

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171003

药物洗脱球囊在冠脉介入治疗后支架内再狭窄病变中的应用进展

潘月毅, 张 峰*

复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032

[摘要] 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)技术日趋成熟,已经在很大程度上提高了冠心病患者的生存率及生存质量。近 10 余年来,随着药物洗脱支架(DES)的普遍应用,介入治疗进入了新的阶段。然而,支架内再狭窄(ISR)的处理仍然是治疗的难点。药物洗脱球囊(DEB)能够将抗增生药物输送至靶病变部位,同时由于避免植入支架,减少了植入物刺激血管壁引起的炎症反应及内膜过度增生,从而降低了再狭窄率。因此,DEB 在 ISR 等特殊病变治疗中具有特殊的优势。

[关键词] 药物洗脱球囊;经皮冠状动脉介入术;支架内再狭窄

[中图分类号] R 815 **[文献标志码]** A

Application progresses of drug-eluting balloon in treating in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention

PAN Yue-yi, ZHANG Feng*

Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] With the technological progress of percutaneous coronary intervention (PCI), survival rate and the quality of life have been improved in patients with coronary heart disease, moreover, PCI has entered a new development stage with the wide application of drug eluting stents (DES) in the last decade. Nevertheless, in-stent restenosis disease is still tough to deal with. Drug-eluting balloon (DEB) can deliver the antiproliferative drug to the target lesions without stent implantation, so as to reduce the restenosis rate by inhibition of inflammation reaction and intima hyperplasy induced by implants. Therefore, DEB has special advantages in PCI of in-stent restenosis.

[Key Words] drug eluting balloon; percutaneous coronary intervention; in-stent restenosis

支架内再狭窄(ISR)是经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中的难题和重要内容。近年来,药物洗脱支架(DES)的广泛应用降低了 PCI 后 ISR 的发生率,但目前 1 年随访期内 ISR 的发生率仍达 10%^[1]。而且,随着 PCI 适应证范围的扩宽及冠状动脉病变复杂病变和特殊病变的增加,DES 在 PCI 后 ISR 中的应用受到限制^[2]。除 DES 外,ISR 的治疗方法还包括单纯球囊扩张(PTCA)、切割球囊、药物洗脱球囊(DEB)、支架植入以及放射治疗、斑块消融等。其中,DEB 因其设计优势,近年来在 ISR 治疗中得到较广泛的研究和应用,本研究就此作一综述。

1 药物洗脱球囊(DEB)

抗增殖药物是降低冠状动脉介入治疗后再狭窄发生率的关键。早期认为,冠脉内抗增殖药物须持续释放才能达到抗内皮增生的效果。随后有学者在体外研究中发现紫杉醇与碘普罗胺的混合物

在短时间内即可完全抑制血管平滑肌细胞增殖,继而提出经导管冠脉内短时间给药的理念,并采用将药物与造影剂碘普罗胺混合的方式提高药物的溶解度,这一方法在动物实验中得到了验证^[3]。DEB 基于普通冠脉扩张球囊,在球囊表面涂布紫杉醇或西罗莫司等抗增殖药物;在球囊扩张、球囊与血管内膜接触时,表面药物释放并转移至血管壁,起到抗血管内皮细胞增殖、防止血管再狭窄的作用。早期 Scheller 等^[4]进行了相关动物实验,对紫杉醇药物涂层球囊(PCB)与普通球囊进行比较,结果发现,PCB 组再狭窄率降低 63%,并且无急性血栓形成及严重心血管不良事件发生,验证了 PCB 用于冠脉介入治疗的可行性。经过 10 年的发展和改进,目前已上市药物球囊有近 10 种,其中德国贝朗公司生产的 SeQuent Please 和 Eurocor GmbH 公司生产的第 2 代 Dior 球囊均获得欧盟 CE 认证。前者采用 PACCOATH 专利技术,在传统 PTCA 球囊导管

[收稿日期] 2017-11-18

[接受日期] 2018-03-18

[作者简介] 潘月毅,硕士生。E-mail: 15211210045@fudan.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: zhang.feng@zs-hospital.sh.cn

