

# 药物涂层球囊对冠状动脉小血管原发病变的疗效

薛宪骏 钱钧 刘文武 马永强 孙公平

**【摘要】** 目的:探讨药物涂层球囊(DCB)对冠状动脉小血管原发病变的疗效和对心血管主要不良事件(MACE)的影响。 方法:回顾性纳入因不稳定性心绞痛行 DCB 治疗并行冠状动脉造影复查的患者 21 例(DCB 组),按照相似的临床特征匹配行药物洗脱支架(DES)治疗的患者 21 例(DES 组)。比较两组术后 8 个月时靶病变晚期管腔丢失(LLL)、MACE 和出血事件的发生率。 结果:术后随访 8 个月,DCB 组靶病变 LLL 显著小于 DES 组[(0.12±0.33) mm 对 (0.35±0.43) mm,  $P<0.01$ ]。两组 MACE 事件发生率、出血事件发生率无统计学差异。 结论:DCB 应用于冠状动脉小血管原发病变介入治疗可以有效减少靶病变 LLL,与 DES 相比,MACE、出血事件发生率无明显增加。

**【关键词】** 药物涂层球囊;小血管原发病变;经皮冠状动脉介入术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.04.014

经皮冠状动脉介入术(PCI)是目前治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的主要手段之一。我国 PCI 例数近年来一直保持着较高的年增长率<sup>[1]</sup>,支架在体内永久留存是主要缺点,急性支架内血栓和支架内再狭窄至今仍然是不能克服的难题。此外,支架对血管的束缚还阻碍了晚期血管重构和管腔扩增。

药物涂层球囊(DCB)的出现为 PCI 提供了新的选择<sup>[2-3]</sup>。2016 年《药物涂层球囊临床应用中国专家共识》提出 DCB 可以治疗支架内再狭窄、冠状动脉原发小血管病变和分叉病变<sup>[4]</sup>。DCB 在我国被批准用于支架内再狭窄,在欧盟还被批准用于治疗冠状动脉小血管原发病变。

马鞍山市中心医院心内科从 2015 年 1 月开始,率先在安徽省内使用 DCB,选用当时在我国唯一上市的德国 B. Braun 公司生产的新普力药物球囊。目前,冠状动脉“小血管”并没有可以依据“参考血

管直径”来划分的精确定义,通常认为是直径 $<2.8$  mm 的血管<sup>[5]</sup>。目前,我们使用 DCB 治疗冠状动脉原发小血管病变的病例已有数十例,现报告临床实践结果。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入 2015 年 1 月至 2017 年 4 月因不稳定性心绞痛于马鞍山市中心医院心内科行 DCB 治疗并行冠状动脉造影复查的患者 21 例(DCB 组)。按照相似的临床特征匹配以 2014 年 8 月至 2017 年 4 月行药物洗脱支架(DES)治疗并行冠状动脉造影复查的患者 21 例(DES 组)。两组纳入标准:(1)诊断符合不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断和治疗指南标准<sup>[6]</sup>;(2)目标靶血管直径 $<2.8$  mm;(3)DCB 组使用  $2.5\times 20$  mm 药物球囊,DES 组使用直径为 2.5 mm 的支架。DCB 术后双联抗血小板治疗 3 个月,DES 术后双联抗血小板治疗 12 个月。排除标准:(1)既往有 PCI 和冠状动脉旁路移植术(CABG)史;(2)DCB 扩张后严重夹层需补救性置入支架;(3)多支冠状动脉病变,其他血管需同时置入药物涂层支架;(4)失访和拒绝复查冠状动脉造影。所有入选患者均签署知情同意书。

基金项目:马鞍山市科技计划项目(YL-2017-07)

作者地址:243000 马鞍山市中心医院心内科(薛宪骏,钱钧,马永强,孙公平);215000 苏州科技城医院心内科(刘文武)

