

药物球囊联合PCSK-9抑制剂在冠脉小血管病变中短期疗效观察

张晓歌, 陈红磊, 于向志, 陈可斌, 王均志*

青岛市城阳区人民医院(菏泽医专附属医院)心血管内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月23日; 录用日期: 2023年10月17日; 发布日期: 2023年10月23日

摘要

目的: 分析药物涂层球囊(DCB)联合依洛尤单抗(PCSK-9抑制剂)在冠状动脉小血管病变的疗效评价。方法: 连续入选2021年2月至2022年2月我院冠心病小血管病变患者130例, 随机分为对照组、观察组, 分别采用药物球囊、药物球囊联合依洛尤单抗治疗, 6个月后比较两组血脂水平、LDL-C达标率、主要不良心血管事件(MACE)发生率、西雅图心绞痛量表(SAQ)评分[包括心绞痛平稳状况(AS)、心绞痛发生状况(AF)、躯体运动受限情况(PL)、医疗满意度(TS)和病情认知能力(DP)]; 结果: 治疗6个月后两组患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白-a (Lp(a))水平均低于治疗前($P < 0.05$)。且观察组TC、LDL-C、Lp(a)水平均明显低于对照组($P < 0.05$); 对照组LDL-C的达标率仅为30.7%, 而观察组LDL-C的达标率高达91%; 两组患者AS、AF、PL、DP、TS均高于治疗前($P < 0.05$), 观察组治疗后AS、AF、PL、TS水平均明显高于对照组($P < 0.05$), 但MACE发生率无差异。结论: 药物球囊联合依洛尤单抗治疗冠脉小血管病变, 可使患者LDL-C水平下降, LDL-C达标率较高, 同时可缓解冠状动脉小血管病变患者心绞痛症状, 应用前景良好。

关键词

药物涂层球囊, 冠脉小血管病变, 冠脉介入, PCSK-9抑制剂

Analysis of the Curative Effect of Drug-Coated Balloon and PCSK-9 Inhibitors in Small Coronary Vessels

Xiaoge Zhang, Honglei Chen, Xiangzhi Yu, Kebin Chen, Junzhi Wang*

Department of Cardiology, Qingdao Chengyang People's Hospital (The Affiliated Hospital of Heze Medical College), Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 张晓歌, 陈红磊, 于向志, 陈可斌, 王均志. 药物球囊联合 PCSK-9 抑制剂在冠脉小血管病变中短期疗效观察[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16748-16754. DOI: 10.12677/acm.2023.13102344

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of drug coated balloon (DCB) combined with elolumab (PCSK-9 inhibitor), in the treatment of small coronary vessels lesions. **Methods:** 130 patients with small coronary vessels in our hospital from February 2021 to February 2022 were selected and randomly divided into Control group and Study group. Patients in the two groups were treated with DCB, and DCB combined with elolumab respectively. Six months later, efficacy was performed to compare the incidence of the blood lipid level, LDL-C compliance rate, incidence of major adverse cardiovascular events (MACE), and Seattle angina scale (SAQ) score [including angina stable condition (AS), angina occurrence (AF), physical motor limitations (PL), medical satisfaction (TS) and condition cognitive ability (DP)] between the two groups. **Results:** Six months later, the difference values of cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and lipoprotein-a (Lp(a)) before and after treatment in observation group were greater than those in control group ($P < 0.05$). The compliance rate of LDL-C in the control group was only 30.7%, while that of LDL-C in the study group was as high as 91%. The difference values of AS, AF, PL, DP and TS before and after treatment in observation group were greater than those in control group ($P < 0.05$), but there was no difference of MACE in two groups. **Conclusion:** The treatment of coronary small vessel lesions with drug balloon combined with elocumumab can reduce LDL-C level and achieve high LDL-C compliance rate, and can relieve angina symptoms, with high application prospect.

