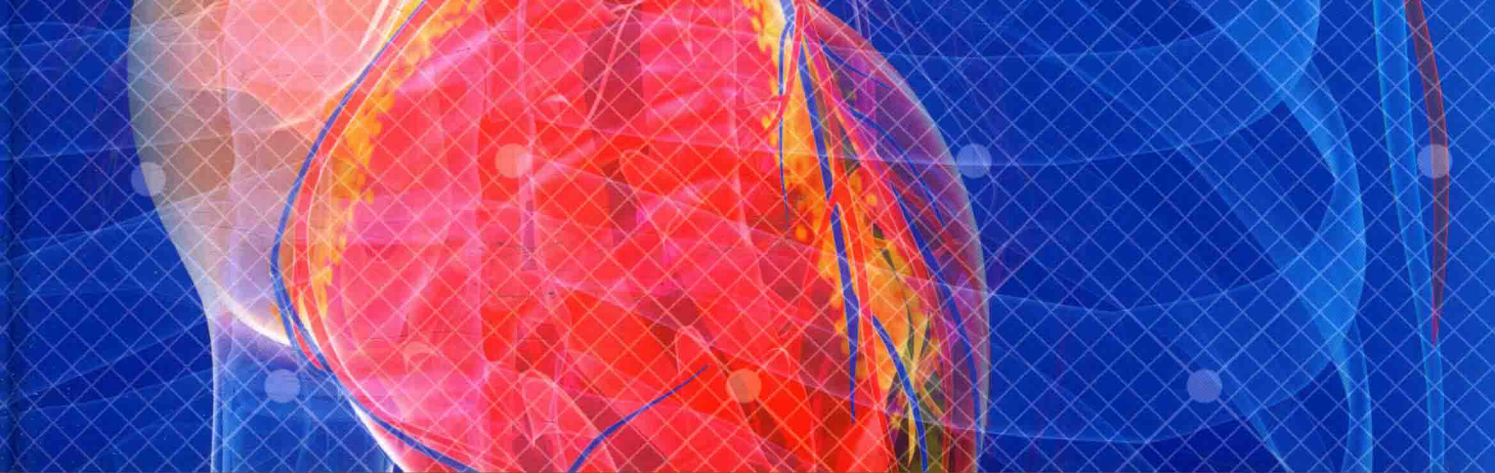


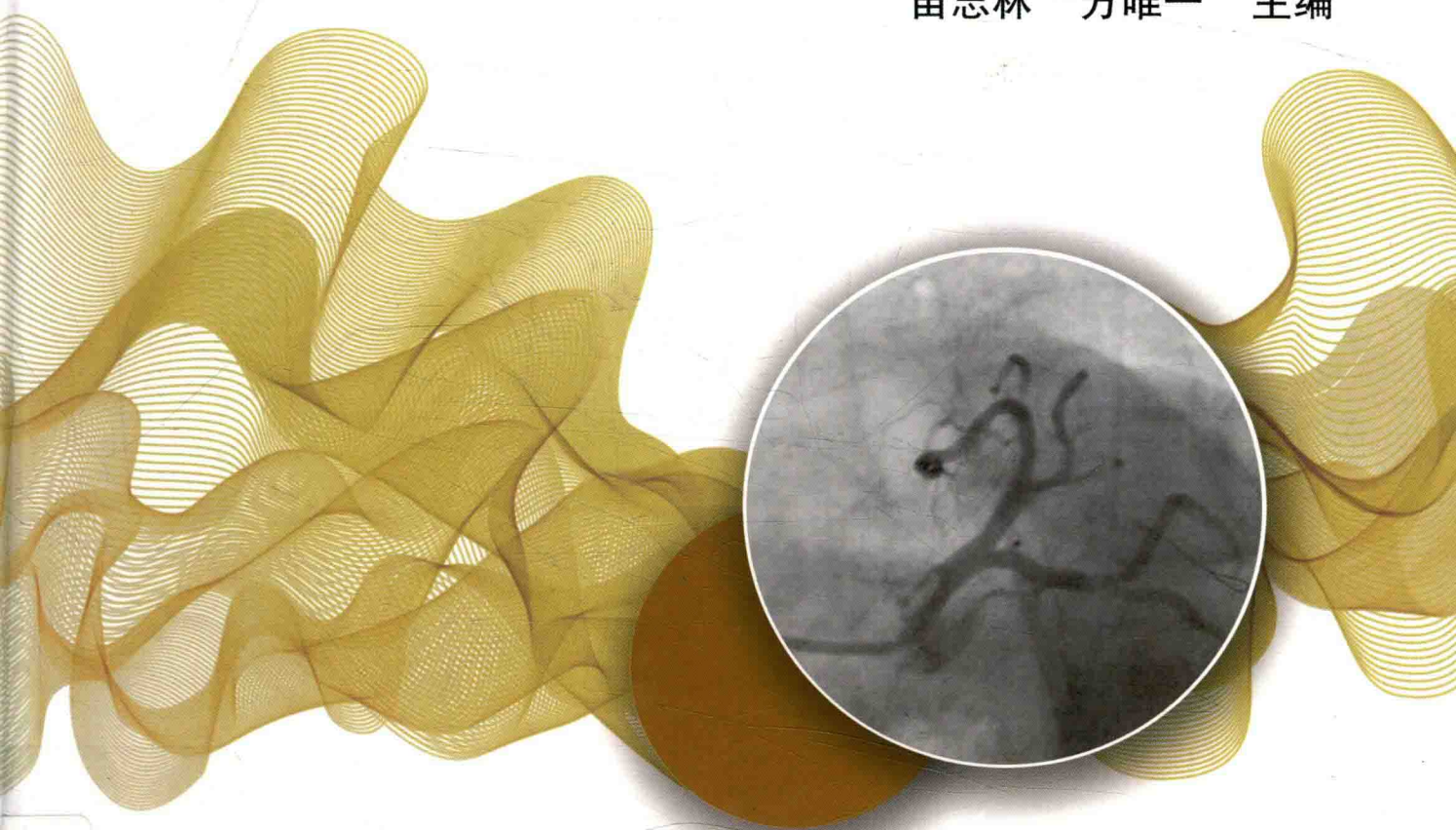


DRUG-COATED BALLOON—BASIC AND CLINICAL

药物涂层球囊

——基础与临床

苗志林 方唯一 主编



辽宁科学技术出版社

药物涂层球囊——基础与临床

Drug-coated balloon—basic and clinical

苗志林 方唯一 主编

辽宁科学技术出版社

· 沈阳 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物涂层球囊：基础与临床 / 苗志林, 方唯一主编. —
沈阳：辽宁科学技术出版社, 2016. 4
ISBN 978-7-5381-9748-8

I. ①药… II. ①苗… ②方… III. ①生物材料-支
架-涂层-研究 IV. ①R318. 08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 057197 号

出版发行：辽宁科学技术出版社
(地址：沈阳市和平区十一纬路 29 号 邮编：110003)
印刷者：沈阳绿洲印刷有限公司
经销者：各地新华书店
幅面尺寸：210mm×285mm
印 张：14
字 数：300 千字
插 页：4
出版时间：2016 年 4 月第 1 版
印刷时间：2016 年 4 月第 1 次印刷
责任编辑：寿亚荷
封面设计：刘冰宇
版式设计：袁 舒
责任校对：张跃新

