



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

2018年5月
第1期

中文版 / CHINESE EDITION

原创性研究

- 1 生物可吸收支架极晚期血栓形成机制研究
Kyohei Yamaji, Yasushi Ueki, *et al*
- 15 基于冠脉造影的定量血流分数在线评估冠状动脉狭窄的诊断准确性研究
Bo Xu, Shengxian Tu, *et al*
■ **点评** 定量血流储备分数或成为评估冠脉狭窄的新方法
韩雅玲
- 27 左主干远端分叉病变中双对吻支架术和即兴支架术的对比: DKCRUSH-V 随机试验
Shao-Liang Chen, Jue-Jie Zhang, *et al*
- 41 生物可吸收依维莫司洗脱冠状动脉支架的3年临床结局: ABSORB III 临床试验
Dean J. Kereiakes, Stephen G. Ellis, *et al*
- 52 预测低风险人群的亚临床动脉粥样硬化: Ideal Cardiovascular Health 评分和 Fuster-BEWAT 评分
Juan Miguel Fernández-Alvira, Valentín Fuster, *et al*
- 62 左心耳封堵术后5年结果
Vivek Y. Reddy, Shephal K. Doshi, *et al*



ELSEVIER

该翻译由中国译者负责并由中国总编辑独自负责修订。Elsevier 或美国心脏病学会基金会不对翻译承担任何责任。尽管翻译过程十分仔细，但读者必须始终依靠自己的经验和知识来评估和应用本出版物中的所有信息，并始终使用原始来源对其进行检查。对于使用本出版物中的任何信息和 / 或任何错误、遗漏或不准确信息（无论出于疏忽或其他原因造成的）后产生的后果，译者或中国版主编不承担任何责任。

从业人员和研究人员必须始终依靠自己的经验和知识来评估和应用本刊所述的任何信息、方法、化合物或试验。由于医学科学的迅速发展，尤其应对诊断和药物剂量进行独立核查。在法律覆盖的最大范围内，Elsevier、美国心脏病学会基金会、译者或中国版主编不对因以下问题导致的人身伤害和 / 或损害承担任何责任：所有产品质量责任、疏忽或其他方面的问题；应用或操作本文材料中包含的任何方法、产品、说明或想法产生的问题。虽然所刊广告均符合道德（医疗）标准，但本出版物中的内容并不构成对该产品质量或价值及其制造商声称的内容的保证或认可。

The translation has been undertaken by the Chinese translator and revised by the Chinese Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translator or the Editor-in-Chief of the Chinese edition in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, the translator or the Editor-in-Chief of the Chinese edition for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



EDITOR-IN-CHIEF

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EXECUTIVE EDITOR

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

DEPUTY EDITOR

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

GUEST EDITORS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE PRESIDENT, PUBLISHING

Kimberly Murphy, Washington, DC

EDITORIAL DIRECTOR

Justine Varieur Turco, Washington, DC

INTERNATIONAL ADVISORS

Jane Armitage, FRCP,
Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

中文版/CHINESE EDITION



主编 / Editor-in-Chief

韩雅玲 / Yaling Han

单位 / Affiliation

沈阳军区总医院 / PLA Shenyang General Hospital

副主编 (按姓氏拼音排序)

陈纪言 广东省人民医院

陈绍良 南京市第一医院

聂绍平 首都医科大学附属北京安贞医院

徐波 中国医学科学院阜外医院

于波 哈尔滨医科大学附属第二医院

Associate Editor (Sequenced by the family names)

Jiyang Chen Guangdong General Hospital

Shaoliang Chen Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medicine University

Shaoping Nie Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University

Bo Xu Fuwai Hospital, CAMS

Bo Yu The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University

编委 (按姓氏拼音排序)

代建南 哈尔滨医科大学附属第二医院

窦克菲 中国医学科学院阜外医院

冯颖青 广东省人民医院

高展 中国医学科学院阜外医院

李静 首都医科大学附属宣武医院

李洋 沈阳军区总医院

李毅 沈阳军区总医院

刘志忠 南京市第一医院

王晓 首都医科大学附属北京安贞医院

邢磊 哈尔滨医科大学附属第二医院

杨峻青 广东省人民医院

张俊杰 南京市第一医院

Editorial board member (Sequenced by the family names)

Jiannan Dai The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University

Kefei Dou Fuwai Hospital, CAMS

Yingqing Feng Guangdong General Hospital

Zhan Gao Fuwai Hospital, CAMS

Jing Li Xuanwu Hospital, Capital Medical University

Yang Li PLA Shenyang General Hospital

Yi Li PLA Shenyang General Hospital

Zhizhong Liu Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medicine University

Xiao Wang Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University

Lei Xing The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University

Junqing Yang Guangdong General Hospital

Junjie Zhang Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medicine University

Social Media Editor Dr. Mingyu Sun

社交媒体编辑 孙鸣宇

创刊词

JACC

中文版

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



作为 JACC 的主编，我很高兴为您呈现 JACC 中文版。中国心脏病专家和内科医生将在这里读到极具临床意义的文章。这些文章由以韩雅玲教授为主编的编辑委员会从 JACC 英文原版期刊近几个月所发表的文章中选出。

值得一提的是，每篇文章都附有一位在此领域内知名的中国心脏病专家的评论。这将有助于了解其临床价值。

我希望 JACC 中文版对读者有益，帮助其提高心血管疾病的诊断和治疗水平。

我感谢韩博士接受我的邀请成为 JACC 中文版的主编。我相信她的工作将一如既往地呈现出最高质量水平。

*JACC*主编

Valentin Fuster, MD, PhD

2018年的春天，让我们一起迎接《美国心脏病学会杂志》(JACC)中文版的诞生!

JACC是美国心脏病学会(ACC)的官方杂志，创刊于1983年，迄今已35年有余。在ACC及多届编委会的努力下，JACC已成为目前心血管领域的顶尖杂志，具有极高的国际声望和知名度。JACC的特点是关注临床，主要发表同行评议的临床研究、具有明确临床相关性的转化研究、最新临床技术论文、综述及述评等，体现了全球心血管临床实践与科研的最高水平，所以深受临床医生的欢迎。JACC对于选稿的要求近乎严苛，每年发表的1000余篇论文仅占所有来稿的不足5%。正因为如此，才体现出极高的水准和严谨性，已成为指导临床实践和科研创新的经典范本。

近年来，在现任主编 Dr. Fuster 的推动下，JACC 非常重视自身的国际性和开放性，来自美国以外的稿件发表数量呈明显上升趋势（其中来自中国作者的文章数由21世纪初的每年数篇快速增长至2017年的30篇），越来越贴近各国的临床实践。此次中文版的推出，正是JACC国际化策略的一个重要举措。



我们身处知识爆炸的年代，创新成为主流，医学知识正以前所未有的速度更新发展，而中国又是世界上人口最多的国家，多种重要心血管疾病的流行正呈显著的上升趋势。因此，通过JACC等顶级专业杂志获取最新知识、提高临床实践水平，是中国10余万名心血管专科医生最为迫切的需求之一，但这种需求在现实中表现出来的更多的是可望而不可及的焦虑。究其原因，一是工作太忙，二是语言障碍，极大影响了中国医生阅读JACC等国外期刊的积极性。有鉴于此，在ACC、中国专家和爱思唯尔（出版方）三方共同推动下，经过半年多的筹备，JACC中文版终于面世了。