Keywords

Drug-Coated Balloon, Small Coronary Vessel Disease, Per Cutaneous Coronary Intervention, PCSK-9 Inhibitors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状动脉小血管病变(small-vessel coronary artery disease, SVD)是指冠脉直径 ≤ 2.75 mm 病变[1], 传统的治疗方法是支架植入术, 但是术后再狭窄、晚期管腔丢失率比较高[2] [3], 因此目前的主要治疗方法为药物球囊(drugcoated balloon, DCB)。DCB 可改善冠脉小血管病变患者晚期管腔丢失, 降低心血管不良事件(MACE)发生率[4] [5]; 但是其缺点是无支撑情况下, 因血管存在弹性回缩, 斑块不稳定, 内皮损伤等影响远期预后[6] [7], 因此 DCB 治疗后如何快速修复内皮功能, 稳定和逆转斑块是降低不良事件的主要因素。近来, 研究发现新型降脂药物前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (pro-protein convertase subtilisin/kexin type9, PCSK-9)不仅可以降低 LDL 胆固醇和 Lp(a)的水平, 还可能通过影响炎症, 血管生成, 凝血和纤维蛋白溶解水平表达, 改善血管内皮功能, 降低冠心病患者的发病率和死亡率[8], 本研究主要分析 DCB 联合 PCSK-9 抑制剂——依洛尤单抗治疗 SVD 患者的临床疗效, 以明确两者联合治疗的有效性。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

2.1.1. 临床治疗

选取本院 2021 年 2 月~2022 年 2 月收治的 130 例冠状动脉小血管病变且行药物球囊治疗的患者纳入实验研究, 随机分为观察组和对照组, 各 65 例, 本研究提交我院伦理委员会获得批准。

2.1.2. 纳入与排除标准

纳入标准: 1) 符合缺血性心脏病的诊断依据, 且冠状动脉造影检查确诊为冠状动脉小血管原发病变病人; 2) 冠状动脉造影结果显示病变处管腔狭窄程度 $> 70\%$, 管腔直径为 2.25~2.80 mm; 3) 病人及家属均同意行 PCI 术, 并自愿参与本研究; 4) 临床资料完整, 且可耐受至少 3 个月的双联抗血小板治疗; 5) 同意并签署知情同意书。

排除标准: 无法提供口头和书面知情同意书; 年龄 < 18 岁; 预期寿命 < 1 年; 近期 ST 段抬高型心肌梗死(MI) (< 72 小时); 左心室射血分数 $< 30\%$; 肌酐清除率 < 30 毫升/分钟。

2.1.3. 治疗方法

两组病人均于术前服用阿司匹林肠溶片 100 mg/d, 联用硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/d 或替格瑞洛 90 mg bid, 连续服用 1 周以上。若未足 1 周, 于手术前 24 h 内服用阿司匹林 300 mg 和硫酸氢氯吡格雷 300 mg 或者替格瑞洛片 180 mg 负荷, 并利用经桡动脉穿刺路径进行冠状动脉造影检查与治疗, 穿刺后给予肝素 100 U/kg, 术中根据手术时间每小时追加 1000 U/h。

药物涂层球囊手术具体流程: ① 应用棘突球囊或后扩球囊对病人靶病变部位进行充分预扩张, 残余狭窄需 $< 30\%$; ② 再使用轻舟 Bingo 药物球囊进行治疗, 其中药物球囊直径/血管直径 0.8~1.0/1; ③ 以 10~12 atm 扩张, 并在最大扩张压时维持 30~60 s, 结束后缓慢减压。两组病人术后均需要长期口服阿司匹林肠溶片联合硫酸氢氯吡格雷或替格瑞洛双抗治疗 3 个月, 三个月后应用阿司匹林 100 mg/d 单抗维持。

两组患者术后均予以常规剂量瑞舒伐他汀钙片 20 mg/d, 观察组在常规瑞舒伐他汀 20 mg/d 的基础上联合依洛尤单抗注射液 140 mg/2 周;

2.1.4. 观察指标

两组患者术后血脂观察: 于术前、术后 6 个月检测患者 TC、TG、LDL-C、Lp(a)水平, 同时观察两组 LDL-C 达标率比较。

两组患者 MACE 发生率术后 6 个月以专科门诊或电话进行随访。临床观察终点: 1) 主要终点: 心源性死亡、非致死性急性心肌梗死、靶病变血运重建(TLR); 2) 次要终点: 两组治疗前后 SAQ 评分的比较于术前、术后 6 个月对两组患者的 SAQ 评分进行比较。

2.1.5. 统计学处理

应用 SPSS 24.0 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、性别、吸烟史、2 型糖尿病、高血压病、血脂异常、既往 PCI 手术史、多支血管病变、分叉病变、靶血管病变比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups**表 1.** 两组患者基线比较

