

## • 综 述 General review •

## 紫杉醇涂层球囊治疗冠脉支架术后再狭窄的现状

王 红

【摘要】 冠脉支架再狭窄是临床治疗的难点,多种方法都存在着诸多缺陷,基于药物涂层球囊的新技术可有效治疗支架术后再狭窄,目前正逐渐成为冠脉介入治疗领域一个研究热点。本文对紫杉醇涂层球囊在治疗冠脉支架术后再狭窄中的作用作一综述。

【关键词】 冠状动脉疾病;紫杉醇涂层球囊;再狭窄

中图分类号:R541.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-07-0614-03

**The use of paclitaxel-coated balloon in the treatment of coronary in-stent restenosis: its current situation** WANG Hong Department of Cardiology, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou, Guangxi Province 545005, China

Corresponding author: WANG Hong

【Abstract】 Coronary in-stent restenosis is a difficult point in clinical work, as many therapeutic means have a great deal of disadvantages. As the coated balloon is very effective in treating in-stent restenosis, it is becoming a hot research topic in the field of coronary interventional therapy. This article aims to make a comprehensive review concerning the clinical effect of paclitaxel-coated balloon in the treatment of coronary in-stent restenosis. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 614-616)

【Key words】 coronary artery disease; paclitaxel-coated balloon; restenosis

无论是植入金属裸支架还是药物洗脱支架 (drug eluting stent, DES), 支架内再狭窄 (In-stent restenosis, ISR) 都是影响冠状动脉 (冠脉) 内支架植入术后患者远期疗效的主要因素之一。目前, 冠脉支架内再狭窄的治疗方案包括应用普通球囊或切割球囊再次血管成形、再次植入裸支架或药物支架、旋磨、斑块切除或放射治疗。植入 DES 成为最常用的 ISR 治疗方案, 尤其是长的再狭窄病变。然而, 支架术后再狭窄率仍高达 20%<sup>[1-3]</sup>。此外, 近年来大量有关 DES 支架内血栓的报道不断出现, 人们对 DES 的安全性尤其是可能会增加死亡或远期血栓事件发生的尤为担忧, 且 DES 植入后需长期双联抗血小板治疗, 增加了出血的风险。因此, 对新技术的要求更为迫切。随着研究的不断深入和完善, 研究者发现, 基于药物涂层球囊 (drug coated balloon, DCB) 的新技术可有效治疗冠脉支架术后再狭窄, 目

前正逐渐成为冠脉介入治疗领域一个研究热点。紫杉醇通过与微管素的亚单位结合, 阻止微管的功能, 从而发挥其抗增殖作用, 同时, 独特的脂溶性特点使得其具有令人满意的组织穿透性和持久性, 成为 DCB 中最常用的药物。

### 1 紫杉醇涂层球囊的特点

DCB 和 DES 本质上都是通过携带药物抑制内膜增生, 只是携带药物的方式以及局部药物作用时间不同。这种球囊是尼龙材料, 药物附在球囊表面的胶状物里, 在球囊扩张的过程中, 药物被挤压到狭窄的血管壁中, 溶解并渗透到血管内壁, 并快速稀释和清除, 30 ~ 60 s 后排出, 不会留在体内。Posa 等<sup>[4]</sup>的动物实验结果显示, DCB 单次扩张后 1.5 h, 组织中紫杉醇的浓度为  $(1.82 \pm 1.60)$  mmol/L, 12、24 和 48 h 显著下降至  $(0.73 \pm 0.27)$ 、 $(0.62 \pm 0.34)$  和  $(0.44 \pm 0.31)$  mmol/L。分支干预时, 主支血管中紫杉醇的含量为  $(5.10 \pm 1.80)$  mmol/L, 12 h 下降至  $(1.41 \pm 1.23)$  mmol/L, 扩张后 1.5 h 边支中紫杉醇的含量为  $(7.00 \pm 4.80)$  mmol/L, 12 h 下降至 2.72

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.07.022

作者单位: 545005 广西 柳州市工人医院 (广西医科大学第四期附属医院) 心内科

通信作者: 王 红

$\pm 0.40$ ) mmol/L。研究发现,长期抑制再狭窄并不需要药物持续释放,细胞一旦接触紫杉醇,即使血浆中已检测不到紫杉醇,细胞中仍能保持长达 6 d<sup>[5]</sup>,可持续地抑制新生内膜的增殖<sup>[6-8]</sup>,而没有反弹或细胞毒性。这可能是临床试验中紫杉醇 DCB 持续发挥生物效应的基础。由于从远端进入病变的细胞并没有接触药物,内皮细胞和其前体细胞迁移至受损的血管节段,因此再次内皮化不被抑制。DCB 可在不需要植入药物输送系统的情况下传送抗增殖药物至血管壁,从而减少了与多聚层支架技术有关的不利作用,DCB 后抗血小板药物使用时间可能有望缩短。