通信作者:薛宪骏,Email:522454489@qq.com

1.2 DCB 手术流程

DCB 手术流程如下:(1)对靶病变进行充分预扩张,使用半顺应性球囊,球囊/血管直径比值为 0.8~1.0,使用适中的压力(8~14 atm,1 atm=101.325 kPa)以避免夹层。(2)充分预扩张后,如果冠状动脉 TIMI 血流 3 级,残余狭窄<30%,没有出现血管 C 型及以上夹层,则判断为适合 DCB 治疗。(3)选用新普利 2.5×20 mm 药物球囊,到达病变部位后以 7~8 atm 持续贴壁扩张 60 s。

1.3 研究指标

根据原始住院病历提取入选患者的临床基线资料、手术资料和围术期抗栓方案。术后随访 8 个月,在电话随访或患者来院访视时记录术后 8 个月主要心血管不良事件(MACE)的发生率和出血事件。MACE 包括再次心肌梗死、全因死亡、靶病变再次血运重建(TLR)。出血事件分为轻度出血和严重出血。轻度出血包括少量消化道出血、咳血、牙龈出血、结膜出血和镜下血尿等,严重出血包括脑出血和血红蛋白降低>50 g/L 的出血。

术后 8 个月时复查冠状动脉造影,根据靶病变冠状动脉造影定量分析(QCA)结果判断靶病变晚期管腔丢失(LLL)情况。LLL 的定义为靶病变术后即刻最小管腔直径(MLD)与 8 个月随访冠状动脉造影时 MLD 之差。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示,组间检测方差齐性后,如呈正态分布,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以百分数表示,组间比较采用卡方检验。MACE 发生率的比较采用 Fisher 确切概率法。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料和靶血管病变部位比较

两组患者性别、年龄、高血压、糖尿病、血脂异常、靶血管分布的差异无统计学意义,见表 1。

2.2 两组患者 PCI 术后 8 个月靶病变 LLL 的比较

PCI 术后 8 个月时,DCB 组 LLL 为(0.12±0.33) mm,DES 组 LLL 为(0.35±0.43) mm,两组间差异有统计学意义(*P*<0.01)。

表 1 两组患者临床资料和靶血管病变部位比较

项目	DCB 组( <i>n</i> =21)	DES 组( <i>n</i> =21)	<i>P</i> 值
男性/例(%)	15(71.43)	15(71.43)	1.000
年龄/岁	65.95±10.26	68.24±8.76	0.735
高血压/例(%)	16(76.19)	17(80.95)	0.707
糖尿病/例(%)	9(42.86)	8(38.10)	0.753
血脂异常/例(%)	13(61.90)	15(71.43)	0.513
目标靶血管/例(%)			
左前降支	4(19.05)	8(38.10)	0.306
左回旋支	8(38.10)	7(33.33)	0.747
右冠状动脉	9(42.86)	6(28.57)	0.334

2.3 两组患者 PCI 术后 8 个月随访结果比较

PCI 术后 8 个月时,DCB 组总的 MACE 发生率为 4.35%,DES 组总的 MACE 发生率为 14.29%,但两组间 MACE 发生率的差异无统计学意义(*P*=0.606)。两组均无严重出血。DCB 组术后仅 1 例牙龈出血,DES 组术后 2 例牙龈出血,2 例少量消化道出血,两组间出血事件发生率的差异无统计学意义(*P*=0.343)。见表 2。

表 2 两组患者术后 8 个月主要心血管不良事件和出血事件比较/例(%)

项目	DCB 组( <i>n</i> =21)	DES 组( <i>n</i> =21)	<i>P</i> 值
主要心血管不良事件	1(4.76)	3(14.29)	0.606
再次心肌梗死	0	0	
全因死亡	0	0	
靶病变再次血运重建	1(4.76)	3(14.29)	0.606
轻度出血	1(4.76)	4(19.05)	0.343
严重出血	0	0	

3 讨论

冠状动脉原发病变是指除支架内、桥血管病变以外的冠状动脉自身血管病变。小血管原发病变占冠状动脉原发病变的 30%~40%<sup>[7]</sup>,多位于冠状动脉中远段。小血管内轻度的内膜增生即可导致较为严重的狭窄,是导致支架内再狭窄的最强危险因素。对于小血管病变,避免金属网格及聚合物遗留的治疗策略最有前景。DCB 就是在这样的背景下尝试应用于小血管病变。

