

中图分类号: R969.4; R972⁺.9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0118-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.025



药物涂层球囊与药物洗脱支架对冠状动脉原位病变患者新生内膜增生影响分析*

李晨阳, 袁百祥, 徐晶晶, 张桂娟

(唐山弘慈医院, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨血管内超声(IVUS)引导下药物涂层球囊(DCB)和药物洗脱支架(DES)治疗冠状动脉原位病变的效果,以及对患者术后新生内膜增生的影响。方法 选取医院2020年1月至2022年1月收治的冠状动脉原位病变患者122例,根据治疗方法的不同分为DCB组(58例,行IVUS引导下DCB治疗)和DES组(64例,行IVUS引导下DES治疗)。两组患者均随访6个月。结果 两组患者术后即刻的最小管腔面积(LA_{min})、平均管腔面积(LA_{mean})均显著升高($P < 0.05$),斑块负荷(PB)均显著降低($P < 0.05$),且DCB组均显著优于DES组($P < 0.05$)。随访6个月后,两组患者的最大新生内膜厚度(NT_{max})均显著高于术后即刻($P < 0.05$),且DCB组患者的NT_{max}和最大新生内膜面积(NA_{max})均显著低于DES组($P < 0.05$);DCB组和DES组患者的主要心血管不良事件发生率相当(3.45%比9.38%, $P > 0.05$)。DCB组患者边支的晚期管腔丢失(LLL)直径显著低于DES组($P < 0.05$);DCB组的冠状动脉再狭窄率为6.90%,显著低于DES组的32.81%($P < 0.05$)。结论 IVUS引导下DCB治疗冠状动脉原位病变的效果较DES更佳,有助于减少患者的新生内膜增生,且介入治疗的安全性良好。

关键词:血管内超声;药物涂层球囊;药物洗脱支架;冠状动脉;原位病变;新生内膜

Effect of Drug - Coated Balloon and Drug - Eluting Stent on Neointimal Hyperplasia in Patients with Coronary Artery in Situ Lesions

Li Chenyang, YUAN Baixiang, XU Jingjing, ZHANG Guijuan
(Tangshan Hongci Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of intravascular ultrasound (IVUS) - guided drug - coated balloon (DCB) and drug - eluting stent (DES) in the treatment of coronary artery in situ lesions, and its effect on postoperative neointimal hyperplasia in patients. **Methods** A total of 122 patients with coronary artery in situ lesions admitted to the hospital from January 2020 to January 2022 were selected and divided into the DCB group (58 cases, receiving IVUS - guided DCB treatment) and the DES group (64 cases, receiving IVUS - guided DES treatment) based on different treatment methods. Both groups were followed up for six months. **Results** The minimum lumen area (LA_{min}) and mean lumen area (LA_{mean}) immediately after surgery in the two groups significantly increased, while the plaque burden (PB) immediately after surgery in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), and those in the DCB group were significantly better than those in the DES group ($P < 0.05$). After six months of follow - up, the maximum neointimal thickness (NT_{max}) in the two groups was significantly higher than that immediately after surgery ($P < 0.05$), while the NT_{max} and maximum neointimal area (NA_{max}) in the DCB group were significantly lower than those

*基金项目:中国金属学会冶金安全与健康分会健康卫生科研项目[jkws201810]。

第一作者:李晨阳,男,满族,大学本科,主治医师,研究方向为心血管疾病的诊治,(电子信箱)lichenyang123aa@163.com。



its clinical utility and unmet needs in current clinical practice[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2022, 37(1): 53 - 59.

[10] 武彩霞, 刘睿, 杜冠华. 内质网应激与脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(5): 601 - 605.

[11] 饶兰兰, 马添翼. 前列腺素E₁通过抑制内质网应激保护心肌梗死后大鼠的心脏[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 1027 - 1033.

[12] 田倪妮, 田敏, 杨俊, 等. 急性心肌梗死患者血清 caspase - 12 酶活性、CHOP 蛋白、HSP47 表达水平与冠状动脉病变的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(7): 631 - 633.

[13] 李宇轩, 李冬, 燕荣锐, 等. miRNA 在心肌缺血再灌注损伤诊疗中作用的临床研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 123 - 129.