	对照组 (n = 65)	观察组 (n = 65)	P
男性[例(%)]	39 (60)	40 (61.5)	0.89
年龄(岁)	66.03 ± 10.08	66 ± 8.43	0.49
吸烟[例(%)]	28 (43.1)	27 (41.5)	0.86
高血压[例(%)]	38 (58.5)	39 (60)	0.86
糖尿病[例(%)]	28 (43.1)	34 (52.3)	0.29
TC [mmol/L]	4.46 ± 1.31	4.89 ± 1.51	0.81
TG [mmol/L]	1.56 ± 0.66	1.79 ± 1.06	1.47
LDL-C [mmol/L]	3.13 ± 1.00	3.24 ± 1.40	0.61
Lp (a) [mmol/L]	277.48 ± 244.34	345.50 ± 236.13	0.10
既往 PCI 手术史[例(%)]	29 (44.6)	21 (32.3)	0.15
多支血管病变[例(%)]	18 (27.7)	22 (33.8)	0.45
分叉病变[例(%)]	15 (23.1)	22 (33.8)	0.17
靶血管病变部位前降支[例(%)]	30 (46.2)	29 (44.6)	0.86
回旋支[例(%)]	26 (40)	23 (35.4)	0.59
右冠[例(%)]	22 (33.8)	19 (29.2)	0.57

3.2. 两组治疗后 TC、TG、LDL-C、Lp(a)水平比较

治疗 6 个月两组患者 TC、TG、LDL-C、Lp(a)水平均低于治疗前($P < 0.05$)。同时治疗后观察组 TC、LDL-C、Lp(a)水平均明显低于对照组($P < 0.05$)，见表 2。

Table 2. Changes of blood lipid before and after treatment**表 2.** 两组治疗前后血脂比较

组别	例数	时间	TC	TG	LDL-C	Lp(a)
对照组	65	治疗前	4.46 ± 1.31	1.56 ± 0.66	3.13 ± 1.00	277.48 ± 244.34
		治疗 6 个月	3.36 ± 1.02	1.25 ± 0.63	1.89 ± 0.79	217.22 ± 210.75
		P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
观察组	65	治疗前	4.89 ± 1.51	1.79 ± 1.06	3.24 ± 1.40	345.5.62 ± 236.13
		治疗 6 个月	2.42 ± 0.49	1.04 ± 0.31	1.05 ± 0.34	137.16 ± 82.37
		P 值	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01
治疗后 6 个月两组间比较		P 值	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

3.3. 6 个月治疗后两组 LDL-C 达标率的比较

根据 2019 年 ESC/EAS 血脂管理指南中超高危 ASCVD 患者的血脂控制目标，要求 LDL-C 水平必须降到 1.4 mmol/L 以下，两组患者在治疗后 6 个月，对照组 LDL-C 的达标率仅为 30.7% (20/65)，而观察组 LDL-C 的达标率高达 91% (59/65)。观察组 LDL-C 的达标率明显高于对照组($P < 0.05$)。

3.4. 两组治疗前后 SAQ 评分的比较

治疗前两组包括心绞痛平稳状况(AS)、心绞痛发生状况(AF)、躯体运动受限情况(PL)、医疗满意度(TS)和病情认知能力(DP)水平比较无统计学差异,治疗后 6 个月两组 AS、AF、PL、DP、TS 均高于治疗前($P < 0.05$),且观察组治疗后 AS、AF、PL、TS 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3:

Table 3. Changes of SAQ before and after treatment
表 3. 两组治疗前后 SAQ 的比较

组别	例数	时间	AS	AF	PL	DP	TS
对照组	65	治疗前	16.1 ± 3.0	53.6 ± 7.1	60.3 ± 5.9	33.6 ± 5.6	48.0 ± 7
		治疗 6 个月	75.5 ± 10	83.0 ± 3.7	80.2 ± 4.3	82.1 ± 4.8	71.6 ± 5.4
		P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
观察组	65	治疗前	15.9 ± 3.0	55.3 ± 6.8	60.7 ± 3.6	30.8 ± 4.2	46.6 ± 8.
		治疗 6 个月	83.0 ±1 3.6	89.3 ± 6.8	88.2 ± 4.9	90.5 ± 8.2	81.1 ± 6.2
		P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
治疗后 6 个月两组间比较		P 值	<0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