书 号：ISBN 978-7-5381-9748-8
定 价：98.00 元

联系电话：024-23284370
邮购热线：024-23284502
邮 箱：syh324115@126.com

作者简介



苗志林, 1961年6月出生。1984年毕业于第四军医大学军医系, 现任辽宁省人民医院心脏中心副主任, 心血管内二科主任, 主任医师, 教授, 医学博士。兼任中国医科大学、大连医科大学和辽宁中医药大学硕士研究生导师。《中国实用内科杂志》《心血管康复医学杂志》和《老年心脏病学杂志(英文版)》编委。主编或参与编写出版《高血压病人实用手册》《冠状动脉造影与临床》《现代临床实验研究技术》等学术著作14部, 发表论文60余篇。获辽宁省科技进步奖3项。现主要从事冠心病的介入治疗工作。



方唯一, 1956年6月出生, 医学博士。现任上海市胸科医院/上海交通大学附属胸科医院心内科主任、主任医师、教授、博士研究生导师, 享受国务院特殊津贴专家。兼任美国心脏学院会员(FACC)、欧洲心脏协会会员(FESC)、中华医学会心血管病专业委员会常委、中华医学会心血管专业委员会心脏影像学组组长、中华医学会心血管病分会“中国胸痛中心认证工作委员会”执行主任、中国医师协会心血管专业委员会常委、中华医学会上海市心血管专业委员会副主任委员。同时担任《中华医学杂志》《中国介入心脏病学杂志》《中国心血管病研究杂志》《中华老年多器官疾病杂志》和《国际循环》等杂志的编委。擅长心血管病疑难重症诊治、冠心病与结构性心脏病的介入治疗。

主 编 苗志林 方唯一

副主编 侯爱洁 刘 莹

主 审 李占全 李为民

编 者 (按姓氏笔画排序)