[14] 高洁, 娜迪拉, 方志敏. miRNA 在急性心肌梗死诊断、治疗及预后中的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(1): 139 - 142.

[15] 石清, 李俊, 田季雨, 等. miRNA - 126 在冠心病患者中的表达及与 Gensini 评分、BNP、cTnI、LDL 的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(10): 1085 - 1088.

(收稿日期: 2023 - 01 - 09; 修回日期: 2023 - 05 - 26)

in the DES group ($P < 0.05$); the incidence of major cardiovascular adverse events (MACE) in the DCB group was comparable to that in the DES group (3.45% vs. 9.38%, $P > 0.05$). The diameter of late lumen loss (LLL) in the DCB group was significantly shorter than that in the DES group ($P < 0.05$). The incidence of coronary artery restenosis in the DCB group was 6.90%, which was significantly lower than 32.81% in the DES group ($P < 0.05$). **Conclusion** IVUS - guided DCB in the treatment of coronary artery in situ lesions has a better effect than DES, which helps to reduce neointimal hyperplasia in patients, and ensures the safety of interventional therapy.

Key words: intravascular ultrasound; drug - coated balloon; drug - eluting stent; coronary artery; in situ lesions; neointimal hyperplasia

药物洗脱支架(DES)可有效降低再狭窄和再次血运重建等原位病变的风险,临床应用广泛^[1]。但DES作为异物存留于血管,有碍于血管内皮化,阻碍血管愈合,增加血栓形成风险,患者术后也必须配合医嘱长期进行抗血小板相关治疗^[2]。药物涂层球囊(DCB)是指通过快速且均匀的方式向冠状动脉的血管壁输送药物,药物到达病变位置后充分发挥其抗增殖作用,抑制内膜过度增生,进而起到促进血管愈合的效果^[3]。与DES比较,DCB以无金属置入物为主要特征^[4],使患者术后内膜炎性反应减轻,有效规避形成血栓的风险。血管内超声(IVUS)是可用于定量分析冠状动脉临界病变的方法,单纯造影能更有效地改善患者的预后^[5-6]。目前,关于对行DES和DCB术后新生内膜增生影响的报道较少。本研究中探讨了IVUS引导下DCB和DES治疗冠状动脉原位病变的效果,以及对患者术后新生内膜增生的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄30~75岁;符合冠状动脉原位病变诊断标准^[7];血管狭窄程度不低于50%;美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为I-II级;依从性良好。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为20191123-1),患者签署知情同意书。

排除标准:对造影剂和(或)紫杉醇、雷帕霉素等洗脱球囊递送药物过敏或存在禁忌证;支架内再狭窄及桥血管病变;严重瓣膜性心脏病,须心脏外科手术干预;靶血管存在严重耗化或扭曲,不宜采用球囊扩张治疗;预期寿命不超过1年;凝血功能异常;急性心肌梗死且发病48h内死亡;血液透析;妊娠期或哺乳期;临床资料及随访资料缺失。

病例选择与分组:选取我院2020年1月至2022年1月收治的冠状动脉原位病变患者122例,根据治疗方法的不同分为DCB组(58例)和DES组(64例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

术前:予双联抗血小板治疗,口服阿司匹林肠溶片(Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l., 国药准字HJ20160684,规格为每片100 mg)联合硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲<杭州>制药有限公司,国药准字H20056410,规格为每片75 mg<按 $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ 计>),每日1次,每次各1片,按患者病情需要联用阿托伐他汀、美托洛尔、硝酸甘油、卡托普利等药物。

术中:通过IVUS系统(北京美康晟翔科贸有限公司,国械注进20203061521)以1.0 mm/s的速率自原位病变远10 mm以外自动回撤至近端10 mm,经影像分析后,测量并记录IVUS检测指标。DCB组患者一次性使用无菌外周血管内DCB(上海申淇医疗科技股份有限公司,国械标准20193031052)扩张导管,根据原位病变及原支架长度、直径,两端宜超过病变处2 mm,且使扩张面积的纵向长度大于球囊直径,紫杉醇DCB进入患者冠状动脉后,应在2 min内抵达病变位置,以8 atm(1 atm = 101.325 kPa)的压力充盈,保持球囊扩张30~60 s后退出药物球囊。DES组患者使用冠状动脉钴铬合金可降解涂层雷帕霉素DES系统(上海微创医疗器械<集团>有限公司,国械标准20163132305),于原位病变处扩张并释放支架后退出球囊,通过非顺应性扩张球囊10~20 s,使扩张充分、完全贴壁。两组患者至IVUS显示病变血管狭窄率不超过20%、无夹层、血流心肌梗死溶栓(TIMI)试验3级,撤出指引导管,拔除桡动