的远端球囊上涂布紫杉醇和碘普罗胺的混合基质,其中碘普罗胺为亲水间隔物,可在药物与血管壁之间形成多孔涂层,以增加药物接触面积,提高紫杉醇药物溶解度,从而提高紫杉醇生物利用度,同时能够减弱药物分子之间的引力,以利于药物释放。第2代 Dior 球囊在第1代基础上对涂层技术进行了改进,采用无基质涂层技术,将紫杉醇与虫胶 1:1 混合物微晶覆盖于球囊表面的纤维孔内,提高了血管壁内药物浓度,可达到与 SeQuent Please 近似的效果;而与 SeQuent Please 相比,Dior 球囊涂层中无含碘物质,可避免产生局部过敏反应^[5]。另外有研究^[6]显示,第2代 Dior 球囊扩张时,在 30 s 内即可有达 75% 的药物从球囊表面释放,缩短了球囊扩张时间,可减少球囊扩张引起的缺血症状及血管损伤。近 10 年来,DEB 在临床应用中逐渐显现出其优势,尤其在 ISR 等特殊病变的治疗中得到了较为广泛的应用。

2 DEB 在冠脉再狭窄病变中的应用

2.1 DEB 与普通球囊比较 药物球囊基于普通球囊设计,早期关于 DEB 在 ISR 中应用的随机研究也主要与普通球囊相比较,而研究结果较一致:DEB 组在 6~8 个月的造影结果及长期随访临床不良事件方面均优于 POBA。PACCOCATH 研究是有关

药物球囊在治疗 ISR 方面最早的研究之一,包括 PACCOCATH I^[7] 和 PACCOCATH II^[8]。共入选 108 例再狭窄病例,PCB 组治疗 6 个月时晚期管腔丢失 (LLL) 为 $(0.11 \pm 0.45) \text{ mm}$,明显低于 POBA 组 $(0.81 \pm 0.79) \text{ mm}$;随访 5 年结果显示,PCB 组和 POBA 组靶病变血运重建 (TLR) 率分别为 9.3%、38.9% ($P=0.004$),主要心血管不良事件 (MACE) 发生率则为 27.8%、59.3% ($P=0.009$),其他研究^[9]报道的 DES 治疗 ISR 结果的相似。随后,PEPCAD-DES^[10]、ISR-DESIRE 3^[11] 及 Habara 等^[12-13] 进行的随机对照研究中,DEB 治疗 ISR 的疗效及安全性均优于 POBA。DEB 与 POBA 治疗 ISR 的对比研究见表 1。

2.2 DEB 与 DES 比较 DES 的应用提高了 ISR 治疗的有效性。ISR 再次植入 DES 后,二次狭窄发生率为 14%~22%^[13-14],较普通球囊扩张、切割球囊及 BMS 等治疗方式有优势。但 DES 用于 ISR 病变仍有诸多弊端:多层支架重叠较困难;支架长期存在于血管内可导致内皮化不全或引起慢性炎症反应,从而增加晚期血栓形成风险;支架膨胀不全带来复发狭窄;重叠支架为后续可能需要的治疗带来困难;同时,DES 植入后二次狭窄率仍较高,且术后需要长期服用抗血小板药物。先后有多项临床研究对 DEB 和 DES 进行了比较(表 2)。

