doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.30.044

药物涂层球囊概述及其在外周动脉疾病治疗中的应用进展 *

鲁景元[1,2] 徐文健[1] 楼文胜[2] 汪 涛[2] 顾建平[2△]

(1 南京医科大学附属南京妇产医院 江苏 南京 210004;2 南京医科大学附属南京医院 江苏 南京 210006)

摘要:经皮经腔血管成形术(PTA)已广泛用于外周动脉疾病(PAD)的治疗。然而,该技术存在血管壁弹性回缩和内膜增生等不足。PTA 术后植入金属裸支架(BMS)虽然可以减少血管壁弹性回缩,但由此引起的支架内再狭窄(ISR)又成为治疗中的一个突出问题。药物洗脱支架(DES)被用来解决狭窄问题,但晚期支架内血栓形成(LST)、内皮化延迟和必须长期抗血小板治疗等问题也随之而来。在这样的背景下,药物涂层球囊(DCB)获得了快速发展。DCB 作为非支架方案,可将所携载的活性药物转移至病变段血管壁,对 ISR 或原发病变均有较好的治疗效果。本文简要介绍了 DCB 的发展历史,并通过实验室研究、动物实验和临床试验,从机制上阐述涂层技术、涂层药物、赋形剂等对 DCB 功效和安全性的影响以及 DCB 在 PAD 治疗中的应用进展。

关键词:经皮经腔血管成形;外周动脉疾病;药物洗脱支架;药物涂层球囊;支架内再狭窄

中图分类号:R-331; R918; R543 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)30-5993-08

Progress of Drug Coated Balloon and Its Application in the Treatment of Peripheral Arterial Disease*

LU Jing-yuan[1,2], XU Wen-jian[1], LOU Wen-sheng[2], WANG Tao[2], GU Jian-ping[2△]

(1 Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210004, China;

2 Nanjing Medical University Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210006, China)

ABSTRACT: Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) has been widely used in the treatment of peripheral arterial disease (PAD). However, there are some shortcomings in this technique, such as elastic recoil of the vessel wall and neointimal hyperplasia. Implantation with bare metal stent (BMS) after PTA can reduce the elastic recoil of the vessel wall, but in stent restenosis (ISR) has also become a prominent problem in the treatment. Drug eluting stents (DES) are used to resolve the problem of ISR, but late stent thrombosis (LST), delayed endothelialization, and long-term antiplatelet therapy are also associated with the treatment of DES. In this context, the drug coated balloon (DCB) has gained rapid development. As a non stent based treatment perscription, the DCB angioplasty can transfer the active drugs to the vascular wall of the diseased section, and have better therapeutic effects on ISR or de novo lesions. This paper briefly introduces the development history of DCB, and through laboratory research, animal experiments and clinical trials, to expound the coating technology, coating drugs, excipients and so on DCB efficacy and safety from the mechanism, and its application progress in the treatment of PAD.

Key words: Percutaneous transluminal angioplasty; Peripheral arterial disease; Drug eluting stents; Drug eluting balloon; In stent restenosis

Chinese Library Classification(CLC): R-331; R918; R543 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)30-5993-08

前言

50 多年前,经皮经腔血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty,PTA)作为一项革命性新技术被用于外周动脉疾病(peripheral arterial disease,PAD)的治疗[1]。此后,Grü ntzig[2]又将 PTA 技术引入冠状动脉疾病的治疗,使得一些原本需要进行心脏开放手术的患者有机会接受创伤较小的介入腔内治疗。然而,PTA 也存在一些不足,如血管壁弹性回缩和内膜增生,即血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMCs)增殖并从血管中膜向内膜迁移的过程[3]。此后不久,PTA 开始与金属裸支架(bare metal stents,BMS)联合应用[4],这有助于减少夹层和弹性回缩导致的血栓形成和支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR)[5]。此后,PTA 又与药物涂层支架(drug-eluting stents,DES)结合使用使 ISR 进一步降低[6]。此外,还有许多不同的方法被尝试用来抑制 ISR,如经导管药物局部灌注[7,8]和双球囊导管[9,10]等,有些还处于动物实验阶段。

DES 是由聚合物基质经抗增殖或抗炎药物洗脱而制成,在体内活性药物的释放可维持数周至数月[11],可有效延阻病变段

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81541061);江苏省科技发展基金临床医学专项 (BL2014013);南京市卫生科技发展基金重点项目(ZKX10004);南京市科技发展项目(201402049)

作者简介:鲁景元(1980-),博士,副主任医师,主要研究方向:妇产科介入治疗及外周血管病研究,E-mail: ljyxy249@qq.com

△ 通讯作者:顾建平(1956-),博士生导师,主任医师,主要研究方向:血管病的介入治疗及研究,E-mail: 652536265@qq.com

(收稿日期:2017-05-15 接受日期:2017-06-10)

血管再狭窄的发生[12]。虽然 DES 可减少 ISR 的发生,但其存在晚期支架内血栓形成(late stent thrombosis,LST)、药物释放不均匀和新生血管形成延迟的问题[13-15]。为缓解 LST,患者术后需要长期抗血小板治疗[16]。多种药物被尝试用以对抗 DES 植入后的 ISR,但目前只有少数药物如紫杉醇和西罗莫司符合要求并最终进入临床试验和应用阶段[11]。虽然支架植入对于冠状动脉疾病(coronary heart disease,CHD)的治疗也是有效的,但人们更期待其能在 PAD 的治疗中发挥作用,如股浅动脉(superficial femoral artery,SFA)和膝下(below the knee,BTK)动脉的治疗[17]。径向剪切力、过度膨胀和运动应力是导致支架治疗失败的主要原因[17-19]。然而,DCB 可以克服 DES 在 CHD 和 PAD 治疗中的局限性。与 DES 类似,DCB 也能使抑制血管内膜增生的药物在冠状动脉或外周动脉病变局部持续释放。并且 DCB 释放活性药物均匀,治疗完成后即回收撤出血管,可有效避免 LST 以及支架断裂的严重并发症 [20-22]。本文就 DCB 概述及其在 PAD 治疗中的应用进展综述如下:

