

雷帕霉素涂层球囊在外周动脉疾病中的应用及涂层赋形剂选择

方 兰 胥智群*

苏州健雄职业技术学院 215411

【摘 要】血管介入可以分为冠脉介入、神经介入、外周介入三大领域。在我国，外周介入市场较冠脉介入，患者基数更庞大；且介入术式较神经介入多样。目前，由于介入的支架产品存在相关的长期并发症，以及“Leave nothing behind”的策略逐渐盛行，促使人们寻求更保守的治疗方法，因此，药物涂层球囊将冲击现有支架的主导地位，成为外周介入领域的主流替代方案。紫杉醇作为球囊涂层的首选药物，具有高亲脂性和局部组织保留，但它的使用仍受到治疗窗口狭窄和安全问题的限制。目前，雷帕霉素涂层球囊已有冠脉介入治疗的临床应用，并表现出良好的抗再狭窄的效果和临床安全性，且在逐步应用于外周动脉疾病治疗。对于雷帕霉素涂层球囊产品，本文还重点关注其涂层的设计，以期未来能够基于此，开发出更多的类似产品。

【关键词】雷帕霉素，涂层球囊，外周动脉疾病，赋形剂

1、介绍

上世纪 70 年代左右，全球血管疾病的治疗开始进入腔内介入时代^[1]。狭窄性疾病最早使用的腔内治疗产品是普通老式球囊，但这种普通老式球囊血管成形术存在明显的急性回缩和限流夹层并发症^[2]。同时，由于普通老式球囊血管成形术期间的气压伤，还会引起炎症导致血管内膜增生^[3]，虽然死亡率结果没有差异，但会增加二次梗阻风险，提升再干预率^[4]。引入药物涂层球囊，正是为了减轻普通老式球囊血管成形术后的影响。药物涂层球囊通过紫杉醇等药物的抗增殖作用，实现内膜增生抑制，延迟再狭窄，改善血管通畅性^[5]。目前药物涂层球囊主要有两种涂层药物：紫杉醇和雷帕霉素。然而，2018 年一项荟萃分析的结果表示，与使用对照设备（非涂层球囊或裸金属支架）治疗的患者相比，使用紫杉醇药物洗脱球囊和紫杉醇药物洗脱支架治疗的外周动脉疾病患者，两年后的死亡率可能会增加^[6]。最终 2019 年美国食品和药物管理局（FDA）最终发布了关于使用紫杉醇设备的临时警告，使得紫杉醇涂层在医疗器械表面的应用变得尤为谨慎。

外周动脉疾病是一种影响下肢动脉血管系统的慢性动脉粥样硬化性疾病，严重损害患肢功能并威胁患者的生存质量，显著增加冠状动脉疾病、

脑卒中、主动脉瘤和肾功能不全的风险^[7]。仅就我国来说，“十四五”时期，60 岁及以上老年人口总量将突破 3 亿。目前，PAD 患病人群预计超过 6500 余万人，这会大大增加疾病负担及医疗保健费用。腔内治疗由于其微创的特点得到迅速发展，由于药物涂层球囊能够显著抑制血管内皮增生，同时实现“Leave nothing behind”的理念，逐渐开始在外周动脉疾病中应用^[8]。

2、雷帕霉素涂层球囊治疗外周动脉疾病

目前药物涂层球囊已经成为阻塞性外周动脉疾病和严重肢体缺血的新治疗选择。欧洲指南推荐将药物涂层球囊用于支架内再狭窄和短股腘病变（即<25 cm）的 B 类治疗选择^[9]。对于紫杉醇涂层球囊，欧盟（CE）已批准九款用于外周动脉疾病治疗。其中三款还获得了 FDA 批准。对比标准经皮腔内血管成形术和紫杉醇涂层球囊治疗外周动脉疾病的临床研究中，结果均显示药物涂层球囊表现出更好的治疗效果和安全性^[10-12]。但由于紫杉醇设备涉及的安全性报道，人们对于雷帕霉素涂层球囊的兴趣与日俱增^[13]。

当前，获批用于治疗外周动脉疾病的雷帕霉素涂层球囊有两种：MagicTouch 和 SELUTION SLR™（详见表 1）。

表 1 已上市用于外周动脉疾病的雷帕霉素涂层球囊

序号	厂家	商品名称	获证时间	已完成临床试验	适用范围
1	Concept Medical（印度）	MagicTouch	2009 年 10 月份 CE	MATLIDA ^[14] 、XTOSI ^[15] 、AVG ^[16]	外周血管病变、动静脉瘘
2	Med Alliance（瑞士）	Selution SLR™	2020 年 5 月份 CE	NCT02941224 ^[17] 、PRESTIGE ^[18] 、ISABELLA ^[19, 20]	外周血管病变、动静脉瘘