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	病变位置[例(%)]			病变类型[例(%)]			
					前降支	回旋支	右冠状动脉	小血管病变	分叉病变	弥漫性病变	其他
DCB组(n=58)	27/31	52.83±12.51	22.75±3.89	0.92±2.58	28(48.28)	11(18.97)	19(32.76)	22(37.93)	12(20.69)	10(17.24)	14(24.14)
DES组(n=64)	26/38	54.43±11.82	22.59±3.64	1.03±2.73	27(42.19)	13(20.31)	24(37.50)	24(37.50)	9(14.06)	13(20.31)	18(28.12)
χ^2/t 值	0.435	0.805	0.173	0.254		0.472			1.114		
P值	0.510	0.422	0.864	0.800		0.790			0.773		

脉鞘管, 桡动脉穿刺点加压止血。

术后处理: 通过IVUS系统完成术后即刻的指标检测, 并行光学相干断层扫描(OCT), 随访6个月后继续行OCT; 同时, DCB组、DES组患者分别予双联抗血小板治疗6, 12个月。

1.3 观察指标

1) IVUS指标。包括最小管腔面积(LA_{min})、平均管腔面积(LA_{mean})、外弹力膜面积(EEM), 计算斑块负荷(PB)。PB(%) = (EEM - LA_{min}) / EEM × 100%。2) OCT指标。包括最大新生内膜厚度(NT_{max})、最大新生内膜面积(NA_{max})。3) 晚期管腔丢失(LL)直径。通过IVUS系统测量主支和边支最小管腔直径与介入治疗后最小

管腔直径差值的绝对值。4) 冠状动脉再狭窄率。靶血管直径狭窄不小于50%, 认为发生冠状动脉再狭窄。冠状动脉再狭窄率(%) = 再狭窄例数 / 总例数 × 100%。5) 主要心血管不良事件(MACE)。记录患者源性死亡、非致命心肌梗死、靶病变血运重建等MACE发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者IVUS指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of IVUS indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	LA _{min} (mm ²)		LA _{mean} (mm ²)		EEM(mm ²)		PB(%)	
	术前	术后即刻	术前	术后即刻	术前	术后即刻	术前	术后即刻
DCB组(n=58)	2.08 ± 1.32	5.46 ± 1.10*	4.05 ± 1.76	6.03 ± 1.22*	7.50 ± 2.22	7.71 ± 1.11	72.26 ± 9.33	29.21 ± 8.76*
DES组(n=64)	2.15 ± 1.28	4.98 ± 0.97*	4.20 ± 1.81	5.63 ± 1.18*	7.43 ± 2.37	7.48 ± 1.30	71.06 ± 8.86	33.01 ± 9.06*
t 值	0.297	2.561	0.463	1.840	0.168	1.046	0.729	2.350
P 值	0.767	0.012	0.644	0.068	0.867	0.298	0.468	0.020

注: 与本组术前比较, DCB组 $t = 14.981, 7.042, 25.618, *P < 0.001$; DES组 $t = 14.097, 5.295, 24.021, *P < 0.001$ 。

Note: Compared with those before treatment, in the DCB group, $t = 14.981, 7.042, 25.618, *P < 0.001$; in the DES group, $t = 14.097, 5.295, 24.021, *P < 0.001$.