## 2 紫杉醇药物涂层球囊的实验及临床证据

在 Buszman 等<sup>[9]</sup>的研究中,5 例 ISR 患者的 11 处狭窄病变[狭窄长度为  $(16.5 \pm 7.0)$  mm,狭窄程度为  $(67 \pm 15)\%$ ],100  $\mu\text{g}$  紫杉醇稀释在 0.9% NaCl 2 ml 中,接触狭窄病变 60 s,每 10 mm 的病变重复 1 次剂量,靶血管的再次血运重建率较对照组低,围术期和 6 个月的随访中未出现心血管不良事件,6 个月后的血管造影显示 3 处病变(27.2%)出现再狭窄,支架内远期管腔丢失为  $0.2 \pm 0.93$  mm。PACCOCATH ISR I (Paclitaxel-Coated Balloon Catheter for In-Stent Restenosis I) 是一个随机、双盲、多中心研究<sup>[10]</sup>,该研究纳入了 52 例稳定或不稳定型心绞痛患者,患者被随机分配至紫杉醇 DCB 组(3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ )和普通球囊组,6 个月时 DCB 组的管腔晚期管腔丢失较普通球囊组显著降低,DCB 组与普通球囊组再次狭窄的概率分别为 5%和 43%,不良心血管事件发生率分别为 4%和 31%。随后的 PACCOCATH ISR-II<sup>[11]</sup>研究进一步证实了初期研究的结果,同时发现,DEB 的益处可持续至干预后 2 年。从而更为重要的是,与 DES 比较,联合抗血小板治疗仅持续了 1 个月,随后仅用阿司匹林抗血小板。而 PACCOCATH ISR I 和 II 研究 2 年随访的汇总数据显示<sup>[11]</sup>,108 例纳入研究的患者基线资料无差异。6 个月后,DCB 的支架内晚期管腔丢失要低于无涂层球囊组,分支狭窄率分别为 25/49 比 3/47。术后 12 个月,无涂层球囊中的 20 例患者需要靶病变再次血运重建,而 DCB 组仅 2 例。12 ~ 24 个月随访期间,无涂层球囊组共发生 2 例主要心血管事件(MACE)、2 例脑卒中,DCB 组仅 1 例再次血运重建。PEPCAD II 研究<sup>[12]</sup>主要是比较紫杉醇 DCB 与 Taxus DES 手术成功率及术后血管通畅的维持率。结果显示,紫杉醇 DCB 安

全且手术成功率高,6 个月随访时支架内晚期管腔丢失在 DES 和 DCB 组分别为 0.38 mm 和 DEB 组是 0.17 mm,分支再狭窄率分别为 12/59(20%)比 4/57 (7%)。12 个月时 MACE 发生率分别为 22%和 9%。DCB 组有 4 例患者需靶病变再次血运重建,而 DES 组有 10 例,研究结果再次证实了 DEB 在治疗支架内再狭窄的有效性及安全性。研究者认为。紫杉醇涂层球囊在治疗支架内再狭窄中至少与紫杉醇洗脱支架一样有效。然而,在近期公布的 PICCOLETO 研究<sup>[13]</sup>(单中心小型随机对照试验)中,稳定或不稳定心绞痛患者接受经皮冠脉介入(PCI)治疗(病变血管直径 $\leq 2.75$  mm)随机接受 Dior@ PCB (28 例患者)或 Taxus DES (29 例患者)。研究在纳入 2/3 患者后提前终止,原因是由于 Dior@ PCB 有狭窄直径百分率较高(43.6%比 24.3%, $P = 0.029$ ),血管造影显示的再狭窄率(32.1%比 10.3%, $P = 0.043$ )和 MACE 发生率也高(35.7%比 13.8%, $P = 0.054$ ),从而未能发现紫杉醇 DCB(Dior@)在治疗冠脉小血管病变方面优于紫杉醇支架。此外,Wöhrle 等<sup>[14]</sup>在一项前瞻性单盲多中心随机研究中,将 120 例单支血管病变患者随机分配至紫杉醇 DCB + 内皮祖细胞捕获(endothelial progenitor cell capturing, EPC)支架或单纯 EPC 支架组,术后 6 个月复查血管造影。结果显示,两组患者基础特征及手术结果无显著性差异,紫杉醇 DCB 血管成形术+EPC 支架组支架内晚期管腔丢失分别为  $(0.34 \pm 0.45)$  mm 和  $(0.88 \pm 0.48)$  mm( $P < 0.001$ );再狭窄率由 23.2%降至 5.1%;临床终点事件(包括心因性死亡、由于靶血管病变所致的心肌梗死或靶病变再次血运重建)由 17.2%降至 4.8%,未出现确定的或可能的支架内血栓形成。提示 DCB 血管成形术 + EPC 支架术在治疗冠状动脉血管病变方面优于单纯 EPC 支架术。