1 DCB 的发展历史

机械扩张的方法最早被用来再通发生狭窄或闭塞的血管。激光照射也曾被用来清除血管腔内沉积物或血栓。血管内支架虽然能够缓冲血流剪切力,支撑血管壁以恢复管腔结构,但由于植入物持续刺激血管内膜增生,故远期再狭窄率降低并不明显,甚至有时反而增加。为了降低远期再狭窄的发生率,人们尝试了多种方法。X 射线照射[23,24]虽然有效,但因其后期可引起血管壁的纤维化且操控复杂,并不适合广泛推广。通过放射性支架和球囊所携带的含低能β- 射线的同位素进行的腔内放射治疗虽能取得不错的近期疗效,但远期辐射段血管病变进展速度比非辐射段血管更快。全身给药如口服或静脉滴注抗炎症反应药物和免疫抑制剂被证明是有效的,但这种疗法副反应比较大,患者依从性很差。由血管内支架携载免疫抑制剂或抗肿瘤药物在病变血管局部持续低剂量释放,似乎是一种较为理想的解决方案,但此方案的治疗效果受限于以下方面[25]:必须选择满足以上要求的载体药物、药物释放时间要足够长、血管腔内植入的支架作为异物会引起一系列远期并发症。

在这样的背景下,DCB 的概念在上世纪八十年代末被最早提出。由于通过永久性支架缓慢释放药物的观点在当时已深入人心,DCB 在一开始并没有获得很好的发展。上世纪九十年代末,心脏病专家 Bctchelor 和 Scheller 发表了术中使用低剂量抗凝剂和高剂量抗凝剂对实验猪心脏介入手术影响的研究报告[26,27]以及在 Scheller 的另一项研究中[28],向一组实验猪冠状动脉植入 BMS,并在造影剂中混和紫杉醇;向另一组实验猪冠状动脉植入 DES。实验结果显示植入 BMS+ 术中局部灌注紫杉醇与植入 DES,在抑制血管内膜增殖的效果上并无显著差异,表明抗血管内皮增殖药物短时间作用于病变段血管的效果并不差于持续释放。这就为以 DCB 替代 DES 提供了理论依据,但当时仅停留在设想阶段,对 DCB 的载药工艺、药物剂量等细节并没有进行深入的研究。

2 药物涂层技术

2.1 折叠球囊的药物浸涂

当人们观察到病变段血管短时间暴露于抗增殖药物有效时,还没有适合的药物涂层技术及设备。人们最初尝试将充盈的球囊放入药液中浸泡的方法,但光滑的球囊表面的载药量只有 10～20 μg,远低于 DES 的载药量。浸涂之后的球囊需被抽空并折叠,但当时也没有折叠浸涂过药物的球囊的成熟经验。通过抽吸的方法将球囊折叠是简单易行的,但在折叠过程中涂层药物的流失严重。因此,人们开始尝试浸涂折叠球囊,并在此过程中有了两项重要发现:① 与浸涂充盈球囊相比,浸涂折叠球囊可使载药量提高 10%以上,并且通过重复 " 干燥 - 浸润 " 可将载药量进一步提高;② 浸涂折叠球囊的过程可使涂层药物在球囊皱襞与中央轴之间的沟中聚集。这一点可在球囊充盈后表面药物呈明显非均匀分布的现象中得到证实,球囊充盈后其表面附着的药膜将与球囊分离。通过浸涂折叠球囊的方法所制备的 DCB,由于药物在球囊表面分布不均匀,且载药量仍低于预期,其效果并不被看好。然而出人意料的是,这批 DCB 在猪的动物模型中,可有效地抑制冠状动脉和外周血管因损伤而引起的内膜增殖及 ISR[29,30]。同时,在临床试验中也得出了相似的结论[31-33]。

2.2 涂层方法的改进

第一步的改进是向相同规格的球囊定量转移同样剂量的活性药物(通常为紫杉醇)、赋形记(碘普罗胺等)和胶粘剂混合物,使每一只 DCB 的载药量更加精确可控。改进后的方法使药物转移速率更快,球囊可在短时间内被药液完全覆盖,而且比早期的浸涂法分布更均匀,药膜附着更加牢固,药物在球囊折叠包装过程中的损失明显减少。更进一步的改进是可以对充盈状态的球囊进行药物精确转移以避免药物过多的积聚在折叠球囊的皱襞中。通过对涂层方法的改进,人们已经可以制备出药物分布均匀且剂量准确可控的 DCB。为了维持药物涂层的有效剂量和均匀性,在折叠球囊的过程中应该尽可能少的减少药物损失。胶粘剂可明显减少 DCB 在制备过程中药物微粒的损失。

2.3 涂层药物

DES 的涂层药物选择主要是基于药物的药理学特性,比如紫杉醇的抗增殖作用、西罗莫司的免疫抑制作用、巴马司他的抗迁移作用以及血管内皮生长因子和雌激素[34]的促血管形成作用。上述药物被用来制备 DES 以达到局部给药、持续释放的效果[35]。然而,只有紫杉醇和西罗莫司可有效抑制血管平滑肌细胞增殖并减缓机体内血管再狭窄 [36,37]。DES 的成功刺激了 DCB 的发展。因此,紫杉醇和西罗莫司也最有希望成为 DCB 涂层药物。

紫杉醇最早是从太平洋紫衫(又名短叶红豆杉)的树皮中提取的一种物质[38],故被命名为紫杉醇。紫杉醇是一种亲脂性化合物,能轻易扩散到细胞膜上并稳定微管阻止细胞有丝分裂[39],1992 年被美国食品和药物管理局(food and drug administration,FDA)批准用于治疗乳腺癌和卵巢癌[40]。西罗莫司为 1977 年首次发现的大环内酯类抗生素[40],又称雷帕霉素,是一种可与哺乳动物西罗莫司靶蛋白结合并抑制细胞增殖的免疫抑制剂[41]。与紫杉醇类似,它也是一种脂溶性化合物,容易扩散穿过细胞膜与胞浆蛋白 FK- 蛋白 12 复合物结合[42]。蛋白 FK- 蛋白 12 复合物可抑制哺乳动物西罗莫司靶蛋白,从而阻断细胞有