表3 两组患者OCT指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of OCT indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	NT _{max} (mm)		NA _{max} (mm ²)	
	术后即刻	随访6个月后	术后即刻	随访6个月后
DCB组(n=58)	58.46 ± 5.02	83.42 ± 11.94*	5.10 ± 1.10	5.26 ± 0.94
DES组(n=64)	58.59 ± 4.87	87.56 ± 10.05*	5.40 ± 1.16	5.61 ± 0.90
t 值	0.145	2.078	1.462	2.100
P 值	0.885	0.040	0.146	0.038

注: 与本组术后即刻比较, DCB组 $t = 14.676, *P < 0.001$; DES组 $t = 20.753, *P < 0.001$ 。

Note: Compared to those at the time points immediately after surgery, in the DCB group, $t = 14.676, *P < 0.001$; in the DES group, $t = 20.753, *P < 0.001$.

表4 两组患者LLL直径和冠状动脉再狭窄发生情况比较

Tab. 4 Comparison of LLL diameter and incidence of coronary artery restenosis between the two groups

组别	LLL直径($\bar{X} \pm s, mm$)		冠状动脉再狭窄[例(%)]
	主支	边支	
DCB组(n=58)	0.54 ± 0.28	0.04 ± 0.12	4(6.90)
DES组(n=64)	0.62 ± 0.31	0.10 ± 0.18	21(32.81)
t / χ^2 值	1.490	2.143	12.543
P 值	0.139	0.034	< 0.001

3 讨论

IVUS引导下DES治疗中, DES置入后, 无法全覆

表5 两组患者主要心血管不良事件发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of major adverse cardiovascular events between the two groups [case (%)]

组别	心源性死亡	非致命心肌梗死	靶病变血运重建	合计
DCB组(n=58)	0(0)	2(3.45)	0(0)	2(3.45)
DES组(n=64)	1(1.56)	3(4.69)	2(3.12)	6(9.38)
χ^2 值				0.911
P 值				0.340

盖血管壁, 导致药物分布不均匀, 同时因金属支架及聚合物^[8-9]作为异物置入易导致冠状动脉发生炎症反应, 使内膜增生而导致再狭窄^[10]。IVUS引导下DCB治疗中, DCB内的药物浓度高且均匀, 携带的药物进入血管后, 30~60s即可通过球囊膨胀将药物均匀释放至血管壁, 且术后无异物置入^[11], 最低限度地影响冠状动脉血管原有的解剖结构和功能。

DCB是一种表面以抗增殖药物为主进行覆盖的球囊, 本研究中选取切割球囊^[12], 可在短时间内通过球囊接触的方式将药物释放到冠状动脉血管中, 从而抑制血管内膜增生。本研究中以紫杉醇作为DCB的表面覆盖药物^[13-14]。紫杉醇是一种亲脂性较高的抗增殖药物, 生物可溶性高, 半衰期长, 性能稳定。其抗增殖的主要途径为阻断细胞周期的进程^[15-17], 损伤细胞的中心

体^[18],同时诱导异常细胞纺锤体的形成,以抑制纺锤体的微管动力学^[19],从而抑制平滑肌细胞增殖和迁移,并减少内膜增生和减轻炎症反应。

本研究结果显示,DCB组患者术后即刻的 LA_{min} 显著高于DES组($P < 0.05$),PB显著低于DES组($P < 0.05$),表明IVUS引导下DCB治疗冠状动脉原位病变的疗效优于DES组。分析原因,DCB的治疗方式较DES更迅速、温和,无异物置入也避免了冠状动脉内血管壁相关应激反应导致的炎症反应发生。本研究结果显示,DCB组患者随访6个月后的 NT_{max} 和 NA_{max} 均显著低于DES组($P < 0.05$),表明DCB对冠状动脉病变患者术后新生内膜增生情况改善效果更佳。新生内膜增生会导致支架内再狭窄、支架内血栓、靶病变或靶血管再次血运重建、再发心肌梗死、心源性死亡等MACE,而支架内新生内膜增生是支架植入术后必经的修复过程,故认为通过无植入式的DCB治疗较DES对患者有更安全的预后效果^[20]。本研究结果显示,DCB组患者术后随访6个月后边支的LLL直径和冠状动脉再狭窄率均显著低于DES组($P < 0.05$),表明IVUS引导下DCB治疗冠状动脉原位病变有助于提升预后。分析原因,DCB治疗过程中无异物置入,更好地保障了冠状动脉血管的原有功能不受损伤,故术后的血管疗养恢复效果更佳。且两组患者的MACE发生率相当,表明安全性良好。但考虑到仅随访6个月,且DES组有发生心源性死亡,考虑后续研究可延长随访时间,观察长期治疗效果,获取更全面的数据。

