

# 药物涂层球囊在糖尿病患者冠状动脉小血管病变中的疗效分析

谢江波 温燕华 袁涛 何涛 李良 祝文涛 李顺辉

**【摘要】** 目的:观察药物涂层球囊(DCB)在糖尿病(DM)患者冠状动脉小血管病变应用中的有效性及近期疗效。 方法:入选 DM 冠状动脉小血管病变患者 39 例,均单独应用 DCB 治疗,记录治疗前后最小管腔直径(MLD)、手术即刻成功率及主要不良心血管事件(MACE)发生率。6 个月后复查冠状动脉造影,观察靶血管 MLD,计算晚期管腔丢失(LLL)。 结果:39 例患者共 46 处病变接受 DCB 治疗,DCB 扩张后,1 处病变管壁急性弹性回缩,2 处病变出现 C 型夹层,给予补救性置入药物洗脱支架(DES),手术即刻成功率 93.48%,术后即刻 MLD 较术前显著增加( $1.64 \pm 0.38$ )mm 对 ( $0.92 \pm 0.43$ )mm,  $P < 0.01$ ,所有患者随访期间无死亡、心肌梗死事件发生。术后 6 个月 28 例患者复查冠状动脉造影,2 例发生较明显的再狭窄,其中 1 例置入 DES,1 例再次给予 DCB 扩张治疗,复查造影患者的 MLD 为 ( $1.46 \pm 0.32$ )mm,LLL 为 ( $0.18 \pm 0.31$ )mm。按靶血管部位分别计算,6 个月后与术后即刻 MLD 比较,差异无统计学意义;按总体靶血管计算,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 结论:DCB 可显著增加 DM 患者冠状动脉小血管病变管腔直径,LLL 较少,且耐受性好,无异物置入,即刻及短期疗效肯定。

**【关键词】** 药物涂层球囊;冠状动脉粥样硬化性心脏病;小血管病变;糖尿病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.011

## Efficacy of drug-coated balloon for the treatment of small vessel coronary artery disease in diabetic patients

XIE Jiangbo, WEN Yanhua, ZHONG Tao, HE Tao, LI Liang, ZHU Wentao, LI Shunhui. Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi 330008, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the short-term efficacy of using drug-coated balloon (DCB) to treat small vessel coronary artery disease in patients with diabetes. **Methods:** A total of 39 diabetic patients with small vessel coronary artery disease were included and treated with DCB alone. Minimal luminal diameter (MLD) before and after treatment, immediate success rate, and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) within 6 months after surgery were recorded. Repeat angiography was performed at 6 months to evaluate the MLD and late lumen loss (LLL) in target vessel.

**Results:** Thirty-nine patients with 46 lesions were treated with DCB. Acute elastic recoil was observed in one lesion, and 2 bailout drug-eluting stents were used because of C type coronary dissection. The immediate success rate was 93.48%. MLD improved from ( $0.92 \pm 0.43$ ) mm at baseline to ( $1.64 \pm 0.38$ ) mm immediately after balloon dilation ( $P < 0.01$ ). There was no death and myocardial infarction during follow up. A total of 28 patients received angiography at 6 months after operation, among which 2 patients had significant restenosis and treated with DES and repeated DCB, respectively. The MLD was ( $1.46 \pm 0.32$ ) mm and the LLL was ( $0.18 \pm 0.31$ ) mm. There was no statistically significant difference in MLD calculated according to different target vessel between 6 months later and immediately

after surgery. But the difference was statistically significant in terms of MLD calculated from all the vessels ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** DCB can significantly increase the lumen diameter of small coronary vessel in diabetic patients, with less LLL, good tolerance, no foreign body implantation and positive immediate and short-term efficacy.

**【Key words】** Drug-coated balloon; Coronary heart disease; Small vessel coronary artery disease; Diabetes

糖尿病(DM)是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的等危症<sup>[1]</sup>,DM 患者冠状动脉血管损害较早且进展快,常呈多支、弥漫性、小血管样改变。目前对于小血管病变尚无统一定义,但已有多项研究将冠状动脉直径 $<2.8$  mm 的血管病变定义为小血管病变<sup>[2-3]</sup>,小血管病变占冠状动脉介入治疗的30%~50%<sup>[4]</sup>,多位于冠状动脉中远段,在 DM 患者中较为常见。血管直径是预测靶病变再次血运重建(TLR)的独立危险因素,冠状动脉小血管病变由于其管径较小,轻度的内膜增生即可导致明显的管腔狭窄。药物洗脱支架(DES)因聚合物基质及金属网格残留等特点而容易出现管腔丢失和再狭窄;药物涂层球囊(DCB)可局部扩张冠状动脉血管壁,释放抗增殖药物,抑制血管内膜增生,手术时无异物置入,血栓风险低,术后双联抗血小板时间短。目前 DCB 治疗冠状动脉支架内再狭窄(ISR)疗效肯定<sup>[5-6]</sup>,对于小血管病变也有不少证据支持<sup>[7]</sup>,但有关 DCB 治疗 DM 冠状动脉小血管病变的研究较少。本研究主要观察 DCB 治疗 DM 冠状动脉小血管病变术后最小管腔直径(MLD)、晚期管腔丢失(LLL)及主要不良心血管事件(MACE)发生率,为临床治疗提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