JACC中文版以助力中国心血管健康为己任，旨在为中国心血管医生提供阅读原汁原味的高水平原创论文的机会。计划每年出版6期，每期选登5-6篇JACC原文的中译版，重点文章配以评述。所选文章将与JACC英文版同步，以贴近临床实践、解决重要临床问题和体现中国临床研究水平的文章为主。为适应新媒体时代读者的需求，杂志将采取线上发表方式，并采用微信等多种社交媒体进行推送和互动评论，希望能给大家带来更好的阅读体验。

医路从来艰辛，在于人命关天，也在于求知之路永无尽头！今天，我们这些志同道合者创办了JACC中文版，希望能为求知路上同行的你提供一点小小的帮助。愿我们不忘初心，砥砺前行，为早日实现中国心血管疾病拐点的到来而奋斗。

JACC中文版主编
韩雅玲

原创性研究

生物可吸收支架极晚期血栓形成机制研究

INVEST 注册研究

Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis

The INVEST Registry

Kyohei Yamaji, MD, PHD,^{a,b} Yasushi Ueki, MD,^a Geraud Souteyrand, MD, MSc,^c Joost Daemen, MD, PHD,^d Jens Wiebe, MD,^e Holger Nef, MD,^f Tom Adriaenssens, MD, PHD,^g Joshua P. Loh, MBBS,^h Benoit Lattuca, MD,ⁱ Joanna J. Wykrzykowska, MD, PHD,^j Josep Gomez-Lara, MD, PHD,^k Leo Timmers, MD, PHD,^l Pascal Motreff, MD, PHD,^m Petra Hoppmann, MD,ⁿ Mohamed Abdel-Wahab, MD,^o Robert A. Byrne, MB, BCH, PHD,^p Felix Meincke, MD,^q Niklas Boeder, MD,^r Benjamin Honton, MD,^p Crochan J. O'Sullivan, MD, PHD,^a Alfonso Ielasi, MD,ⁿ Nicolas Delarche, MD,^s Günter Christ, MD,^t Joe K.T. Lee, MD,^{u,v} Michael Lee, MD, PHD,^v Nicolas Amabile, MD, PHD,^w Alexios Karagiannis, PHD,^x Stephan Windecker, MD,^a Lorenz Räber, MD, PHD^a

翻译：四川大学华西医院 唐教清

摘要

背景 生物可吸收支架 (Absorb BVS1.1, 雅培血管医疗, 加利福尼亚州圣克拉拉) 相比依维莫司洗脱金属支架, 更常发生极晚期支架血栓形成 (very late scaffold thrombosis, VLScT)。

目的 本研究目的是使用光学相干断层扫描技术 (optical coherence tomography, OCT) 阐明 VLScT 的潜在机制。

方法 INVEST 注册研究 (即极晚期生物可吸收支架血栓形成的独立 OCT 注册研究), 是由学者组成的国际性协会发起的应用 OCT 检测患者 VLScT 的注册研究。

结果 纳入 2013 年 6 月至 2017 年 5 月间来自 19 个中心曾行 OCT 检测 VLScT 的 36 例患者 (共 38 处病变)。术后 VLScT 中位发生时间为 20 个月 (四分位区间为 16-27 个月)。出现 VLScT 时, 83% 患者在接受阿司匹林治疗, 17% 患者在接受双联抗血小板治疗。VLScT 发生机制 (按照发生比例降序排列) 分别是支架中断 (42.1%)、支架梁贴壁不良 (18.4%)、新生动脉粥样硬化 (18.4%)、支架膨胀不全或回缩 (10.5%)、支架梁暴露 (5.3%) 和支架边缘相关疾病进展 (2.6%)。相比无血栓形成的支架区域, 有血栓形成的支架区域更常出现支架中断 (比值比 [odds ratio (OR)] 为 110; 95% 置信区间 [confidence interval, CI]: 73.5-173; $P < 0.001$)、支架梁贴壁不良 (OR 为 17; 95% CI 为 14.8-19.7; $P < 0.001$) 和支架梁暴露 (OR 为 7.3; 95% CI 为 6.2-8.8; $P < 0.001$)。16 例支架中断患者中, 有 2 例在 VLScT 之前的 OCT 检查表明循环并列支架梁的组织覆盖率最小。

结论 VLScT 主要机制为支架中断, 这提示存在不利的吸收相关过程, 其次为贴壁不良和新生动脉粥样硬化。仍需确认的是修改支架设计和优化植入过程是否可以减轻 VLScT 的风险 (来自 ([INVEST], NCT03180931)。

From the ^aSwiss Cardiovascular Center Bern, Department of Cardiology, Bern University Hospital, Bern, Switzerland; ^bDivision of Cardiology, Kokura Memorial Hospital, Kitakyushu, Japan; ^cDepartment of Cardiology, University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; ^dDepartment of Cardiology, Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; ^eDeutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Munich, Germany; ^fDepartment of Cardiology, University of Giessen, Giessen, Germany; ^gDepartment of Cardiovascular Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium, and Department of Cardiovascular Sciences, Catholic University Leuven, Belgium; ^hDepartment of Cardiology, National University Heart Centre, Singapore; ⁱDepartment of Cardiology, University Hospital Caremeu, Nimes, France; ^jAcademic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ^kHospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ^lDepartment of Cardiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; ^mKlinik und Poliklinik Innere Medizin I, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany; ⁿHeart Center, Segeberger Kliniken GmbH, Bad Segeberg,

缩略词表

3D=3-dimensional
三维
ACS=acute coronary syndrome
急性冠脉综合征
BMS=bare-metal stent
金属裸支架
BVS=bioresorbable vascular scaffold
生物可吸收血管支架
DAPT=dual-antiplatelet therapy
双联抗血小板治疗
DES=drug-eluting stent
药物洗脱支架
EES=everolimus-eluting stent
依维莫司洗脱支架
OCT=optical coherence tomography
光学相干断层扫描
PCI=percutaneous coronary
intervention
经皮冠状动脉介入治疗
PSP=pre-dilation, sizing, and post-
dilation
预扩张、测量和后扩张
QCA=quantitative coronary
angiography
定量冠状动脉造影分析
RVD=reference vessel diameter
参考导管直径
VLScT=very late scaffold thrombosis
极晚期支架血栓

所有患者间的差异。BVS 植入后平均随访 2 年，结果显示 BVS 的靶血管心肌梗死及早 / 晚 / 极晚期支架血栓形成风险更高^[9]。

这些试验的 Meta 分析纳入逾 5000 例随访超过 1 年的患者，结果一致显示 BVS 在靶病变失败率、心肌梗死和靶病变血运重建发生率方面不如 EES，而两组间死亡率无差异。值得注意的是，长期随访发现 BVS 支架血栓形成风险比 EES 高 3 倍以上，BVS 植入 1-2 年后发生 VLScT 的相对风险增加了 10 倍^[10-15]。