表 1 DEB 与 POBA 治疗 ISR 的对比研究

研究	器械	类型	n	LLL* (mm)/时间	再狭窄率* /时间	TLR 率* /时间	MACE 率* /时间
PACCOCATH I ^[7]	PACCOCATH vs POBA	BMS-ISR	52	0.03 ± 0.48 vs 0.74 ± 0.86 , 6 个月	5% vs 23%, 6 个月	0 vs 23%, 12 个月	4% vs 31%, 12 个月
PACCOCATH II ^[8]	PACCOCATH vs POBA	BMS-ISR	108	0.11 ± 0.45 vs 0.81 ± 0.79 , 6 个月	6.4% vs 51%, 6 个月	6% vs 37%, 24 个月	11% vs 46%, 24 个月
PEPCAD-DES ^[10]	SeQuent Please vs POBA	DES-ISR	110	0.43 ± 0.61 vs 1.03 ± 0.77 , 6 个月	17.2% vs 58.1%, 6 个月	19.4% vs 36.8%, 36 个月	20.8% vs 52.6%, 36 个月
ISR-DESIRE 3 ^[11]	SeQuent Please vs TAXUS vs POBA	DES-ISR	402	0.37 vs 0.34 vs 0.7 , 6~8 个月	27% vs 24% vs 57%, 6~8 个月	22.1% vs 13.5% vs 43.5%, 12 个月	23.5% vs 19.3% vs 46.2%, 12 个月
Habara 等 ^[12]	SeQuent Please vs POBA	DES-ISR	50	0.18 ± 0.45 vs 0.72 ± 0.55 , 6 个月	8.7% vs 62.5%, 6 个月	4.3% vs 41.7%, 6 个月	4% vs 40%, 6 个月
Habara 等 ^[13]	SeQuent Please vs POBA	BMS-ISR, DES-ISR	208	0.11 ± 0.33 vs 0.49 ± 0.50 , 6 个月	4.3% vs 31.9%, 6 个月	2.9% vs 31%, 6 个月	6.6% vs 31%, 6 个月

* 两组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$)

2.3 DEB 治疗 BMS-ISR PEPCAD II ISR^[15] 是较早的随机对照研究,将药物球囊 SeQuent Please 和紫杉醇 DES TAXUS 进行了比较,治疗 6 个月造影随访时发现 DEB 组 LLL 小于 DES 组 ($P<$

0.05),而两组再狭窄率及治疗 12 个月、36 个月后 MACE 差异无统计学意义。Pleva 等^[16] 的研究结果相似,其采用的 DES 为第 2 代依维莫司药物支架 Promus Element。

表2 DEB与DES治疗ISR的对比研究

研究	器械	类型	n	LLL(mm)/时间	再狭窄率/时间	TLR率/时间	MACE率/时间
PEPCAD II ISR ^[15]	SeQuent Please vs TAXUS	BMS-ISR	131	0.17±0.42 vs 0.38 ±0.61, P=0.029, 6个月	7% vs 20%, P=0.06, 36个月	6.2% vs 12.3%, 36个月	9.1% vs 18.5%, P= 0.13,36个月
RIBS V ^[17]	SeQuent Please vs Xience Prime	BMS-ISR	189	0.3±0.6 vs 0.18 ±0.6, P=0.06, 9 个月	19% vs 11%, P=0.06, 9 个月	12.3% vs 3.9%, P= 0.005,12个月	16% vs 7%, P=0.009, 12个月
SEDUCE ^[19]	SeQuent Please vs Xience Prime	BMS-ISR	50	0.16±0.49 vs 0.08 ±0.4, P=0.557, 9 个月	9.1% vs 4.6%, P= 0.55, 9个月	4.2% vs 8%, P=0.576, 12个月	内膜未覆盖率 1.4% vs 3.1%, P= 0.025, 9个月
Pleva等 ^[16]	SeQuent Please vs Promus Element	BMS-ISR	136	0.02 vs 0.19, P= 0.0004, 12个月	8.7% vs 19.12%, P= 0.078, 12个月	TVR: 7.35% vs 16.18%, P=0.110, 12 个月	10.29% vs 19.12, P= 0.213, 12个月
ISR-DESIRE3 ^[11]	SeQuent Please vs TAXUS vs POBA	DES-ISR	402	0.37 vs 0.34 vs 0.7, 6~8个月	27% vs 24% vs 57%, 6~ 8个月	22.1% vs 13.5% vs 43.5%, 12个月	23.5% vs 19.3% vs 46.2%, 12个月
PEPCAD China ISR ^[20]	SeQuent Please vs TAXUS	DES-ISR	220	0.46±0.51 vs 0.55 ±0.61, P=0.32, 9个月	8.6% vs 23.8%, P= 0.39, 9个月	17% vs 14%, P=0.66, 24个月	TLF: 18% vs 19%, P= 0.73, 24个月
RIBS IV ^[21]	SeQuent Please vs Xience Prime	DES-ISR	309	0.3±0.6 vs 0.18 ±0.6, P=0.06, 9个月	19% vs 11%, P=0.06, 9个月	12.3% vs 3.9%, P= 0.005, 12个月	16% vs 7%, P=0.009, 12个月

