

## 《药物涂层球囊临床应用中国专家共识（第二版）》解读

高磊<sup>1</sup> 陈韵岱<sup>1</sup>

**【摘要】** 《中国介入心脏病学杂志》2023 年 6 月发表了《药物涂层球囊临床应用中国专家共识（第二版）》，共识结合近年来药物涂层球囊在冠心病介入治疗领域的循证医学证据，对药物涂层球囊的适应证、规范操作、腔内影像和冠状动脉功能学在药物涂层球囊治疗中的应用等进行了更新。本文结合临床诊疗实践和循证医学证据，就该共识亮点进行解读，以期为临床实践提供参考。

**【关键词】** 药物涂层球囊； 支架内再狭窄； 冠状动脉原发病变； 专家共识

**【中图分类号】** R541

**Interpretation of the Chinese expert consensus on the clinical application of drug-coated balloon (2nd Edition)** GAO Lei<sup>1</sup>, CHEN Yun-dai<sup>1</sup>. (1. Senior Department of Cardiology, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

Corresponding author: CHEN Yun-dai, Email: cyundai@vip.163.com

**【Abstract】** The Chinese Journal of Interventional Cardiology, Volume 31, Issue 6, published the Chinese expert consensus on the clinical application of drug coated balloon (2nd Edition) in June 2023. The new consensus incorporates the evidence-based medicine evidence of drug-coated balloons in the field of interventional therapy for coronary heart disease in recent years, updating the indications, standardized operations, intracoronary imaging, and the application of coronary functional studies in the treatment of drug-coated balloons. Based on clinical diagnosis and treatment practices and evidence-based medicine evidence, this article interprets the highlights of the new guidelines, aiming to provide references for clinical practice.

**【Key words】** Drug-coated balloon; In-stent restenosis; Denovo coronary artery disease; Expert consensus

《中国介入心脏病学杂志》2023 年 6 月发表了《药物涂层球囊临床应用中国专家共识（第二版）》<sup>[1]</sup>（以下简称新版共识），这是继 2016 年第一版《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》<sup>[2]</sup>（以下简称第一版共识）之后的重要更新。新版共识立足最新循证医学证据，对药物涂层球囊（drug coated balloon, DCB）的适应证、规范操作、腔内影像和冠状动脉功能学在 DCB 治疗中的应用等方面均有重要更新。本文从临床角度出发，对新版共识及其重要更新进行解读。

### 1 更新要点一：介绍了雷帕霉素及其衍生物类药物涂层的特点并更新了国内外上市的几种主要 DCB 产品

紫杉醇具有亲脂性强的特点，能快速被血管壁均匀摄取，且其抗增殖作用稳定，能够持久抑制平滑肌细胞的增殖。因此，早期 DCB 均选择紫杉醇作为药物涂层，2016 年第一版共识罗列的十余种 DCB 产品均使用以紫杉醇为基础的药物涂层。随着近年来科技的发展，采用新的药物输送技术，如纳米技术、生物可降解多聚微球、球囊微孔等，已经可以实现可控释放雷帕霉素，并由此研发了新一代雷帕霉素 DCB，成为临床 DCB 治疗的新选择，其有效性和安全性得到多项临床研究证实<sup>[3]</sup>。新版共识共列举了 19 种国内外已经

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2024.02.008

作者单位：1. 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部，北京 100048

通信作者：陈韵岱，Email: cyundai@vip.163.com

上市的DCB,包括14种紫杉醇DCB和5种雷帕霉素及其衍生物DCB,反映了目前DCB正成为冠状动脉介入治疗领域的新热点。尽管全球已有数十种DCB产品,由于不同的DCB涂层具有不同的配方、涂层工艺,由此产生的药代动力学特性存在明显差异<sup>[4]</sup>。2018年发表的RESTORE-ISR研究是一项前瞻性、多中心随机对照试验<sup>[5]</sup>,采用了非劣效性设计,将药物支架置入术后发生支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的患者分为Restore DCB组和SeQuent Please DCB组进行对比。研究结果显示,Restore DCB组和SeQuent Please DCB组在晚期管腔丢失方面分别为(0.38±0.50)mm和(0.35±0.47)mm,达到了非劣效性的终点( $P_{\text{非劣效性}}=0.02$ ),而在随访1年时的靶病变治疗失败率比较,差异无统计学意义( $P=0.87$ )。另一项比较Dissolve DCB和SeQuent Please DCB治疗ISR病变的研究结果显示,两种DCB在晚期管腔丢失方面比较,差异有统计学意义( $P_{\text{非劣效性}}=0.03$ ),但Dissolve DCB靶病变治疗失败率略高于SeQuent Please DCB( $P=0.12$ )<sup>[6]</sup>。近期一项前瞻性、多中心的非劣效性试验<sup>[7]</sup>比较了使用表面涂层的MagicTouch DCB与SeQuent Please DCB在治疗小血管疾病后6个月的冠状动脉造影定量数据,研究发现MagicTouch DCB在6个月血管造影净增益方面未达到非劣效性[(0.25±0.40)mm比(0.48±0.37)mm;  $P_{\text{非劣效性}}=0.173$ ],且出现了更大的晚期管腔丢失、更少的晚期管腔扩张,同时双分支再狭窄率更高。基于此,新版共识指出现有临床研究尚无证据证明不同的DCB之间具有类效应,有待后续开展更多DCB之间头对头比较得出明确结论。