早期支架血栓形成机制与此前报道的金属裸支架 (bare-metal stents, BMS) 和药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DES) 所见基本一致，包括操作性因素如支架膨胀不全、贴壁不良、未完全覆盖病变和残余夹层^[16,17]。相反，VLScT 主要潜在原因仍然未知，并且缺乏对植入过

程的调整、设备迭代、聚合物合成分解作用等方面的认识。VLScT 特别受关注，因为其与相当比例的器械相关心肌梗死发生相关，并可能需要更长时间的双联抗血小板治疗 (dual-antiplatelet therapy, DAPT)^[18]。

由于光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 空间分辨率高 (10~20 μm)，业已成为包括血栓形成在内的冠状动脉器械失败的首选影像学研究方法，且对研究支架植入后随时间出现的变化具有特殊价值^[19-21]。在此背景下，由学者组成的独立国际协会发起生物可吸收支架极晚期血栓形成 OCT 注册研究 (Independent OCT Registry on Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis, INVEST)，开展了迄今为止最大患者队列的调查，重点是通过 OCT 评估 VLScT 的潜在机制。

开发完全生物可吸收冠

程的调整、设备迭代、聚合物合成分解作用等方面的认识。VLScT 特别受关注，因为其与相当比例的器械相关心肌梗死发生相关，并可能需要更长时间的双联抗血小板治疗 (dual-antiplatelet therapy, DAPT)^[18]。

方法

研究人群 纳入 INVEST 的患者需满足以下条件：^[1]BVS (Absorb BVS1.1, 雅培血管医疗, 加利福尼亚州圣克拉拉) 术后出现极晚期 (> 1 年) 明确的支架血栓形成；^[2] 支架血栓形成时行 OCT 检查；^[3]OCT 影像质量足够好且可由核心实验室分析。

VLScT 采用学术研究联盟 (Academic Research Consortium) 定义的标准^[22]。瑞士伯尔尼大学医院心内科核心实验室进行 BVS 植入后的 OCT 和定量冠状动脉造影 (quantitative coronary angiography, QCA) 分析、中期随访 (如可能) 和 VLScT 分析 (所有病例)。

如果可行的话 (具体取决于国家立法) 会获得知情同意书，以便进一步使用健康相关数据。此研究符合赫尔辛基宣言并获伯尔尼大学医院伦理委员会批准。此研究已在 clinicaltrials.gov 注册 (NCT03180931)。

OCT 采集和分析 通过市售频域 OPTIS/C7 系统 (LightLab, 圣犹达医疗, 马萨诸塞州韦斯特福德) 或 Lunawave (Terumo 公司, 日本东京) 采集 OCT 图像。帧率为 100、158 或 180 帧 / 秒, 根据控制台和使用设定, 回撤速度为 18-

Germany; Department of Cardiology, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, Germany; ⁴Department of Interventional Cardiology, Clinique Pasteur, Toulouse, France; ⁵Department of Cardiology, Stadtspital Triemli, Zurich, Switzerland; ⁶Cardiology Division, ASST Bergamo Est, Bolognini Hospital, Seriate (BG), Italy; ⁷Department of Cardiology, CH F Mitterand, Pau Université Cedex, Pau, France; ⁸5th Medical Department with Cardiology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna, Austria; ⁹Cardiology Division, Department of Medicine, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Chai Wan, Hong Kong; ¹⁰Cardiology Division, Department of Medicine, Queen Elizabeth Hospital, Kowloon, Hong Kong; ¹¹Cardiology Department, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France; and ¹²CTU Bern, and Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland. Drs. Souteyrand and Motreff have received speaker honoraria from Abbott Vascular, Terumo, and Medtronic. Dr. Daemen has received institutional research support from Acist Medical, Boston Scientific, St. Jude Medical, Medtronic, Pie Medical, ReCor Medical, and Terumo. Dr. Nef has received research grants and speaker honoraria from Abbott Vascular. Prof. Adriaenssens is a consultant for Abbott Vascular. Prof. Loh has received speaker honoraria from Abbott Vascular; and a research grant (to the institution) from Boston Scientific. Dr. Wykrzykowska has received speaker honoraria and institutional grants from Abbott Vascular. Dr. Abdel-Wahab is a consultant for Boston Scientific; and has received institutional research grants from Abbott Vascular, St. Jude Medical, and Biotronik. Dr. Byrne has received lectures fees from B. Braun Melsungen AG, Biotronik, and Boston Scientific; and research support (to the institution) from Boston Scientific and Heartflow. Prof. Christ has received speaker honoraria from Abbott Vascular. Dr. Amabile has received consulting and lecture fees from Abbott Vascular. Prof. Windecker has received research grants (to the institution) from Abbott, Biotronik, Bracco, Boston Scientific, Medtronic, Edwards, St. Jude, and Terumo. Prof. Räber has received research grants (to the institution) from Abbott Vascular, Sanofi, and Regeneron. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

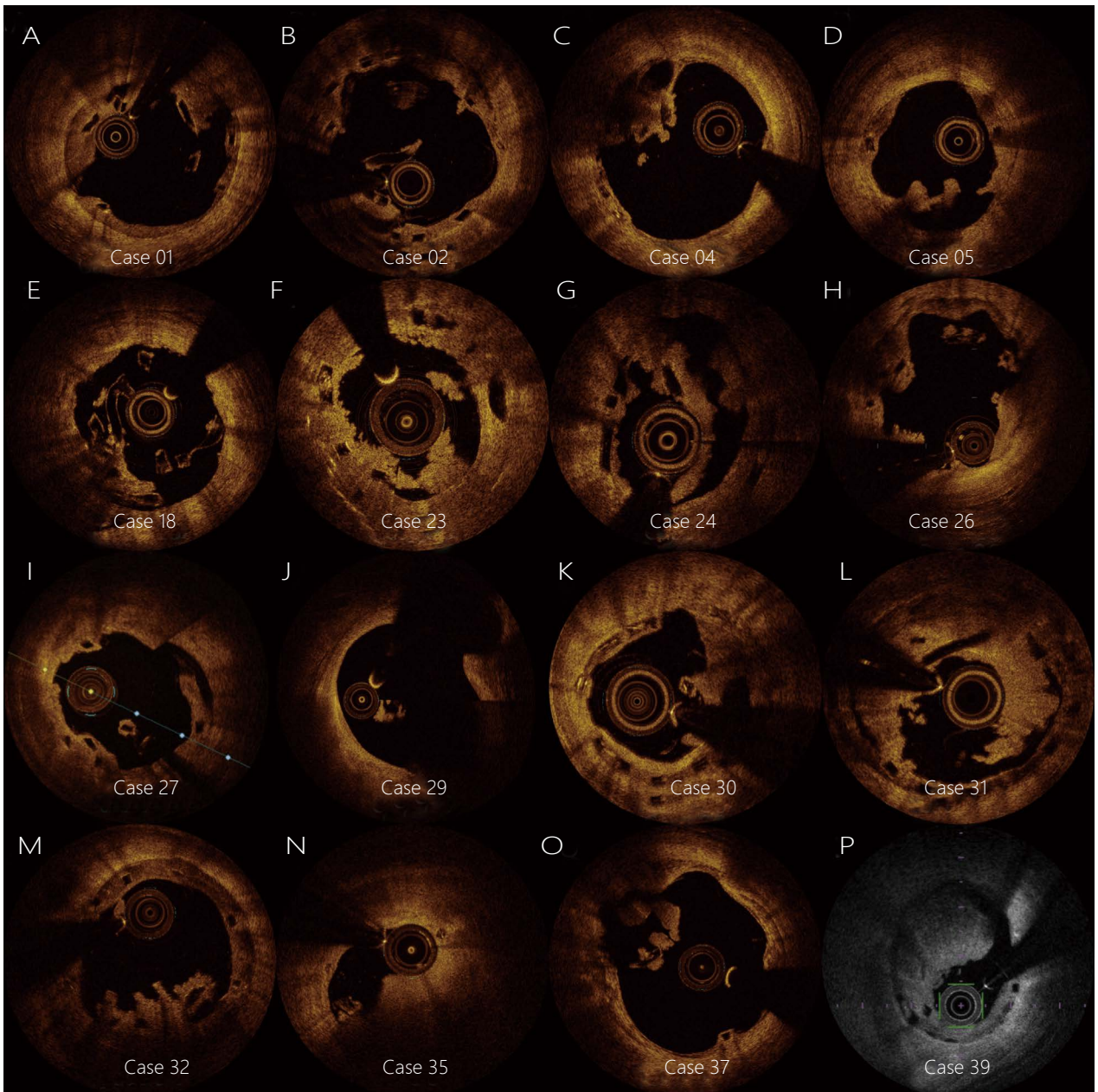
40mm/秒不等。使用特定软件（QCU-CMS 4.69，荷兰莱顿大学，LKEB）在每一帧（分别为0.1、0.125、0.2和0.25mm的间隔）均对OCT图像进行评估。

