

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.04.027

❖ 临床研究 ❖

血管内超声指引下药物洗脱球囊治疗冠状动脉原位 原发大血管病变的疗效观察

王春良, 张迎中, 仲宝华

(青岛市胶州中心医院心血管内科, 山东 青岛 266300)

【摘要】目的: 观察血管内超声指引下药物洗脱球囊 (DEB) 治疗冠状动脉原位原发大血管病变的疗效。**方法:** 选取 304 例冠状动脉原位原发大血管病变患者为研究对象, 根据介入治疗方式不同分为 DEB 组和药物洗脱支架 (DES) 组, 每组各 152 例。比较两组患者介入治疗前后管腔最小直径 (MLD) 和管腔面积 (MLA) 及期管腔丢失 (LLL)、术中释放参数 (释放时间、释放压力)、病变血管改善情况 (病变血管残余狭窄程度) 及术后 1 年内主要不良心血管事件 (MACE) 发生情况。**结果:** 术前及术后即刻, 两组患者 MLD、MLA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 1 年, DEB 组患者 MLD、MLA 高于 DES 组 ($P < 0.05$), LLL 低于 DES 组 ($P < 0.05$)。DEB 组患者术中释放时间长于 DES 组 ($P < 0.05$), 释放压力低于 DES 组 ($P < 0.05$)。两组患者病变血管残余狭窄程度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。DEB 组随访主要 MACE 总发生率低于 DES 组 (7.89% vs. 17.11%, $P < 0.05$)。**结论:** 冠状动脉原位原发大血管病变采用血管内超声指引下 DEB 治疗可有效改善血管狭窄, 加大最小管腔直径, 降低术后血栓和不良事件发生率。

【关键词】 冠状动脉; 原位病变; 药物洗脱球囊; 药物洗脱支架

【中图分类号】 R543 **【文献标志码】** A

Efficacy of intravascular ultrasound-guided drug eluting balloon in the treatment of primary large vessel lesions in situ of coronary arteries

WANG Chun-liang, ZAHNG Ying-zhong, ZHONG Bao-hua

(Department of Cardiology, Qingdao Jiaozhou Central Hospital, Qingdao 266300, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy of intravascular ultrasound-guided drug eluting balloon (DEB) in the treatment of primary large vessel lesions in situ of coronary arteries. **Methods:** The data of 304 patients with coronary artery in situ primary macrovascular disease were retrospectively analyzed, and they were divided into DEB group and drug-eluting stent (DES) group according to the interventional treatment mode, with 152 cases in each group. The minimum lumen diameter (MLD), lumen area (MLA), loss of lumen (LLL), intraoperative release parameters (release time, release pressure), improvement of diseased blood vessels (degree of residual stenosis of diseased blood vessels), and the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) within 1 year after intervention were compared between the two groups. **Results:** There were no statistically significant differences in MLD and MLA between the two groups before surgery and immediately after surgery ($P > 0.05$). The MLD and MLA in DEB group were higher than those in DES group ($P < 0.05$), while the LLL in DEB group was lower than that in DES group at 1 year after surgery ($P < 0.05$). The intraoperative release time in DEB group was longer than that in DES group ($P < 0.05$), and the release pressure was lower than that in DES group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the degree of residual stenosis of diseased vessels between the two groups ($P > 0.05$). The total incidence rate of MACE in DEB group during follow-up was 7.89%, which was lower than 17.11% in DES group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of intravascular ultrasound-guided drug eluting balloon therapy for primary large vessel lesions in situ of coronary arteries can improve the vascular stenosis, increase the minimum lumen diameter, and reduce the occurrence of postoperative thrombosis and adverse events.

【Key words】 Coronary artery; In situ lesions; Drug eluting balloon; Drug eluting stent

冠状动脉原位原发性病变的临床主要特征是血管狭窄 $> 70%$, 不包括冠脉支架患者的支架内血栓引起的病变, 主要通过经皮冠状动脉介入治疗 (per-

cutaneous coronary intervention, PCI) 进行改善^[1]。但临床研究^[2]发现, PCI 在取得较好的治疗效果的同时也可能带来不良结局, 如支架内狭窄、支架内血

