

· 临床研究 ·

药物涂层球囊联合切割球囊行冠状动脉分叉病变边支保护的疗效观察

张文龙, 赵宇, 白静, 王禹*

(解放军总医院第一医学中心心血管内科, 北京 100853)

【摘要】 目的 探索切割球囊联合药物球囊行冠状动脉分叉病变分支血管保护的即刻效果及远期预后。方法 回顾性选取2017年1月至2018年6月解放军总医院收治的冠状动脉分叉病变患者60例为研究对象。依据治疗方法分为2组:研究组($n=28$)和对照组($n=32$)。研究组和对照组分别预埋药物球囊和普通球囊。比较2组患者基线资料、即刻手术效果、围手术期并发症,以及随访9个月发生的主要不良心血管事件(MACE)、靶病变血运重建和晚期管腔丢失(LLL)。采用SPSS 24.0软件进行统计分析。依据数据类型,组间比较分别采用 t 检验或 χ^2 检验。结果 2组患者术前病变类型及影像学参数、术后主支及分支血管最小直径和残余狭窄间差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者围手术期均无并发症发生。研究组和对照组患者MACE发生率间差异具有统计学意义[25.8%(8/31) vs 3.57%(1/28), $P=0.044$],但2组靶病变血运重建率[3.57%(1/28) vs 9.88%(3/31), $P>0.05$]差异无统计学意义。部分患者术后9个月完成影像学复查,研究组和对照组主支直径及主支LLL差异无统计学意义($P>0.05$),但分支血管最小直径[(2.50±0.48) vs (1.96±0.39)mm, $P=0.013$]及分支血管LLL[(0.04±0.07) vs (0.25±0.36)mm, $P=0.024$]间差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 切割球囊联合药物球囊在冠状动脉分叉病变分支保护中安全、有效。

【关键词】 冠状动脉疾病;药物涂层球囊;切割球囊;冠状动脉分叉病变边支保护

【中图分类号】 R541

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.07.106

Efficacy of drug-coating balloon and cutting balloon angioplasty in side branch protection for coronary bifurcation lesions

ZHANG Wen-Long, ZHAO Yu, BAI Jing, WANG Yu*

(Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the immediate and long-term effectiveness of applying cutting balloon angioplasty combined with drug-coating balloon (DCB) in side branch protection of coronary bifurcation lesions. **Methods** Sixty patients with coronary bifurcation lesions admitted in the Chinese PLA General Hospital from January 2017 to June 2018 were subjected in this study. They were divided into research group ($n=28$) and control group ($n=32$) according to use of DCB or ordinary balloon in the side breach after cutting balloon as pretreatment. Basic clinical data, instant effectiveness of operation, perioperative complications, and occurrences of major adverse cardiac events (MACE), target lesion revascularization (TLR) and late lumen loss (LLL) within 9 months after surgery were compared between the 2 groups. SPSS statistics 24.0 was used to perform the statistical analysis. Student's t test or Chi-square test was employed for comparison between groups in different data types. **Results** There were no significant differences in lesion types, radiological parameters, postoperative stenosis and minimal lumen diameters (MLD) of main and side branches between 2 groups ($P>0.05$). No perioperative complications was observed in both groups. The incidence of MACE within 9 months were significantly lower in the research group than in the control group [3.57%(1/28) vs 25.8%(8/31), $P=0.044$], but no difference was seen in the rate of TLR between them [3.57%(1/28) vs 9.88%(3/31), $P>0.05$]. Among the patients who underwent radiological examination in 9 months after surgery, there was no difference in the diameter and LLL of main branch between the 2 groups ($P>0.05$), but statistical differences were seen in MLD [(2.50±0.48) vs (1.96±0.39)mm, $P=0.013$] and LLL [(0.04±0.07) vs (0.25±0.36)mm, $P=0.024$] of side branch. **Conclusion** DCB-combined cutting balloon angioplasty is effective and safe in side branch protection technique of coronary bifurcation lesions.

