操作, 以此使整体病变的狭窄程度趋于均匀一致。在此基础之上开展全程依次扩张时, 病变组织所承受的力分布更为均匀, 内膜形变程度也相近。从理论上分析, 该策略能够提升预处理的成功率。此外, 由于球囊扩张次数以及血管斑块被刀片切割的次数增多, 药物在传递过程中与斑块内组织的接触更为深入, 使得药物吸收更为均匀、充分, 理论上可取得更优的晚期疗效。然而, 采用这一策略要求术者投入更多时间与耐心, 也需要更多研究证明该项策略的安全性和有效性。

总之, 病变预处理在 DCB 治疗中扮演着至关重要的角色。根据病变的基本形态特征, 选择合适的预处理策略、选择合适的球囊类型、减少严重夹层发生率、付出更多耐心, 尽可能获得足够大的管腔, 可以显著提高 DCB 治疗的成功率和安全性。因此, 临床医生在进行 DCB 治疗时, 必须重视病变预处理的各个环节, 以确保最佳的治疗效果。

3 腔内影像指导的作用

在 DCB 治疗冠状动脉病变中, 腔内影像的应用具

有重要的指导作用。专家共识^[1-3]指出在行药物球囊处理冠脉原发病变过程中, 建议使用腔内影像技术指导。以下是腔内影像在 DCB 治疗中的详细作用^[11]: (1) 评估术前病变性质: 腔内影像技术能够提供对病变部位的详细评估, 包括斑块的成分、形态和分布。这些信息对于选择合适的预处理策略至关重要。例如, 脂质斑块通常较软, 易出现无复流和慢血流现象, 而纤维斑块和钙化斑块则对普通球囊扩张的反应较差。通过腔内影像, 医生可以根据病变的性质选择合适的特殊球囊(如切割球囊、棘突球囊等)进行预处理, 从而提高扩张效果。(2) 精确测量血管直径和病变长度: 腔内影像能够提供准确的血管直径和病变长度测量, 这对于选择合适尺寸的 DCB 至关重要。合适的球囊尺寸能够确保在扩张过程中充分接触血管壁, 最大限度地提高药物的释放效果。(3) 指导预处理策略选择: 腔内影像可以帮助医生在预处理过程中实时评估夹层的严重程度和残余管腔面积。通过 IVUS 或 OCT, 医生可以观察到夹层的横向和纵向扩展情况, 从而决定是否需要进行进一步的介入措施(如支架植入)。例如, 如果腔内影像显示有明显的壁内血肿或深达中膜的夹层, 可能需要进行支架植入以恢复血流以防止发生急性、亚急性闭塞。(4) 预测 DCB 治疗的安全性: 腔内影像能够帮助预测 DCB 治疗的安全性, 尤其是在处理复杂病变时, 通过观察夹层的特征(如夹层深度、横向和纵向扩展), 医生可以评估夹层对血流的可能影响, 从而制定相应的治疗方案。研究表明, 严重夹层的特征包括夹层发生处残余斑块负荷较大、横向扩展超过 60°、纵向扩展超过 2 mm 等, 这些特征均可通过腔内影像清晰观察到。(5) 壁内血肿的识别与处理: 壁内血肿是 DCB 治疗后导致冠状动脉血流恶化的重要原因, 常规冠状动脉造影可能无法清晰显示壁内血肿的存在。腔内影像技术能够准确识别壁内血肿, 并评估其对血流的影响。如果发现壁内血肿, 特别是已导致管腔受压或影响血流的情况, 医生可以考虑进行切割球囊处理或远端补救支架, 以防止血肿进一步扩展。

2024 年发表的 ULTIMATE III 研究^[8], 观察在 DCB 治疗冠脉原发病变时, 血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)指导下是否优于造影指导行介入治疗, 结果发现, IVUS 组中使用的最大球囊直径明显大于造影组, IVUS 组药物球囊直径亦明显大于造影组, 与血管造影引导组相比, IVUS 组药物球囊的压力更高。术后 7 个月造影随访发现, IVUS 组病变晚期管腔丢失明显小于造影组, 临床随访发现, IVUS 组靶血管失败率明显低于造影组, 该研究证明对于 DCB 治疗冠脉原发病变期间, 腔内影像学检查应该也能发挥重要的作用。