3.5. 术后两组(MACE)发生率比较

药物球囊术后 6 个月时,两组患者均未发生死亡,观察组非致死性心肌梗死为 1 例,对照组非致死性心肌梗死为 1 例,观察组血运重建 1 例,对照组血运重建 2 例,两组间 MACE 发生率无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 讨论

SVD 占冠状动脉原发病变的 30%~40% [9],多位于冠状动脉中远段。虽然供血范围小,却是导致支架内再狭窄的重要危险因素,发生急性心肌梗死、猝死的风险高。DCB 避免金属支架和多聚物的残留,是目前最有前景的治疗策略。

DCB 可降低 SVD 患者中靶病变失败和主要不良心脏事件的发生率[10]。但 DCB 最基本的作用原理是使斑块和内皮撕裂,所以使内皮快速修复和斑块的消退是减少术后不良事件的主要方法,而 LDL-C 达标是现阶段内皮修复和斑块消退的主要手段,众所周知,高脂质水平是复发性急性心血管事件的主要危险因素[11] [12]。但本研究发现,对照组经药物球囊及常规他汀药物治疗后,LDL-C 水平达标率较低,只有不到 10%的患者达到了推荐的 LDL-C ≤ 1.4 mmol/L 的目标值。我们的研究提示出院 6 个月后,联合 PCSK-9 抑制剂治疗的患者 LDL-C 显著降低,与对照组相比,约 91%的患者达到了 ≤ 1.4 mmol/L 的目标值。但两组在降低 MACE 风险方面无显著性差异。Dicembrini 等人发现在持续至少 1 年的观察 MACE 有显著下降,经回归分析后,发现研究的持续时间与 MACE 的减少有显著的相关性[13]。本研究两组患者 MACE 无差异的原因可能与观察时间较短有关。

此外,两组患者在治疗 6 个月后,Lp(a)水平均下降,观察组较对照组下降明显,具有统计学意义。Lp(a)可促进血栓、炎症、泡沫细胞形成,其水平升高和心血管疾病成正相关[14]。因此,Lp(a)不仅被认为是心血管风险增加的标志物,而且是一个潜在的治疗靶点。他汀类药物对降低 LDL-C 非常有效,但不能持续降低 Lp(a)。而 PCSK-9 抑制剂能够使 Lp(a)降低 20%~40% [9],PCSK-9 抑制剂可能通过降低 LDL-C、Lp(a)水平,抑制炎症反应,稳定冠脉易损斑块,阻止动脉硬化进程,从而降低 MACE 事件发生率。

西雅图心绞痛问卷(SAQ)是具有特异性的冠心病心绞痛患者的生存质量调查量表,其有效性、可重复性和可靠性已被证实,主要用于评估冠心病患者治疗或干预的有效性[15]。SAQ分为5个维度19个条目,包括躯体运动受限情况(PL)、心绞痛平稳状况(AS)、心绞痛发生状况(AF)、医疗满意度(TS)和病情认知能力(DP)。本研究发现治疗6个月后两组在SAQ各维度评分均明显升高($P < 0.05$),提示两组心绞痛症状较治疗前均有所改善,分析除了与解除冠脉狭窄改善心肌血供、常规的抗血小板聚集、控制心率减低氧耗等治疗有关外,还与降脂药物改善血管内皮功能、抑制炎症反应、稳定冠脉易损斑块等有关。治疗6个月后观察组AS、AF、PL、TS水平均明显高于对照组($P < 0.05$),提示观察组较对照组患者身体状况和生活质量改善显著,其中包括心绞痛的严重程度、心绞痛的稳定性和一般健康状况。与PCSK9抑制剂具有更强效的降脂效果、更高的LDL-C达标率、更有效的稳定易损斑块,以及有效抑制动脉粥样硬化进程中的炎症反应有关。这种对患者生活质量的改善是否会产生长期影响,需要进一步观察验证。