仇兴标 上海交通大学附属胸科医院

王永新 辽宁省人民医院

王 勇 中国医科大学附属第四医院

方唯一 上海交通大学附属胸科医院

田 文 中国医科大学附属第一医院

史永锋 吉林大学白求恩第二医院

石蕴绮 辽宁省人民医院

李为民 哈尔滨医科大学附属第一医院

李占全 辽宁省人民医院

齐国先 中国医科大学附属第一医院

李俭强 哈尔滨医科大学附属第一医院

刘 莉 辽宁省人民医院

刘 莹 辽宁省人民医院

刘 斌 吉林大学白求恩第二医院

任疏桐 辽宁省人民医院

吴丹明 辽宁省人民医院

孟庆坤 辽宁省人民医院

杨红亮 吉林大学中日联谊医院

杨 萍 吉林大学中日联谊医院

张巍瀚 辽宁省人民医院

金元哲 中国医科大学附属第四医院

周玉斌 辽宁省人民医院

苗志林 辽宁省人民医院

郑晓群 大连市中心医院

罗德锋 辽宁省人民医院

栾 波 辽宁省人民医院

侯爱洁 辽宁省人民医院

夏 霏 辽宁省人民医院

目 录

第一章 药物涂层球囊的发展史	1
第一节 药物涂层球囊的相关背景	1
一、冠状动脉球囊扩张术问世	1
二、冠状动脉支架用于临床	2
三、药物涂层球囊应运而生	2
第二节 药物涂层球囊的作用机制及相关动物实验	3
一、体外实验的发现	3
二、早期的动物实验——有效性和安全性	3
三、初步与西罗莫司 DES 比较：防治再狭窄，可以不用植入支架	4
四、DCB 的扩张次数、扩张时间、多次重复扩张	4
五、DCB 与血管内膜内皮化	5
六、两种药物球囊涂层技术的比较	5
七、结语	5
第三节 药物涂层球囊重要的临床研究	5
一、DCB 治疗 BMS-ISR，与普通球囊和 Taxus 支架比较	5
二、DCB 治疗 DES-ISR，与普通球囊和 Taxus 支架比较	6
三、DCB 治疗小血管病变	7
四、DCB 治疗分叉病变	7
五、DCB 治疗 CTO 病变	7
六、DCB 治疗伴有糖尿病的冠心病患者	7
七、DCB 治疗冠状动脉原发病变	8
第四节 药物涂层球囊的分类	8
第五节 药物涂层球囊的临床应用	9
第六节 药物涂层球囊的展望	9

第二章 药物涂层球囊的理论基础、结构设计和性能特点	12
第一节 药物涂层球囊的理论基础	12
一、冠状动脉局部给药的理念	12
二、紫杉醇与血管内膜增殖	13
三、冠脉内局部给药的常用方法	13
第二节 药物涂层球囊的结构设计和性能特点	15
一、药物涂层球囊的结构	15
二、辅助溶剂	15
三、药物球囊的涂层技术	15
四、药物涂层球囊的性能特点	16
第三章 药物涂层球囊的操作要点	18
第一节 DCB 治疗支架内再狭窄的操作要点	19
一、DCB 使用原则推荐	19
二、DCB 的使用流程	20
第二节 DCB 治疗冠脉小血管病变的操作要点	20
一、DCB 使用原则推荐	20
二、DCB 的使用流程	20
第三节 DCB 治疗分叉病变的操作要点	20
一、DCB 使用原则推荐	20
二、DCB 的使用流程	21
第四章 药物涂层球囊治疗冠状动脉支架内再狭窄	23
第一节 冠状动脉支架内再狭窄病变背景及治疗现状	23
一、ISR 的定义和分型	23
二、ISR 的病理机制	24
三、ISR 的发病机制	24
四、ISR 的临床表现	24
五、ISR 的预防和治疗	25
第二节 药物涂层球囊在支架内再狭窄中的应用	28
一、DCB 治疗冠状动脉病变的相关动物试验	28
二、DCB 治疗 ISR 的相关临床试验	29

第三节 DCB 的操作技巧	32
第四节 DCB 治疗 ISR 相关临床指南	33
第五章 药物涂层球囊治疗冠状动脉分叉病变	38
第一节 冠状动脉分叉病变治疗现状	38
一、冠状动脉分叉病变的定义和分型	38
二、分叉病变治疗策略	38
第二节 DCB 治疗冠状动脉分叉病变的相关临床试验	40
第三节 DCB 治疗分叉病变的初步评价及相关指南	42
一、DCB 治疗分叉病变的初步评价	42
二、DCB 治疗分叉病变相关指南	43
第四节 DCB 治疗分叉病变的一般原则及操作技巧	43
一、病变预处理	43
二、DCB 的使用	43
三、支架植入需求评估	44
第六章 药物涂层球囊治疗冠状动脉小血管病变	46
第一节 病变背景及治疗现状	46
一、冠状动脉小血管病变的流行病学和定义	46
二、冠状动脉小血管病变介入治疗现状	46
第二节 DCB 治疗冠状动脉小血管病变的相关试验及评价	47
一、PEPCAD I 试验——DCB only 策略+补救性植入 BMS	47
二、比较 DCB 与 DES 治疗效果的随机对照试验——PICCOLETTO 研究	48
三、多中心随机对照试验——BELLO 研究	48
四、“真实世界”注册研究	49
第七章 药物涂层球囊治疗冠状动脉原发病变	53
第一节 病变背景及治疗现状	53
第二节 DCB 治疗冠状动脉原发病变的相关试验及评价	53
一、单纯应用 DCB 的策略	53
二、DCB 与 BMS 联用的策略	54
三、DCB 与内皮祖细胞捕获支架联用的策略	55
四、DCB 与 DES 联用的策略	55