【Key words】 coronary artery disease; drug-coating balloon; cutting balloon; side branch protection of coronary bifurcation lesions

Corresponding author: WANG Yu, E-mail: wangyuheart@yeah.net

冠状动脉分叉病变的解剖结构复杂、病变特征多变,一直是经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的难点。在主支血管行支架植入术以保证其供血是治疗的基本原则,但术中极易造成分支血管开口受压、斑块移位、内膜夹层,从而导致分支血管丢失,形成医源性心肌梗死^[1,2]。因此,分叉病变分支血管保护成为手术的难点^[3-5]。球囊主动保护技术通过球囊在分支开口的主动扩张和占位,能有效预防主支斑块移位;在分支开口应用切割球囊预处理,可以均匀切开分支开口斑块,避免血管夹层,有效降低血管环匝应力,减少弹性回缩^[5,6]。但切割球囊在切割斑块的同时,可造成不同程度的内膜损伤,导致远期内膜炎及反应性增生的可能性增加^[7]。药物涂层球囊扩张时,负载于球囊表面的抗细胞增殖药物可迅速被内膜吸收,进而起到减轻内膜炎症、防止内膜增生的作用^[8,9]。本研究中采用切割球囊联合药物球囊对冠状动脉分叉病变分支血管进行保护,探讨其即刻效果及远期预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2017年1月至2018年6月解放军总医院收治的冠状动脉分叉病变患者60例为研究对象,其中男性43例,女性17例,年龄(60.1±9.8)岁。入选标准:(1)18~80岁;(2)男性或1年内无生育要求的女性;(3)冠状动脉造影提示冠状动脉真分叉病变(Medina分型1,1,1;0,1,1及1,0,1),且主支及分支血管狭窄程度均>75%。排除标准:(1)小于1周的急性心肌梗死;(2)心源性休克;(3)主支涉及严重钙化、迂曲、完全闭塞或成角病变;(4)病变部位为冠状动脉支架植入术后再狭窄;(5)冠状动脉旁路移植术后;(6)近3个月有脑卒中、消化道溃疡或胃肠道出血;(7)恶性肿瘤或预期寿命小于1年;(8)其他器官严重功能衰竭;(9)对紫杉醇类药物过敏。依据治疗方法分为2组:研究组($n=28$)和对照组($n=32$)。

1.2 方法

所有患者入院后均给予双联抗血小板治疗[阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d(或替格瑞洛90 mg,2次/d)],术前12 h加用负荷剂量氯吡格雷300 mg或替格瑞洛180 mg,术中以肝素或比伐卢定抗凝,术后给予规范的双联抗血小板、调血脂治疗。

以2根导丝分别进入主支及分支血管,主支血管以普通球囊或切割球囊预扩张,分支血管以切割

球囊预扩张后,研究组和对照组分别预埋药物球囊和普通球囊,其中研究组药物球囊进行第1次扩张以释放药物;随后,向2组主支血管送入药物支架,分支球囊扩张行主动分支保护,然后低压释放主支支架,撤出分支球囊,主支血管以支架球囊再次扩张塑形,必要时以后扩球囊进行后扩张。切割球囊使用规范如下:(1)直径与参考直径为1:1;(2)切割球囊完全覆盖分支血管开口及近端病变;(3)缓慢加压(1 atm/3~5 s,1 atm=101.325 kPa),最大压力不超过10 atm,维持5~10 s以保证充分扩张,扩张次数不超过3次;(4)扩张后分支血管残余狭窄不超过30%。

药物涂层球囊为德国贝朗公司的紫杉醇释放冠状动脉球囊导管。该球囊导管中所含药物为紫杉醇。使用规范参照《药物涂层球囊使用中国专家共识》^[11]:(1)药物球囊与分支血管直径比为(0.8~1.0):1;(2)长度应覆盖分支开口及远端预处理范围外2~3 mm;(3)送入体内2 min内完成释放,释放压力7~8 atm,扩张时间30~60 s。

PCI成功标准:主支和分支血管无夹层、血栓及明显贴壁不良,残余狭窄<30%,前向血流心肌梗塞溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)3级。

