Modern Practical Medicine, June 2024, Vol. 36, No. 6

·综　述·

紫杉醇药物涂层球囊治疗冠状动脉支架内再狭窄的研究进展

罗一派，朱登，陈晓敏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.039
【中图分类号】 R541.4　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2024)06-0834-04

经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）可改善冠状动脉血流，是冠心病的重要治疗手段[1]，然而无论是单纯球囊扩张（plain old balloon angioplasty，POBA）、裸金属支架（bare metal support，BMS）还是药物洗脱支架（drug eluting stent，DES），均可导致冠状动脉的急性闭塞和再狭窄[2-4]。虽然 DES 的使用和技术迭代已逐渐降低冠状动脉支架内再狭窄（ISR）发生率，但近年来关于 DES 及二代 DES 置入后发生 ISR 的报道仍屡见不鲜[2,5-6]。药物涂层球囊（drug coated balloon，DCB）的出现为 ISR 提供了一种较为理想的干预策略，其中紫杉醇药物涂层球囊（PTX-DCB）因独特优势一直被临床广泛选择[7-9]。本文对 PTX-DCB 治疗冠状动脉支架内再狭窄的研究进展进行综述。

1　药物涂层球囊在 ISR 病变中的应用

ISR 是 DCB 的主要适应证，了解 ISR 的病变机制是完善临床预防 ISR 和干预策略的关键。ISR 的主要形成原因是 BMS 或 DES 置入后支架扩张异常，在支架材质或负载药物的刺激下局部免疫反应加剧，致血管内皮愈合迁延，光学相干断层成像（OCT）中可表现出均质性增生，并最终形成动脉粥样硬化斑块，是冠心病 PCI 术后的常见并发症[10-11]。ISR 的治疗方式从单纯球囊扩张血管成形术（现已不再使用），血管近距离放射治疗，切割球囊，冠脉旋磨术语准分子激光消融术，到包括 BMS、DES、生物可吸收支架（BVS）在内的支架植入，一直面临着极大的安全和有效性挑战[12-13]。虽然第二代 DES 在药物涂层、支架材质和设计上均不断更新迭代，但支架扩张异常、地理性缺失、药物覆盖不均匀甚至支架断裂等问题都使 ISR 的预防和治疗陷入困境[14-15]。

DCB 的基本技术原理是结合普通球囊成型技术和药物洗脱技术，通过球囊表面的药物涂层抑制平滑肌细胞增殖与迁移，其药物涂层借助不同的赋形剂保持在球囊，然后在球囊扩张过程中黏附在冠脉血管壁上释放药物，可达到消除支架血栓、抑制血管再狭窄的目的[16-18]。国际 DCB 共识小组（Bruno Scheller 及其同事）最早报道了 DCB 治疗 ISR 的潜力，发现 DCB 在冠状动脉疾病中的应用价值，并在长期且系统的随访研究中证实了 DCB 可显著降低 ISR 的发生率[19-21]。此外，2023 年药物涂层球囊临床应用中国专家共识（第二版）也明确 DCB 对 ISR 具有确切疗效和“不置入”优势，同时《中国经皮冠状动脉介入治疗指南（2016）》也推荐可将 DCB 用于各类 ISR 的治疗（I 类，A 级证据）[22]。

大量研究证实 DCB 与 DES 等相比可在 ISR 的干预中显示出不错的安全性和有效性[23-24]。DCB 涂层药物可快速且针对性地释放至血管壁，从而有效干预内皮愈合延迟和血管内血栓形成；同时，DCB 的药物覆盖相对均匀，可最大限度适应和保持冠脉解剖结构，降低局部过度的炎症反应和术后患者的出血风险，展现出较支架置入更好的安全性[25]。Giacoppo 等[26]汇集了 10 项研究，共 1 976 例患者，比较并随访 3 年 DCB 与 DES 的治疗效果与安全性，发现 DCB 治疗组的靶血管管腔直径增加，狭窄率降低，且术后 3 年内主要不良心血管事件（MA-