第三节	DCB 的操作技巧	56
第四节	DCB 临床应用现状及相关指南	56
第八章	药物涂层球囊治疗冠状动脉慢性完全闭塞病变	58
第一节	冠状动脉慢性完全闭塞病变诊疗现状	58
一、	冠状动脉慢性完全闭塞病变的定义、流行病学和病理特点	58
二、	CTO 病变的治疗原则和方法	58
三、	CTO 病变的 PCI 治疗	59
第二节	药物涂层球囊治疗 CTO 病变相关临床试验及评价	59
一、	药物涂层球囊治疗 CTO 病变的相关背景	59
二、	PEPCAD-CTO 研究	60
三、	对 PEPCAD-CTO 研究的评价和展望	61
第三节	CTO 病变 DCB 的使用原则和操作技巧	62
第四节	DCB 临床应用现状及相关指南	63
第九章	药物涂层球囊治疗静脉桥血管病变	64
第一节	冠状动脉静脉桥血管病变机制和治疗现状	64
一、	静脉桥血管再狭窄的机制和病变特点	64
二、	静脉桥血管病变的介入治疗现状	65
第二节	DCB 治疗静脉桥血管病变的研究现状	67
一、	DCB only 策略治疗静脉桥血管 ISR 或 de novo 病变	67
二、	DCB 与其他治疗方法相结合的策略	68
三、	DCB 可能的不良作用	69
第三节	静脉桥血管病变 DCB 治疗的操作要点	70
一、	针对静脉桥病变的器械选择	70
二、	DCB 的选择和操作要点	71
第十章	药物涂层球囊在急性心肌梗死治疗中的应用现状	74
第一节	急性 ST 段抬高型心肌梗死治疗现状	74
一、	急性 ST 段抬高型心肌梗死的流行病学现状	74
二、	STEMI 最佳治疗策略	74
三、	血栓抽吸在 STEMI 急诊 PCI 术中的应用及评价	77
四、	IABP 在 STEMI 救治中的应用及评价	78

第二节 药物涂层球囊治疗 STEMI 相关临床试验及评价	79
一、DCB+BMS 的策略	79
二、DEB+BMS 与单独 BMS 或 DES 的比较	80
三、DCB 治疗 STEMI “真实世界”注册研究	82
四、DCB 治疗 STEMI 存在的问题及展望	82
第十一章 药物涂层球囊在合并糖尿病的冠心病患者中的临床应用	87
第一节 合并糖尿病的冠心病患者冠状动脉病变特点及治疗现状	87
一、糖尿病与冠心病	87
二、合并糖尿病的冠心病患者冠状动脉病变特点	87
三、合并糖尿病的冠心病患者介入治疗现状	88
第二节 药物涂层球囊治疗合并糖尿病的冠心病患者相关临床试验及评价	91
第十二章 药物涂层球囊在周围血管疾病介入治疗中的应用	96
第一节 周围血管疾病诊断治疗现状	96
一、PAD 的流行病学	96
二、PAD 的病理变化和临床表现	96
三、常用检查方法和诊断要点	97
四、PAD 的治疗方法和现状	98
第二节 DCB 治疗 PAD 相关临床试验及评价	101
一、DCB 治疗股浅/股-腘动脉病变	101
二、DCB 治疗膝下动脉病变	104
三、DCB 联合激光旋切术治疗下肢动脉闭塞性病变	105
四、DCB 治疗 PAD 实战病例	105
五、常用外周血管 DCB 简要信息	108
第十三章 使用药物涂层球囊围手术期抗栓治疗策略	111
第一节 PCI 抗栓治疗现状	111
第二节 DCB 时代的抗栓方案	112
一、术前抗栓策略	113
二、术中抗栓策略	113
三、术后抗血小板策略	113
第三节 DCB 治疗 ISR 的 DAPT 方案	113

第四节	DCB 治疗小血管病变的 DAPT 方案	114
第五节	DCB 治疗分叉病变的 DAPT 方案	115
第十四章	药物涂层球囊临床应用指南和共识	118
第一节	DCB 治疗支架内再狭窄	119
一、	临床研究证据	119
二、	治疗建议	119
三、	治疗流程	120
第二节	DCB 治疗小血管病变	120
一、	临床研究证据	120
二、	治疗建议	121
三、	治疗流程	121
第三节	DCB 治疗分叉病变	122
一、	临床研究证据	122
二、	治疗建议	122
三、	治疗流程	122
第四节	DCB 治疗急性 ST 段抬高心肌梗死	123
第五节	DCB 术后双联抗血小板治疗	123
第十五章	药物涂层球囊实战病例	127
附录一	药物涂层球囊相关临床试验摘要	133
一、	DCB 治疗 ISR	133
1.	紫杉醇涂层球囊导管治疗冠状动脉支架内再狭窄 (PACCOCATHR ISR I 研究)	133
2.	紫杉醇涂层球囊治疗冠状动脉支架内再狭窄术后 2 年随访 (PACCOCATHR ISR 2 年随访研究)	142
3.	紫杉醇涂层球囊治疗冠状动脉支架内再狭窄术后长期随访研究 (PACCOCATHR ISR 5 年随访研究)	150
4.	紫杉醇药物洗脱球囊在西罗莫司支架再狭窄治疗中的有效性研究 (Kurashiki-Habara 研究)	158
5.	比较紫杉醇涂层球囊扩张术与普通球囊扩张术治疗药物洗脱支架内再狭窄 效果的随机对照多中心单盲试验 (PEPCAD DES 研究)	165