1.3 观察指标

收集患者临床基线资料,如性别、年龄、烟酒嗜好、家族史、血压、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、体质量指数(body mass index, BMI)、血肌酐、左室射血分数、血糖等。术中记录主支及分支血管参考直径、最小管腔直径、术前及术后残余狭窄程度。

随访9个月。主要观察终点为主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE),包括复合全因死亡、心肌梗死、靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR);次要临床终点包括围手术期并发症(C型以上的冠状动脉夹层、冠状动脉破裂、心包积液、支架内血栓、PCI相关的心肌梗死、卒中)和术后9个月分支血管晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料中呈正态分布者采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;呈偏态分布者以中位数(M)和四分位数间距(Q)分别表示数据的集中趋势和离散趋势,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

2组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 2组患者术前影像学资料比较

术前2组患者的病变类型及影像学参数间差异均无统计学意义($P>0.05$;表2)。

2.3 2组患者围术期情况比较

研究组使用紫杉醇药物球囊共28个,直径中位数2.5(2.0,2.7)mm,长度(19.82±6.11)mm,第1次释放药物扩张压力7~8 atm,扩张时间45~60 s。对照组使用普通球囊32个,直径中位数2.0(2.0,2.5)mm,长度(19.18±5.12)mm。2组患者术后主支及分支血管最小直径和残余狭窄间差异无统计学意义($P>0.05$;表3)。2组患者围手术期均无并发症发生。

2.4 随访

随访9个月,对照组1例失访,共8例发生

MACE(1例高钾猝死、1例脑出血死亡、3例靶病变血运重建、3例非靶病变来源的心肌梗死),占25.8%(8/31);研究组1例发生MACE事件(靶病变血运重建),占3.57%(1/28)。2组MACE发生率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),但2组靶病变血运重建率[3.57%(1/28) vs 9.88%(3/31)]差异无统计学意义。

2组患者术后9个月共有37例完成影像学复查,其中研究组17例,对照组20例。术后9个月,2组患者分支开口直径及分支血管LLL间差异存在统计学意义($P<0.05$;表4)

3 讨论

单支架术是目前冠状动脉分叉病变的首选术式^[3,4,6]。临床常用的分支球囊主动保护技术存在很多问题,如:造成分支开口内膜夹层,进而导致分支开口急性闭塞,且无法有效应对分支血管弹性回缩;分支开口血管内膜不均匀撕裂,导致局部内膜发生炎症反应和增生等^[10]。

表1 基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Research group (n=28)	Control group (n=32)	t/χ ²	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	62.0±8.3	58.5±10.8	1.400	0.167
Male[n(%)]	21(75.0)	22(68.8)	0.287	0.592
Hypertension[n(%)]	15(53.6)	19(59.4)	0.205	0.651
Pathoglycemia[n(%)]	9(32.1)	16(50.0)	1.959	0.162
Alcohol drinking history[n(%)]	10(35.7)	15(46.9)	0.765	0.382
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.51±0.74	2.14±0.91	1.700	0.094
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.96±3.63	25.96±3.11	0.005	0.996
LVEF%(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	56.96±8.30	56.78±3.14	0.081	0.936
Cr(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	79.87±23.84	88.25±33.49	-1.057	0.295

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; BMI: body mass index; LVEF: left ventricular ejection fraction; Cr: creatinine.

表2 2组患者术前影像学资料比较

Table 2 Comparison of imaging data before surgery between two groups

Item	Research group (n=28)	Control group (n=32)	t/χ ²	P value
Medina type[n(%)]			0.020	0.990
1,1,1	19(67.8)	20(62.5)		
1,0,1	5(17.9)	6(18.8)		
0,1,1	4(14.3)	6(18.8)		
RVD of MB(mm, $\bar{x}\pm s$)	3.60±0.61	3.53±0.12	0.323	0.366
MLD of MB(mm, $\bar{x}\pm s$)	1.51±0.47	1.31±0.44	1.495	0.143
Stenosis of MB(% , $\bar{x}\pm s$)	81.33±8.79	85.98±6.32	-2.180	0.081
RVD of SB(mm, $\bar{x}\pm s$)	2.80±0.50	2.27±0.35	4.300	0.105
MLD of SB(mm, $\bar{x}\pm s$)	1.12±0.43	0.88±0.31	2.146	0.224
Stenosis of SB(% , $\bar{x}\pm s$)	81.33±8.79	85.71±6.22	-1.994	0.072
Multiple vesslle lesions[n(%)]	20(71.4)	21(67.7)	0.094	0.758

RVD: reference vessel diameter; MB: main branch; MLD: minimal lumen diameter; SB: side branch.