丝分裂由 G1 期进入 S 期[40]。

目前,根据球囊表面涂层药物的不同,可分为紫杉醇 DCB(应用较为成熟)和西罗莫司 DCB(未上市)。紫杉醇 DCB 药物分布在表面微孔中,而西罗莫司 DCB 通过一定压力将药物直接涂布在球囊表面。目前,搜寻筛选 DCB 涂层药物的研究仍在进行,探索范围包括多种不同种类的化合物,如强效抗肿瘤药(埃博霉素和蛋白酶抑制剂)。不同的抗肿瘤药物(如甲氨蝶呤、三氧化二砷)有着完全不同的作用机制。抗炎药(如黄酮类化合物)、镇静药(如萨力多胺)都有抑制动脉粥样硬化斑块内新生血管形成的作用。以上这些药物是否适合作为涂层药物而值得进一步研发,需先评估其向血管壁转移的效能。遗憾的是,截至目前人们的各种努力并没有取得大的突破[43]。

紫杉醇和西罗莫司相比更具优势。首先,紫杉醇可以在极低的浓度下抑制血管内膜增生。这一结论的得出可以参照紫杉醇 DES。尽管紫杉醇 DES 的紫杉醇剂量只是略低于西罗莫司 DES,但紫杉醇药物的释放率明显低于西罗莫司,仅为其的 10%～30%[25],表明与西罗莫司相比紫杉醇可以在更低的浓度下抑制血管内皮增生。其次,紫杉醇经球囊输送至病变段血管后,可以在血管壁内停留数月。这得益于紫杉醇的低水溶性,文献报道紫杉醇的水溶性仅为 0.3～3 μg/mL,提示转移至血管壁的紫杉醇与其他易溶性药物相比更难被溶解清除[44,45]。

2.4 涂层赋形剂

在早期的研究中,两种不同成分的药物涂层被选作对比,一种只含有活性药物紫杉醇,另一种添加了赋形剂(碘普罗胺)以提高紫杉醇的溶解度,紫杉醇和赋形剂的比率为 2:1。在猪的冠状动脉实验中,添加赋形剂组抑制血管内膜增生的效果明显优于单纯紫杉醇组[29]。这一结论在接下来的临床试验中再次得到验证[31-33]。如上所述,动物实验和临床研究均表明:抑制血管内膜增生效果好的球囊,其涂层中均添加了不同成分的赋形剂,而涂层中只含紫杉醇的球囊抗血管内膜增生效果则较差[46-48]。

紫杉醇 DCB 导管 (paclitaxel coated balloon catheter,PACCOCATH)技术,以碘普罗胺作为赋形剂,使涂层具有较多孔隙,大幅度提高了紫杉醇的生物利用度。以该技术为基础,人们尝试用多种不同的赋形剂来调节药物涂层的附着、释放以及向血管壁转移的性能。赋形剂从高水溶性或高溶解度到几乎不可溶都有,可以是天然化合物也可以是人工合成物,可以是低分子量也可以是高分子量物质。赋形剂往往性质比较稳定,可能对 DCB 的疗效有积极作用,也可能带有一定的毒性。通常来说,赋形剂在球囊表面分布的剂量很小,其单独的生物学效应尚不明确。目前已经有一些赋形剂应用广泛且技术成熟[49,50]。

2.5 涂层药物向血管壁的转移

紫杉醇晶体附着于球囊表面,球囊膨胀时,一定比例的紫杉醇晶体直接被送入组织。这样就避免了在球囊膨胀充盈过程中过多的药物被血流溶解而带离病变部位。紫杉醇晶体颗粒是球囊机械性扩张之后抑制血管再狭窄的活性成分。虽然经导管灌注紫杉醇溶液治疗冠状动脉再狭窄是有效的[51],但效果不如经球囊给药明显。能够最终经球囊表面转移至血管壁的药物剂量只占涂层药物总剂量的很小部分,目前市面上技术成熟、使用量较多的主流 DCB 的产品数据总结如下:① 约 10%(5%～30%) 的药量损失在插管至病变段血管的操作过程中;以上各项百分比之和并不总是 100%,因为有些特定情形的组合发生可能性很小。例如,如果药物涂层与球囊表面粘合松散,会导致有较多的药量损失在插管至病变段血管的操作过程中,并且同样会有较多药量能够转移至病变段血管壁,但却不太会发生有较多药量残留在被回收的球囊表面的情况。

3 DCB 的使用风险

药物直接作用于病变段血管局部,大大减少了药物的全身性不良反应,这对于药效强烈而特异性差的药物来说尤其重要,比如一些抗肿瘤药物。然而,最初测出的血管壁组织中的紫杉醇浓度远远高于经细胞培养所得出的血管内皮细胞能承受的极限浓度。当时错误的分析方法是以组织中紫杉醇药物的总剂量进行评估计算,这样得出的浓度远远高于紫杉醇的溶解度。也就是将溶解的药量(即发挥药理活性的药量)和作为储存形式的晶体颗粒剂量 (即没有发挥药理活性的药量) 都计算在内。此外,在基于细胞培养法测试细胞能承受的极限浓度时,需向培养基中添加有机溶剂来提高紫杉醇浓度[36],而这些有机溶剂具有细胞毒性,使得测出的极限数据低于实际数值。

低溶解度可防止药物与血液接触后立即溶解,减少球囊输送至靶血管前紫杉醇的损失,通过限制最大浓度,调节药效和毒性,并有助于持久发挥疗效。但是,如果涂层微粒在血液中释放并被血流带到远端较细的血管中,则有形成血栓的风险。动物实验表现了用多个药物球囊反复扩张冠状动脉或使用高剂量药物球囊的微观效应[52],但并没有检测到同一部位使用多个高剂量 DCB 而造成的疗效下降,比如经血管造影提示血管阻塞或左室射血分数下降,由紫杉醇颗粒引发的潜在栓塞风险是被夸大了。在血管成形及支架植入过程中,病变段血栓碎片的释放不可避免。为避免血栓碎片脱落引发重要血管的栓塞,人们进行了相关研究[53,54]。常规冠状动脉或颈动脉介入术中脱落血栓碎片的质量和体积远远大于经球囊所释放的药物微粒总量[55]。