6. 多中心、随机研究对比紫杉醇涂层球囊与传统普通球囊血管成形术治疗 金属裸支架再狭窄和药物洗脱支架再狭窄的临床试验	171
二、内皮祖细胞捕获 (EPC) 支架+PCB 治疗冠状动脉原发病变	182
7. 内皮祖细胞捕获支架+紫杉醇药物涂层球囊治疗冠状动脉原发病变患者的 前瞻性随机试验 (PERFECT 研究)	182
三、注册研究 (PCB 治疗 ISR 和 De novo 病变)	189
8. SeQuent Please 紫杉醇涂层球囊血管成形术的大型前瞻性注册研究 临床结果 (SeQuent ^R Please International Registry 研究)	189
四、DCB 治疗分叉病变	197
9. 药物洗脱球囊治疗分叉病变: PEPCAD V (冠状动脉疾病中使用紫杉醇 洗脱 PTCA 球囊) 试验	197
五、DCB 治疗小血管病变	202
10. 紫杉醇涂层球囊治疗冠状动脉小血管病变 (PEPCAD I 研究)	202
附录二 PCI 术常用缩略语和中英文对照	210

第一章 药物涂层球囊的发展史

第一节 药物涂层球囊的相关背景

自从人类学会了制造工具,就开始走上了改造自然、征服自我的征途。这征途是如此漫长,又是如此伟大。中世纪之前,人们对心脏病的了解还仅仅局限于对现象的描述和对病因的推理,许多当时不能解释的现象归结为神的力量。欧洲文艺复兴时期的1628年,英国解剖学家哈维(William Harvey, 1578—1657)通过大量的动物解剖实验,证实了循环系统的存在,为现代心脏病学奠定了坚实的基础。此后近300年时间里,尽管陆续发明了心脏听诊和叩诊的方法,发现了洋地黄治疗心力衰竭的作用,但总体来说心脏病学的发展相当缓慢。1902年Einthoven将心电图引入到临床心脏病学领域^[1],将心脏病的诊治技术推向一个新的高度。

1929年,刚刚大学毕业通过执业医师资格考试、年仅25岁的德国医生Forssmann在Berlin大学医学中心做了一件不可思议的事情——他亲手将一根65cm长的导尿管从自己的左肘前静脉插入送入了右心房,并拍下了医学史上第一张心导管胸片,从此拉开了人类心导管应用的序幕^[2]。这件事情在当时引起了极大的轰动。当时人们的传统观念认为心脏是生命的禁区,Forssmann的行为无论在法律上还是伦理上都是被禁止的。当Forssmann将导管缓缓经肘静脉送入右心房后,旁边的护士竟然害怕地不敢帮助他推送导管。凭着一种大无畏的精神,Forssmann先后在自己身上进行了17次右心导管术。他的行为没有得到鼓励反而引起众多非议和谴责,最终迫于压力,Forssmann终止了该项研究,并转行从事泌尿外科工作。

1958年,美国医生Sones^[3]在给1例风湿性心脏瓣膜病患者进行主动脉造影时,无意中将30mL造影剂注入其右冠状动脉。由此,Sones“意外”地进行了人类首例选择性冠状动脉造影。Sones于1959年开始应用选择性冠状动脉造影,通过多角度投照,获得清晰的冠状动脉影像。但由于其血管穿刺的入路采用经肱动脉切开法,需要外科医生的配合,在一定程度上限制了这种技术的快速发展。Judkins使经股动脉造影走向成熟,1967年,Judkins采用Seldinger技术经股动脉穿刺法行选择性冠状动脉造影,使得这一技术简单易行,成功率高,并发症少,实用而可靠,并可重复进行。由此冠状动脉造影技术开始得到广泛的应用。在此技术的基础上,冠状动脉疾病的外科治疗和介入治疗开创了冠心病治疗的新领域。

一、冠状动脉球囊扩张术问世

1976年11月,德国医生Gruentzig在美国AHA年会上首次报告了冠状动脉血管成形术的动物实验,当时不少与会专家批评其不现实、不科学,甚至有人嘲讽他为“精神病”。面对阻力,Gruentzig依然执着地探索实验。1977年5月,Gruentzig在美国San Francisco进行了人类首例开胸冠状动脉血管成形术。4个月后,Gruentzig在瑞士Zurich完成了医学史上具有划时代意义的首例经皮冠状动脉腔内血管成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,简称PTCA术)^[3,4]。患者是一名叫Bachmann的38岁男性,频繁发作心绞痛使其痛苦不堪。Gruentzig发现病人的左冠

状动脉前降支狭窄 85%，1977 年 9 月 16 日，Gruentzig 准备了 3 根球囊导管，其中 2 根在术前检测中爆裂，Gruentzig 用仅剩的一根导管成功地为 Bachmann 开通了阻塞的血管。1985 年 Gruentzig 驾驶自己的飞机时不幸罹难，而这位名为 Bachmann 的患者至今存活。在随访的 23 年间，Bachmann 始终拥有一个健康的左冠状动脉前降支。2007 年美国 TCT 会议 30 周年时请到了 Bachmann。当时已经 68 岁的 Bachmann 走上台说：“谁能想象到，经过 Gruentzig 医生富有想象力的介入手术 30 年后，我还很健康地活着？”

Gruentzig 目前是公认的介入心脏病学奠基人，开辟了冠心病非外科手术治疗的新时代。20 世纪 80 年代以来，PTCA 术在全世界范围内被广泛地应用于冠心病的治疗中。单纯球囊扩张术虽然可以消除冠脉狭窄，但是，由于血管管壁产生的弹性回缩、内膜过度增生以及血管管壁内膜撕裂等，PTCA 术后血管再狭窄发生率居高不下，术后 3~6 个月再狭窄率高达 30%~50%。