## 3 展望

DCB 是一种新出现的技术,尽管目前数个临床研究表明,DCB 治疗 ISR 患者安全、有效,但相关研究数量不多,随访时间不长,样本量也十分有限,因此,仍需多中心、大样本的随机对照研究进一步证实。DCB 并非药物支架的替代物,其益处是减少在复杂病变中对支架的需求。在严重夹层、长病变、复杂病变、分支病变或有 DES 禁忌证的患者中(如需长期抗凝,计划行非心脏手术)等,DCB 血管成形的策略可能是更好的选择。尽管 DCB 再狭窄及靶病变再次血运重建率低,仍然有许多问题尚未解决,

除了紫杉醇之外,是否其他药物也有效,哪种药物滞留和洗脱的方式更为适宜,球囊上的药物剂量较大,其中 80% 被洗脱进入血液循环,是否会对全身造成毒性损害,在血管成形不佳的情况下,如果作为裸支架的辅助治疗方法等诸多问题仍待探索,尽管目前的研究结果支持 DCB 仅应用在再狭窄,由于支架技术领域的快速发展(如可降解药物洗脱多聚层,完全支架降解,无多聚物洗脱系统)以及相伴随的药物洗脱,是否 DEB 能在临床中广泛应用尚不清楚。

#### [参 考 文 献]

- [1] Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel - eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in - stent restenosis;a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 293: 165 - 171.
- [2] Stone GW, Ellis SG, O'shaughnessy CD, et al. Paclitaxel - eluting stents vs vascular brachytherapy for in - stent restenosis within bare-metal stents; the TAXUS V ISR randomized trial[J]. JAMA, 2006, 295: 1253 - 1263.
- [3] Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, et al. Sirolimus - eluting stents vs vascular brachytherapy for in - stent restenosis within bare-metal stents; the SISR randomized trial [J]. JAMA, 2006, 295: 1264 - 1273.
- [4] Posa A, Hemetsberger R, Petnehazy O, et al. Attainment of local drug delivery with paclitaxel - eluting balloon in porcine coronary arteries[J]. Coron Artery Dis, 2008, 19: 243 - 247.
- [5] Mori T, Kinoshita Y, Watanabe A, et al. Retention of paclitaxel in Cancer cells for 1 week in vivo and *in vitro* [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 58: 665 - 672.
- [6] Speck U, Scheller B, Abramjuk C, et al. Restenosis inhibition by non-stent-based local drug delivery;comparison of efficacy to a drug eluting stent in the porcine coronary overstretch model [J]. Radiology, 2006, 240: 411 - 418.
- [7] Gunnar T, Scheller B, Ulrich S, et al. Paclitaxel-coated angioplasty catheters for local drug delivery paclitaxel - coated angioplasty catheters for local drug delivery[J]. Intervent Cardiol 2007; 61 - 63.
- [8] Scheller B, Speck U, Schmitt A, et al. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42: 1415 - 1420.
- [9] Buszman P, Zurakowski A, Gruszka A, et al. Local paclitaxel delivery as a treatment of persistent, recurrent in - stent restenosis— safety assessment[J]. Kardiol Pol, 2006, 64: 268 - 272.
- [10] Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. N Engl J Med, 2006, 355: 2113 - 2124.
- [11] Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter [J]. Clin Res Cardiol, 2008, 97: 773 - 781.
- [12] Rosenkranz S, Maier LS, Maack C, et al. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society Meeting 2007: 2L-Registry, Kardio-Pro, EVER, AFF-ECT, VTACH, ARTS II, OPTAMI, PEPCAD I, PEPCAD II, GERSHWIN, SPICE, FIX - CHF and CREDIT [J]. Clin Res Cardiol, 2007, 96: 457 -46
- [13] 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: 1291 - 1296.
- [14] Wöhrle J, Birkemeyer R, Markovic S, et al. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel - coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease[J]. Heart, 2011, 97: 1338 - 1342.

(收稿日期:2011-12-12)

(本文编辑:俞瑞纲)