入选 2016 年 6 月至 2018 年 6 月因心绞痛或其他不典型症状于南昌大学第三附属医院行冠状动脉造影检查的患者。入选标准:DM 诊断明确;有胸闷或胸痛症状;心电图有心肌缺血改变;冠状动脉造影管腔狭窄程度 $\geq 70\%$ ,管腔直径 $\leq 2.80$  mm,病变长度 $\leq 22$  mm;同意行经皮冠状动脉介入术(PCI)。排除标准:急性心力衰竭患者;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅳ级的患者;急性心肌梗死且发病 48 h 以内的患者;对造影剂和或紫杉醇药物过敏的患者;血管内广泛血栓形成且 3 支血管均需处理的病变;无法承受及接受再次介入手术治疗的;合并恶性肿瘤或预期寿命 $\leq 1$  年的患者;合并出血性疾病或不能耐受双联抗血小板治疗的患

者;存在严重瓣膜性心脏病须心脏外科手术干预的患者。

### 1.2 研究方法

收集患者临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、既往史等。所有患者签署介入治疗同意书,术前常规服用阿司匹林 100 mg/d,氢氯吡格雷 75 mg/d,持续 7 d 以上,若未达 7 d,可于术前 24 h 给予阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 300 mg 负荷剂量,术前均给予肝素 100 U/Kg,术中追加 1 000 U/h。均经右侧桡动脉穿刺行冠状动脉造影,以冠状动脉定量测量(QCA)判断血管直径。先用普通球囊充分预扩张靶病变,如同时满足血管没有夹层或为 A/B 型夹层、心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流 3 级和残余狭窄 $\leq 30\%$ ,则选用紫杉醇-碘普罗胺 DCB(SeQuent Please,德国 B. Braun 公司)治疗,DCB 与血管直径比值为 0.8~1.0。尽快将 DCB 送达病变部位,以 1 atm/5 s 递增扩张至 6 atm,最大至 8 atm,维持最大压力 30~60 s(视患者耐受情况而定),结束后缓慢减压,术后继续氯吡格雷 75 mg/d、阿司匹林 100 mg/d 治疗 3 个月,术后 6 个月复查造影。

### 1.3 观测指标

计算手术即刻成功率及并发症发生率,记录术中最大扩张压、扩张时间,以 QCA 判断病变血管长度及直径,记录术前、术后即刻、术后 6 个月病变血管 MLD,计算术后 6 个月 LLL 情况,于患者出院后 1、3、6 个月电话或门诊随访,记录 MACE(包括死亡、心肌梗死、靶病变血运重建)发生率。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料用例数或百分数表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入选患者一般情况

共入选患者 39 例,其中男性 21 例,女性 18 例,平均年龄( $68.7 \pm 12.1$ )岁。既往有心肌梗死 12 例,PCI 史 10 例,高血压 34 例,高脂血症 26 例,吸烟史 21 例。

2.2 DCB 使用情况

术中使用的 DCB 平均直径( $2.49 \pm 0.2$ )mm,球囊长度( $18.6 \pm 2.2$ )mm,充盈压( $7.5 \pm 0.6$ )atm,充盈时间( $49.6 \pm 4.8$ )s。见表 1。

2.3 DCB 治疗术前、术后即刻、术后 6 个月病变血管造影情况

本研究 39 例患者共 46 处病变,均单独使用 DCB 治疗,术后即刻 MLD 较术前显著增加 [ $(1.64 \pm 0.38)$  mm 对  $(0.92 \pm 0.43)$  mm,  $P < 0.01$ ],手术即刻成功率为 93.48%。其中 DCB 处

理 1 例右冠状动脉(RCA)后出现管壁急性弹性回缩,普通球囊预扩张 2 例的前降支(LAD)时出现内膜撕裂,引起 C 型夹层并导致 TIMI 1 级血流,给予补救性置入 DES,术后血流恢复至 TIMI 3 级。术后 6 个月有 28 例患者复查冠状动脉造影,MLD 为  $(1.46 \pm 0.32)$ mm,LLL 为  $(0.18 \pm 0.31)$ mm,按病变血管部位分别计算,术后 6 个月 MLD 与术后即刻比较,差异无统计学意义,按总体靶血管计算,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 DCB 使用情况