RIBSV^[17]研究比较了 SeQuent Please 药物球囊和 Xience Prime 依维莫司药物支架在 BMS-ISR 治疗中的有效性和安全性,共入选 189 例 BMS-ISR 患者,术后 9 个月造影示,两组 LLL[(0.14±0.5) mm vs (0.04±0.5) mm]及再狭窄率(9.5% vs 4.7%)均较低,且差异无统计学意义,但 DES 组最小管腔直径和再狭窄率优于 DEB 组。有文献^[18]报道,LLL 低于 0.5 mm 时,晚期造影结果较差,不能预测 MACE。在 RIBSV 研究中,1 年临床随访期内两组 TLR(6% : 1%)及 MACE 发生率(8% : 6%)差异无统计学意义。

SEDUCE 研究^[19]采用光学相干断层扫描(OCT)比较了 SeQuent Please 和 Xience Prime 治疗 BMS-ISR 的效果,治疗 9 个月时 OCT 随访,结果表明,DEB 组支架未覆盖率为 1.4%,低于 DES 组(3.1%),但两组 LLL 及临床不良事件发生率差异无统计学意义。

2.4 DEB 治疗 DES-ISR PEPCAD China ISR 研究^[20]是最早在中国人人群中开展的关于 DEB 治疗 ISR 病变的研究。其比较了 SeQuent Please 和 TAXUS 用于 DES-ISR 的效果,共纳入 220 例 DES 植入后发生 ISR 的患者,按 1 : 1 随机入组,术后 9 个月时 DEB 组 LLL 为(0.46±0.51) mm,低于 DES 组[(0.55±0.61) mm],再狭窄率差异无统计

学意义(8.6% vs 23.8%),临床不良事件差异无统计学意义。此外,两组术前直径相似,但治疗 9 个月 后,DEB 组病变近端最小管腔直径(MLD)大于 DES 组。DEB 组 LLL 低于 DES 组可能与 DES 的边缘效应有关,即支架球囊两端较支架长,扩张时易损伤支架两端血管,而两端管壁无支架覆盖,导致 LLL 比较大,DEB 则避免了 DES 的这种不足。

RIBS IV^[21]比较了 SeQuent Please 和 Xience Prime 治疗 DES-ISR 的疗效,是第 1 项将 DEB 与第 2 代依维莫司涂层支架(EES)进行对比的研究。该研究中治疗 9 个月时造影复查,结果显示,DES 组最小管腔直径大于 DEB 组[(2.03±0.7) mm vs (1.80±0.6) mm, P<0.01],而再狭窄率、LLL 及临床不良事件也均优于 DEB。

2.5 DEB 在 BMS-ISR 和 DES-ISR 中的应用比较 大型注册研究 SeQuentPlease World Wide Registry^[22]纳入 1 207 例 ISR 患者,包括 BMS-ISR 743 例和 DES-ISR 464 例,治疗 9 个月时,TLR 总体为 5.2%,其中 BMS-ISR 患者为 3.8%,优于 DES-ISR(9.6%),且 MACE(3.8%)也优于 DES-ISR 组(9.6%)。在 DES-ISR 患者中,PES-ISR 组和非 PES-ISR 组 MACE、心肌梗死(MI)、TLR、靶血管血运重建(TVR)及心源性死亡等临床不良事件差异均无统计学意义。

Valentines 研究^[23]为单臂研究,从世界 104 个中心入选 250 例 ISR 患者,其中 BMS-ISR 病变 168 处、DES-ISR 病变 86 处,均采用第 2 代 Dior 药物球囊治疗,平均随访 7.5 个月后,结果显示,总 MACE 发生率为 11.1%,其中 TLR 率在 BMS-ISR 组为 5.1%、在 DES-ISR 组为 10.8%,表明 Dior 药物球囊治疗 ISR 有较低的临床不良事件发生率。

DELUX 研究^[24]评估了 Pantera Lux PCB 在再狭窄及小血管病变中的应用,其中纳入 918 例 ISR 患者,包括 499 例 BMS-ISR 和 419 例 DES-ISR 患者,治疗 12 个月时 MACE 为 15.7%,其中 BMS-ISR 组为 11.6%、DES-ISR 组为 20.6%;TLR 在 BMS-ISR 组为 4%、DES-ISR 组为 11.5%。