总体来说, 腔内影像在 DCB 治疗中发挥重要辅助

作用,可用于评估术前病变性质、指导预处理策略选择、精确测量血管直径和病变长度,以及明确夹层严重程度。脂质斑块易导致无复流,纤维斑块和钙化斑块则需特殊球囊或斑块消蚀技术(如切割球囊、旋磨术、冲击波碎石术)进行预处理。腔内影像还可识别 DCB 治疗后可能导致血流恶化的壁内血肿,并指导进一步处理。

4 DCB 治疗冠脉原发病变临床研究进展

以下是对 DEBUT 研究、REVELATION 研究、ULTIMATE III 研究、REC-CAGEFREE I 研究等重要研究的整理和总结:(1)2019 年在 Lancet 上发表的 DEBUT 研究^[7],其目的是评估 DCB 在高出血风险患者中是否不逊色于 BMS。研究设计:随机、单盲、非劣效性研究,在芬兰 5 家医院进行。入选标准:冠脉参考血管直径为 2.5~4.0 mm。预处理后需满足以下条件:TIMI 血流分级为Ⅲ级;残余狭窄≤30%;无限制血流的夹层。9 个月随访发现 DCB 组主要不良心血管事件发生率明显低于 BMS 组,证明了在高出血风险的患者人群中 DCB 的安全性和可行性。事后分析:入选人群中 50% 以上患者年龄>80 岁,所有患者均为高出血风险患者,高出血风险患者通常也是高缺血风险患者,支架植入后支架内血栓风险显著增加,所以与 BMS 组相比,DCB 组心血管事件没有明显增加;血管直径≤2.5 mm 的患者占 20%,既往研究显示 DCB 在小血管病变中优于 BMS,这也影响了预后结果;入选患者病变较短,短病变更适合 DCB;DCB 组糖尿病患者比例较低,而糖尿病患者中 BMS 预后较差;计划入选 534 名患者,但是因为入选进度缓慢,2013 年 5 月 22 日至 2017 年 1 月 16 日期间,仅仅有 220 名患者入选了该研究,该研究因样本量不足,说服力有限。总体来说,该研究显示 DCB 在高出血风险患者中具有良好前景,但是至于 DCB 在冠脉原发病变中的可行性和安全性还需要进一步验证。

(2)2019 年在 JACC: Cardiovascular Interventions 发表的 REVELATION 研究^[12],其目的是为了评估 DCB 与 DES 在急性 ST 段抬高心肌梗死患者中的有效性和安全性。研究设计:前瞻性、随机、单中心研究。入选标准:急性 ST 段抬高心肌梗死患者;预处理后冠脉残余狭窄≤50%;若 DCB 组出现≥C 型夹层或残余狭窄>50%,需补救支架,研究终点是 9 个月随访是比较两组血流储备分数。120 名患者随机分为 DCB 组和 DES 组,9 个月随访发现:DCB 组平均血流储备分数不劣于 DES 组。事后分析:90% 以上患者接受替格瑞洛抗血小板治疗,替格瑞洛的强效抗血小板作用可能降低了血栓形成风险;DCB 组 18% 的患者因

≥C 型夹层补支架;STEMI 患者病变多为局灶性、柔软、非钙化病变,球囊扩张反应较好,弹性回缩和夹层几率较低。总体来说,DCB 在 STEMI 患者中是安全有效的,但仍需进一步研究。(3)2024 年在 JACC: Cardiovascular Interventions 发表的 ULTIMATE III 研究^[8],其研究目的是探讨 IVUS 指导下 DCB 治疗冠脉原发病变是否优于造影指导。研究设计:中国 4 家医院的随机对照研究。入选标准:冠脉参考血管直径 2.0~4.0 mm,病变长度≤15 mm;预处理后符合以下条件:TIMI 血流分级为Ⅲ级;残余狭窄≤30%;≤B 型夹层,若≥C 型夹层需补支架。研究结果:IVUS 指导能改善 DCB 治疗效果,腔内影像在复杂病变中具有重要作用。(4)2024 年在 Lancet 上发表的 REC-CAGEFREE I 研究^[7],其研究目的是评估 DCB 在简单冠脉原发病变中是否不逊色于 DES。研究设计:中国 43 家医院的开放标签、随机、非劣效性研究。入选标准是简单病变:一个或两个目标病变,计划植入≤2 个 DES 或 DCB;病变总长度≤60 mm;非左主干、非静脉桥、非慢性完全闭塞病变;不需要旋磨的钙化病变。预处理后需满足:TIMI 血流分级Ⅲ级;残余狭窄≤30%;无 D/E/F 型夹层。研究结果:24 个月随访发现 DCB 组 MACE 发生率明显高于 DES 组。事后分析:入选病例并非完全简单病变,30% 为分叉病变,26% 位于前降支近端,平均病变长度为 30 mm,这些复杂病变可能影响 DCB 效果;仅 10% 的患者使用腔内影像,腔内影像的广泛应用可能改善 DCB 预后;21% 的患者因预处理不满意未能入组,表明并非所有冠脉原发病变都适合 DCB。结论:DCB 在简单病变中表现良好,但在复杂病变中仍需谨慎选择。