## 2 更新要点二:对DCB适用情况进行了拓展和分类

第一版共识推荐DCB的适应证包括:ISR病变、小血管病变(2.25~2.80 mm)、分叉病变及其他适应证。其他适应证主要包括有高出血风险的患者、正在口服抗凝药物或近期进行外科手术的患者、有血管内皮功能障碍或既往有亚急性支架内血栓形成史的患者以及拒绝体内置入异物的患者。新版共识将DCB的适应证归纳为造影适应证及临床适应证,进一步扩大和明确了DCB临床应用范围,同时更新了DCB的循证医学证据。造影适应证方面,ISR和小血管病变(2.25~2.75 mm)临床证据最为充分,除

此以外,包括分叉病变、大血管原发病变、慢性闭塞病变、严重钙化病变、弥漫性长病变等单纯DCB或者DCB联合药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的杂交治疗策略也得到了一些临床研究结果的支持,期待未来大规模前瞻性研究能够提供更多的循证医学证据,目前建议仍需谨慎应用与处理。临床适应证方面,相比第一版共识,新版共识更为具体地指出DCB在急性心肌梗死、糖尿病、高出血风险冠心病中的应用,这些推荐来源于近年来发表的REVELATION<sup>[8]</sup>、BASKET-SMALL 2糖尿病亚组分析<sup>[9]</sup>、DEBUT<sup>[10]</sup>等研究的结果。需要强调的是,目前国内已上市DCB适应证仅包括ISR、小血管病变和分叉病变,新版共识对DCB适用情况的拓展仍然需要更多临床证据支持。

## 3 更新要点三:强调治疗ISR病变时使用腔内影像工具和病变预处理的重要性

关于DCB在ISR中的临床应用,新版共识在第一版共识的基础上,重点强调了腔内影像对ISR机制评估以及针对不同ISR发生机制选择不同预处理手段的重要性,这一点与第一版共识有显著区别。尽管冠状动脉造影长久以来被视为冠心病诊断的“金标准”,对于ISR也具有不可或缺的诊断价值,但其无法准确评估ISR的发生机制,冠状动脉腔内影像技术能够弥补上述不足,为ISR治疗带来精准指导。血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)能清晰地呈现管壁结构、管腔大小,并能识别血管中的钙化、纤维化和脂质池病变。支架置入后,IVUS可以评估支架是否贴壁良好、是否扩张充分,以及检测支架边缘血管内膜的并发症,并在其指导下进行相应纠正,为ISR的诊治提供了重要依据。光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)相比IVUS具有更高的成像分辨率,在检测支架边缘相关夹层、支架断裂方面优于IVUS。此外,OCT还能检测新生动脉粥样硬化的存在,对于ISR的早期诊断具有积极意义<sup>[11]</sup>。2018年欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会心肌血运重建指南<sup>[12]</sup>和2023年美国心血管造影和介入学会ISR和支架内血栓形成管理专家共识<sup>[13]</sup>均推荐腔内影像用于ISR的诊治。DCB治疗ISR的远期疗效与病变预处理密切相关,ISR发生机制主要分为机械性(支架断裂、支架膨胀不全等)和生物性(支架新生内膜形成和支架内新生动脉粥样硬化)两种,针对不同的发生机制,可以选择不同的预处理手段,这

一点在新版共识中也有详细阐述。目前DCB治疗前预处理可以采用的工具和技术包括高压球囊、切割球囊、棘突球囊、腔内冲击波碎石、旋磨、准分子激光等,可根据腔内影像发现的ISR机制选择合适的预处理策略,目的是在DCB治疗前尽可能降低管腔残余狭窄<sup>[14]</sup>。ISR病变预处理后选择DCB还是DES治疗尚无前瞻性研究数据支持,比较一致的观点是根据ISR类型和预处理效果选择合适治疗策略。一般认为局灶性、裸金属支架(bare-metal stent, BMS)术后、多层金属支架术后、预处理后残余狭窄明显减少的ISR病变首选DCB治疗;对于弥漫性、支架断裂、DCB治疗失败、预处理后残余狭窄明显的ISR病变首选DES治疗。