OCT的评估细节此前已有描述^[19,23]。简而言之，管腔轮廓由QCU-CMS软件进行半自动检测，内膜的腔内轮廓在需要时进行手动校正。通过增加支架近腔侧弱信号中心的中间点来测定支架面积（不包括已中断的支架）。低衰减血栓的病例仍可绘制管腔/支架轮廓。对于高衰减病例，

管腔/支架轮廓外推时，其轮廓至少在3个象限可见。

支架梁暴露（支架梁未覆盖）指整个支架梁无均匀而规则的组织覆盖。如果血栓妨碍新生内膜的评估而无法评价临近支架梁的覆盖情况，则认定支架是覆盖了的，归为“血栓后方支架梁”。如果临近支架梁由不规则组织（而非新生内膜）覆盖，支架梁被归为“血栓上方支架梁”。支架梁贴壁不良指支架梁管壁侧和血管壁之间有明显间隙。根据临近梁孔近血管腔边界到血管腔体的距离测

图1 OCT评估的支架中断病例



采集于16例患者（A-P）的代表性图像，其VLSCT主要源自支架中断。OCT：光学相干断层扫描；VLSCT：极晚期支架血栓形成

定新生内膜厚度。支架梁中断指孤立的贴壁不良无法整合于既定的支架环，至少中断于1个截面或连续2帧的纵向图像（图1）。新生动脉粥样硬化指存在纤维粥样瘤，不管纤维帽的厚度和新生内膜中是否存在纤维钙化斑块。因血栓高度衰减而无法明确评价的支架被归为不可分析支架。

为评估局灶性结构异常和血栓形成间的关系，我们对支架部分有和无冠状动脉内血栓进行了分类。支架部分有血栓的患者指管腔内或新生内膜有任何的不规则物质附着，边界锐利并有不同程度的衰减。当范围超过1.2mm就被称为血栓区（thrombus region）。规定截断值为1.2mm，这与此前的文献报道一致^[19]。无血栓区为对照。

计算支架间的三维距离。针对目标中断支架和覆盖的临近支架，每隔0.1mm计算覆盖支架的新生内膜平均厚度，据此比较中断、贴壁不良和未覆盖支架间临近新生内膜的厚度差异。

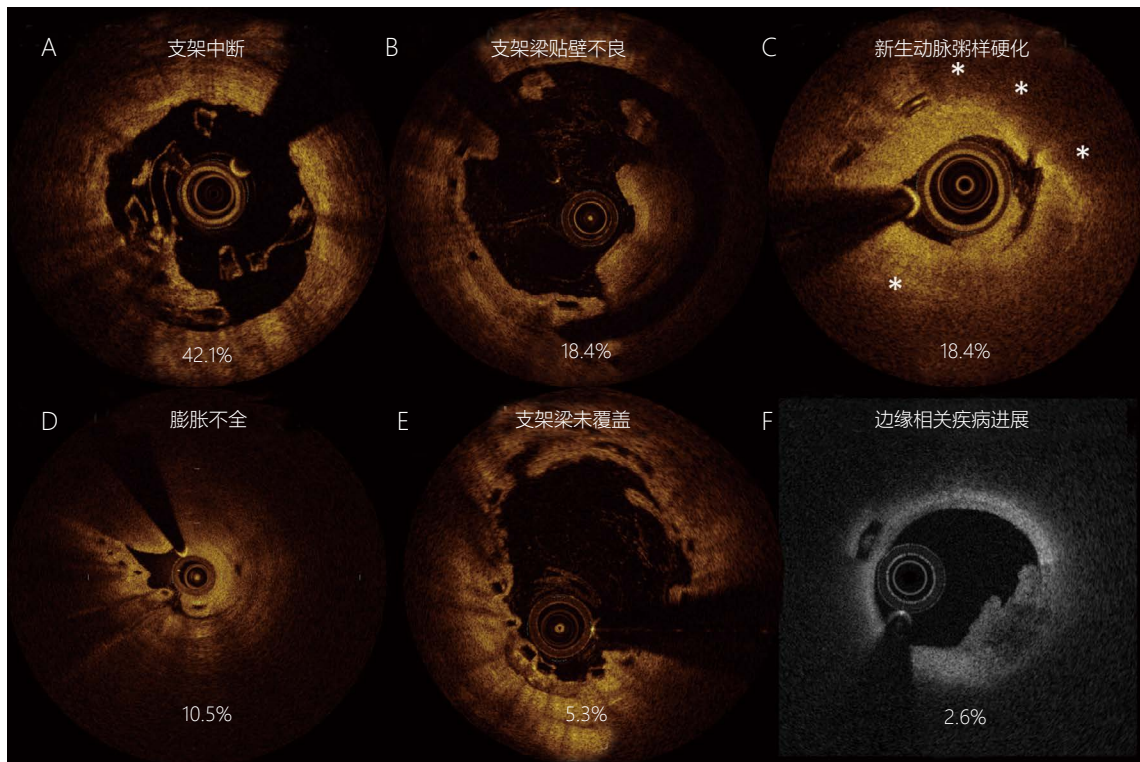
由K.Y.和Y.U.这2位分析师进行OCT影像分析（逐帧进行），第3位分析师L.R.进行验证。计算Kappa值评价分析师间支架评估的可重复性。