二、冠状动脉支架用于临床

1987 年，瑞士医生 Ulrich Sigwart 首次在冠状动脉内置入金属裸支架（bare metal stent, BMS），成为介入心脏病学新的里程碑^[5]。1989 年，加拿大医生 Campeau 报道了首例经皮穿刺桡动脉进行冠状动脉造影^[6]，发现与股动脉途径相比可以显著降低并发症的发生率。入路的改变不仅提高了手术的安全性，患者术后可以立即下床活动成为巨大的优势。1992 年荷兰医生 Kiemenij 报告了首例经桡动脉途径开展 PTCA 及支架植入术，引领介入心脏病学进入了新的发展阶段。BMS 可以即刻消除血管狭窄，还能大大降低血管急性再闭塞的发生率，但靶血管再狭窄的发生率仍高达 30%。2001 年问世的药物洗脱支架（drug eluting stent, DES）使靶血管再狭窄发生率大幅下降至 5% 左右，因此被称为介入心脏病学领域的第三个里程碑^[7,8]。10 余年来，植入 DES 逐步成为冠心病介入治疗的主要策略，但植入 DES 仍有一定比率的再狭窄发生，且 DES 带来的晚期血栓问题也一直困扰着心脏介入专家。如何预防和治疗支架内再狭窄（in-stent restenosis, ISR）？如何减少或避免晚期支架内血栓？这是目前介入心脏病学面临的两大主要问题，也是近年来以及今后一段时间该领域研究的焦点和热点。

三、药物涂层球囊应运而生

在 DES 时代，除了 ISR 和晚期支架内血栓，目前的策略对于小血管病变的处理尚不理想；分叉病变的处理策略也有较多的分歧和争议。部分患者对介入治疗后长期的双联抗血小板治疗也不能耐受。在这种情况下，药物涂层球囊（drug-coating balloon, DCB）或药物洗脱球囊（drug-eluting balloon, DEB）应运而生。DCB 的出现为上述情况的处理提供了新的选择，为冠心病介入治疗的远期预后带来新的希望。

DCB 的研发过程与其他新兴事物一样，起初遇到了很多质疑。最早于 1991 年有学者提出了应用 DCB 预防 PTCA 术后再狭窄的概念。但由于 DCB 携带的药物与病变接触时间短，且血管壁对不同药物摄取的能力和效率尚不十分清楚，因此其有效性受到质疑，并没有进行临床研究。2000 年德国的马格德堡大学医学院进行了一项动物实验^[9]，首先制作猪动脉粥样硬化模型，并植入支架，然后将紫杉醇和碘普罗胺（iopromide，即优维显 370）的混合物弹丸式注入植入支架的冠脉内。结果显示此方法可大大减少支架内膜过度增生。更进一步的细胞学实验和动物实验均表明上述方法的有效性，在一定程度上减少了人们对该治疗思路的质疑。虽然将紫杉醇和碘普罗

胺混合注入冠脉的方法取得了令人兴奋的结果,但科学家们继续寻找更佳的传送系统,可以简便并精确地将药物定位于病变部位。而携带药物的球囊可以满足精确定位并释放药物于病变部位的要求,为此,2001年,DCB登上了历史的舞台。2002年进行了开创性的药物涂层球囊的动物实验^[10,11],筛选出一种将紫杉醇和碘普罗胺混合的药物涂层方法,并逐步将这种方法改进,演化为目前所用的 Paccocath® 基质涂层技术。

第二节 药物涂层球囊的作用机制及相关动物实验

一、体外实验的发现

DCB 与 DES 一样,都是源于以导管为基础的局部药物输送装置,通过携带的药物抑制血管内膜增生。DCB 可将药物输送至靶病变的局部血管壁,在球囊与血管壁发生短暂接触后,通过其释放的药物抑制血管壁平滑肌细胞增生,从而减少靶血管再狭窄的发生。同时 DCB 无聚合物载体,能够避免药物洗脱支架中聚合物载体诱发的炎症反应。DCB 和 DES 都是携带药物抑制内膜增生,但两者携带药物的方式和药物作用时间的长短不同。传统理论认为,维持血管局部药物的持续作用是发挥药物抗内皮增生作用的基础,然而研究发现,脂溶性的紫杉醇或雷帕霉素能迅速被血管组织摄取,短时间内药物的高浓度释放即可抑制平滑肌细胞的增殖和迁移,产生抑制内膜增生的作用。DCB 作用机制基于以下两点:脂溶性抗增殖药物可迅速被血管组织摄取,持续释放对抑制再狭窄并非必要;药物短时间高浓度暴露即可阻断早期增生启动因子,发挥抗内膜增生作用,预防再狭窄。研究发现^[12,13],紫杉醇与造影剂混合后再与血管平滑肌细胞共同孵育 3 min,可完全抑制平滑肌细胞增生,作用持续时间可达 2 周;共同孵育 15 min 后,紫杉醇进入局部动脉壁的剂量可达肝素的 20 倍。Scheller 等^[10]进行的动物实验显示:与普通球囊相比,紫杉醇药物洗脱球囊 (paclitaxel-eluting balloon, PEB; 紫杉醇 DEB) 与血管壁接触 1 min,血管壁中紫杉醇的浓度即可达到抗细胞增殖的浓度,使新生内膜面积减少 63%,从而显著降低再狭窄的发生率,并且支架内皮化保留完整,未发生支架内血栓。