基金项目：宁波市科技计划项目（2022Z149）

作者单位：315000 宁波，宁波大学医学部（罗一派、朱登）；宁波大学附属第一医院（陈晓敏）
通信作者：陈晓敏，Email：chxmin@hotmail.com

CEs）和ISR发生情况与DES治疗组相当，故认为DCB不仅临床安全性高，还可降低ISR患者远期不良事件的发生率，具有较高的实际应用价值。

2 PTX-DCB在ISR病变中的应用

2.1 PTX-DCB的特点 目前临床应用的DCB产品中，紫杉醇具有较低的水溶性、良好的脂溶性及可在低浓下稳定维持抗增殖作用，可以均匀释放并被组织血管壁良好摄取和长期保留，保持相对持久的药效，因此一直是DCB的首选涂层药物[27]。而且相对于二代DES，PTX-DCB不存在多聚物支架，具有“介入无置入”的特点，其仅以球囊扩张的方式快速均匀地释放承载药物，可以最大限度的避免金属异物残留、局部炎性反应、内皮化延迟、术后抗凝时间延长和支架内血栓风险，充分发挥局部治疗效果[12]。PTX-DCB相对二代DES和其他药物涂层具备独特优势，可以在ISR的干预中发挥显著治疗效果。但不可否认的是，由于紫杉醇作为细胞周期特异性阻断剂，其自身具有一定的细胞毒性问题，临床和实验室研究也一直在积极探索和研发更加安全有效的药物[28]。

2.2 PTX-DCB治疗ISR的研究进展 紫杉醇是目前DCB中应用和研究最广泛的药物，其物理化学性质适合球囊对血管的治疗需求，其主要来源于红豆杉属植物，属于四环二萜类代谢物。从分子结构特点来说，紫杉醇表现为分子间连接相对松散，这使得在球囊表面能够形成紧密透明的涂层，然而其释放过程相对困难。相反，晶体形态的紫杉醇易于释放，并在血管内具有较高的迁移效率和持久浓度。因此，在当前药物涂层制备中，通常采用晶体形态的紫杉醇。较高分子结晶度意味着药物分解速度减缓，从而有助于保持长期有效性[28-29]。重要的是，紫杉醇的强亲脂性可以使其快速穿透细胞膜，使细胞微管蛋白非正常聚合改变细胞骨架平衡，产生使M期细胞周期停滞和防止细胞有丝分裂的作用，以干扰细胞功能，这也是紫杉醇除作为广谱抗癌药物外，在DCB发挥抑制血管内皮细胞增殖及内膜增生作用的药效活性基础[30-31]。

ISR发生的关键环节是血管增生事件，紫杉醇可潜在抑制再狭窄发展的多个过程。研究人员发现动物模型中显示紫杉醇可以剂量依赖性的不可逆干预细胞内微管聚合，从而抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移，并且平滑肌细胞比内皮细胞对紫杉醇更为敏感，因此紫杉醇有潜力在在不损伤动脉壁的情况下抑制ISR发生[32]。同时，有研究报道紫杉醇在低浓度下（2 ～ 3.5 μg/mm^2）即可通过作用于血管平滑肌细胞和内皮细胞降低基质金属蛋白酶-9（MMP-9）的分泌，临床常以紫杉醇3 mg/mm^{2}的浓度应用于球囊涂层，可有效发挥其抑制血管内膜增殖的作用[33-34]。此外，紫杉醇的药效发挥还借助于赋形剂和一些其他活性药物，赋形剂可以保障紫杉醇在球囊膨胀时快速均匀地附着和释放到血管壁，碘普罗胺是最早应用的赋形剂，其性质稳定且具有多孔性，无论在实验室的猪冠状动脉模型还是临床人的冠脉支架狭窄或外周动脉狭窄的病变中，都能保证紫杉醇发挥药效[35]。然而碘普罗胺这类亲水性载体（包括尿素、聚山梨酯、聚乙二醇等）也同时存在易溶于血和致药物粒径不均等缺点，因此赋形剂的使用也在不断改进。

在临床研究方面，Scheller等[36]持续报道和跟踪了PTX-DCB相对于普通球囊对PCI术后发生的ISR具有更明显的治疗效果，可以改善管腔狭窄情况及MACEs发生率，降低BMS后的ISR风险等。而相对于DES，Cremers等[37]报道了PTX-DCB可明显改善患者术后1 ～ 12个月内的MACEs发生率（$P < 0.05$）和ISR发生率，对ISR有更好的预防和改善效果。此外，Pleva等[38]比较了PTX-DCB与第二代DES对ISR的疗效和安全性，发现PTX-DCB安全有效，且在减少射线量及双联抗血小板的时间上具有优势，对DES-IRS有更好的治疗效果。Waseda等[39]报道，PTX-DCB治疗后的即刻造影和术后9个月造影显示，ISR患者血管扩张段无夹层未明显参与狭窄，最小管腔横截面积和支架横截面积明显增加，血管内膜增生也呈抑制趋势，提示PTX-DCB可降低ISR风险，并避免内膜过度增生和二次支架植入风险。

3 总结及展望

ISR是PCI术后的常见并发症，PTX-DCB的出现为PCI治疗后发生ISR病变提供了一种新的选择，相比于BMS、DES等可对ISR展现出更高的安全性和有效性，且具备无置入优势，在临床一直被广泛应用。随着技术更新迭代，PTX-DCB的适应证越

来越广，但其依旧存在较高的血栓形成风险和治疗窗狭窄等问题，需要在未来的研究中继续改进。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] DOENST T, THIELE H, HAASENRITTER J, et al. The treatment of coronary artery disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2022, 119(42): 716-723.