表3 2组患者围术期情况比较

Table 3 Comparison of perioperative situation between two groups (x̄±s)

Group	n	MLD of MB (mm)	Stenosis of MB (%)	MLD of SB (mm)	Stenosis of MB (%)
Research	28	3.42±0.63	10.17±5.49	2.50±0.45	19.76±6.40
Control	32	3.31±0.64	10.35±10.10	2.17±0.27	7.33±9.24
t		0.528	-0.068	2.913	4.815
P value		0.854	0.936	0.092	0.273

MLD: minimal lumen diameter; MB: main branch.

表4 2组患者治疗前后影像学资料比较

Table 4 Comparison of imaging data before and after treatment between two groups (mm, x̄±s)

Group	n	MLD of MB		MLD of SB		LLL (9 months after surgery)	
		Immediately after surgery	9 months after surgery	Immediately after surgery	9 months after surgery	MB	SB
Research	17	3.40±0.61	3.26±0.80	2.41±0.32	2.37±0.35	0.14±0.46	0.04±0.07
Control	20	3.17±0.64	3.01±0.65	2.21±0.31	1.96±0.39	0.16±0.48	0.25±0.36
t		1.109	1.038	2.002	2.626	-0.108	-2.350
P value		0.275	0.306	0.053	0.013	0.915	0.024

MLD: minimal lumen diameter; MB: main branch; LLL: late lumen loss; SB: side branch.

切割球囊能够缓慢而均匀地切开血管内、中膜,使斑块均匀撕裂,最大程度避免了斑块移位和内膜夹层,同时解除了血管壁的环匝应力,有效解决了球囊扩张后弹性回缩的问题^[10]。但是,对于应用切割球囊的远期效果仍存在争议,部分研究认为切割球囊在对斑块切开的同时有可能造成内膜破裂,增加了血栓及内膜增生的可能,长期预后存在疑问^[10]。

药物涂层球囊表面负载紫杉醇涂层,在球囊贴壁后抗细胞增殖药物紫杉醇快速被血管内膜吸收,从而起到抑制炎症反应及内膜增生、降低远期再狭窄率、改善长期预后的作用。目前,药物球囊在支架内再狭窄病变及小血管病变中的疗效已经得到多个实验支持,并获得推荐^[8,11]。因此,药物球囊的出现,为解决切割球囊远期疗效及再狭窄方面的疑虑提供了可能。

本研究中,研究组在切割球囊充分预处理分支血管的基础上,使用药物球囊进行主动分支保护,从而兼顾了术后即刻效果及远期预后,理论上相比对照组能够获得更好的远期疗效。本研究结果表明,研究组和对对照组术后即刻主支及分支血管残余狭窄均达到手术成功标准,且无围手术期并发症发生,证明了应用切割球囊对分支血管进行预处理的安全性。术后9个月的随访结果表明,尽管研究组分支血管LLL显著低于对照组,且MACE发生率较低,但2组靶病变血运重建发生率差异无统计学意义。原因可能在于:(1)基础疾病干扰;(2)随访时间较短,2组间分支血管直径及LLL的量变尚未转化为

临床症状及靶病变血运重建的质变;(3)术前研究组分支开口直径大于对照组,尽管差异无统计学意义(P=0.11),但可能对术后分支开口直径及术后9个月分支开口直径结果造成干扰。

综上,切割球囊联合药物球囊行边支保护安全、有效,为冠状动脉分叉病变的PCI治疗提供了新的可能。但本研究入组患者较少,随访时间较短,且缺乏腔内影像学指导,其结果尚需更大规模实验证实。