栓等,而术后长期抗凝治疗也可能引发出血风险。随着 PCI 技术的不断发展,药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)逐渐被临床应用,是将金属支架和抗内皮细胞增殖药物结合形成的一项新技术,对抑制血管增生、降低在狭窄风险具有良好效果,但金属载体仍然存在引发血管炎症、狭窄的隐患^[3]。近年来,一种新型的介入治疗手段,药物洗脱球囊(drug eluting balloon, DEB)逐渐应用于临床。与 DES 相比,DEB 无需金属支架置入,且药物随球囊扩张缓慢、均匀地释放进血液,避免了 DES 对药物释放不均匀而引起的内皮化延迟,术后抗血小板治疗周期大大缩短,降低了过度抗凝引起的出血风险,对外科手术或抗凝治疗不耐受患者尤其适用^[4]。研究^[5]表明,DEB 在小血管病变、支架内狭窄等症的治疗中疗效明显且安全性较好,但对原位原发大血管病变的治疗效果研究较少。本研究旨在观察血管内超声指引下 DEB 治疗冠状动脉原位原发大血管病变的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月青岛市胶州中心医院收治的 304 冠状动脉原位原发大血管病变患者为研究对象,根据介入治疗方式不同分为 DEB 组和 DES 组,每组各 152 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)经造影证实为存在冠脉大血管狭窄,即:管腔直径 > 2.8 mm,血管狭窄 $> 70\%$,符合介入治疗指征^[6];(2)原位原发病变;(3)年龄 50 ~ 75 岁;(4)靶血管无严重扭曲、钙化病变,长度 < 26 mm。排除标准:(1)急性心肌梗死,且发病时间 > 48 h;(2)恶性肿瘤患者;(3)肝肾功能不全;(4)PCI 治疗后再狭窄者;(5)左心室射血分数 $< 40\%$;(6)急性心力衰竭或重度凝血功能障碍者。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病变血管(例)			病变支数(例)			合并症(例)		
			左前降支	左回旋支	左主干	单支	双支	三支	高血压	高血脂	冠心病
DEB 组($n = 152$)	77/75	62.22 \pm 5.72	78	54	20	54	76	22	121	106	21
DES 组($n = 152$)	82/70	61.48 \pm 5.53	72	49	31	63	68	21	116	103	24
t/χ^2 值	0.330	1.147		2.855			1.160		0.479	0.138	0.235
P 值	0.566	0.250		0.240			0.560		0.489	0.710	0.628

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 所有患者于术前进行全球急性冠脉事件注册(global registry of acute coronary events, GRACE)评分和 CRUSADE 出血风险评分,并根据病情采用 300 mg 阿司匹林肠溶片(Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l., 国药准字 J20171021,规格:100 mg)和 300 mg 硫酸氢氯吡格雷片(波立维)(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字 J20180029,规格:75 mg)双联抗血小板治疗。

1.2.2 介入治疗 (1)造影诊断病情:经桡动脉穿刺行冠脉造影,明确病变部位精确测量靶血管直径、最小管腔直径(minimal lumen diameter, MLD)及最小管腔面积(minimal lumen area, MLA),检查及数据测量均由我院两位资深影像学医师共同进行,且数据均经 3 次测量取平均值。(2)预扩张:采用非顺应性球囊于血管内超声引导下进行靶血管预扩张,球囊/血管比为 0.8 ~ 1.0,判断扩张效果,预扩张成功的标准为 TIMI 血分级为 3 级,无 C 型及以上夹层,残余狭窄 $< 30\%$,且无影响介入治疗的并发症。如扩张不达标可采用球囊扩张,扩张后仍出现 C-F 型夹层,可改用支架。(3)介入治疗:预扩张成功

后,DES 组采用钴基合金雷帕霉素洗脱支架系统[乐普(北京)医疗器械股份有限公司,国械注准 20173460564]进行介入处理,10 ~ 12 atm 压力下释放支架,使支架紧贴于血管壁;DEB 组采用紫杉醇药物涂层冠脉球囊导管[乐普(北京)医疗器械股份有限公司,国械注准 20203030561]介入处理,DEB 球囊/血管直径比 0.8 ~ 1.0,充盈压为 8 ~ 10 atm,DEB 两端超出病变 2 ~ 3 mm,充盈 60 s 后,再以 10 atm/5 s 的速度递减压力,术中改用支架补救的病例计入脱落病例。术后再次造影,观察靶血管前向血流、病变血管残余狭窄程度,嘱咐患者术后第 1、3 个月来院复查,此后每 3 个月复查 1 次。两组术后两组均进行双联抗血小板治疗,DEB 组建议治疗 3 个月,DES 组建议治疗 12 个月。

1.3 观察指标

(1)管腔直径和管腔面积:介入治疗前、术后即刻、术后 1 年采用血管造影机进行冠脉造影检查测量 MLD、MLA。晚期管腔丢失(LL) = 术后即刻 MLD - 随访 1 年 MLD。(2)术中球囊或支架释放时间、释放压力,手术结束后借助血管造影分析病变血管残余狭窄程度。(3)主要不良心血管事件