VLSCT 机制评估 VLSCT 主要机制由4位分析师（K.Y.、Y.U.、N.A.和L.R.）独立评估。碰到超过1个可疑机制的情况时，研究者将机制排序为1（最可能）到3（最不可能）。预先定义的机制有支架中断、支架梁贴壁不良、支架外翻（支架间血管壁膨出超过管腔直径的1/4）、支架梁未覆盖、新生动脉粥样硬化、再狭窄但无新生动脉粥样硬化（视觉预估内膜增生>70%）、支架膨胀不全/器械回缩（支架最小面积<50%）、边缘分割和边缘相关疾病进展。定义主要特征（位列第1者）为直接接触血栓的最常见原因。最后召开了共识会议以确定VLSCT最可能的原因，如图2。

计算Kappa值评估4位研究者的一致性（interobserver agreement），这涉及排名最高的原因及独立排名的可能原因。

统计分析 分类变量以绝对值和百分比表示，使用Fisher精确检验进行比较。连续变量用均数±标准差表示，使用t检验进行比较。每个支架中都有血栓和对照区域。使用广义线性混合模型评估区域类型与帧水平OCT结果的关联。考虑到同一患者存在非独立测量现象，在患者层面纳入随机截距模型。使用R 3.4.1（R Foundation

图2 VLSCT 机制（单个或排名最高）的代表性图像及频率



极晚期支架血栓形成的潜在机制包括：A. 支架中断；B. 支架梁贴壁不良；C. 新生动脉粥样硬化；D. 膨胀不全；E. 支架梁未覆盖；F. 边缘相关疾病进展。星号表示支架新生内膜中脂质堆积所致的光衰减。VLSCT：极晚期支架血栓形成。

表 1 患者特征 (N=36)

PCI 与支架血栓形成的时间间隔, 月	21.9 ± 7.97
PCI 时患者年龄, 岁	52.7 ± 10.7
男性	33 (92)
体重指数, kg/m ²	26.2 ± 3.78
高血压	17 (47)
冠状动脉疾病家族史	13 (36)
当前吸烟者	15 (42)
血脂异常	17 (47)
糖尿病	8 (22)
糖尿病, 口服或胰岛素	4 (11)
既往心肌梗死	11 (31)
既往经皮冠状动脉介入治疗	13 (36)
左心室射血分数, %	51.8 ± 10.2
病变血管数量	
单支血管病变	23 (64)
双支血管病变	8 (22)
3支血管病变	5 (14)
PCI 时的临床表现	
稳定型心绞痛	10 (28)
不稳定型心绞痛	3 (8)
非 ST 段抬高型心肌梗死	9 (25)
ST 段抬高心肌梗死	14 (39)
VLSCT 时期的临床表现	
不稳定型心绞痛	3 (8)
非 ST 段抬高型心肌梗死	8 (22)
ST 段抬高心肌梗死	25 (69)
PCI 后出院时的药物治疗	
双联抗血小板治疗	35 (97)
阿司匹林	35 (97)
氯吡格雷	13 (36)
普拉格雷	12 (33)
替格瑞洛	11 (31)
口服抗凝药	1 (3)
他汀类药物	34 (94)
在 VLSCT 时的用药	
双重抗血小板治疗	6 (17)
阿司匹林	29 (83)
氯吡格雷	2 (6)
Prasugrel 普拉格雷	1 (3)
Ticagrelor 替格瑞洛	3 (9)
Oral anticoagulation 口服抗凝药	3 (9)
Statin 他汀类药物	28 (85)

数值形式为均值±标准差或n(%)。肾功能不全来自机构标准。1例患者缺乏BMI值; 1例患者有吸烟习惯; 5例患者有左室射血分数; 1例患者出院时有口服抗凝药物、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂; 1例患者在出现VLSCT时有额外用药
BMI: 体质指数 (body mass index); PCI: 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention); VLSCT: 极晚期支架血栓形成 (very late scaffold thrombosis)。

表 2 病变特征 (N=38)

靶血管	
左前降支	16 (43)
左回旋支	5 (14)
右冠状动脉	17 (45)
分叉	8 (21)
钙化病变	5 (13)
慢性完全闭塞病变	2 (5)
PCI 时行冠状动脉腔内影像技术	
OCT	9 (25) *
血管内超声	2 (6)
使用的支架数量	1.29 ± 0.57
支架重叠	9 (24)
总支架长度	29.5 ± 15.7
平均支架直径	3.15 ± 0.34
预扩张	28 (88)
球囊扩张前直径, mm	2.81 ± 0.46
后扩张	21 (60)
最大公称扩张后球囊直径, mm	3.45 ± 0.441
最大公称扩张后球囊直径与公称支架直径的关系	
0.00mm	6 (18)
0.25mm	4 (12)
0.50mm	8 (24)
1.00mm	2 (6)
后扩张球囊压力, atm	16.6 ± 4.30
≥ 16 atm	11 (34)
VLSCT 时的操作变量	
OCT 前的血栓抽吸	25 (66)
OCT 前球囊扩张术	7 (18)
VLSCT 治疗	
只球囊扩张	7 (18)
额外金属药物洗脱支架植入术	28 (74)
心肌梗塞溶栓 (TIMI) 血流分级 (预)	
0	25 (66)
1	2 (5)
2	3 (8)
3	8 (21)
心肌梗塞溶栓 (TIMI) 血流分级 (后)	
3	38 (100)

数值形式为n(%)或均值±标准差。1例患者在BVS植入18月后同时出现2处VLSCT病变; 另1例患者BVS植入后16月左回旋支出现VLSCT病变, 右冠状动脉在32月出现VLSCT病变; 2处病变缺失PCI冠状动脉成像数据; 2处病变为支架尺寸; 6处病变为预扩张; 1处病变为预扩张球囊直径; 3处病变为后扩张; 1处病变为球囊后扩张尺寸; 3例病变为球囊后扩张压力; 4例病变为术前溶栓。

*BVS植入的4次OCT回调数据不可用于分析
BVS: 生物可吸收血管支架 (bioresorbable vascular scaffold);
OCT: 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography);
TIMI: 心肌梗塞溶栓 (Thrombolysis In Myocardial Infarction);
其他缩写同表1。

表 3 定量冠状动脉造影 (N=32)

操作前 QCA	
病变长度, 毫米 *	12.5 ± 5.72
参考直径, 毫米	2.96 ± 0.47
最小管腔直径, 毫米	0.93 ± 0.74
直径狭窄, %	69.4 ± 22.7
预扩张球囊直径相对于参考血管直径	
等于参考血管直径	21 (68)
小于参考血管直径	6 (19)
没有	4 (13)
标称支架直径相对于参考血管直径	
适当	14 (44)
参考血管直径 < 2.5 mm	2 (6)
公称 BVS 直径 < 参考血管直径 - 0.25 毫米	2 (6)
公称 BVS 直径 ≥ 参考血管直径 + 0.25 毫米	14 (44)
BVS 植入前 QCA	
参考直径, 毫米	3.02 ± 0.46
最小管腔直径, 毫米	1.59 ± 0.55
直径狭窄, %	47.7 ± 15.9
< 30%	2 (6)
操作后 QCA	
平均最终球囊直径, mm†	3.03 ± 0.402
在段内	
参考直径, 毫米	3.04 ± 0.651
最小管腔直径, 毫米	2.26 ± 0.534
直径狭窄, %	25.5 ± 10.2
< 30%	27 (84)
在支架内	
支架长度, 毫米	24.4 ± 13.5
参考直径, 毫米	3.24 ± 0.469
最小管腔直径, 毫米	2.66 ± 0.439
直径狭窄, %	17.7 ± 8.21
< 30%	30 (94)
急性回缩, 毫米	0.37 ± 0.32
急性回缩, %	12.1 ± 10.5
数值以均值±标准差或n(%)表示。 *对25处未完全闭塞的病变进行评估。 †使用2不透射线标记法,每1.5mm分段测定球囊直径。 BVS: 生物可吸收血管支架 (bioresorbable vascular scaffold); QCA: 定量冠状动脉造影 (quantitative coronary angiography)。	

for Statistical Computing, 奥地利维也纳) 和 Python 3.6.0 (Python Software Foundation, 俄勒冈比弗顿) 软件进行统计分析。所有统计分析均为双尾检验。认为 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