DEB 对 BMS-ISR 的疗效优于 DES-ISR 可能有 2 方面的原因:(1)DES 一般应用于 ISR 相对于

BMS,DES 一般应用于 ISR 风险更高的患者;(2)DES 植入后发生再狭窄可能提示抗增殖药物治疗效果不佳,导致再应用药物球囊效果相对较差。但从总体来看,DEB 应用于 BMS-ISR 和 DES-ISR 的有效性和安全性均较好。大规模临床^[25]研究分析显示,DES-ISR 以 DEB 治疗后,二次狭窄发生率约 20%,而病变长、血管直径小是发生再狭窄的预测因素。Alfonso 等^[26]对研究 DEB 治疗 BMS-ISR 的 RIBS V 试验和治疗 DES-ISR 的 RIBS IV 试验进行了合并分析,并将 2 项随机对照研究的 DEB 治疗组进行对比,结果与上述研究一致,即接受 DEB 的 ISR 患者总体获益,对 BMS-ISR 患者的疗效优于 DES-ISR。关于 DEB 在 BMS-ISR 和 DES-ISR 中应用比较的研究见表 3。

表 3 DEB 治疗 DES-ISR 和 BMS-ISR 的研究

研究	器械	n	主要终点	LLL(mm)/时间	TLR 率/时间	MACE 率/时间
Sequent Please World Wide Registry ^[22]	Sequent Please	1 523	TLR	-	5.2%(BMS-ISR:3.8%, DES-ISR:9.6%, $P<0.001$),9 个月	3.7%(BMS-ISR:3.8%, DES-ISR:9.6%, $P<0.001$),24 个月
DELUX ^[24]	Pantera Lux	918	MACE	-	BMS-ISR:4%, DES-ISR:11.5%,12 个月	15.7%(BMS-ISR:11.6%, DES-ISR:20.6%),12 个月
Valentines Trial ^[23]	Dior II	250	MACE	-	7.4%,7.5 个月	11.1%,7.5 个月
GARO Registry ^[27]	Sequent Please	206	TLR	-	7%(BMS-ISR:2.6%, DES-ISR:8.1%, $P=0.226$),9 个月	10.7%(BMS-ISR:7.7%, DES-ISR:11.5%, $P=0.5$),9 个月
Spanish multicenter registry ^[28]	Dior	126	MACE	0.31±0.28,6 个月	再狭窄率:17.6% 11.9%(BMS-ISR: DES-ISR=9.2%:14.8%),12 个月	16.7%(BMS-ISR: DES-ISR=12.3%:21.3%),12 个月
PEPPER ^[29]	Pantera Lux	81	LLL	0.07 (其中 BMS-ISR 为 0.05±0.28, DES-ISR 为 0.19±0.29, $P=0.001$),6 个月	9.2%(BMS-ISR:2.4%, DES-ISR:17.1%, $P=0.044$),12 个月	11.8%(BMS-ISR:4.9%, DES-ISR:20%, $P=0.07$),12 个月
Basavarajaiah 等 ^[30]	In. Pact Falcon	170	MACE	-	17.6%,14 个月	25.2%,14 个月
SABRE trial ^[31]	Virtue 西罗莫司球囊	50	LLL	0.31±0.52,6 个月	12.2%,12 个月	14.3%,12 个月

2.6 DEB 治疗 ISR 的其他研究

2.6.1 新型 DEB 的研究 现有 DEB 以 PCB 为主,其有效性和安全性已被验证并得到广泛应用。然而,PCB 在技术上有其不足之处,紫杉醇相较于其他抗增殖药物,有效性较低而毒性更强。因此,近年来,对于新型 DEB 的研究成为重要方向。SABRE 研究^[31]是第 1 项关于西罗莫司药物球囊治疗 ISR 的临床研究,共入选 50 例 ISR 患者,其中有 11 例病变部位、长度或数量违背符合方案集(PP)分