4 涂层药物(紫杉醇)的系统性安全剂量

紫杉醇属于抗肿瘤药物。由于其是一种作用温和的抗肿瘤药物,可以经静脉全身给药,其溶解度很低,但其药代动力学的研究比较成熟。相比之下,其他低溶解度药物由于没有液体剂型,所以药代动力学研究仅限于口服剂型。紫杉醇抗肿瘤治疗的常规剂量为 300 mg。抗肿瘤治疗中已知的不良反应主要为骨髓抑制和周围神经病变,紫杉醇单次给药剂量不超过 70 mg 是安全的,一般不会引起上述不良反应[56]。70 mg 的剂量相当于同一患者在一次介入手术中使用 8 枚 6.0× 120 mm 紫杉醇 DCB,并且所有这些球囊的涂层药物在短时间内完全释放入进入血液循环。由于生物利用度低,紫杉醇没有口服剂型,因误服引起中毒的风险不大。

DCB 已经获得了初步成功,并有着良好的临床应用前景。DES 研究过程中所构建的猪动物模型,也被借鉴用于 DCB 的研究。支架可精确标识治疗段血管,防止因痉挛引起的管腔狭窄,因此支架的直径可以做为初始直径,以计算因内膜增生而引起的病变段血管管腔狭窄程度。此外,因支架刺激引发的内膜增生,正好为观察 DCB 的抑制作用提供了前提条件。

药物到达靶病变之前随机性流失是不可避免的,这影响到

临床前期和临床试验中对 DCB 疗效的评估。不同于临床试验，动物实验便于设置各种分组(对照组和实验组)以寻找新的药物或配方。对近 10 年来关于 DCB 的主要动物实验进行回顾性研究。该研究主要涵括了 15 项动物实验，其中 13 项对普通球囊(common balloon，CB)与 DCB 进行了对比研究。所有的这些动物实验有着相同的实验设计，相同的实验地点与实验条件，实验动物来自相同的繁育基地，并由同一批实验人员负责实施。

实验动物的术后随访时间为 4 到 5 周。选取晚期管腔丢失(late luminal loss，LLL)为主要观察指标，对比分析 CB 组(对照组)和 DCB 组(实验组)的差异。实验球囊的涂层药物为紫杉醇 3.0 μg/mm2,赋形剂为碘普罗胺。13 项实验中只有 2 项，3 号实验(P=0.06)和 10 号实验(P=0.307)的结果显示 CB 组与 DCB 组相比，LLL 无显著差异。由 13 项实验中 CB 组计算得出的 LLL 的均值为 1.25± 0.39 mm，而 DCB 组 LLL 均值为 0.37± 0.14 mm。将各项实验中 CB 组或 DCB 组的晚 LLL 指标进行对比，结果显示 CB 组各组间 LLL 的差异有统计学意义(P<0.001)，而 DCB 组间对比显示差别无统计学意义(P=0.167)。1 号、8 号、9 号和 10 号实验中的 CB 组 LLL 与其他实验项目相比差别较为明显。3 号实验和 8 号实验中 CB 组与 DCB 组的 LLL 都比较低，且差别不大。

5 DCB 治疗外周动脉疾病的进展

5.1 DCB 治疗股腘动脉原发狭窄和再狭窄

在早期的几项临床随机试验中[32,33,57-60]，使用第一代 DCB 治疗股腘动脉病变取得了较好的疗效，在 LLL、再狭窄发生率和靶病变血运重建(target lesion revascularization，TLR)等指标上均优于 CB 组。一项荟萃分析[61]选取 TLR 作为主要观察指标，再狭窄发生率、LLL 和死亡率作为次要观察指标。研究共纳入行股腘动脉球囊成形术的患者 381 名，其中 DCB 组 186 例，CB 组 195 例。中位随访时间为 10.3 个月。DCB 对比 CB 在减少 TLR 指标方面的数据为，12.2%vs.27.7%；OR 0.22；95% CI, 0.13～0.38；P<0.00001。再狭窄发生率的对比数据为，18.7%vs. 45.5%；OR 0.26；95% CI, 0.14～0.48；P<0.0001。以及 6 个月 LLL 的对比数据为，-0.05 mm～0.50 mmvs.0.61 mm～1.7 mm；平均差 -0.75 mm；95% CI, -1.06～-0.45；P <0.00001。DCB 组和 CB 组之间没有观察到死亡率的差异，2.1%vs.3.2%；OR 0.99；95% CI，0.39～2.49；P=0.98。

THUNDER 临床试验中，亚组分析显示 DCB 组在行股腘动脉球囊成形术后不植入支架，并没有给治疗带来负面影响[62]。在 6 个月的随访过程中，DCB 组患者(n=43)的 LLL 显著低于 CB 组(n=43, 0.4 mmvs.1.9 mm, P=0.001)。有趣的是，越是病变程度重的患者 (C 级到 E 级)，DCB 令其在 LLL 指标上的获益越明显 (0.4 mmvs.2.4 mm, P=0.05)。延长随访期至 2 年，CB 组 TLR 高达 56%，而 DCB 组仅为 10%(P=0.002)。THUNDER 试验的最长随访期为 5 年，在随访期内，DCB 组的 TLR 显著低于 CB 组(21%vs.56%，P=0.0005)[63]。IN.PACT SFA 试验为一项国际化、多中心的随机对照临床试验[50]。该项研究共纳入患者 331 例，按 2:1 的比例随机分入 DCB 组或 CB 组。研究显示 DCB 组 TLR 显著低于 CB 组(2.4%vs.20.6%, P<0.001)。由 Kaplan-Meier 法分析得出的术后 360 天靶血管通常率，DCB 组为 89.8%，CB 组仅为 66.8%。研究中无重大截肢事件发生，未见严重 DCB 相关并发症。BMS 治疗的股腘动脉病变患者 1 年以内再狭窄发生率高达 40%[64,65]。ISR 的发生率会随着病变长度的增加而增加。随着股腘动脉支架植入患者数的增加，ISR 成为突出的临床难题。由于 ISR 的存在，PTA 和切割球囊血管成形术(cutting balloon angioplasty，CBA)的远期疗效欠佳，因而如何克服 ISR 成为股腘动脉病变血管腔内治疗的关键[66]。一项包含 39 位患者的单中心前瞻性研究报道了，DCB 治疗股腘动脉 ISR 的 1 年通常率为 92.1%[67]，2 年通常率为 70.3%[68]。