结果

基线特征 纳入 2013 年 6 月至 2017 年 5 月间来自 19 个欧

亚中心的曾行 OCT 检测 VLScT 的 36 例患者 (共 38 处病变), 且 OCT 在急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 之前进行。患者和病变特征总结于表 1 和表 2。BVS 植入和发生 VLScT 的平均间隔时间为 21.9 ± 8 月 (范围为 12 月至 43 月)。BVS 植入的大多患者类型 (72%) 是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)。出现 VLScT 时, 患者在接受阿司匹林治疗 (83%) 或者双联抗血小板治疗 (17%), 仅 1 例患者 DAPT 状态未知。病变血栓抽吸后和球囊扩张术后行 OCT 的比例分别为 66% 和 18%。

支架平均直径为 3.15 ± 0.34 mm, 支架总长度为 29.5 ± 15.7 mm。24% 的病变使用了多枚支架。11 处 (30.6%) 病变在 BVS 植入时使用了腔内影像技术。88% 病变进行预扩张, 68% 病变的球囊直径等于参考导管直径 (reference vessel diameter, RVD)。BVS 植入时测量 QCA, 结果见表 3。44% 病变的 BVS 大小适当 (即 $2.5\text{mm BVS}: 2.5\text{mm} \leq \text{RVD} < 2.75\text{mm}$; $3\text{mm BVS}: 2.75\text{mm} \leq \text{RVD} < 3.25\text{mm}$; $3.5\text{mm BVS}: 3.25\text{mm} \leq \text{RVD} < 3.75\text{mm}$)。其余病变中, 6.2% 使用直径更小的 BVS (比 RVD 小 0.25mm 以上), 44% 使用直径更大的 BVS (比 RVD 大 0.25mm 以上)。6.2% 患者支架植入前 $\text{RVD} < 2.5\text{mm}$ 。60% 病变行后扩张, 球囊后扩张的球囊最大直径为 $3.45 \pm 0.44\text{mm}$ 。所有病变的球囊后扩张直径均等于或大于支架, 而 2 处 (5.7%) 病变球囊后扩张的球囊直径比支架大 1.0mm。34% 病变行高压后扩张 (≥ 16 atm)。84% 的病变在术后节段内狭窄 $< 30\%$ 。

VLScT 的发生机制 23 例 (60.5%) VLScT 仅有 1 种机制, 14 例 (36.8%) VLScT 有 2 种或以上机制, 1 例 (2.6%) VLScT 无明确机制。针对每例患者 VLScT 最可能的 1 种机制, 4 位研究者一致鉴定发现比例从高到低依次为支架中断 ($n=16, 42.1\%$)、支架梁贴壁不良 ($n=7, 18.4\%$)、新生动脉粥样硬化 ($n=7, 18.4\%$)、不完全膨胀或支架回缩 ($n=4, 10.5\%$)、支架梁未覆盖 ($n=8, 21.1\%$) 及边缘相关疾病进展 ($n=1, 2.6\%$) (图 2)。当我们考虑机制共存的结果时, VLScT 主要机制依次为支架中断 ($n=20, 52.6\%$)、支架梁贴壁不良 ($n=9, 23.7\%$)、支架梁未覆盖 ($n=8, 21.1\%$)、新生动脉粥样硬化 ($n=7, 18.4\%$)、不完全膨胀或支架回缩 ($n=6, 15.8\%$) 及边缘相关疾病进展 ($n=2, 5.3\%$)。4 名研究者就排名最高的原因的一致性评级为中等 ($\kappa=0.67$), 就各种原因 (不管排名) 的评估一致性评级为良好 ($\kappa=0.70$)。

在探索性分析中, 根据病变是否有支架中断 (作为

表 4 定量光学相干断层扫描 (N = 38)

病变级别	
帧数	187.0 ± 99.8
支架长度, mm	27.9 ± 13.0
平均参考面积, mm ²	6.93 ± 2.33
最小管腔面积, mm ²	3.31 ± 1.27
面积狭窄, %	50.2 ± 18.7
最小支架面积, mm ²	5.63 ± 1.70
支架扩张, %	85.6 ± 28.6
不对称指数	0.43 ± 0.092
> 0.3	33 (92)
偏心指数	0.71 ± 0.076
< 0.7	17 (47)
帧级	
管腔面积帧数	186 ± 101
平均管腔面积, mm ²	5.56 ± 1.72
支架面积帧数	150 ± 107
平均支架面积, mm ²	8.20 ± 1.65
平均新生内膜面积, mm ²	2.71 ± 1.02
平均不完全支架结合面积, mm ²	1.03 ± 0.81
血栓帧数	75.1 ± 56.3
平均血栓面积, mm ²	0.95 ± 0.85
总血栓长度, mm	11.1 ± 6.33
新生动脉粥样硬化帧数	20.8 ± 41.6
可见支架梁的帧数	184 ± 100
支架梁水平	
支架梁数量	1,482 ± 978
平均支架梁核心面积, mm ²	0.0305 ± 0.0063
新生内膜覆盖的支架梁比例, %	87.9 ± 14.7
平均新生内膜厚度, mm	0.348 ± 0.100
未覆盖支架梁比例, %	1.33 ± 3.18
未覆盖叠加血栓比例, %	0.88 ± 2.04
血栓后方支架比例, %	4.56 ± 5.18
错位 (非中断) 支架梁比例, %	2.60 ± 5.14
支架小梁内表面与血管壁之间的最大距离, mm	0.262 ± 0.137
不连续支架梁 (错位), %	1.56 ± 3.17
侧枝支架梁比例, %	0.34 ± 0.46
不可分类支架梁比例, %	0.84 ± 3.38
数值以为均值±标准差或n (%)表示。	

VLSCT 的主要机制) 将患者分为两组, 结果显示两组在患者、病变、手术特征或 QCA 结果方面无显著差异, 不过病变处有支架中断的患者在出现 VLSCT 时进行血栓抽吸的频率更低 (在线表 1-3)。38% 的支架中断患者在 OCT 前既无血栓抽吸亦无球囊扩张。尽管潜在机制和支架血栓形成的时间进程无显著相关 ($P=0.69$) (在线图 1), 但有 7 处 VLSCT 病变 (主要机制为新生动脉粥样硬化者)