(MACE)发生情况:包括随访术后1年心律失常、靶血管血运重建、急性心肌梗死、出血事件等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 两组患者管腔直径和管腔面积比较 $(\bar{x} \pm s, \text{mm})$

组别	MLD			LLL	MLA		
	术前	术后即刻	术后1年		术前	术后即刻	术后1年
DEB组($n=152$)	2.01 ± 0.43	2.87 ± 0.37	2.68 ± 0.36	0.19 ± 0.06	3.23 ± 0.34	5.17 ± 0.51	5.03 ± 0.45
DES组($n=152$)	2.06 ± 0.39	2.91 ± 0.41	2.58 ± 0.32	0.31 ± 0.12	3.18 ± 0.42	5.23 ± 0.44	4.91 ± 0.44
t 值	1.062	0.893	2.559	11.027	1.141	1.098	2.351
P 值	0.289	0.373	0.011	<0.001	0.255	0.273	0.019

2.2 两组患者术中释放参数和病变血管改善情况比较

DEB组患者术中球囊或支架释放时间长于DES组($P < 0.05$);释放压力低于DES组($P < 0.05$)。两组患者病变血管残余狭窄程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组患者术中释放参数和病变血管改善情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	术中释放时间(s)	术中释放压力(atm)	病变血管残余狭窄程度(%)
DEB组($n=152$)	48.63 ± 8.22	8.69 ± 0.76	15.33 ± 2.77
DES组($n=152$)	16.67 ± 2.84	11.22 ± 1.62	14.74 ± 2.58
t 值	45.307	17.431	1.922
P 值	<0.001	<0.001	0.056

2.3 两组患者随访主要MACE发生情况比较

随访1年,DEB组患者主要MACE总发生率低于DES组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者随访主要MACE发生情况 $[n(\%)]$

组别	心律失常	靶血管血运重建	急性心肌梗死	出血事件	合计
DEB组($n=152$)	6(3.95)	2(1.32)	2(1.32)	2(1.32)	12(7.89)
DES组($n=152$)	10(6.58)	5(3.29)	4(2.63)	7(4.61)	26(17.11)
χ^2 值	1.056	0.585	0.170	1.832	5.895
P 值	0.304	0.444	0.680	0.176	0.015

3 讨论

PCI是冠脉狭窄性病变的主要治疗手段,支架植入可对冠脉血管内膜产生一定的影响,如内膜过度增生、硬化,斑块生成等,进而引起内膜增厚,管腔狭窄。中老年患者血管弹性降低,且多合并高血压、高血脂、肝肾功能异常等基础性病症,身体机能较

2 结果

2.1 两组患者管腔直径和管腔面积比较

术前及术后即刻,两组患者MLD、MLA差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后1年,DEB组患者MLD、MLA高于DES组($P < 0.05$);LLL低于DES组($P < 0.05$)。见表2。

差,PCI术后血管损伤及支架内血栓形成风险较高^[7-8]。随着介入治疗的不断普及,支架内再狭窄已成为亟待解决的临床难题。

冠脉大血管病变一般指直径 ≥ 2.8 mm的血管病变,该类病变血管多为主血管近中段或较大的支血管,供血范围较广,血管狭窄或堵塞可直接影响其下游支血管血流情况,血管扩张治疗是改善血流灌注的主要手段^[9]。虽然指南及共识中DEB、DES同为I级,但是没有具体明确二者的适应证有无区别^[6]。DES是通过在支架表面包被涂有药物的聚合物,并借助洗脱的方式缓慢释放药物至病变血管组织内以发挥药理药效,临床上常用的DES为雷帕霉素洗脱支架,DES可大大抑制内膜增生,降低支架内再狭窄发生概率^[10]。唐超坤等^[11]研究显示,与金属支架相比,DES可显著降低支架内再狭窄发生概率。研究^[12-13]表明,DES虽提高了自身安全性,但支架金属物和涂层物质残留仍有诱发血管炎症的风险。近年来,DEB作为一种新型的介入治疗技术被应用于临床,其通过在普通球囊上加以特殊抗增殖药物涂层(多为紫杉醇),随着球囊在血管内膨胀,药物被缓慢释放进血液,进而发挥抗内膜增生的作用^[14]。研究^[15]表明,DEB具有阻断血管平滑肌细胞有丝分裂、抑制新生内膜生成等作用,球囊扩张可改善血管狭窄,且无DES引起的血管异物残留,因而可大大降低血管炎症和不良反应发生率。另外,球囊式介入治疗还可保证冠状血管生理状态下的解剖结构、功能和血管弹性,不影响后续治疗。Lee等^[16]研究显示,DEB的使用降低了临床对支架的需要,避免了支架置入后的再狭窄问题,且无需长期抗凝治疗。