5.2 DCB 治疗 BTK 动脉病变

BTK 病变腔内治疗的远期疗效较前相比已经有所提高，但仍不能满足临床需求[69]。DCB 应用于不同发病部位和严重程度的病例中，其疗效和风险也是不同的[70]。BTK 闭塞性疾病和严重肢体缺血(critical limb ischemia，CLI)综合征的临床症状改善和手术操作是相互关联且十分复杂的。例如，提高胫后动脉通畅率对患者足部溃疡的愈合是十分有利的。但 DCB 所含的抗增殖药物是否会影响溃疡愈合还不十分清楚。只有在这些问题得到完满解决之后，DCB 才有望大幅提高 BTK 病变的治疗水平。

据相关文献报道[71-74]普通球囊血管成形术(plain old balloon angioplasty，POBA)后再狭窄的发生率从 42%(术后 12 个月，病变段血管长度＜3 cm) 到 69%(术后 3 个月，病变段血管长度 18.4 cm)。从 1990 年至 2006 年的一项关于 BTK 血管成形术的荟萃分析显示，使用 CB 的一年通畅率为 58.1± 4.6%，保肢率为 86.0± 2.7%[75]。由于在欧盟批准上市的 DCB 产品不多，DCB 治疗 BTK 病变的相关数据较为缺乏。早期研究表明，DCB 治疗后再狭窄发生率低于 CB，且多数为局部再狭窄，发生闭塞而致治疗失败的情况不多见[76,77]。Schmidt 等[76]用 DCB 治疗 BTK 长段病变 (平均病变长度 17.3 cm)3 个月的再狭窄发生率为 27.4%。其中 61%的再狭窄为局灶性，仅 8%发生闭塞。DEBATE BTK[77]试验是一项随机对照临床研究，对比了 DCB 与 CB 治疗 BTK 病变 1 年后再狭窄发生率(27%vs.74%, P=0.001)和 TLR(18%vs.43%, P=0.003)的差异。此外，血管闭塞率(17%vs. 55%,P＜0.001)，创面完全愈合率(86%vs.67%,P=0.01)，而大截肢发生率两者间无显著差异。

IN.PACT DEEP 试验是一项多中心随机对照临床研究，研究中同样对比了 DCB 和 CB 治疗 BTK 病变的疗效和安全性相关数据，其得出的结论与单中心研究并不完全相符[78]。在 IN.PACT DEEP 试验中，将 358 例 BTK 病变患者按 2:1 随机分入 DCB(Amphirion Deep RX, Invatec S.p.A.，IT)组与 CB 组，疗效的主要观察指标为 TLR 和 LLL，安全性的主要观察指标为死亡率和大截肢发生率。试验中所有患者随访时间为 1 年。DCB 组与 CB 组基线特征对比中，两组间初始平均病变长度(10.2 cmvs.12.9 cm, P=0.002)、血流灌注受损 (40.7%vs.21.8%, P=0.035)和治疗前 TLR(32.2%vs.21.8%, P=0.047)差异有统计学意义。两组疗效对比结果为，治疗后 TLR (9.2%vs.13.1%, P=0.291)，LLL(0.61± 0.78 mmvs.0.62± 0.78 mm, P=0.950)。主要安全性综合指标(17.1%vs.15.8%, P=0.021)，符合非劣效性假设。随访期 1 年内，大截肢发生率 DCB 组对比 CB 组 (8.8%vs. 3.6%, P=0.080)。鉴于在 IN.PACT DEEP 试验中糟糕表现，Am-

phirion DCB 产品被迫退出市场。

5.3 DCB 联合经皮腔内斑块旋切、支架植入

DCB 与其他血管腔内治疗技术的联合应用往往能够取得更好的急性期和远期疗效。在 DEFINITIVE LE 试验中 [79],共 800 名股腘动脉病变患者入组，包括跛行患者和 CLI 患者,使用定向旋切术(directional atherectomy,DA)治疗后,一年通畅率分别为 75%和 68%,支架置入率均低于 3%。DA 和 DCB 联合治疗 PAD 的早期小型单中心研究显示了不错的疗效。其中一项研究中,DA 联合 DCB(60 例)与 DA 联合 CB(29 例)相比较,两组方案治疗后通畅率分别为 84.7%与 43.8%[80]。另一项含 30 例下肢动脉病变患者的单中心研究数据表明,DA 联合 DCB 治疗可有效改善严重钙化病变患者的 TLR 指标[81]。

此外，人们对 DCB 与 BMS 联合治疗 PAD 的治疗效果也进行了相关研究。在 DEBATE SFA 试验中，病变段血管在 BMS 植入前,两组患者分别以 DCB 或 CB 预扩张,对比两组治疗后 12 个月再狭窄发生率为 (17%vs.47.3%,P=0.008),TLR 为(17%vs.32.7%,P＜0.05)[82]。虽然,DCB 联合 BMS 在治疗早期可有效防止血管弹性回缩,恢复管腔解剖结构,但其远期疗效尚不确定。

6 DCB 治疗股腘动脉疾病的卫生经济学评价

PAD 使人群生活质量降低、死亡率增加,仅美国和德国就分别有 700 万和 120 万人受此影响[83,84]。PAD 治疗费用的不断增长,给各国医疗保障系统带来了巨大的财务压力[85]。与 CB 相比,虽然 DCB 单次治疗费用较高,但其作为当前一项新兴的血管成形技术解决方案在进一步降低股腘动脉介入治疗后 TLR 方面被寄予厚望。最近的一项成本效益评估显示由于 DCB 和 DES 提高了术后通畅率，在降低 TLR 的同时实际上减少了疾病治疗的长期投入[86-88]。