#### 4 更新要点四: 阐述了DCB治疗分叉病变的具体操作策略

分叉病变被认为是导致支架治疗失败的高风险因素,因此在冠状动脉介入治疗中一直备受关注,同时也是一个治疗难点。早期DCB用于分叉病变的治疗采用主支及分支DCB后主支BMS的策略,但BMS的置入显著增加了ISR发生率<sup>[15]</sup>,目前该策略已被淘汰。也有专家建议主支和分支均采用DCB的DCB-only策略处理分叉病变,但基于分叉病变的复杂性,在病变预处理后,能够符合DCB-only策略的病例有限,限制了此策略的实际应用。目前国际上比较一致的观点是采用主支DES、分支DCB的策略处理真性分叉病变,这一策略简化手术操作,减少双支架的置入,在保证主支疗效的同时减少分支的ISR发生率,从而提高远期临床疗效。BEYOND研究<sup>[16]</sup>是一项前瞻性、多中心、随机对照研究,旨在对比DCB与普通球囊治疗分叉病变分支的安全性和有效性,研究采用主支置入DES、主支与分支球囊对吻扩张,最后在分支病变处使用DCB扩张的手术策略,结果显示DCB相比普通球囊,能够显著改善9个月靶病变血管狭窄程度。近期发表的一项DCB治疗真性分叉病变回顾性研究<sup>[17]</sup>,采用主支置入支架、分支使用DCB处理,最后进行主支分支球囊对吻扩张和近端优化的策略,比较DCB与DES治疗效果,结果发现DCB组靶病变血运重建和主要不良心血管事件发生率均显著低于DES组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。上述研究表明DCB对于冠状动脉真性分叉病变治疗是一种重要的选择。然而,由于分叉病变本身的复杂性,加上

目前临床证据多局限于小样本、观察性注册或回顾性研究,DCB在分叉病变介入中的推荐强度尚不高。另外,采用主支置入DES、分支DCB治疗策略还有一些问题尚待解决:(1)分叉病变常常累及分支开口,由于开口病变富含弹力纤维的特殊解剖结构,是否需要特殊的病变预处理器械;(2)主支置入支架、分支DCB的手术顺序存在争议,既往指南与共识大多推荐先在分支使用DCB、后在主支使用DES,最后对吻扩张完成手术;另一种观点是在分叉病变中应用DCB时的操作顺序是先完成主支支架置入,后进行分支预处理及DCB的使用,最后完成对吻扩张;(3)当分支发生严重夹层需进行支架补救时,是采用传统双支架术式还是覆盖分叉以远严重夹层的部位。针对上述问题,在新版共识中均给出了具体建议指导,方便临床医师在临床实践中合理、规范应用DCB治疗冠状动脉分叉病变。

#### 5 更新要点五: 新增了生理学指导下的DCB治疗

DCB治疗疗效依赖于病变的充分预扩张,血管造影显示的管腔残余狭窄是反映预扩张成功与否的常用指标,一般认为残余狭窄 $\leq 30\%$ ,不伴有严重夹层即可被定义为预扩张成功。但有研究证实预处理后的影像学表现和血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)存在明显的不匹配<sup>[18]</sup>,利用预扩张后测量的FFR数值判断预扩张效果并指导后续DCB治疗显得尤为重要,这一点在冠状动脉原发大血管病变的DCB治疗中更为明显。目前对FFR指导DCB治疗的阈值尚存在一定争议,2019亚太DCB专家共识<sup>[19]</sup>建议将FFR阈值定为0.75,2020年全球DCB专家共识<sup>[20]</sup>建议把FFR的阈值设定为0.80。新版共识推荐并非所有冠状动脉病变都需要生理学指导,但如果狭窄病变血管的供血范围大,如左前降支近端病变、右优势型下的右冠状动脉近端病变及左优势型下的左回旋支近端病变等,则应采用生理学(如FFR)指导,阈值建议设定为0.80,冠状动脉预扩张后 $FFR < 0.80$ 需进行支架置入, $FFR \geq 0.80$ 可采用DCB进行治疗。

#### 6 更新要点六: 新增了冠状动脉紫杉醇DCB安全性的循证证据

2018年Katsanos等<sup>[21]</sup>的一项荟萃分析引发了对紫杉醇DCB治疗外周动脉疾病与传统球囊治疗相比可能导致长期死亡率增加的担忧。推测死亡