和 BVS 植入的时间在数值上高于无新生动脉粥样硬化的病变 (26.9 ± 11.3 月 vs. 21.0 ± 6.8 月; $P=0.23$)。VLSCT 机制是否存在 ACS 患者间无显著差异 ($P=0.40$) (在线图 2)。在有和没有优化后植入技术 (包括预扩张、测量和后扩张) 的亚组间无显著差异 ($P=0.50$) (在线图 3)。

OCT 定性与定量评估 表 4 概述了 OCT 的描述性评价结果。共分析了 56299 个支架梁的 7096 帧。评估了 7065 帧 (99.6%) 的管腔面积, 不包括 31 帧的强衰减血栓, 后者至少在 3 个象限中都妨碍了对管腔轮廓的描述。评估了 5708 帧 (80.4%) 的支架区域, 这些支架的轮廓至少可以在 3 个象限中进行评估。支架扩张率为 $85.6 \pm 28.6\%$; 33 处 (92%) 病变不对称指数 > 0.3 ; 17 处 (47%) 病变偏心指数 < 0.7 。血栓见于 2852 帧 (40.2%), 平均长度为 $11.1 \pm 6.3\text{mm}$, 平均面积为 $0.95 \pm 0.84\text{mm}^2$ 。15 例患者可见新生动脉粥样硬化 (792 帧, 11.2%)。

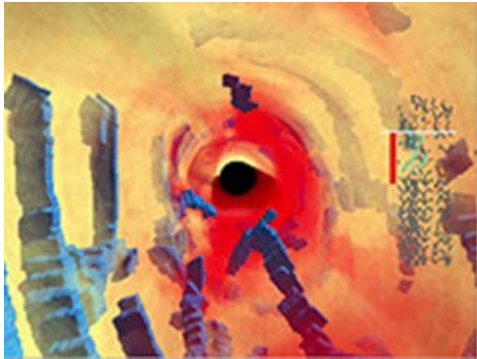
$87.9 \pm 14.7\%$ 的病变中的支架有覆盖新生内膜贴近或, 新生内膜平均厚度 $0.34 \pm 0.10\text{mm}$ 。支架梁未覆盖 ($1.3 \pm 3.2\%$) 或无新生内膜覆盖但有重叠血栓 ($0.88 \pm 2.04\%$) 的情况很罕见。如果上方血栓妨碍新生内膜和血栓的评估, 只能评估是否有对合, 这种支架归为“血栓后方支架” ($4.56 \pm 5.18\%$)。 $2.60 \pm 5.14\%$ 的病变有支架梁贴壁不良 (未中断)。 $1.56 \pm 3.17\%$ 的病变有支架中断。有关支架梁未覆盖 ($\kappa=0.96$ 和 $\kappa=0.96$)、支架梁贴壁不良 ($\kappa=0.92$ 和 $\kappa=0.88$) 和支架中断 ($\kappa=0.83$ 和 $\kappa=0.87$) 的观察者内变异度和观察者间变异度均良好。

以支架中断为主要机制的 VLSCT, 其支架膨胀比例更少 ($73.2 \pm 20.9\%$ vs. $94.4 \pm 30.5\%$; $P=0.02$), 新生内膜厚度更薄 ($296 \pm 55 \mu\text{m}$ vs. $385 \pm 109 \mu\text{m}$; $P=0.002$) (在线表 4)。内膜厚度 (有覆盖支架者) 随着到中断支架的三维距离增加而增厚 (图 3)。

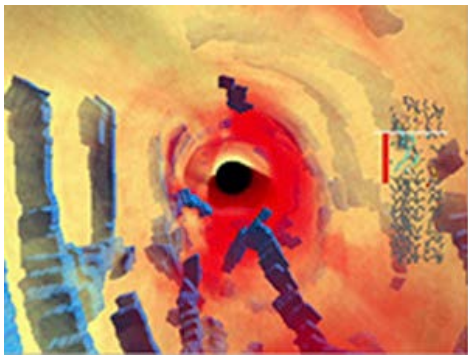
4 例患者在术中行 OCT 检查, 2 例患者临时进行了 OCT 检查, 1 例患者同时在术中和临时进行了 OCT 检查。2 例患者的 VLSCT 发生机制为支架中断, 临时 OCT 完全证实了支架覆盖情况 (图 4A、4B), 而 1 例患者出现 VLSCT 时的支架中断在之前的术中已有贴壁不良 (图 4C)。

有/无血栓支架区域的 OCT 表现 表 5 总结了血栓区与非血栓区 (对照组) 的 OCT 详细结果。38 处病变中 3 处病变无血栓区 (即血栓连续长度 $< 1.2\text{mm}$)。与无血栓区相比, 血栓区管腔、支架直径、新生内膜厚度均更小。血栓区的平均及最大支架贴壁不全距离和面积均明显大于对照组。血栓区出现支架中断比例是对照组的 110 倍, 出现支架梁

贴壁不良的比例是对照组的 17 倍，出现支架梁未覆盖的比例是对照组的 7 倍。图 5 的二维支架图提供了整体不良支架特征(中断、贴壁不良、未覆盖和新生动脉粥样硬化)的可视化分布。在线视频 1 和 2 展示了具有代表性的三维重建，它们阐述了 VLScT 的主要原因及相应的支架图。