这些研究为 DCB 在不同病变类型中的应用提供了重要参考,但在复杂病变中仍需更多随机对照研究验证其安全性和有效性。

5 挑战与未来展望

尽管 DCB 在冠状动脉病变治疗中展现出广阔前景,但其在大血管病变中的应用仍存在以下挑战:

(1)预处理失败率高:病变复杂性增加了预处理的难度,需进一步优化预处理策略。

(2)腔内影像应用不足:腔内影像可显著提高 DCB 治疗的安全性和有效性,但临床应用率较低。

(3)夹层处理争议:C 型夹层的处理仍存在争议,需更多高质量研究提供循证支持。

未来研究应聚焦于以下方向:

(1)开发更高效的药物输送技术,提升 DCB 的药物释放和组织留存能力。

(2)优化病变预处理方法,降低严重夹层发生率,

提高 DCB 治疗成功率。

(3) 加强腔内影像的临床应用, 制定统一的影像指导标准。

(4) 开展大规模随机对照研究, 验证 DCB 在冠状动脉大血管病变中的安全性和有效性。

6 结论

DCB 作为一种非植入性治疗策略, 在冠状动脉病变治疗中展现出重要价值。尽管其在大血管病变中的应用仍面临挑战, 但随着更加精准的预处理、药物输送技术的进步和腔内影像的广泛应用, DCB 有望成为冠状动脉介入治疗的重要选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈韵岱, 邱春光, 唐强, 等. 药物涂层球囊临床应用中国专家共识(第二版)[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(6): 413–426.
- [2] 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]. 2020, JACC Cardiovasc Interv, 13(12): 1391–1402.
- [3] Her AY, Shin ES, Bang LH, et al. Drug-coated balloon treatment in coronary artery disease: recommendations from an asia-pacific consensus group[J]. Cardiol J. 2021, 28(1): 136–149.
- [4] Huber MS, Mooney JF, Madison J, et al. Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty[J]. Am J Cardiol, 1991, 68(5): 467–471.
- [5] 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.
- [6] Liu Y, Zhang YJ, Deng LX, et al. 12-month clinical results of drug-coated balloons for de novo coronary lesion in vessels exceeding 3.0 mm[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2019, 35(4): 579–586.
- [7] Gao C, He X, Ouyang F, et al. Drug-coated balloon angioplasty with rescue stenting versus intended stenting for the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (REC-CAGEFREE I): an open-label, randomised, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2024, 404(10457): 1040–1050.
- [8] Gao XF, Ge Z, Kong XQ, et al. Intravascular ultrasound vs angiography-guided drug-coated balloon angioplasty the ULTIMATE III Trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2024, 17(13): 1519–1528.
- [9] Farb A, Virmani R, Atkinson JB, et al. Plaque morphology and pathologic changes in arteries from patients dying after coronary balloon angioplasty[J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 16(6): 1421–1429.
- [10] 郭权, 彭亮, 饶立新, 等. 药物涂层球囊治疗原位大血管病变预扩张时切割球囊的应用技巧[J]. 河南医学研究, 2022, 31(20): 3662–3666.
- [11] Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions[J]. Eur Heart J, 2018, 39(35): 3281–3300.
- [12] Vos NS, Fagel ND, Amoroso G, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent in acute myocardial infarction the REVELATION randomized trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(17): 1691–1699.