一项权威研究分析总结了 CB、DCB、BMS 和 DES 四种股腘动脉腔内治疗方案的效价[86]。德国是目前最大和最成熟的外周血管 DCB 器械市场,而美国则是全球最大的医疗器械市场,该项研究对比分析了两者对于不同方案的预算情况。来自美国和德国的医疗保障系统数据均显示药物涂层方案 (DCB 和 DES)超过 24 个月的长期治疗总投入低于非药物涂层方案(CB 和 BMS)。来自美国医疗器械供应商的数据暗示 BMS 可以给医院带来的收益(即医保支付费用减去器械成本)最大,其次为 CB、DES,而 DCB 产生的收益最少。德国器械供应商的数据也显示非药物涂层方案给医院带来的收益高于药物涂层方案,CB 的收益最高,BMS、DES 和 DCB 依次递减。通过典型临床病例分析对比疗效最佳的 DCB 组与疗效最差的 CB 组降低 TLR 的情况,DCB 组大约每治疗 4 处病变就可减少 1 例 24 个月后 TLR 的发生。从美国和德国纳税人的角度看,临床疗效的增加总体上降低了治疗成本，在 24 个月内平均可为每位美国患者节省 2870 美元，为每位德国患者节省 662 欧元的治疗费用。美国有 175000 患者行 POBA,如果其中 50%改行 DCB 下肢动脉成形术,保守估计,每年至少为美国医疗保险系统节约 2 亿 5000 万美元的开支。而在外周血管 DCB 应用较为成熟的德国,目前有 61400 例股腘动脉病变患者行 POBA,假设其中 75%改行 DCB 股腘动脉成形术，每年至少可为德国医保系统节约 3 千零 50 万欧元。一项来自瑞士医保系统的成本效益分析显示[87]:在 1 年期间,使用 DCB 治疗的患者比使用 CB 治疗的患者节省 9 万瑞士法郎的医疗开支,虽然 CB 的单价低于同规格的 DCB,但因疗效不佳需要多次治疗,而导致总治疗费用增加。然而,目前使用 CB 治疗却平均可比 DCB 多报销 15400 瑞士法郎。DCB 通过降低 1 年期间的 TLR,提高了疗效 - 成本比。应该从报销政策上鼓励和推广 DCB 的使用，来有效降低 PAD 治疗总费用,缓解医疗保障系统的财务压力。另一项来自英国卫生服务机构的散发事件仿真模型分析,将各种血管腔内治疗技术(DES、DCB、BMS、腔内放疗、支架叠加和低温球囊)与标准治疗比对后得出的结论是，以 DCB 方案替代 CB＋BMS 方案可提高 PAD 治疗的疗效 - 成本比[88]。

总之，药物涂层方案比非药物涂层方案更具临床优势。DCB 和 DES 对各国医疗保障系统的财务压力最小，从广大患者角度来说,也就是 DCB 和 DES 的经济价值最高。近期的各项分析报告强调了,控制高昂治疗费用,平衡患者与器械供应商利益的重要性。

7 DCB 在 PAD 中的应用前景

在 PAD 治疗领域,LEVANTII 试验和 IN.PACTSFA[50]试验是两项近期重要的临床随机试验,来自这两项试验的数据强有力地证明了 DCB 相比 CB 的优越性 [32,33,57,58]。到 2010 年,在 PAD 治疗领域,DCB 预期可达到 10 亿美元的市场规模。而 DCB 血管成形术与支架植入术、斑块旋切术等联合应用的方案也正在不断尝试和摸索中,这又将进一步拓展 DCB 市场。

由于 DCB 无法像 DES 或 BMS 那样提供持久的机械支撑,故其在恢复病变段血管管腔解剖学结构方面存在不足。为了克服这一缺点,人们尝试了多种方法,如 spot 支架[89]、药物涂层 scoring 球囊[90]、预先腔内斑块旋切[91]或 DCB 血管成形术后植入可吸收支架[92]。此外,除了紫杉醇,是否还有其他药物制备的 DCB 能够进入临床应用仍有待进一步研究[93,94],其中 " 西罗莫司 " 最具潜力。

参 考 文 献(References)

[1] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application[J]. Circulation, 1964, 30(5): 654-670

[2] Grü ntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis[J]. Lancet, 1978, 311(8058): 263

[3] Acampora KB, Nagatomi J, Langan EM, et al. Increased synthetic phenotype behavior of smooth muscle cells in response to in vitro balloon angioplasty injury model [J]. Ann Vasc Surg, 2010, 24(1): 116-126

[4] Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, et al. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report [J]. Radiology, 1983, 147(1): 259-260

[5] Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26(3): 720-724

[6] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease [J].

New Engl J Med, 2004, 350(3): 221-231

[7] Gertz ZM, Wilensky RL. Local drug delivery for treatment of coronary and peripheral artery disease[J]. Cardiovasc Ther, 2011, 29(6): e54-66

[8] Sharma S, Christopoulos C, Kukreja N, et al. Local drug delivery for percutaneous coronary intervention[J]. Pharmacol Ther, 2011, 129(3): 260-266

[9] Wang JD, Yang TS, Sun ZJ, et al. Prevention of restenosis in the canine coronary stents through local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2012, 34(1): 8-13

[10] Oberhoff M, Herdeg C, Al Ghobainy R, et al. Local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter before stenting in the porcine coronary artery[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2001, 53 (4): 562-568

[11] Htay T, Liu MW. Drug-eluting stent: a review and update [J]. Vasc Health Risk Manag, 2005, 1(4): 263-276

[12] Speck U, Cremers B, Kelsch B, et al. Do pharmacokinetics explain persistent restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel?[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(3): 392-400

[13] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents[J]. JAMA, 2005, 293(17): 2126-2130

[14] Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents [J]. N Engl J Med, 2007, 356(10): 998-1008