项目	LAD( <i>n</i> = 13)	LCX( <i>n</i> = 8)	RCA( <i>n</i> = 11)	D( <i>n</i> = 7)	OM( <i>n</i> = 4)	PLB( <i>n</i> = 2)	PDA( <i>n</i> = 1)	平均值
球囊直径/mm	2.6 ± 0.5	2.5 ± 0.4	2.5 ± 0.2	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.23	2.3 ± 0.32	2.3	2.49 ± 0.2
球囊长度/mm	22.0 ± 2.5	18.0 ± 1.5	20.0 ± 3.5	17.5 ± 3.5	15.0 ± 4.3	18.0 ± 2.3	20.0	18.6 ± 2.2
充盈压/atm	7.5 ± 0.5	7.3 ± 0.25	7.5 ± 0.5	7.5 ± 0.5	7.2 ± 0.5	8 ± 0.23	8	7.5 ± 0.6
充盈时间/s	49.5 ± 4.5	50.0 ± 5.5	48 ± 5.0	48.0 ± 5.0	52 ± 3.5	60	37	49.6 ± 4.8

注: LAD 为前降支, LCX 为回旋支, RCA 为右冠状动脉, D 为对角支, OM 为钝缘支, PLB 为左室后支, PDA 为后降支; 1 atm = 101.325 kpa

表 2 28 例患者 DCB 治疗术前、术后即刻、术后 6 个月靶血管造影情况

项目	LAD( <i>n</i> = 8)	LCX( <i>n</i> = 6)	RCA( <i>n</i> = 6)	D( <i>n</i> = 5)	OM( <i>n</i> = 3)	平均值
术前 MLD/mm	0.87 ± 0.52	0.91 ± 0.41	1.07 ± 0.33	0.87 ± 0.32	0.82 ± 0.47	0.92 ± 0.43
术后即刻 MLD/mm	1.65 ± 0.36	1.52 ± 0.43	1.71 ± 0.35	1.57 ± 0.32	1.61 ± 0.33	1.64 ± 0.38 <sup>(1)</sup>
术后 6 个月 MLD/mm	1.53 ± 0.34	1.43 ± 0.41	1.53 ± 0.38	1.35 ± 0.15	1.26 ± 0.23	1.46 ± 0.32 <sup>(2)</sup>
术后 6 个月 LLL/mm	0.21 ± 0.26	0.16 ± 0.25	0.15 ± 0.32	0.12 ± 0.53	0.23 ± 0.17	0.18 ± 0.31

注: LAD 为前降支, LCX 为回旋支, RCA 为右冠状动脉, D 为对角支, OM 为钝缘支;与术前平均 MLD 比较, <sup>(1)</sup>  $P < 0.05$ ;与术后 6 个月平均 MLD 比较, <sup>(2)</sup>  $P < 0.01$

2.4 术后 6 个月 MACE 发生情况

39 例患者术后随访 6 个月,无死亡、心肌梗死事件发生。术后 6 个月复查造影的 28 例患者中,2 例 LAD 发生较明显的再狭窄,1 例靶病变血运重建置入 DES,1 例再次给予 DCB 扩张治疗,术后即刻恢复 TIMI 3 级血流,残余狭窄  $< 20\%$ 。

3 讨论

血管管腔直径是决定冠状动脉介入治疗预后的主要因素,相对于大血管,小血管病变置入支架较易发生再狭窄、支架内血栓形成、晚期管腔丢失、夹层、破裂和穿孔<sup>[8]</sup>,而再狭窄、支架内血栓形成等不良事件已证实与 DES 的金属网格及聚合物遗留血管内导致的慢性炎症反应、血管内膜增生等有关。有研究显示,小血管病变置入裸金属支架(BMS)、DES 后发生 ISR 的比例分别为 25%和 5%~25%,管腔直径  $\leq 2.8$  mm 的冠状动脉血管置入 DES 后再狭窄发生率可高达 31%<sup>[9]</sup>。DM 患者