综上所述,IVUS引导下DCB治疗冠状动脉原位病变的效果更佳,有助于减少患者的新生内膜增生,且安全性良好。但本研究中样本量较少,分析结果不能使其取代DES。

参考文献

[1] 何文扬,周晏仪,张耀明,等. 药物洗脱支架的现状与发展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2022,29(7):930-934.
[2] 罗霖,丁雪峰,付祥真,等. 经皮冠脉药物洗脱支架术后抗血小板治疗策略疗效和安全性的网状Meta分析[J]. 中国循证医学杂志,2020,20(12):1403-1412.
[3] NERLA R, CASTRIOTA F, CREMONESI A, et al. Stellarex drug-coated balloon: a technology evaluation[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2020, 17(9): 1181-1188.
[4] YERASI C, CASE BC, FORRESTAL BJ, et al. Drug-Coated Balloon for De Novo Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(9): 1061-1073.
[5] 刘圣文,胡奉环,陈珏,等. 血管内超声与单纯冠状动脉造影指导下无保护左主干病变介入治疗的疗效对比研究[J].

中国循环杂志,2021,36(9):841-845.
[6] TAKAMI H, SONODA S, MURAOKA Y, et al. Comparison between minimum lumen cross-sectional area and intraluminal ultrasonic intensity analysis using integrated backscatter intravascular ultrasound for prediction of functionally significant coronary artery stenosis[J]. Heart Vessels, 2019, 34(2): 208-217.
[7] 世界中医药联合会心血管病专业委员会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中华中医药学会介入心脏病学会,等. 冠状动脉血运重建术后心绞痛中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(11):1298-1307.
[8] 刘睿方,徐方兴,周玉杰,等. 冠状动脉植入金属裸支架适应证的研究[J]. 中国全科医学,2019,22(17):2036-2041.
[9] CAIXETA A. Polymer Versus Polymer-Free Drug-Eluting Stents: A Class Effect for All Contemporary Devices?[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(22): 2487-2489.
[10] AOKI J, TANABE K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2021, 36(1): 23-29.
[11] 乔树宾,田宏伟. “介入无植入”新理念——药物涂层球囊临床应用新进展[J]. 中国循环杂志,2018,33(8):729-731.
[12] 晋辉,邱翠婷,孙亚超,等. 切割球囊与半顺应性球囊用于冠状动脉分叉病变预扩张的比较[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(22): 3540-3546.
[13] 倪忠涵,黄文晖,刘媛,等. 紫杉醇洗脱球囊治疗冠状动脉原发病变的安全性和可行性[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 39-43.
[14] 于雪,季福绥,许锋,等. 紫杉醇涂层球囊治疗直径2.8 mm及以上冠状动脉原发病变的效果[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(1):32-38.
[15] ZIERHUT C, YAMAGUCHI N, PAREDES M, et al. The Cytoplasmic DNA Sensor cGAS Promotes Mitotic Cell Death[J]. Cell, 2019, 178(2): 302-315. e23.
[16] ARCECI A, BONACCI T, WANG XX, et al. FOXM1 Deubiquitination by USP21 Regulates Cell Cycle Progression and Paclitaxel Sensitivity in Basal-like Breast Cancer[J]. Cell Rep, 2019, 26(11): 3076-3086. e6.
[17] 林城江,陈冰. BKM120对紫杉醇耐药卵巢癌细胞的控制作用[J]. 中国药业,2021,30(22):51-56.
[18] 中山大学生命科学学院赖德华副教授团队发现真核生物中心体的关键结构蛋白[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2021, 60(3): 181.
[19] 张小霞,马升杰,高永丽,等. 纺锤体和动粒相关蛋白2以及细胞分裂周期蛋白20在乳腺癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2021,38(12):2485-2487.
[20] 朱琳琳,孟培娜,尤威,等. OCT观察PCI术后可降解及永久性聚合物药物涂层支架内新生内膜增生的差异[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(10):1474-1479.
(收稿日期:2022-11-28;修回日期:2023-04-06)