析条件、3 例为二次再狭窄,因此最终入选 36 例进行了 PP 分析。治疗 6 个月后造影示,意向性治疗分析(ITT)组 LLL 为(0.31±0.52) mm、PP 组为(0.12±0.33) mm,两组二次狭窄率分别为 19.1%、2.8%;治疗 12 个月时 MACE 分别为 14.3%、2.8%,这一结果与关于 PCB 的随机对照研究^[17, 21]相仿,说明西罗莫司药物球囊这种新设计的可行性。

2.6.2 DEB 在生物可吸收支架(BVS)植入后 ISR 中的应用 近年来,BVS 以其可吸收性及较低的晚

期血栓形成率成为研究的热点,但 BVS 植入后再狭窄发生率仍与 DES 相近^[32]。Latini 等^[33]报道了第 1 例用 DEB 治疗 BVS-ISR 的病例及 OCT 随访结果,该病例为老年男性患者,右冠植入 BVS 后 1 年因再发心绞痛行造影及 OCT 检查,发现支架内弥漫性内皮增生,以 DEB 治疗后未再发心绞痛,1 年后造影检查仅在原病变部位发现轻微的局灶性狭窄,OCT 检查未发现显著的内皮增生。随后,Elwany 等^[34]纳入连续 246 例植入 BVS 的患者,其中 210 例在治疗 12 个月时进行了冠脉造影复查,有 26 例发生 ISR;其中 9 例采用了 DEB 治疗,治疗后 12 个月时再次行造影检查,显示 LLL 为 $(0.68 \pm 0.7) \text{ mm}$,有 2 例因Ⅲ型狭窄而植入 DES,无其他主要临床不良事件发生,因此初步认为 DEB 治疗 BVS 再狭窄安全有效。

3 总结与展望

DEB 对 ISR 有较好的疗效,其有效性和安全性均优于普通球囊,与 DES 相似。但 DEB 不改变冠状动脉原有的解剖结构,避免冠脉内植入支架,并且在短时间均匀释放药物,较 DES 能减少晚期血栓的形成风险,同时缩短双联抗血小板治疗时间。对于新一代 BVS-ISR 的治疗,DEB 的有效性和安全性也在研究中得到了初步的肯定。

DEB 对于 ISR 的疗效优于普通球囊的原因在于其表面涂布抗增殖药物,但球囊表面最佳药物浓度为 $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$,超过这一浓度后治疗效果不再随其增加,提示单纯增加球囊表面药物浓度不能提高 DEB 的疗效。同时,目前临床及临床研究所采用的 DEB 涂层药物均为紫杉醇,而其抗增殖效果较其他抗增殖药物差。因此,非 PCB 的设计研发、涂层技术创新以及球囊表面药物生物利用度的提高可能是未来 DEB 改进的方向。

参考文献

[1] CASSESE S, BYRNE R A, TADA T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography[J]. Heart, 2014, 100 (2):153-159.

[2] DANGAS G D, CLAESSEN B E, CAIXETA A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(23):1897-1907.

[3] SCHELLER B, SPECK U, SCHMITT A, et al. Acute cardiac tolerance of current contrast media and the new taxane protaxel using iopromide as carrier during porcine

coronary angiography and stenting[J]. Invest Radiol, 2002, 37(1):29-34.

[4] 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.

[5] PÓSA A, NYOLCZAS N, HEMETSBERGER R, et al. Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76(3):395-403.

[6] STELLA P R, BELKACEMI A, WAKSMAN R, et al. The valentines tri- al: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DI- OR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis trea

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] RITTGER H, WALISZEWSKI M, BRACHMANN J, et al. Long-term outcomes after treatment with a paclitaxel-coated balloon versus balloon angioplasty: insights from the PEPCAD-DES study (treatment of drug-eluting stent [DES] in-stent restenosis with SeQuent Please paclitaxel-coated percutaneous transluminal coronary angioplasty [PTCA] catheter) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8 (13): 1695-1700.

[11] BYRNE R A, NEUMANN F J, MEHILLI J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial[J]. Lancet, 2013, 381(9865): 461-467.

[12] HABARA S, IWABUCHI M, INOUE N, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis[J]. Am Heart J, 2013, 166(3):527-533.

[13] HABARA S, MITSUDO K, KADOTA K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(2): 149-154.