二、早期的动物实验——有效性和安全性

早在 2004 年, Scheller 等^[10]首次将 DCB 用于动物实验,探索 DCB 输送抗增殖药物和抑制内膜增生的有效性。该研究设计采用了 2 种涂层技术、3 种药物含量的紫杉醇 DCB: EEER DCB ($2.5\mu\text{g}/\text{mm}^2$; 采用乙酸乙酯为溶剂的涂层技术; 常规药物剂量)、AcL DCB ($1.3\mu\text{g}/\text{mm}^2$; 采用丙酮为溶剂的涂层技术; 低药物剂量) 和 AcR DCB ($2.5\mu\text{g}/\text{mm}^2$; 采用丙酮为溶剂的涂层技术; 常规药物剂量)。该实验的第一部分观察药物球囊将紫杉醇输送至血管壁局部的有效性。将实验家猪分为 3 组: 第一组将裸支架预装于 AcR DCB 球囊上,行支架植入术; 第二组应用 AcR DCB 对靶血管行球囊扩张,不植入支架,但为了标记靶血管段,于靶血管远端植入一个短支架; 第三组将裸支架预装于普通球囊上,行支架植入术,选用 AcR DCB 行支架后扩张。采用高效液相色谱法 (HPLC) 测量球囊和病变血管壁的紫杉醇含量。结果显示,单纯药物球囊未行球囊扩张时,在血液循环中药物大约丢失 6%; 预装支架的药物球囊在血液循环中滞留 5min 后无药物丢失,球囊扩张后大约 85% 的药物释放到血管壁; 单纯药物球囊扩张时血管壁药物摄取率为 8.7%, 支架植入后 DCB 后扩张时

局部药物摄取率为 15.6%，预装支架的药物球囊扩张时局部药物摄取率为 17.3%。研究发现 DCB 扩张后大部分药物被释放到血管壁，同时血管壁的药物摄取率达到有效浓度。该实验的第二部分观察 DCB 减少血管内膜增生的效果。将实验动物分为 4 组。对照组 ($n=13$): 植入金属裸支架+普通球囊扩张; EEER 组 ($n=10$): 裸支架+ EEER DCB; AcL 组 ($n=10$): 裸支架+ AcL DCB; AcR 组 ($n=11$): 裸支架+ AcR DCB。冠状动脉造影定量分析表明，与对照组相比，AcL DCB 和 AcR DCB 均显著减少晚期管腔丢失，增加最小管腔直径，其作用强度与药物剂量相关。组织学研究表明，与对照组相比，AcL DCB 和 AcR DCB 显著减少新生内膜厚度和面积，AcL DCB 减少新生内膜面积 42%，AcR 减少 72%；未发现支架金属小梁附近的炎症反应。

三、初步与西罗莫司 DES 比较：防治再狭窄，可以不用植入支架

几乎与此同时，Speck 等^[14]通过动物实验详细比较了紫杉醇 DCB 扩张与冠脉内直接注入紫杉醇和造影剂的混合液以及植入西罗莫司 DES 对动物模型冠状动脉内膜增殖作用的差别。实验分为 4 组。第 1 组：植入金属裸支架+普通球囊后扩张+冠脉内注入造影剂；第 2 组：植入金属裸支架+普通球囊后扩张+冠脉内注入紫杉醇和造影剂的混合液；第 3 组：植入金属裸支架+紫杉醇 DCB 后扩张+冠脉内注入造影剂；第 4 组：植入西罗莫司 DES+普通球囊后扩张+冠脉内注入造影剂。4 周后进行冠状动脉造影和组织学评价。冠状动脉造影定量分析表明，紫杉醇 DCB 组（第 3 组）晚期管腔丢失最少 ($P<0.01$)；第 4 组（西罗莫司 DES 组）和第 2 组（紫杉醇与造影剂混合液组）的晚期管腔丢失和最小管腔直径均优于第 1 组（普通球囊后扩张组）。组织学研究也表明：紫杉醇 DCB 对内膜增生的抑制作用最强（内膜面积 $2.4\pm0.31\text{mm}^2$ ； $P<0.01$ ），其次为西罗莫司 DES 组（内膜面积 $3.8\pm0.32\text{mm}^2$ ）、紫杉醇与造影剂混合液组（内膜面积为 $4.3\pm0.34\text{mm}^2$ ）及普通球囊后扩张组（ $5.2\pm0.31\text{mm}^2$ ）。

这些动物实验证实了 DCB 输送抗细胞增殖药物的有效性，同时也证明了植入支架并不是预防再狭窄所必需的^[10,14]。2004—2006 年，经过工艺优化和改进，德国 B. Braun's 公司推出了第二代 DCB——SeQuent® Please 药物球囊。SeQuent® Please 药物球囊具有更好的通过性，药物涂层更加均匀、精确。该 DCB 采用 Paccocath® 基质涂层技术，将造影剂碘普罗胺作为药物涂层的基质成分，这种优化设计可以更好地将药物释放至血管壁。该新型球囊释放药物的有效性已经被动物试验所证实，药物浓度在 $2\sim10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 的范围内均具有较好的安全性和有效性，即使药物浓度超过常规剂量 ($3.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$) 的 3 倍，也未观察到不良事件的发生，并且支架内皮化均在 1~4 周内完成^[15]。