PICCOLETTO 研究<sup>[8]</sup>是首个比较 DCB 和 DES 治疗小血管原发病变(直径≤2.75 mm)的研

究。由于 DCB 组再狭窄率与 TLR 显著高于 DES 组,该研究仅入组 2/3 的预期患者就提前终止。该研究 6 个月的随访结果显示,DCB 组再狭窄率高达 32.1%,DES 组仅为 10.3%;DCB 组 MACE 发生率为 35.7%,DES 组仅为 13.8%。

另一项研究 DCB 治疗小血管原发病变的 BELLO 研究<sup>[9]</sup>的结果显示,临床随访 2 年,DCB 组 MACE 发生率有优于 DES 组的趋势,但差异无统计学意义;在靶病变 LLL 方面,DCB 组则明显优于 DES 组。由于上述两项研究选用的是不同品牌的 DCB,研究结果的差异可能与 DCB 的制作工艺有关。目前对于在小血管病变中使用 DCB 是否不劣于或优于 DES 仍有争议。两种策略的优劣仍有待更多随机对照研究来进一步证实。

DIOR 注册研究<sup>[10]</sup>评估了第一代和第二代 DiorDCB 在很小血管病变(平均直径为 1.99 mm)中的应用。6 个月的随访结果显示,靶病变 LLL 为  $(0.31 \pm 0.2)$  mm,血管直径再狭窄率约为 20%。随访 1 年时,总的 MACE 发生率为 5.8%。

现有证据显示,DCB 治疗小血管病变的 TLR 和 MACE 发生率低,且未发现有血栓事件,提示 DCB 在小血管病变中具有良好的应用前景。我们采用 DCB 治疗小血管病变,8 个月后复查冠状动脉造影,发现患者的 LLL 极低,部分患者靶血管甚至出现了管腔增大、血管正性重构的表现,采用 DCB 治疗的患者靶病变 LLL 优于采用 DES 治疗的患者。随访期间采用 DCB 治疗的患者未出现心肌梗死和全因死亡,总的 MACE 发生率为 4.53%,与 DES 组相比无明显差异,这证明了 DCB 治疗小血管原发病变的安全性。同时,DCB 术后仅需要 3 个月的双重抗血小板治疗,远低于指南推荐的 DES 术后 12 个月的治疗时间,出血相关风险与 DES 组相比也无明显差异。

DCB 目前仍存在较多问题和不足,还不能取代 DES。国内上市的第一代新普利 DCB 的通过性较差,且价格昂贵,限制了它的临床使用。但 DCB 丰富了介入治疗手段,相信随着更多循证医学证据的支持,DCB 在临床中的应用将更加广泛。“介入无植入”的理念也将更加深入人心。

本研究尚有需进一步完善之处:(1)由于 DCB 的临床使用量较少,本研究为单中心、小样本研究,有必要扩大样本量进一步验证;(2)两组之间临床特征匹配,但靶血管存在一定的分布差异,可能使研究结果产生一定偏倚;(3)随访时间较短。

### 参 考 文 献

- [1] 葛均波. 开拓新兴介入技术 发展多元介入治疗[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2013, 21(1):1.
- [2] 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.
- [3] Sergie Z, Dangas GD. In-stent restenosis of bifurcation lesions: experience with drug-eluting balloons[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 79(3):397-398.
- [4] 《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.
- [5] Zeymer U, Waliszewski M, Spiecker M, et al. Prospective real world' registry for the use of the 'PCB only' strategy in small vessel de novo lesions[J]. Heart, 2014, 100(4):311-316.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4):295-304.
- [7] Alfonso F, García-Guimaraes M. Optimal coronary interventions in small vessels: is size all that matters?[J] JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(13):1335-1337.
- [8] 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.
- [9] Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(24):2473-2480.
- [10] Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, Fernández E, et al. Treatment of small vessel disease with the paclitaxel drug-eluting balloon: 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes of the Spanish multicenter registry[J]. J Interv Cardiol, 2015, 28(5):430-438.

(收稿:2018-03-15 修回:2018-04-23)

(本文编辑:胡晓静)