[15] Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(1): 193-202

[16] Abizaid A, Costa JR. New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free nextgeneration stent systems[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(4): 384-393

[17] Lampmann LE. Stenting in the femoral superficial artery: an overview[J]. Eur J Radiol, 1999, 29(3): 276-279

[18] Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery[J]. New Engl J Med, 2006, 354(18): 1879-1888

[19] Mohsen M, Alqahtani A, suwaidi J. Stent fracture:how frequently is it recognized?[J]. Heart Views, 2013, 14(2): 72-81

[20] Schlager O, Dick P, Sabeti S, et al. Long-segment SFA stenting-the dark sides: in-stent restenosis, clinical deterioration, and stent fractures[J]. J Endovasc Ther, 2005, 12(6): 676-684

[21] Scheinert D, Scheinert S, Sax J, et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(2): 312-315

[22] Klein AJ, Chen SJ, Messenger JC, et al. Quantitative assessment of the conformational change in the femoropopliteal artery with leg movement[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 74(5): 787-798

[23] Birkenhauer P, Yang Z, Gander B. Preventing restenosis in early drug-eluting sent era:recent devalopments and future perspectives[J]. J Pharm Pharmacol, 2004, 56(11): 1339-1356

[24] Shishehbor MH. Endovascular treatment of femoropopliteal lesions. So many options,little consensus[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(21): 2339-2342

[25] Papafaklis MI, Chatzizisis YS, Naka KK, et al. Drug-eluting stent restenosis: Effects of drug type,release kinetics hemodynamics and coating strategy[J]. Pharmacology Therapeutics, 2012, 134(1): 43-53

[26] Bctchelor WB, Granger CB, Kleiman NS, et al. A comparison of ionic versus nonionic contrast medium during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction (GUSTO IIb). Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes[J]. Am J Cardiol, 2000, 85(6): 692-697

[27] Scheller B, Hennen B, Pohl A, et al. Acute and subacute stent occlusion; risk-reduction by ionic contrast media [J]. Eur Heart J, 2001, 22(5): 385-391

[28] 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(8): 1415-1420

[29] Scheller B, Speck U, Abramjuk C, et al. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis[J]. Circulation, 2004, 110(7): 810-814

[30] Albrecht T, Speck U, Beier C, et al. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine [J]. Invest Radiol, 2007, 42(8): 579-585

[31] Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. N Engl J Med, 2006, 355(20): 2113-2124

[32] Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg [J]. N Engl J Med, 2008, 358(7): 689-699

[33] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial [J]. Circulation, 2008, 118(13): 1358-1365

[34] Geraldes P, Sirois MG, Bernatchez PN, et al. Estrogen regulation of endothelial and smooth muscle cell migration and proliferation: role of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinase [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(10): 1585-1590

[35] Tanabe K, Regar E, Lee CH, et al. Local drug delivery using coated stents: new developments and future perspectives[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(4): 357-367

[36] Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery[J]. Circulation, 1997, 96(2): 636-645

[37] Marx SO, Jayaraman T, Go LO, et al. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells[J]. Circ Res, 1995, 76(3): 412-417

[38] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia[J]. J Am Chem Soc, 1971, 93(9): 2325-2 327

[39] Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1980, 77(3): 1561-1565

[40] Htay T, Liu MW. Drug-eluting stent: a review and update [J]. Vasc Health Risk Manag, 2005, 1(4): 263-276

[41] Ballou LM, Lin RZ. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors [J]. J Chem Biol, 2008, 1(1): 27-36

[42] Poon M, Marx SO, Gallo R, et al. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration [J]. J Clin Invest, 1996, 98 (10): 2277-2283

[43] Speck U, Scheller B, Rutsch W, et al. Local drug delivery - the early Berlin experience: single drug administration versus sustained release [J]. EuroIntervention, 2011, 7(K): K17-K22

[44] Lee J, Lee SC, Acharya G, et al. Hydrotropic solubilization of paclitaxel: analysis of chemical structures for hydrotropic property[J]. Pharmaceutical research, 2003, 20(7): 1022-1030

[45] Lovich MA, Creel C, Hong K, et al. Carrier proteins determine local pharmacokinetics and arterial distribution of paclitaxel [J]. Journal of pharmaceutical sciences, 2001, 90(9): 324-335

[46] Liistro F, Porto I, Angioli P, et al. Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial [J]. Am Heart J, 2013, 166(5): 920-926

[47] Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, et al. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry [J]. EuroIntervention, 2012, 8(4): 444-449

[48] 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(16): 1291-1296

[49] Laird JR, Schneider PA, Tepe G, et al. Sustained Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA [J]. J AM Coll Cardiol, 2015, 66(21): 2329-2338

[50] Tepe G, Laird JR, Schneider PA, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial[J]. Circulation, 2015, 131(5): 495-502

[51] Herdeg C, Goehring-Frischholz K, Haase KK, et al. Catheter-based delivery of fluid paclitaxel for prevention of restenosis in native coronary artery lesions after stent implantation [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2009, 2(4): 294-301

[52] Yazdani SK, Pacheco E, Nakano M, et al. Vascular, downstream, and pharmacokinetic responses to treatment with a low dose drug-coated balloon in a swine femoral artery model [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83(1): 132-140

[53] Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, et al. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina[J]. Circulation, 2004, 110(5): 515-521

[54] Malik RK, Landis GS, Sundick S, et al. Predicting embolic potential during carotid angioplasty and stenting: analysis of captured particulate debris, ultrasound characteristics, and prior carotid endarterectomy[J]. J Vasc Surg, 2010, 51(2): 317-322

[55] Rogers C, Huynh R, Seifer PA, et al. Embolic protection with filtering or occlusion balloons during saphenous vein graft stenting retrieves identical volumes and sizes of particulate debris [J]. Circulation, 2004, 109(14): 1735-1740

[56] Margolis J, McDonald J, Heuser R, et al. Systemic Nanoparticle Paclitaxel (nab-Paclitaxel) for In-stent Restenosis I (SNAPIST-I): A First-in-Human Safety and Dose-finding Study [J]. Clinical Cardiology, 2007, 30(4): 165-170