Selution SLR™和 MagicTouch 已完成的临床试验名称见表 1，其中，Magic Touch 在前瞻性单臂 XTOSI 研究中^[15]（表 1），50 名股腘窝或膝下病变患者手术成功率为 100%。80%的患者达到了主要终点（6 个月的主要通畅）。在 12 个月时，89.7%无临床驱动的病変部位血运重建率，81.6%的无截肢生存率、92.9%的保肢率和 84.6%的伤口愈合率。在 Selution SLR™治疗股腘动脉病变的首次人体试验中^[17]（表 1），50 名患有复杂股浅动

脉和腘动脉病变的患者，平均病变长度为 64.3 mm，完全闭塞率为 30%。12 个月的随访中，显示 88.4%的初次通畅率、91.2%的未再狭窄率和 85%的病変部位血运重建率。

3、雷帕霉素球囊涂层赋形剂

为了提高药物涂层稳定性，保证涂层药物转移及治疗效果，本文总结了已上市的雷帕霉素涂层球囊的涂层成分（详见表 2）。

表 2 已上市雷帕霉素涂层球囊赋形剂

厂家	商品名	赋形剂	微结构	赋形剂主要功能
Minvasys SAS（法国）	Devoir	磷脂类 ^[21]	Nanolute 结构	细胞吸收、缓释
B.Braun（德国）	Sequent Please	无（结晶形式） ^[8]	雷帕霉素结晶	/
Caliber Therapeutics，New Hope（美国）	Virtue	聚酯基聚合物 ^[21]	纳米颗粒	药物转移吸收、缓释
Concept Medical（印度）	MagicTouch	磷脂 ^[22]	Nanolute 结构	细胞吸收、缓释
Med Alliance（瑞士）	Selution SLR™	PLGA、固醇、类脂 ^[22]	雷帕霉素嵌入在球囊表面两亲膜内	药物转移吸收、细胞粘附、缓释

除 Sequent Please，其他四个产品均使用了各类赋形剂，从微结构可以看出，在使用赋形剂后，雷帕霉素药物基本处于纳米粒子内部，使药物具有一定的缓释效果。同时使用的可降解及亲脂性的赋形剂，可在一定程度上提升其药物转移及细胞吸收效果。相比之下，Sequent Please 的纯结晶涂层，可能面临血管转移效率低且血管留存低等问题。

4、总结

雷帕霉素涂层球囊血管成形术在进行短期和中期随访中，基本表现出稳定的有效性和安全性，其代表了治疗外周脉管系统疾病的有希望的替代方案。一方面，目前不同产品的雷帕霉素涂层技术，对各家产品的有效性和安全性统一埋下了变数；另一方面，临床上仍需更多的长期实验结果，支持雷帕霉素涂层球囊在外周动脉疾病治疗中的安全性和有效性。

参考文献：

[1]Morice MC et al. N Engl J Med. 2002; 346（23）： 1773–80.
[2]Varetto G， et al. J Cardiovasc Surg. 2019; 60（5）： 546 – 556.
[3]Biondi–Zoccai GG， et al. J Endovasc Ther. 2009; 16（3）： 251 – 260.
[4]Norgren L， et al. J Vasc Surg. 2007; 45 Suppl S: S5 – S67.
[5]Salisbury AC， et al. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9（22）： 2343

– 2352.
[6]Katsanos K， et al. J Am Heart Assoc. 2018; 7（24）： e011245.
[7]Rachael LM， et al. Brit Med J， 2018， 360: j5842.
[8]Gianluca M， et al. EMJ Int Cardiol. 2022; 10（1）： 60–71.
[9]Aboyans V et al. Eur Heart J. 2018; 39（9）： 763–816.
[10]Schneider PA et al. Circ Cardiovasc Interv. 2018; 11（1）： e005891.
[11]Steiner S et al. JACC Cardiovasc Interv. 2018; 11（10）： 934–41.
[12]Schroeder H et al. Circulation. 2017; 135（23）： 2227–36.
[13]Ibrahim T et al. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9（17）： e177–9.
[14]Tang TY， et al. PLoS One. 2020b; 15（10）： e0241321.
[15]Choke E， et al. J Endovasc Ther. 2021; 15266028211064816.
[16]Tan CW， et al. J Vasc Interv Radiol. 2021a; 32（3）： 369 – 375.
[17]Zeller T， et al. J Endovasc Ther. 2020; 27（5）： 683 – 690.
[18]Tang TY， et al. J Endovasc Ther. 2021a; 28（4）： 555 – 566.
[19]Tang TY， et al. J Vasc Access. 2021b; 11297298211067059.
[20]Tang TY， et al. CVIR Endovasc. 2022a; 5（1）： 8.
[21]Linn YL， et al. CVIR Endovasc. 2022; 29: 5.
[22]Raban VJ， et al. JACC Cardiovasc Interv. 2020; 13(12): 1391–1402.