四、DCB 的扩张次数、扩张时间、多次重复扩张

关于 DCB 的具体使用方法，如最佳的扩张时间和扩张次数，DCB 二次或多次重复扩张的必要性和合理性，对同一病变部位一次应用多个 DCB 等问题，Cremers 等^[15]通过动物实验对此进行了进一步的验证。将家猪模型分为 5 组，A 组（对照组）：金属裸支架+普通球囊扩张，扩张时间为 60s；B 组：裸支架+DCB 扩张，扩张时间 10s；C 组：裸支架+DCB，扩张时间 60s；D 组：裸支架+DCB，DCB 扩张 60s 后，间隔 30s，然后用原 DCB 再次扩张 60s；E 组：裸支架+DCB，DCB 扩张 60s 后，选用另一只 DCB 再次扩张 60s。4 周后冠状动脉造影和组织学结果显示，与对照组比较，DCB 组均可减少晚期管腔丢失，增加最小管腔直径，具有统计学差异；DCB 扩张时间的差异对支架内再狭窄的影响无统计学意义；同一 DCB 重复扩张并不进一步减少内膜增生和支架

内再狭窄。研究结果还显示, DCB 可在短短的几秒钟时间内即可完成药物的输送, 达到预防支架内再狭窄的目的; 对于长病变, 两只 DCB 重叠扩张的部位虽然可能发生药物剂量叠加的情况, 但不会引起血管内皮化的延迟。

五、DCB 与血管内膜内皮化

众所周知, 由于 DES 持续低剂量释放抗增殖药物, 导致部分患者出现血管内膜内皮化延迟, 晚期血栓事件增加。DCB 在抗内膜增生以及血管内皮化方面是否优于 DES, 需要设计相关的动物实验进行对比分析。Scheller 等^[16]将实验用家猪分为 4 组。A 组 (对照组): 金属裸支架+普通球囊; B 组: 裸支架+DCB; C 组: 紫杉醇涂层支架 (Taxus); D 组: 西罗莫司涂层支架 (Cypher)。分别于第 3 天、7 天、1 个月、3 个月、6 个月行冠状动脉造影和组织学检查评价。结果显示: 术后第 3 天, 在血管内皮化方面, B 组与对照组相比无统计学差异, 但 D 组与 A 组 ($P=0.02$) 和 B 组 ($P<0.01$) 相比具有内皮化延迟的倾向, C 组与 A 组和 B 组相比无统计学差异 ($P>0.05$)。术后第 28 天, B 组与 A 组、C 组和 D 组比较具有较强的减少内膜增生的作用。术后第 3 个月和第 6 个月, C 组和 D 组显示内膜增生开始增加, 而 B 组仍然具有较少的内膜增生和晚期管腔丢失。该动物实验结果显示, DCB 与 DES 相比, 在血管内皮化和抗内膜增生方面, 具有较好的短期和长期效果。

六、两种药物球囊涂层技术的比较

2009 年, Cremers 等^[17]利用家猪冠状动脉狭窄模型比较了两种不同紫杉醇药物球囊涂层技术的差别。一种方法是将紫杉醇与水溶性的基质 (matrix) ——碘普罗胺混合后涂抹于球囊表面 (基质涂层技术或 Paccocath[®] 技术)。另一种方法是选用表面粗糙的 (roughened) 球囊, 将紫杉醇直接涂抹于粗糙的球囊表面 (Dior[®] 药物球囊)。试验分为 3 组, 分别用传统的普通球囊 (11 只家猪)、基质涂层药物球囊 (8 只家猪) 和 Dior[®] 药物球囊 (9 只家猪) 将 28 枚金属裸支架植入 14 只家猪的冠状动脉左前降支和回旋支内。4 周后行定量冠状动脉造影和组织学检查。结果显示, 在所有反映新生内膜的参数方面, 基质涂层药物球囊组均显著优于普通球囊和 Dior[®] 药物球囊组 ($P<0.001$), 晚期管腔丢失分别为 $0.4\pm0.2\text{mm}$, $1.9\pm0.5\text{mm}$ 和 $1.4\pm0.5\text{mm}$ 。无论是冠脉造影结果还是组织学检测结果, Dior[®] 药物球囊均未显示出肯定的、有统计学意义的降低血管再狭窄或减轻新生内膜厚度及新生内膜面积的作用。

七、结语

上述基础研究和动物实验证实了 DCB 的安全性和有效性。由于没有多聚物载体涂层, DCB 减少了对血管内膜的炎症刺激, 减轻甚至避免了血管内皮化延迟的现象。与 DES 比较显示出一定的优势, 为后续的临床研究奠定了坚实的基础。

第三节 药物涂层球囊重要的临床研究

一、DCB 治疗 BMS-ISR, 与普通球囊和 Taxus 支架比较

Scheller 等^[18]于 2006 年在《新英格兰医学杂志》首次发表第二代药物涂层球囊 SeQuent[®]