率的增加可能与晚期紫杉醇毒性有关。作为对该报告的回应,美国食品药品监督管理局发出了警戒信,建议在获得更多数据之前,避免使用紫杉醇DCB。然而,接下来基于患者水平的荟萃分析<sup>[22]</sup>减轻了对紫杉醇DCB晚期毒性的担忧,该研究并未观察到死亡率和紫杉醇剂量之间的明确相关性。另外,今年刚刚发表的ISAR-DESIRE 3试验10年分析结果<sup>[23]</sup>也发现紫杉醇DCB组和紫杉醇DES组与普通球囊组的两两比较与死亡风险增加无关。基于上述循证医学证据,新版共识中强调了紫杉醇DCB的安全性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 《药物涂层球囊临床应用中国专家共识(第二版)》专家组.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. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.06.003.
- [ 2 ] 《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》专家组.药物涂层球囊临床应用中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(2): 61-67. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2016.02.001.
- [ 3 ] 李占鲁, 黄璐.紫杉醇涂层球囊的应用现状和不足以及新一代药物涂层球囊的研究进展[J].中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(4): 299-302. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2022.04.009.
- [ 4 ] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.046.
- [ 5 ] Chen Y, Gao L, Qin Q, et al. Comparison of 2 different drug-coated balloons in in-stent restenosis: the RESTORE ISR China randomized trial [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(23): 2368-2377. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.09.010.
- [ 6 ] Liu S, Zhou Y, Shen Z, et al. A randomized comparison of 2 different drug-coated balloons for in-stent restenosis [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2023, 16(7): 759-767. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.12.018.
- [ 7 ] Byrne RA, Durand R. Sirolimus-coated balloon angioplasty for coronary artery disease: one step forward, two steps back [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2023, 16(23): 2897-2899. DOI: 10.1016/j.jcin.2023.11.010.
- [ 8 ] 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. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.04.016.
- [ 9 ] Wöhrle J, Scheller B, Seeger J, et al. Impact of diabetes on outcome with drug-coated balloons versus drug-eluting stents: the BASKET-SMALL 2 trial [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(16): 1789-1798. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.06.025.
- [ 10 ] Rissanen TT, Uskela S, Eränen J, et al. Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2019, 394(10194): 230-239. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31126-2.
- [ 11 ] 王宁远, 冯欢欢, 王威, 等.光学相干断层成像指导准分子激光联合药物涂层球囊治疗复发性支架内再狭窄的初步研究[J].中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(8): 579-584. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.08.003.
- [ 12 ] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2019, 40(2): 87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- [ 13 ] Klein LW, Nathan S, Machara A, et al. SCAI Expert Consensus Statement on Management of In-Stent Restenosis and Stent Thrombosis [J]. JSCAI, 2023. DOI: 10.1016/j.jscai.2023.100971.
- [ 14 ] 王泉, 黄河, 吉港, 等.宋婧.紫杉醇药物涂层球囊治疗冠状动脉原位病变出现晚期管腔扩大的血管内超声观察[J].中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(7): 522-529. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2022.07.008.
- [ 15 ] Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, et al. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry [J]. Catheter Cardiovasc Interv. 2008, 71(5): 629-635. DOI: 10.1002/ccd.21452.
- [ 16 ] Jing QM, Zhao X, Han YL, et al. A drug-eluting balloon for the treatment of coronary bifurcation lesions in the side branch: a prospective multicenter randomized (BEYOND) clinical trial in China [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(8): 899-908. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000743.
- [ 17 ] Pan L, Lu W, Han Z, et al. Drug-coated balloon in the treatment of coronary left main true bifurcation lesion: a patient-level propensity-matched analysis [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1028007. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1028007.
- [ 18 ] Chung JH, Lee KE, Her AY, et al. Comparison of fractional flow reserve and angiographic characteristics after balloon angioplasty in de novo coronary lesions [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2019, 35(11): 1945-1954. DOI: 10.1007/s10554-019-01649-y.
- [ 19 ] 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. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0093.
- [ 20 ] 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. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.02.043.
- [ 21 ] Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(24): e011245. DOI: 10.1161/JAHA.118.011245.
- [ 22 ] Scheller B, Vukadinovic D, Jeger R, et al. Survival after coronary revascularization with paclitaxel-coated balloons [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(9): 1017-1028. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.065.
- [ 23 ] Giacoppo D, Alvarez-Covarrubias HA, Koch T, et al. Coronary artery restenosis treatment with plain balloon, drug-coated balloon, or drug-eluting stent: 10-year outcomes of the ISAR-DESIRE 3 trial [J]. Eur Heart J, 2023, 44(15): 1343-1357. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad026.

(收稿日期: 2023-12-10 录用日期: 2024-01-17)

(编辑: 齐彤)