综上所述,针对冠脉小血管病变,药物球囊联合他汀及PCSK-9抑制剂治疗可以显著降低患者的LDL-C水平,同时可改善患者临床症状。本研究是一项针对冠脉小血管病变接受球囊联合PCSK-9抑制剂治疗的观察性研究,存在一些局限性。研究的随访时间为6个月,PCSK-9抑制剂对炎症因子、血管内皮及斑块的影响,需要后续血管内超声随访数据分析。

基金项目

青岛市卫健委医药科研指导计划, No. 2019-WJZD184。

参考文献

- [1] Nestelberger, T. and Jeger, R. (2019) Drug-Coated Balloons for Small Coronary Vessel Interventions: A Literature Review. *Interventional Cardiology Review*, **4**, 131-136. <https://doi.org/10.15420/icr.2019.06.R3>
- [2] Sinaga, D.A., Ho, H.H., Watson, T.J. et al. (2016) Drug-Coated Balloons: A Safe and Effective Alternative to Drug-Eluting Stents in Small Vessel Coronary Artery Disease: Drug-Coated Balloon Angioplasty in Small Vessel Disease. *Journal of Interventional Cardiology*, **29**, 454-460. <https://doi.org/10.1111/joic.12333>
- [3] Picard, F., Doucet, S. and Asgar, A.W. (2017) Contemporary Use of Drug-Coated Balloons in Coronary Artery Disease: Where Are We Now? *Archives of Cardiovascular Diseases*, **110**, 259-272. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.005>
- [4] Megaly, M., Buda, K., Saad, M., et al. (2022) Outcomes with Drug-Coated Balloons vs. Drug-Eluting Stents in Small-Vessel Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, **35**, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.03.008>
- [5] Cortese, B., et al. (2020) Drug-Coated Balloon versus Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessel Disease: PICCOLETO II Randomized Clinical Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **13**, 2840-2849. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.08.035>
- [6] Zhao, H., Miao, R.R., Lin, F., et al. (2023) Drug-Coated Balloon in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Interventional Cardiology*, **2023**, Article ID: 5210808. <https://doi.org/10.1155/2023/5210808>
- [7] 李占鲁, 黄嵩. 紫杉醇涂层球囊的应用现状和不足以及新一代药物涂层球囊的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(4): 299-302.
- [8] Hrovat, K., Likozer, A.R., et al. (2022) Gene Expression Profiling of Markers of Inflammation, Angiogenesis, Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Coronary Artery Disease with Very High Lipoprotein(a) Levels Treated with PCSK9 Inhibitors. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **9**, 211. <https://doi.org/10.3390/jcdd9070211>
- [9] Alfonso, F. and Garcia-Guimaraes, M. (2016) Optimal Coronary Interventions in Small Vessels: Is Size All That Matters? *JACC: Cardiovascular Interventions*, **9**, 1335-1337. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.05.005>
- [10] Benjamin, B.K., Lu, W.J., Han, Z.Y., et al. (2021) Drug-Coated Balloon-Only Angioplasty Outcomes in Diabetic and Nondiabetic Patients with de Novo Small Coronary Vessels Disease. *Journal of Interventional Cardiology*, **2021**, Article ID: 2632343. <https://doi.org/10.1155/2021/2632343>
- [11] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., et al. (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Atherosclerosis*, **290**, 140-205.
- [12] Liu, Y.Q., et al. (2021) Real World Effectiveness of PCSK-9 Inhibitors Combined with Statins versus Statins-Based

-
- Therapy among Patients with Very High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in China (RWE-PCSK Study). *Journal of Geriatric Cardiology*, **18**, 261-270. <https://doi.org/10.22541/au.159554641.10759874>
- [13] Dicembrini, I., Giannini, S., Ragghianti, B., Mannucci, E. and Monami, M. (2019) Effects of PCSK9 Inhibitors on LDL Cholesterol, Cardiovascular Morbidity and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 1029-1039. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01019-4>
- [14] Rigamonti, F., Carbone, F., Montecucco, F., *et al.* (2018) Serum Lipoprotein (a) Predicts Acute Coronary Syndromes in Patients with Severe Carotid Stenosis. *European Journal of Clinical Investigation*, **48**, e12888. <https://doi.org/10.1111/eci.12888>
- [15] Dempster, M. and Donnelly, M. (2000) Measuring the Health Related Quality of Life of People with Ischemic Heart Disease. *Heart*, **83**, 641-644. <https://doi.org/10.1136/heart.83.6.641>