[2] GIUSTINO G, COLOMBO A, CAMAJ A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(4): 348-372.

[3] ULLRICH H, OLSCHEWSKI M, MUNZEL T, et al. Coronary in-stent restenosis: Predictors and treatment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2021, 118(38): 637-644.

[4] ALFONSO F, COUGHLAN J J, GIACOPPO D, et al. Management of in-stent restenosis[J]. EuroIntervention, 2022, 18(2): e103-e123.

[5] ALFONSO F, GARCÍ A-GUIMARAES M, NAVARRETE G, et al. Drug-eluting balloons in coronary interventions: The quiet revolution[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2017, 14(7): 841-850.

[6] AOKI J, TANABE K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2021, 36(1): 23-29.

[7] LANSKY A, GRUBMAN D, SCHELLER B. Paclitaxel-coated balloons: A safe alternative to drug-eluting stents for coronary in-stent restenosis[J]. Eur Heart J, 2020, 41(38): 3729-3731.

[8] 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.

[9] GIACOPPO D, ALFONSO F, XU B, et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(21): 2664-2678.

[10] ELWANY M N, ABSKHAROUN M, DAWOOD M, et al. The utility and effectiveness of the newer generation high-resolution coronary computed tomography angiography in the evaluation of coronary in-stent restenosis[J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49(2): 102212.

[11] 《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.

[12] NICOLAIS C, LAKHTER V, VIRK H U H, et al. Therapeutic options for in-stent restenosis[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(2): 7.

[13] ELBADAWI A, DANG A T, MAHANA I, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis versus de novo lesions: A meta-analysis[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(13): e029300.

[14] ANGHEL L, TUDURACHI B S, TUDURACHI A, et al. Patient-related factors predicting stent thrombosis in percutaneous coronary interventions[J]. J Clin Med, 2023, 12(23): 7367.

[15] BORHANI S, HASSANAJILI S, AHMADI TAFTI S H, et al. Cardiovascular stents: Overview, evolution, and next generation[J]. Prog Biomater, 2018, 7(3): 175-205.

[16] KEREIAKES D J, KANDZARI D E, ZIDAR J P. Drug-coated balloons for in-stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(11): 1391-1392.

[17] BYRNE R A, JONER M, ALFONSO F, et al. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(1): 13-23.

[18] SCHORN I, MALINOFF H, ANDERSON S, et al. The Lutonix® drug-coated balloon: A novel drug delivery technology for the treatment of vascular disease[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 112: 78-87.

[19] UNVERDORBEN M, VALLBRACHT C, CREMERS B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the trea tment of coronary in-stent restenosis[J]. Circulation, 2009, 119(23) :2986-2994.

[20] JEGER R V, ECCLESHALL S, WAN AHMAD W A, 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.

[21] SCHELLER B, CLEVER Y P, KELSCH B, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(3): 323-330.

[22] 杨丽霞,郭瑞威.《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》指导急性冠状动脉综合征的临床实践[J].中国介入心脏病学杂志,2016, 24(12):714-717.

[23] 李雪梅,王贺,罗明华,等.药物涂层球囊治疗支架内再狭窄的研究进展[J].山东医药,2019,59(20):103-106.

[24] CORTESE B, DI PALMA G, GUIMARAES M G, 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.

[25] LOH J P, WAKSMAN R. Paclitaxel drug-coated balloons: A review of current status and emerging applications in native coronary artery de novo lesions[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(10): 1001-1012.

[26] GIACOPPO D, ALFONSO F, XU B, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study)[J]. Eur Heart J, 2020, 41(38):3715-3728.

[27] ANANTHA-NARAYANAN M, LOVE K, NAGPAL S, et al. Safety and efficacy of paclitaxel drug-coated balloon in femoropopliteal in-stent restenosis[J]. Expert Rev Med Devices, 2020, 17(6): 533-539.

[28] ANG H, KOPPARA T R, CASSESE S, et al. Drug-coated balloons: Technical and clinical progress[J]. Vasc Med, 2020, 25(6):577-587.

[29] GALLEGO-JARA J, LOZANO-TEROL G, SOLA-MARTí NEZ R A, et al. A compressive review about taxol®: History and future challenges[J]. Molecules, 2020, 25(24): E5986.