【参考文献】

- [1] Leesar MA, Hakeem A, Azarnoush K, et al. Coronary bifurcation lesions: present status and future perspectives[J]. Int J Cardiol, 2015, 187: 48-57. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.183.
- [2] Maeng M, Holm NR, Erglis A, et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: nordic bifurcation study 5-year follow-up results[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(1): 30-34. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.015.
- [3] Zhang F, Dong L, Ge J. Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomised trials[J]. Heart, 2009, 95(20): 1676-1681. DOI: 10.1136/hrt.2009.168641.
- [4] Colombo A, Bramucci E, Sacca S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) study[J]. Circulation, 2009, 119(1): 71-78. DOI: 10.1161/circulationaha.108.808402.
- [5] Takebayashi H, Haruta S, Kohno H, et al. Immediate and 3-month follow-up outcome after cutting balloon angioplasty for bifurcation lesions[J]. J Interv Cardiol, 2010, 17(1): 1-7.

- DOI: 10.1111/j.1540-8183.2004.00246.x.
- [6] 孙美珠, 刘宏斌, 黄党生, 等. 单支架和双支架策略治疗冠状动脉分叉病变的临床疗效评价[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(5): 541-546. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2018.05.13.
- Sun MZ, Liu HB, Huang DS, *et al.* Clinical efficacy evaluation of single stent and double stent in the treatment of bifurcation of coronary artery[J]. J Cardiovasc Rehabil Med, 2018, 27(5): 541-546. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2018.05.13.
- [7] 朱玉菡, 沈晓旭, 韩晴晴, 等. 单支架与双支架治疗策略对冠状动脉分叉病变预后影响的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 27(5): 192-200. DOI: 10.7507/1672-2531.201708079.
- Zhu YH, Shen XX, Han QQ, *et al.* The influence of single-stent versus double-stent strategy for coronary bifurcation lesions prognosis: a meta-analysis [J]. Chin J Evid-Based Med, 2018, 27(5): 192-200. DOI: 10.7507/1672-2531.201708079.
- [8] 赵宇, 白静, 刘庆艳, 等. 药物涂层球囊在冠状动脉分叉病变介入治疗的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(5): 547-548. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.05.025.
- Zhao Y, Bai J, Liu QY, *et al.* Research progress on interventional treatment of drug-coated balloon in coronary artery bifurcation[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2017, 19(5): 547-548. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.05.025.
- [9] 王敏, 王玮. 药物洗脱球囊在冠状动脉分叉病变介入治疗中的作用[J]. 循证医学, 2013, 13(5): 314-316. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.05.014.
- Wang M, Wang W. Role of drug eluting balloon in interventional treatment of coronary artery bifurcation[J]. J Evid-based Med, 2013, 13(5): 314-316. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.05.014.
- [10] 张华巍, 陈韵岱, 孙志军, 等. 切割球囊在介入治疗中对冠状动脉分支血管保护作用的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3): 297-300. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.03.12.
- Zhang HW, Chen YD, Sun ZJ, *et al.* Protective effects of cutting balloon on coronary artery branching during interventional therapy[J]. Chin J Evid-Based Cardiovas Med, 2017, 9(3): 297-300. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.03.12.
- [11] 陈韵岱, 王建安, 刘斌, 等. 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.
- Chen YD, Wang JA, Liu B, *et al.* Chinese experts consensus on clinical application of drug coating balloon capsule[J]. Chin J Intervent Cardiol, 2016, 24(2): 61-67. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2016.02.001.
- [12] 王悦喜, 阿荣, 任保军. 冠心病患者分支病变支架植入术治疗效果及安全性评估[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2008, 7(6): 492-494. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2008.06.013.
- Wang YX, A R, Ren BJ. Therapeutic effectiveness and safety of implanted drug eluting stents in coronary heart disease patients with bifurcational lesions[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2008, 7(6): 492-494. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2008.06.013.

(编辑: 吕青远)

· 消息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,本刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn