

旋磨与球囊预扩张治疗冠状动脉重度钙化病变的疗效分析

吕明智, 宁彬

(安徽医科大学阜阳临床学院 阜阳市人民医院心血管内科, 安徽省阜阳市 236000)

[关键词] 冠状动脉; 重度钙化; 旋磨术; 药物洗脱支架; SYNTAX 评分

[摘要] **目的** 研究旋磨与球囊预扩张后植入药物支架对治疗冠状动脉钙化病变的疗效。**方法** 选取接受 PCI 治疗的冠状动脉重度钙化患者,按随机数字表法分为行旋磨术后支架植入(旋磨组,32例)和球囊预扩张支架植入(对照组,40例),对其进行前瞻性随机对照研究,比较两组治疗特征、围手术期并发症,分析6个月内主要不良心脑血管事件(MACCE)的危险因素。**结果** 旋磨组平均支架直径显著大于对照组[3.25(3.00,3.50)mm比3.00(2.81,3.25)mm, $P=0.002$]。旋磨组球囊预扩张次数、预扩张最大压力、球囊后扩张次数和后扩张最大压力均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。旋磨组术后管腔直径大于对照组[(3.34±0.28)mm比(3.15±0.27)mm, $P=0.005$]。旋磨组手术即刻成功率(96.9%)大于对照组(92.5%),总MACCE发生率(9.4%)低于对照组(22.5%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。PCI手术史[危险比(RR)为1.155(95%CI 0.030~0.691, $P=0.015$)]及球囊预扩张最大压力[危险比(RR)为2.326(95%CI 0.721~0.988, $P=0.035$)]是6个月内MACCE发生的独立危险因素。**结论** SYNTAX评分为23~32分的冠状动脉重度钙化病变,旋磨术有提高手术即刻成功率、降低短期不良事件的趋势,PCI手术史、球囊预扩张最大压力是6个月内MACCE发生的独立危险因素。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Rotational atherectomy versus balloon pre-dilated for treating heavily calcified coronary lesions

LV Mingzhi, NING Bin

(Department of Cardiology, Fuyang People's Hospital & Fuyang Clinical College of Anhui Medical University, Fuyang, Anhui 236000, China)

[KEY WORDS] coronary artery; severe calcification; rotational atherectomy; drug-eluting stents; SYNTAX score

[ABSTRACT] **Aim** To study the efficacy of rotational atherectomy (RA) versus balloon pre-dilated combined with drug eluting stent (DES) implantation in the treatment of heavily calcified coronary lesions. **Methods** The study selected patients with heavily calcified coronary lesions admitted in Fuyang City People's Hospital from October 2017 to October 2018 who were going to receive PCI. The patients were divided into two groups according to the random number table, which were the RA combined with DES group (observation group, $n=32$) and the balloon pre-dilated combined with DES (control group, $n=40$). Prospective randomized controlled study was performed. The treatment characteristics and perioperative complications were compared between the two groups. The risk factors of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) within 6 months were analyzed. **Results** The average stent diameter was significantly higher in the observation group than in the control group (3.25 (3.00, 3.50) mm vs 3.00 (2.81, 3.25) mm, $P=0.002$). The number of balloon pre-dilated, pre-dilated maximum pressure, the number of balloon post-dilated and post-dilated maximum pressure were significantly lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The lumen diameter after PCI was significantly larger in the observation group than in the control group ((3.34±0.28) mm vs (3.15±0.27) mm, $P=0.005$). The procedural success rate of the observation group (96.9%) was higher than that of the control group (92.5%), the incidence of total MACCE in the observation group (9.4%) was lower than in the control group (22.5%), but there is no significant differences between the two groups ($P>0.05$). The previous PCI (risk ratio: 1.155, 95% CI: 0.030~0.691, $P=0.015$) and the maximum pressure of balloon pre-dilated (risk ratio: 2.326,

[收稿日期] 2019-06-18

[修回日期] 2019-07-22

[作者简介] 吕明智,硕士研究生,医师,研究方向为冠心病介入诊疗,E-mail 为 854810464@qq.com。通信作者宁彬,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病、先天性心脏病和心脏电生理介入诊疗,E-mail 为 ningbin1972@foxmail.com。

95% CI: 0.721 ~ 0.988, $P=0.035$) were independent risk factors for MACCE within 6 months. **Conclusions** For severely calcified coronary lesions with a SYNTAX score of 23 to 32, RA has tendencies to improve the procedural success rate and reduce short-term adverse events. The previous PCI and the maximum pressure of pre-dilated were independent risk factors for MACCE within 6 months.

冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)中面临的一大挑战。钙化斑块可导致器械输送失败或支架扩张不完全,术中使药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)涂层受损,后续出现支架内再狭窄和血栓形成^[1]。冠状动脉旋磨术(rotational atherectomy, RA)可销蚀钙化斑块,提高器械传送成功率,是成功植入支架的有效手段^[2]。研究表明^[3]RA 后行 DES 植入有良好的长期疗效,但也有研究表明^[4],常规使用 RA 治疗 CAC 病变并未改善术后疗效。球囊预扩张因其技术成熟、患者花费少等特点,有些术者仍直接采用球囊预扩张治疗 CAC 病变。目前指南建议 RA 可作为 CAC 治疗的一种有效方案^[5]。本研究对冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)提示重度钙化性病变的病例,随机采用旋磨术后支架植入或球囊预扩张后支架植入,比较两组间治疗特征。通过比较两种治疗方案手术即刻成功率的差异,以及出现围术期并发症、短期主要不良心脑血管事件(major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)的差异,并进一步分析导致短期 MACCE 发生的独立危险因素,指导临床对 CAC 病变治疗方案的选择。

1 资料和方法

1.1 研究对象

经本单位伦理委员会批准,采取前瞻性随机对照研究,纳入 2017 年 10 月至 2018 年 10 月在阜阳市人民医院行 PCI 治疗的重度 CAC 病变患者。根据 CAG 进行病变 SYNTAX 评分,选择评分为 23 ~ 32 分的病例。由 2 名冠状动脉介入医师独立根据 CAG 判断两种治疗方案均可采用,按随机数字表法分为行旋磨术后支架植入(旋磨组,32 例)和球囊预扩张支架植入(对照组,40 例)。所有患者术前均签署手术知情同意书。纳入标准:(1)CAG 提示冠状动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的重度 CAC 病变,即在心脏跳动与不跳动时均可见沿管壁走形的高密度条索状阴影;(2)SYNTAX 评分为 23 ~ 32 分。排除标准:(1)急性完全闭塞;(2)支架内再狭窄;(3)血栓性病变;(4)桥血管病变;(5)夹层;(6)心力衰竭;(7)凝血

功能障碍。剔除标准:直接球囊扩张失败,转为旋磨术治疗的病例。

1.2 血运重建方法

患者均于术前至少 3 天开始服用阿司匹林(0.1 g, Qd)、氯吡格雷(75 mg, Qd),若至术前不足 3 日,术前至少 6 h 予以负荷量阿司匹林 0.3 g、氯吡格雷 300 mg。(1)对照组直接球囊扩张后常规支架植入;(2)旋磨组病例行旋磨术治疗,采用美国 Boston Scientific 公司 Rotablator 冠状动脉旋磨仪,先使用直径 1.25 mm 旋磨头改善管腔狭窄,旋磨后使用预扩球囊扩张病变处,复查造影根据狭窄程度,再选用 1.5 mm、1.75 mm 旋磨头对钙化严重部位反复旋磨,转速为 140 000 ~ 180 000 r/min,避免转速骤降大于 5 000 r/min,两次旋磨间隔 60 s,每次持续 10 s。术中持续加压 150 ~ 200 mmHg 经旋磨系统滴注含肝素、硝酸甘油、维拉帕米的生理盐水。两组病例均术前鞘内注射肝素 100 U/kg,手术每延长 1 h 追加 1 000 U。术后所有患者均接受规范双联抗血小板及其它冠心病二级预防药物治疗。

1.3 研究终点及随访

手术即刻成功定义为治疗后残余狭窄 $<30\%$;无冠状动脉内穿孔、夹层、血栓;前向血流 TIMI III 级。围手术期并发症定义为冠状动脉慢血流或无复流、痉挛、夹层、穿孔或心脏压塞、严重的心动过缓、低血压及旋磨导致的旋磨头嵌顿无法撤离等。MACCE 定义为全因死亡率、非致死性心肌梗死(nonfatal myocardial infarction, NFMI)、靶血管血运重建(target vessel revascularization, TVR)、脑血管意外。于住院期间及术后 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月内随访患者,资料通过查阅门诊、住院信息或对患者进行电话访问获得。

1.4 统计学处理方法

所有数据资料分析采用 SPSS21.0 统计软件。定量资料符合正态分布者采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用非参数秩和检验。定性资料的分析采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 生存曲线评估患者 6 个月 MACCE 的发生趋势,曲线间检验采用 Log-rank 检验。对影响 MACCE 发生的相关因素行单因素分

析,有显著意义的纳入多因素 Logistic 回归分析。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料、病变特征及实验室检查

两组患者性别、年龄、体质指数、吸烟、既往疾病史(高血压、心肌梗死、PCI 史、CABG 史、脑卒中史、糖尿病史、血脂异常)和生化检查,差异无统计学意义;两组患者靶血管、是否为 B2/C 型病变、SYNTAX 评分和治疗路径,差异均无统计学意义;两组患者左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)、左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)和术后肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶 MB 型同工酶(creatine kinase myocardial band, CK-MB)差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

表 1. 两组患者病变特征及实验室检查比较

Table 1. Comparison of lesion characteristics and laboratory tests between the two groups

项目	对照组 ($n=40$)	旋磨组 ($n=32$)	P 值
靶血管[处(%)]			
左主干-左前降支	1(2.5)	0(0.0)	0.999
左前降支	25(62.5)	25(78.1)	0.158
左回旋支	5(12.5)	3(9.4)	0.675
右冠状动脉	9(22.5)	4(12.5)	0.273
B2/C 型病变[例(%)]	32(80.0)	25(78.1)	0.846
SYNTAX 评分	27.4 \pm 3.3	27.8 \pm 3.0	0.617
经桡动脉路径[例(%)]	39(97.5)	28(87.5)	0.097
LVEF(%)	56.0 \pm 5.4	55.2 \pm 7.2	0.579
LVEDD(mm)	45.8 \pm 5.7	47.0 \pm 4.3	0.337
术后 cTnI(μ g/L)	0.985 (0.133,1.522)	0.965 (0.250,1.535)	0.138
术后 CK-MB(U/L)	22.9 (11.0,34.3)	21.9 (16.8,42.4)	0.140

2.2 手术情况及手术并发症

两组患者术中所用的导丝、支架个数和支架总长度差异无统计学意义,旋磨组平均支架直径大于对照组($P=0.002$)。旋磨组球囊预扩张次数、预扩张最大压力、球囊后扩张次数以及后扩张最大压力均显著低于对照组($P < 0.05$)。两组患者术前靶血管管腔直径差异无统计学意义($P > 0.05$),但旋磨组术后管腔直径大于对照组($P=0.005$)。两组手术

用时和放射时间差异无统计学意义,旋磨组造影剂用量少于对照组($P=0.007$;表 2)。

两组患者手术即刻成功率均大于 90%,但两组间差异无统计学意义(96.9% 比 92.5%, $P > 0.05$)。对照组中有 1 例球囊不能充分预扩张、2 例支架无法输送到位导致手术失败,旋磨组 31 例(96.9%)中有 1 例患者出现低血压,静脉应用升压药物后血压仍低,终止手术。两组患者出现慢血流或无复流,均予以冠状动脉内应用替罗非班血流恢复。两组患者,除旋磨组术中出现低血压 1 例,药物应用血压仍低,终止手术外,其余心动过缓、低血压病例,术中药物纠正后血流动力学均稳定,术后无不适应状。旋磨组有 4 例(12.5%)、对照组有 6 例(15.0%)发生围术期并发症,但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),两组均未发生冠状动脉夹层、穿孔、心脏压塞等严重并发症(表 2)。

表 2. 两组患者手术情况及并发症比较

Table 2. Comparison of surgical conditions and complications between the two groups

项目	对照组 ($n=40$)	旋磨组 ($n=32$)	P 值
导丝数量(个)	2.00 (1.00,3.15)	2.00 (2.00,3.00)	0.187
支架数量(个)	2.00 (1.00,2.00)	2.00 (1.00,2.00)	0.250
平均支架直径(mm)	3.00 (2.81,3.25)	3.25 (3.00,3.50)	0.002
支架总长度(mm)	48.8 \pm 23.8	52.3 \pm 23.6	0.542
球囊预扩张(次)	7.18 \pm 3.45	3.50 \pm 1.02	<0.001
预扩张最大压力(atm)	15.3 \pm 4.7	12.0 \pm 1.6	<0.001
球囊后扩张(次)	6.86 \pm 3.14	5.32 \pm 1.19	0.008
后扩张最大压力(atm)	16.8 \pm 2.6	15.4 \pm 1.4	0.004
术前管腔直径(mm)	1.41 \pm 0.50	1.62 \pm 0.16	0.191
术后管腔直径(mm)	3.15 \pm 0.27	3.34 \pm 0.28	0.005
手术用时(h)	1.67 \pm 0.55	1.89 \pm 0.49	0.083
放射时间(min)	27.3 \pm 9.3	27.6 \pm 6.8	0.867
造影剂用量(mL)	165.2 \pm 45.1	142.8 \pm 20.8	0.007
手术即刻成功[例(%)]	37(92.5%)	31(96.9%)	0.421
并发症[例(%)]	6(15.0)	4(12.5)	0.761
慢血流/无复流	3(7.5)	1(3.1)	0.421
冠状动脉夹层	0(0)	0(0)	—
冠状动脉穿孔/心脏压塞	0(0)	0(0)	—
严重心动过缓	1(2.5)	1(3.1)	0.873
低血压	2(5.0)	2(6.3)	0.818

2.3 住院及随访期间 MACCE 发生情况

对照组和旋磨组患者均完成 6 个月内电话或门诊随访,住院及随访期间 MACCE 发生率分别为 22.5%、9.4%,差异无统计学意义($P=0.130$)。对照组 1 例 74 岁女性患者,糖尿病 20 年,陈旧性脑梗死 6 年,住院期间发生心源性休克,转至 ICU 后死亡;1 例 68 岁男性患者,高血压 15 年,出院后 3 个月因脑出血死亡。旋磨组无死亡病例。对照组及

旋磨组随访期间分别有 3 例(7.5%)、2 例(6.3%)非致死性心肌梗死(NFMI)患者,对照组 1 例住院行 CAG 显示支架内血栓形成,予以经皮冠状动脉腔内血管成型术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,PTCA),效果满意出院。对照组及旋磨组随访期间分别有 3 例(7.5%)、1 例(3.1%)脑血管意外患者,除对照组 1 例死亡外,其余住院治疗后均出院(表 3 和图 1)。

表 3. 两组患者住院及随访期间 MACCE 发生情况[例(%)]

Table 3. Occurrence of MACCE in the two groups of patients during hospitalization and follow-up (case (%))

项目	对照组($n=40$)						旋磨组($n=32$)					
	住院期间	0~1 月	1~2 月	2~3 月	3~6 月	合计	住院期间	0~1 月	1~2 月	2~3 月	3~6 月	合计
全因死亡	1(2.5)	0(0)	0(0)	1(2.5)	0(0)	2(5.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
NFMI	0(0)	0(0)	1(2.5)	2(5.0)	0(0)	3(7.5)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.1)	1(3.1)	2(6.3)
TVR	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.5)	1(2.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
脑血管意外	0(0)	0(0)	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)	3(7.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.1)	1(3.1)
总 MACCE	1(2.5)	0(0)	2(5.0)	4(10.0)	2(5.0)	9(22.5)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.1)	2(6.3)	3(9.4)

注:TVR 为靶血管血运重建。

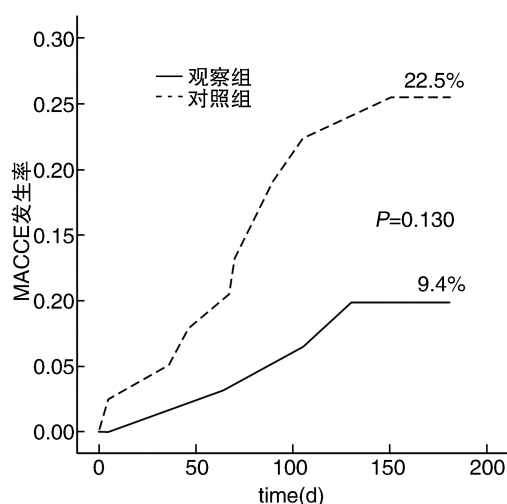


图 1. 两组患者 6 个月累计 MACCE 发生率 Kaplan-Meier 曲线比较

Figure 1. Kaplan-Meier curve comparison of cumulative MACCE rates in two groups of patients at 6 months

2.4 影响术后 6 个月 MACCE 发生危险因素分析

用单变量分析的方法,筛选出有可能影响患者 6 个月内 MACCE 的变量($P<0.05$),包括 PCI 手术史、术后 CK-MB、行旋磨术治疗、球囊预扩张次数、预扩张最大压力、造影剂用量,将这些自变量纳入 Logistic 回归分析,结果发现 PCI 手术史(RR 为 1.155,95% CI 0.030~0.691, $P=0.015$)和球囊预扩张最大压力(RR 为 2.326,95% CI 0.721~0.988,

$P=0.035$),为患者 6 个月内 MACCE 发生的独立危险因素。

3 讨论

重度 CAC 病变,血管顺应性差,球囊不易通过或难以充分有效预扩张,另外器械的反复传送使冠状动脉内膜受损,出现夹层、穿孔、术后支架内血栓等并发症的风险增高。CAC 常是导致 PCI 失败或预后不良的重要原因^[6]。一项前瞻性随机 ROTAXUS 研究表明^[7],对旋磨组及常规球囊预扩张组的 2 年随访中,均有相同比例的不良事件发生。国内有研究表明^[8],RA 增加了支架内再狭窄的发生风险,影响行 PCI 治疗患者的临床预后。

目前,对于 CAC 病变的治疗,仍以球囊预扩张为主,直接球囊扩张选用顺应或半顺应性球囊即可完成手术,其优势为准备器械简单、术者技术相对成熟、患者花费较旋磨治疗少。研究中,旋磨组手术用时较对照组长,直接球囊预扩张支架植入术开展时间较长,术者熟练程度高,无需复杂的术前仪器准备。RA 需要较为复杂的术前仪器调试,导致手术用时较长。

文献报道,RA 标签内适应证手术成功率达 95.6%~100%^[9],本研究为 96.9%。而对照组中,虽手术成功率为 92.6%,但有 3 例因器械无法输送

到位而仅行 PTCA。旋磨组中未出现器械无法输送到位的情况,仅有 1 例因术中低血压,使用药物升压无效而终止手术。研究中,两组患者术中出现并发症应用药物后多可好转,均未出现严重并发症。CAC 病变为高阻力病变,常使球囊、支架通过困难,需进行反复高压球囊扩张,且支架扩张后贴壁性较差,术后血栓、再狭窄发生率增加^[10]。旋磨组中,旋磨后靶血管直径显著改善,球囊及支架均能成功通过,并且膨胀良好,植入支架直径及长度较对照组增加($P<0.05$)。研究结果表明,RA 避免了反复高压球囊扩张,能较为有效地扩大管腔内径,提高内膜光滑程度,使球囊及支架能够较为顺利通过病变处。另外,球囊及支架能有效扩张,使支架贴壁性增强。RA 较球囊预扩张植入支架相比能提高手术即刻成功率。

SYNTAX 评分体系可对冠状动脉解剖学病变程度进行量化描述,更加客观的行危险分层^[11],评分大于 32 分多提示冠状动脉病变更为严重,PCI 术后 MACCE 发生率明显增加,而小于 23 分的低积分病例,病变程度较低,PCI 后 MACCE 发生率低^[12]。入组病例 SYNTAX 评分均为 23~32 分,旋磨组随访期间 MACCE 发生率为 9.4%,低于对照组(22.5%),经 Kaplan-Meier 生存曲线分析提示差异无统计学意义($P=0.130$)。国内有研究报道,RA 联合药物支架血运重建生存率达 91.8%,能降低心血管事件发生率^[13],本研究为 93.8%,与其相近。表明 SYNTAX 评分为 23~32 分的重度 CAC 病例,RA 产生的平滑血管内腔有助于支架的膨胀与贴壁,较传统治疗方案可有效减少反复高压球囊扩张,有降低随访期内 MACCE 发生率的趋势。

对影响 PCI 患者 6 个月 MACCE 因素的分析显示,既往 PCI 手术史(RR 为 1.155,95% CI 0.030~0.691, $P=0.015$)、球囊预扩张最大压力(RR 为 2.326,95% CI 0.721~0.988, $P=0.035$)为 MACCE 发生的独立危险因素。两种手术方案的选择对短期 MACCE 的发生并无差异。但对于有 PCI 手术史的患者,两种手术方案均可能增加术后不良事件的发生。因此,术前对患者的一般情况、既往病史进行充分评估,对判断患者预后具有重要意义。国内有研究报道^[14],最大预扩张压力不是旋磨术治疗导致不良心血管事件发生的独立危险因素。研究中,旋磨组球囊预扩张压力显著小于对照组($P<0.05$),而两组 MACCE 的发生率差异无统计学意义。Logistic 回归分析表明对钙化病变的治疗,球囊的高压力扩张可增加不良事件的发生风险。原因可能为因坚

硬钙化环的限制,反复高压球囊扩张效果仍欠佳,植入支架易发生支架通过困难或膨胀不良,增加冠状动脉介入治疗操作的复杂性。另外,钙化病变可使球囊扩张时破裂,出现血管夹层、穿孔或无复流等并发症的风险增加^[15]。因此,对于重度 CAC 病变的患者选择旋磨治疗,一定程度上可避免反复高压球囊预扩张,使得器械的传送与充分膨胀得到改善,进一步证明,RA 有降低短期 MACCE 发生的趋势。

综上所述,SYNTAX 评分为 23~32 分的重度 CAC 病变,与传统球囊预扩张植入支架治疗方案相比,旋磨术手术即刻成功率、围术期并发症、短期 MACCE 的发生虽无明显差异,但 RA 避免了反复多次的球囊高压扩张,使短期 MACCE 的发生有降低趋势,且无死亡病例。本研究虽为前瞻性研究,但单中心研究导致样本不大,术后随访时间短,今后对不同手术方案的选择及其远期疗效需进一步探索。

[参考文献]

- [1] Kuriyama N, Kobayashi Y, Yamaguchi M, et al. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery [J]. JACC Cardiovas Interv, 2011, 4(5): 588-589.
- [2] Chen YW, Su CS, Chang WC, et al. Feasibility and clinical outcomes of rotational atherectomy for heavily-calcified side branches of complex coronary bifurcation lesions in the real-world practice of the drug-eluting stent era [J]. J Interv Cardiol, 2018, 31(4): 486-495.
- [3] Tian W, Mahmoudi M, Lhermusier T, et al. Clinical outcomes of first- and second-generation drug-eluting stents in patients undergoing rotational atherectomy for heavily calcified coronary lesions [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2015, 16(3): 147-150.
- [4] Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Büttner H, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions [J]. JACC Cardiovas Interv, 2013, 6(1): 10-19.
- [5] 葛均波,王伟民,霍勇. 冠状动脉内旋磨术中国专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2017, 25(2): 61-66.
- [6] Tian W, Lhermusier T, Minha S, et al. Rational use of rotational atherectomy in calcified lesions in the drug-eluting stent era: Review of the evidence and current practice [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2015, 16(2): 78-83.
- [7] de Waha S, Allali A, Büttner HJ, et al. Rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex

- calcified coronary lesions: Two-year clinical outcome of the randomized ROTAXUS trial[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2016, 87(4): 691-700.
- [8] 徐承义, 曾秋棠, 苏晞, 等. 冠状动脉完全闭塞病变不同时间窗经皮冠状动脉介入治疗回顾性分析[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(5): 368-374.
- [9] Jiang J, Sun Y, Xiang MX, et al. Complex coronary lesions and rotational atherectomy: one hospital's experience[J]. Zhejiang Univ Sci B, 2012, 13(8): 645-651.
- [10] Tanigawa J, Barlis P, Di Mario C. Heavily calcified coronary lesions preclude strut apposition despite high pressure balloon dilatation and rotational atherectomy: in-vivo demonstration with optical coherence tomography[J]. Circulation, 2007, 115(1): 157-160.
- [11] 黄吟雪, 张磊. SNYNTAX 积分对冠心病治疗指导作用的研究现状[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(5): 600-604.
- [12] Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study[J]. Euro Intervention, 2009, 5(1): 50-56.
- [13] 吴铮, 郑泽, 柳景华. 冠状动脉旋磨术联合药物洗脱支架治疗冠状动脉重度钙化病变的效果与安全性[J]. 中国综合临床, 2018, 34(1): 15-20.
- [14] 张慧平, 赵迎, 郑耐心, 等. 补救性旋磨技术在冠状动脉钙化病变中的应用分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26(9): 510-516.
- [15] Barbato E, Carrié D, Dardas P, et al. European expert consensus on rotational atherectomy[J]. Euro Intervention, 2015, 11(1): 30-36.
- (此文编辑 许雪梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

Inclisiran, 靶向前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 的降脂利器

——《NEJM》首页发布稳定长效达半年降脂药物论文

2020 年 3 月 18 日,《新英格兰医学杂志》(《NEJM》)同期发表了 2 篇关于 Inclisiran 的 III 期临床研究结果的论文(“Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia”和“Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol”),一篇是 Inclisiran 对高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)患者的试验,另一篇是 Inclisiran 对杂合性家族性高胆固醇血症的试验。在 ORION-10 和 ORION-11 这两项随机对照双盲平行研究研究中,采用注射给药法,分别在第 1 天、第 90 天、第 270 天(间隔 180 天)和第 450 天(间隔 180 天)给受试者注射 1.5 mL 液体——治疗组每剂含有 284 mg Inclisiran,对照组给予对应安慰剂注射。患者在 540 天内接受规律随访,并进行相应实验室检查。这两篇文章的结果都肯定了 Inclisiran 对 LDL-C 水平存在显著降低效果。两组人的平均 LDL-C 水平基线分别是 104.7 ± 38.3 mg/dL (2.71 ± 0.99 mmol/L) 和 105.5 ± 39.1 mg/dL (2.73 ± 1.01 mmol/L)。第一次注射药物后 90 天内出现显著 LDL-C 水平下降,并长时间维持在 50 mg/dL 左右。在第 510 天,经相应的时间调整后的,与安慰剂组比较,两组 LDL-C 减少率分别为 53.8% (95% CI 51.3 ~ 56.2) 和 49.2% (95% CI 46.8 ~ 51.6)。平均最高可达到与对照组相比 52.3% 的下降幅度,且该药一次给药有效期可持续半年,可能对增强患者用药依从性提供帮助。

而在 Inclisiran 主要不良反应方面,最引人注目的是治疗组注射位点出现不良反应的患者较多,但是绝对数量也是比较少的。除此之外,一般不良反应、严重不良反应、心血管相关不良反应以及其他常见不良反应(高血压、背痛、上呼

吸道感染、肺炎等),治疗组均与注射安慰剂的对照组差不多。

Inclisiran 是一种针对 PCSK9 的干扰 RNA 治疗药物,是小干扰 RNA 类药物中第一个用于降胆固醇的药物。Inclisiran 主要通过降低肝脏合成 PCSK9 的水平,阻断 PCSK9 对肝细胞 LDLR 的降解,来降低循环系统 LDL-C 水平以及降低总体的心血管事件风险。此前针对 PCSK9 的单克隆抗体已经取得非常好的临床降脂效果,并已被批准临床使用。相比于 PCSK9 单抗,Inclisiran 的最大优势是给药频率的减少,减少了胆固醇水平的波动。以往观察发现降脂治疗过程中胆固醇水平的波动幅度越大,其不良事件越多。

但文章也明确提出,根据现有的结果,Inclisiran 治疗对心血管预后的任何潜在益处目前无法得出有意义的结论,这一问题需要在更长时间应用中进行检验。

主要文献来源:

[1] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 investigators. two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated ldl cholesterol[J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387.

[2] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. ORION-9 investigators inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805.

刘录山 徐倩
 南华大学心血管疾病研究所