[57] Scheinert D, Duda S, Zeller T, et al. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(1): 10-19

[58] Werk M, Albrecht T, Meyer DR, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial [J]. Circulation Cardiovascular Interventions, 2012, 5(6): 831-840

[59] Scheinert D, Schulte KL, ZellerT, et al. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial [J]. Journal of Endovascular Therapy, 2015, 22(1): 14-21

[60] Micari A, Cioppa A, Vadalà G, et al. Clinical Evaluation of the IN. PACT Drug-eluting Balloon for Treatment of Femoro-popliteal Arterial Disease: Twelve Month Results from a Multicenter Italian Registry[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(3): 331-338

[61] Cassese S, Byrne RA, Ott I, et al. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(4): 582-589

[62] Tepe G, Zeller T, Schnorr B, et al. High-grade, non-flow-limiting dissections do not negatively impact long-term outcome after paclitaxel-coated balloon angioplasty: an additional analysis from the THUNDER study[J]. J Endovasc Ther, 2013, 20(6): 792-800

[63] Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(1 Pt A): 102-108

[64] Bosiers M, Torsello G, Gissler HM, et al. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study[J]. J Endovasc Ther, 2009, 16(3): 261-269

[65] Krankenberg H, Schlü ter M, Steinkamp H J, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST)[J]. Circulation, 2007, 116(3): 285-292

[66] Dick P, Sabeti S, Mlekusch W, et al. Conventional balloon angioplasty versus peripheral cutting balloon angioplasty for treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis: initial experience[J]. Radiology, 2008, 248(1): 297-302

[67] Stabile E, Virga V, Salemme L, et al. Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(18): 1739-1742

[68] Virga V, Stabile E, Biamino G, et al. Drug-eluting balloons for the treatment of the superficial femoral artery in-stent restenosis: 2-year follow-up[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(4): 411-415

[69] Blevins WA, Schneider PA. Endovascular management of critical limb ischemia[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2010, 39(6): 756-761

[70] Ferraresi R, Centola M, Biondi-Zoccai G. Advances in below-the-knee drug-eluting balloons[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2012, 53(2): 205-213

[71] Söder HK, Manninen HI, Jaakkola P, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results[J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11(8): 1021-1031

[72] Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76 (7): 1047-1054

[73] Baumann F, Willenberg T, Do DD, et al. Endovascular revascularization of below-the-knee arteries: prospective short-term angiographic and clinical follow-up[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22 (12): 1665-1673

[74] Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(22): 2290-2295

[75] Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2008, 47(5): 975-981

[76] Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(11): 1105-1109

[77] Liistro F, Porto I, Angioli P, et al. Drug-Eluting Balloon in Peripheral Intervention for Below the Knee Angioplasty Evaluation (DEBATE-BTK) Clinical Perspective [J]. Circulation, 2013, 128(6): 615-621

[78] Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (14): 1568-1576

[79] McKinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ, et al. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(8): 923-933

[80] Sixt S, Carpio Cancino OG, Treszl A, et al. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries[J]. J Vasc Surg, 2013, 58(3): 682-686

[81] Cioppa A, Stabile E, Popusoi G, et al. Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: One-year single centre clinical results [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2012, 13(4): 219-223

[82] Liistro F, Grotti S, Porto I, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6 (12): 1295-1302

[83] Pande RL, PerlsteinTS, Beckman JA, et al. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004[J]. Circulation, 2011, 124(1): 17-23

[84] Inglis SC, Lewsey JD, Lowe GD, et al. Angina and intermittent claudication in 7403 participants of the 2003 Scottish Health Survey: impact on general and mental health, quality of life and five-year mortality[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5): 2149-2155

[85] Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis [J]. Lancet, 2013, 382(9901): 1329-1340

[86] Pietzsch JB, Geisler BP, Garner AM, et al. Economic analysis of endovascular interventions for femoropopliteal arterial disease: a systematic review and budget impact model for the United States and Germany[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(4): 546-554

[87] Diehm N, Schneider H. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel-coated balloons for endovascular therapy of femoropopliteal arterial obstructions[J]. J Endovasc Ther, 2013, 20(6): 819-825

[88] Kearns BC, Michaels JA, Stevenson MD, et al. Cost-effectiveness analysis of enhancements to angioplasty for infrainguinal arterial disease[J]. Br J Surg, 2013, 100(9): 1180-1188

[89] Hong SJ, Ko YG, Shin DH, et al. Outcomes of spot stenting versus long stenting after intentional subintimal approach for long chronic total occlusions of the femoropopliteal artery [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(3): 472-480

[90] Cremers B, Schmitmeier S, Clever YP, et al. Inhibition of neo-intimal hyperplasia in porcine coronary arteries utilizing a novel paclitaxel-coated scoring balloon catheter [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(7): 1089-1098

[91] Cioppa A, Stabile E, Popusoi G, et al. Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: one-year single centre clinical results [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2012, 13(4): 219-223

[92] Bowen PK, Guillory RJ, Shearier ER, et al. Metallic zinc exhibits optimal biocompatibility for bioabsorbable endovascular stents [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2015, 56: 467-472

[93] Byrne RA, 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

[94] Gray WA, Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis[J]. Circulation, 2010, 121(24): 2672-2680

(上接第 5903 页)

[29] 吴科, 李雨聪, 唐郢. 腹腔镜根治性子宫切除联合盆腔淋巴清扫术后是否放置引流对盆腔淋巴囊肿的影响 [J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(12): 1089-1091

Wu Ke, Li Yu-cong, Tang Ying. Effect of laparoscopic radical hysterectomy combined with pelvic lymphadenectomy on pelvic lymphatic cysts [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2016, 16(12): 1089-1091

[30] 梁慧,王云启,王乐行,等.中药内服联合针刺及微波透药治疗宫颈癌术后顽固性尿潴留 9 例[J].安徽中医药大学学报, 2015, 04(16): 46-49

Liang Hui, Wang Yun-qi, Wang Yue-xing, et al.Treatment of cervical cancer with intractable urinary retention in 9 case [J]. Journal of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, 2015, 04 (16): 46-49