冠状动脉小血管病变较为常见,常呈多支、弥漫性改变,由于其管径小,轻度的内膜增生即可导致明显的管腔丢失。

DCB 表面含有  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  的抗增殖药物,DCB 局部与冠状动脉管壁接触 30 s,即有 16%的药物弥散入血管<sup>[10]</sup>,抑制血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖的时间可超过 14 d,治疗后 4 周内可持续抑制血管内膜增生<sup>[5]</sup>。相对于 DES,DCB 无异物置入,无金属网格残留及 Polymer 聚合物基质,可保持小血管原有解剖结构和功能,减少内膜炎性反应,降低血栓形成风险,简化手术流程,减少所使用的造影剂剂量及射线量,并可将双联抗血小板治疗时间缩短至 1~3 个月,降低医疗费用。现有临床数据表明,小血管病变应用 DCB 治疗是安全有效的,可获得与 DES 相当或更优的 TLR、MACE,且 LLL 优于 DES,有改善患者临床预后的趋势<sup>[11]</sup>。2014 年欧盟已经批准将 DCB 用于治疗小血管病变,2016 年《药

物涂层球囊临床应用中国专家共识》亦认为单纯 DCB 可能是治疗冠状动脉小血管病变的优选方案。

DM 患者小血管病变发生率高,理论上适合 DCB 治疗,但目前相关研究较少。Latib 等<sup>[3]</sup>首次开展了这方面的研究,其进行的 BELLO 研究入选了 182 例小血管病变患者,分为 DM 组和非 DM 组,结果提示 DCB 能够显著减少两组局部病灶的 LLL。6 个月后复查造影发现,DM 组患者的再狭窄发生率更低,而非 DM 组无类似效应,并且 DM 组 DCB 治疗后 1 年累积 MACE 未增加,表明 DM 并未影响 DCB 的疗效,单纯 DCB 治疗 DM 小血管病变效果反而更佳。Mieres 等<sup>[12]</sup>一项关于 DM 合并冠心病的研究中,92 例 DM 合并冠心病的患者随机接受 DCB 方案、DCB + BMS 方案、DES 方案治疗,随访结果发现,与 DCB + BMS 和 DES 方案相比,单纯 DCB 方案具有明显优势。Waksman 等<sup>[13]</sup>对冠状动脉狭窄的患者使用单纯 Dior II DCB 扩张,术后随访 7.5 个月,结果发现患者的 MACE 和血栓发生率均降低,但亚组分析却发现 DM 患者的 MACE、TLR 发生风险较其他无 DM 患者高,其原因可能为 DM 患者冠状动脉病变严重,冠状动脉造影及介入治疗的风险较无 DM 的冠心病患者高,预后相对较差。

本研究中 39 例患者共 46 处病变接受 DCB 治疗,无心源性死亡、心肌梗死事件发生,手术即刻成功率 93.48%,术后即刻 MLD 较术前显著增加,LLL 较少,即刻及短期疗效肯定。但是 DCB 治疗也有不足:不能克服管壁弹性回缩;球囊轮廓较普通球囊大,不易通过靶血管;对于严重钙化、纤维化病变疗效有限;操作过程中球囊表面药物成分容易被冲刷,DCB 进入人体后需尽早释放至病变部位;球囊表面紫杉醇药物浓度过高(>100 mmol/L),易导致细胞毒作用及冠状动脉瘤。本研究为小样本单中心回顾性研究,随访时间较短,仅随访至术后 6 个月,且未设置对照组;由于依从性问题,6 个月后部分患者未复查造影。今后尚需长时间、大样本的随机对照研究,以证实 DCB 在 DM 冠状动脉小血管病变应用中的有效性及安全性,并不断完善产品的设计。

### 参 考 文 献

[1] Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: the task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Eur Heart J, 2006, 28(1):88-136.

- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, et al. Long-term results of everolimus-eluting stents versus drug-eluting balloons in patients with bare-metal in-stent restenosis: 3-year follow-up of the RIBS V clinical trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(12):1246-1255.
- [7] Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months? [J]. EuroIntervention, 2013, 9(5):620-628.
- [8] Giannini F, Latib A, Ancona MB, et al. A propensity score matched comparative study between paclitaxel-coated balloon and everolimus-eluting stents for the treatment of small coronary vessels [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 90(3):380-386.
- [9] Tanimoto S, Daemen J, Tsuchida K, et al. Two-year clinical outcome after coronary stenting of small vessels using 2.25-mm sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: insight into the RESEARCH and T-SEARCH registries [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 69(1):94-103.
- [10] 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.
- [11] Richelsen RB, Overvad TF, Jensen SE. Drug-eluting balloons in the treatment of coronary de novo lesions: a comprehensive review [J]. Cardiol Ther, 2016, 5(2):133-160.
- [12] Mieres J, Fernandez-Pereira C, Risau G, et al. One-year outcome of patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with three different revascularization strategies: results from the DiabEtic Argentina Registry (DEAR) [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2012, 13(5):265-271.
- [13] Waksman R, Serra A, Loh JP, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial [J]. EuroIntervention, 2013, 9(5):613-619.

(收稿:2018-09-04 修回:2019-05-29)

(本文编辑:胡晓静)