本研究结果显示,DES 组和 DEB 组患者术后即刻 MLD、MLA 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示两种介入治疗均可有效改善冠状动脉狭窄,但 DEB 组患者手术 1 年后 MLD、MLA 高于 DES 组 ($P < 0.05$);LLL 低于 DES 组 ($P < 0.05$),提示 DES 介入治疗对长期维持血管畅通,减少血栓、斑块形成更占优势,原因可能与两种介入治疗的扩张方法及药物释放不同有关:首先,DEB 为球囊式扩张,避免了支架扩张对血管的损伤,且无金属及聚合物残留,降低了血管炎症的发生;其次,DEB 释放药物较慢,且药物释放均匀,避免了药物快速释放和局部用药过度引起的血管损伤和出血风险,且药效持久,术后抗血小板治疗时间短,释放药物还具有抑制血管内皮细胞增生的作用,在一定程度上降低了血管壁增厚风险,因而整体疗效更为持久稳定,故而患者术后 1 年患者 MACE 发生率更低^[17]。

综上,冠状动脉原位原发大血管病变行超声指引下药物洗脱球囊治疗可有效改善血管狭窄,加大最小管腔直径,降低术后 MACE 发生情况,相对安全有效,值得推荐。

参考文献

[1] 肖英,王沛坚,王新全,等.冠脉支架植入术后患者生活质量现状及影响因素分析[J].成都医学院学报,2023,18(2):210-214.

[2] Parker W, Iqbal J. Comparison of contemporary drug-eluting coronary stents - is any stent better than the others? [J]. Heart International, 2020, 14(1):34-42.

[3] Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. Long-term efficacy and safety of drug-coated balloons versus drug-eluting stents for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): 3-year follow-up of a randomised, non-inferiority trial [J]. Lancet (London, England), 2020, 396(10261):1504-1510.

[4] 刘彩霞,卢瑞利,孙笑卫,等.药物涂层球囊、药物洗脱支架治疗急性冠状动脉综合症的临床应用对比研究[J].四川解剖学杂志,2022,30(4):67-70.

[5] 陈群,王砚青,徐彧,等.药物洗脱球囊处理冠状动脉分叉病变分支血管的荟萃分析[J].中国介入心脏病学杂志,2022,30(12):930-939.

[6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.

中国冠状动脉左主干分叉病变介入治疗指南[J].中华心血管病杂志,2022,50(4):349-360.

[7] Palm DS, Drame A, Moliterno DJ, et al. Acute coronary syndromes among patients with prior coronary artery bypass surgery [J]. Current Cardiology Reports, 2022, 24(11):1755-1763.

[8] Collet C, Collison D, Mizukami T, et al. Differential improvement in angina and health-related quality of life after PCI in focal and diffuse coronary artery disease [J]. JACC Cardiovascular Interventions, 2022, 15(24):2506-2518.

[9] Godo S, Takahashi J, Yasuda S, et al. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2021, 78(Suppl 6):S19-S29.

[10] 韩芳旗,卫聪颖,陈斌.血管内超声指导药物涂层球囊治疗冠状动脉小血管原发开口病变的疗效观察[J].海南医学,2022,33(21):2737-2740.

[11] 唐超坤,齐立,周维,等.药物洗脱支架与金属裸支架治疗颅内动脉狭窄比较[J].介入放射学杂志,2022,31(11):1052-1055.

[12] 王海旭,王悦喜,阿荣,等.紫杉醇药物球囊在药物洗脱支架术后支架内再狭窄的应用价值分析[J].重庆医学,2020,49(10):1607-1610.

[13] 郑剑峰,郭婷婷,王勇,等.药物洗脱支架置入术后晚期支架内再狭窄患者再次介入治疗的短期预后及危险因素分析[J].中国循环杂志,2020,35(4):349-354.

[14] Cortese B, Di Palma G, Guimaraes MG, et al. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small coronary vessel disease: PICCOLETO II randomized clinical trial [J]. JACC Cardiovascular Interventions, 2020, 13(24):2840-2849.

[15] Bhatia K, Akhtar IN, Akinci Y, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for In-stent restenosis following carotid artery stent placement [J]. Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging, 2020, 30(3):267-275.

[16] Lee K, Lee J, Lee SG, et al. Microneedle drug eluting balloon for enhanced drug delivery to vascular tissue [J]. Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, 2020, 321:174-183.

[17] Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial [J]. Lancet (London, England), 2019, 394(10206):1325-1334.

(收稿日期:2023-10-10)

修回日期:2023-12-03)