[14] LEE J, PARK D, KIM Y, et al. Incidence, predictors, treatment, and long-term prognosis of patients with restenosis after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease[J]. J Am Coll

- Cardiol, 2011,57(12):1349-1358.
- [15] UNVERDORBEN M, VALLBRACHT C, CREMERS B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study [J]. EuroIntervention, 2015,11(8):926-934.
- [16] 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.
- [17] ALFONSO F, PÉREZ-VIZCAYNO M J, CÁRDENAS A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V clinical trial (restenosis intra-stent of bare metal stents; paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (14):1378-1386.
- [18] ELLIS S G, POPMA J J, LASALA J M, et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: analysis from the TAXUS-IV trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45 (8):1193-1200.
- [19] ADRIAENSSENS T, DENS J, UGHI G, et al. Optical coherence tomography study of healing characteristics of paclitaxel-eluting balloons vs. everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: the SEDUCE (safety and efficacy of a drug eluting balloon in coronary artery restenosis) randomised clinical trial [J]. EuroIntervention, 2014,10(4): 439-448.
- [20] XU B, GAO R, WANG J, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014,7(2):204-211.
- [21] ALFONSO F, PÉREZ-VIZCAYNO M J, CÁRDENAS A, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2015,66(1):23-33.
- [22] WÖHRLE J, ZADURA M, MÖBIUS-WINKLER S, et al. SeQuent Please World Wide Registry: clinical results of SeQuent Please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012,60(18):1733-1738.
- [23] STELLA P R, BELKACEMI A, WAKSMAN R, et al. The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment [J]. EuroIntervention, 2011,7(6):705-710.
- [24] TOELG R, MERKELY B, ERGLIS A, et al. Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry [J]. EuroIntervention, 2014, 10 (5): 591-599.
- [25] CASSESE S, XU B, HABARA S, et al. Incidence and predictors of recurrent restenosis after drug-coated balloon angioplasty for restenosis of a drug-eluting stent: The ICARUS cooperation [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017.
- [26] ALFONSO F, PÉREZ-VIZCAYNO M J, GARCÍA DEL BLANCO B, et al. Usefulness of drug-eluting balloons for bare-metal and drug-eluting in-stent restenosis (from the RIBS IV and V randomized trials) [J]. Am J Cardiol, 2017, 119(7):983-990.
- [27] AUFFRET V, BERLAND J, BARRAGAN P, et al. Treatment of drug-eluting stents in-stent restenosis with paclitaxel-coated balloon angioplasty: insights from the French "real-world" prospective GARO registry [J]. Int J Cardiol, 2016,203:690-696.
- [28] VAQUERIZO B, SERRA A, MIRANDA-GUARDIOLA F, et al. One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry [J]. J Interv Cardiol, 2011,24(6):518-528.
- [29] HEHRLEIN C, RICHARDT G, WIEMER M, et al. International first in man trial with a novel drug eluting balloon in patients presenting with in-stent restenosis (pepper) [J]. J Am Coll Cardiology, 2011, 57 (14): E1640-E1640.
- [30] BASAVARAJIAH S, LATIB A, SHANNON J, et al. Drug-eluting balloon in the treatment of in-stent restenosis and diffuse coronary artery disease: real-world experience from our registry [J]. J Interv Cardiol, 2014 27(4):348-355.
- [31] VERHEYE S, VROLIX M, KUMSARS I, et al. The SABRE trial (sirolimus angioplasty balloon for coronary in-stent restenosis): angiographic results and 1-year clinical outcomes [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10 (20): 2029-2037.
- [32] NAKATANI S, ONUMA Y, ISHIBASHI Y, et al. Early (before 6 months), late (6-12 months) and very late (after 12 months) angiographic scaffold restenosis in the ABSORB cohort B trial [J]. EuroIntervention, 2015, 10 (11): 1288-1298.
- [33] LATINI R A, BUCCHERI D, CORTESE B. First reported use of drug-coated balloon for bioresorbable in-scaffold restenosis [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 89 (4): 676-678.
- [34] ELWANY M, LATINI R A, DI PALMA G, et al. First experience of drug-coated balloons for treatment of bioresorbable vascular scaffold restenosis [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2017,18(7): 482-486.