[30] SMITH E R, WANG J Q, YANG D H, et al. Paclitaxel resistance related to nuclear envelope structural sturdiness[J]. Drug Resist Updat, 2022, 65: 100881.

[31] SATI P, SHARMA E, DHYANI P, et al. Paclitaxel and its semi-synthetic derivatives: Comprehensive insights into chemical structure, mechanisms of action, and anticancer properties[J]. Eur J Med Res,

2024, 29(1): 90.
[32] GRAY W A, GRANADA J F. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis[J]. Circulation, 2010, 121(24): 2672-2680.
[33] MILLS J L, CONTE M S, MURAD M H. Critical review and evidence implications of paclitaxel drug-eluting balloons and stents in peripheral artery disease[J]. J Vasc Surg, 2019, 70(1): 3-7.
[34] WÖHRLE J. Drug-coated balloons for coronary and peripheral interventional procedures[J]. Curr Cardiol Rep, 2012, 14(5): 635-641.
[35] MENEGUZ-MORENO R A, RIBAMAR COSTA J, ABIZAID A. Drug-coated balloons: Hope or hot air: Update on the role of coronary DCB[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(10): 100.
[36] SCHELLER B, HEHRLEIN C, BOCKSCH 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(10): 773-781.
[37] CREMERS B, BIEDERMANN M, MAHNKOPF D, et al. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model[J]. Clin Res Cardiol, 2009, 98(5): 325-330.
[38] PLEVA L, KUKLA P, KUSNIEROVA P, et al. Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus-eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis: the treatment of in-stent restenosis study[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9(4):e003316.
[39] WASEDA K, HASEGAWA T, AKO J, et al. Comparison of vascular response to zotarolimus-eluting stent vs paclitaxel-eluting stent implantation: pooled IVUS results from the ZoMaxx I and II trials[J]. Circ J, 2010, 74(11):2334-2339.

收稿日期：2024-02-28
（本文编辑：陈志翔）

TGF-β家族在血管钙化中的作用研究

陈铭家，周建庆，杨曦

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.040
【中图分类号】 R543 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)06-0837-04

血管钙化广泛存在于各种心血管病中，是血管细胞和组织的一种退行性改变，表现为血管壁僵硬度增加，顺应性减低，且易引起组织出血，造成斑块破裂、血栓形成。在血管钙化过程中，血管细胞会发生成骨样表型转化，在此期间细胞局部钙磷沉积增加，基质囊泡出现，细胞内碱性磷酸酶表达增加，骨分化相关蛋白表达增加。TGF-β家族是一种出现在多细胞生物进化早期的生物信号分子。最近研究发现，TGF-β信号通路的激活是血管钙化的重要动因。本文对TGF-β家族在血管钙化中的作用进行综述。

1 血管钙化

血管钙化是由多种细胞与细胞因子调节的位于骨骼外的主动骨化过程，主要表现为成骨化细胞的形成与钙盐沉积[1]。在外界成骨化因素的持续作用下，异常的钙盐沉积可逐渐累及整个血管。根据钙化病灶的面积与密度可将血管钙化分为微钙化（≤0.5 mm）和大钙化（＞0.5 mm）。微钙化主要由血管退行性炎症斑块构成，而大钙化则是一种类似于骨矿化的过程[2]。根据钙化的解剖学分类可将血管钙化分为内膜钙化、中膜钙化、钙化性主动脉瓣疾病及钙化防御[3]。内膜钙化是成骨化与慢性炎症共同作用的结果。在糖尿病环境中，巨噬细胞半乳凝素3上调，促进血管平滑肌细胞来源的细胞外囊泡（EV）向内膜迁移，从而诱导血管内膜发生钙化[4]。中膜钙化的发生与炎症和脂质聚集密不可分。过去人们认为，由于病灶位于血管中膜，中膜钙化不会引起血管狭窄或血栓形成；而最新有研究表明，中膜钙化对血管的影响更多在降低血管弹性，引发心力衰竭、血液停滞，进而导致血栓形成[3]。钙化性主动脉瓣疾病是影响心脏瓣膜的最常见疾病，其特征是主动脉瓣小叶增厚、纤维化和矿化[5]。钙化防御是一种与慢性肾病有关的危重并发症，主要由钙沉积在真皮和脂肪微血管系统中而发生的，该疾病的特征在于皮肤、皮下脂肪组织、骨骼肌和其他器官的缺血性坏死[6-7]。

在细胞衰老、氧化应激、线粒体功能障碍、机械应力、尿毒症及细胞凋亡等因素作用下，血管平滑肌

基金项目： 宁波市科技计划项目（2023J217）
作者单位： 315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者： 周建庆，Email：zhoujianqing8878@163.com