在线视频 1。病例 18 的三维重建 (黄色: 血管壁, 红色: 血栓, 蓝色: 支架)。

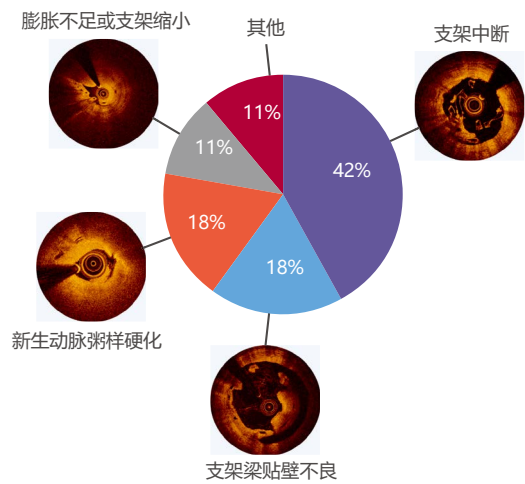


在线视频 2。病例 24 的三维重建

讨论

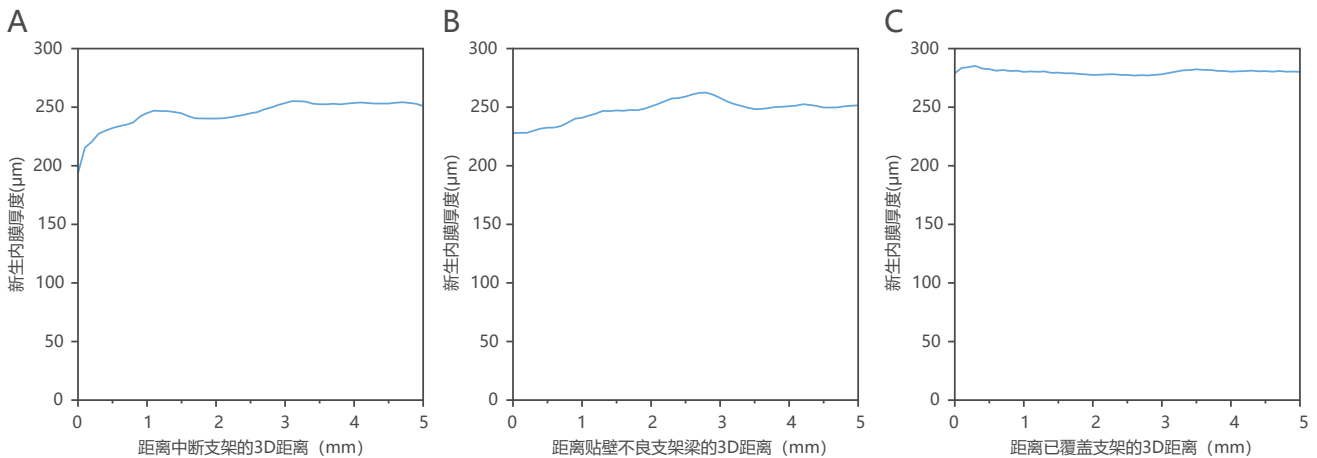
INVEST 注册研究是国际首个针对 VLScT 机制的多中心联合队列研究，具有以下突出特征 (见核心插图)。首先，VLScT 最常见的机制是支架中断 (吸收有关，未见于金属 DES) (42%)，其次是支架梁贴壁不良 (18%) 和新生动脉粥样硬化 (18%)。其次，支架梁中断和贴壁不良与血栓的存在密切相关，支架梁图示 (scaffold strut maps) 为因果关系提供了更多的支持证据。此外，多数

核心插图 生物可吸收极晚期支架血栓形成的潜在原因



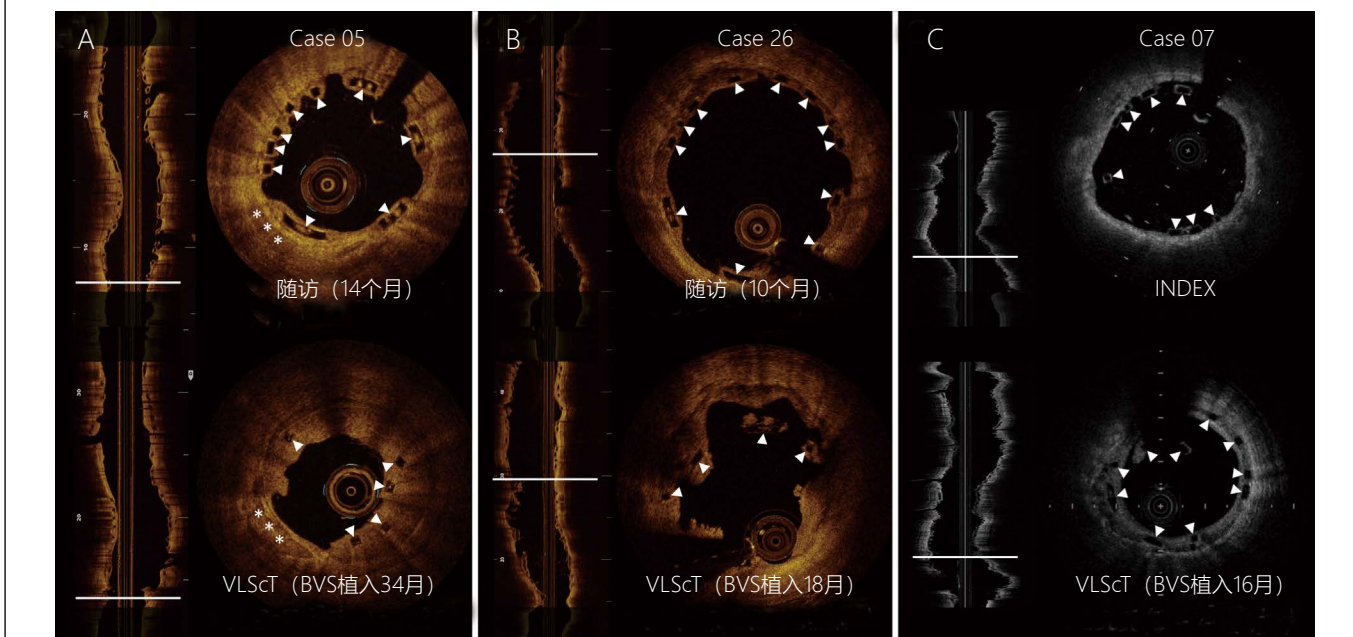
通过OCT分析了4种主要机制的频率，其中包括一个代表性病例。“其他”包括支架梁未覆盖 (5.3%)、边缘相关疾病 (2.6%) 和未知机制 (2.6%)。

图 3 覆盖支架的新生内膜厚度



覆盖支架的新生内膜厚度到以下的三维距离 (A) 中断支架 (B) 贴壁不良支架梁和 (C) 已覆盖支架。三维距离根据每个支架到所有其他支架的距离来计算。根据靶支架的距离计算新生内膜平均厚度

图 4 支架中断 (在支架血栓形成时) 患者 OCT 匹配截面



箭头表示支架。(A) 此患者在随访14个月时行OCT, BVS植入34月后出现VLSCT。星号为钙沉积的验证匹配。(B) 此患者在随访10个月时行OCT, BVS植入18月后出现VLSCT。(C) 此患者在BVS植入时行OCT, BVS植入16月后出现VLSCT。BVS: 生物可吸收血管支架 (bioresorbable vascular scaffold); FUP: 随访 (follow-up); 其他缩写见图1。

表 5 有和无血栓区域的 OCT 表现

	全支架区	血栓区	对照区	差异或比值	P 值
分析 (帧) 患者数量	35 (6,318)	35 (2,394)	35 (3,924)	Difference	
最小管腔直径, mm	2.32 (2.18 to 2.47)	2.31 (2.16 to 2.45)	2.34 (2.19 to 2.48)	-0.03 (-0.05 to -0.01)	0.002
最小支架直径, mm*	2.93 (2.80 to 3.05)	2.87 (2.75 to 3.00)	2.96 (2.84 to 3.08)	-0.09 (-0.11 to -0.07)	< 0.001
平均新生内膜厚度, mm*	0.287 (0.252 to 0.321)	0.268 (0.234 to 0.303)	0.297 (0.263 to 0.331)	-0.03 (-0.03 to -0.02)	< 0.001
分析 (帧, 支架梁) 患者数量	35 (6,277, 50,449)	35 (2,360, 15,928)	35 (3,917, 34,521)	Ratio	
支架梁百分比					
未覆盖, 并列的 †	0.49 (0.19 to 1.08)	1.34 (0.54 to 2.82)	0.18 (0.07 to 0.40)	7.34 (6.17 to 8.77)	< 0.001
异位 ‡	1.44 (0.66 to 2.82)	4.43 (2.03 to 8.62)	0.27 (0.12 to 0.55)	17.0 (14.8 to 19.7)	< 0.001
中断 ‡	0.56 (0.25 to 1.07)	1.96 (0.83 to 3.92)	0.02 (0.01 to 0.04)	110 (73.5 to 173)	< 0.001
分析 (帧, 支架梁) 患者数量	35 (6,277 to 50,449)	35 (2,360 to 15,928)	35 (3,917 to 34,521)	Ratio	
帧百分比					
≥ 30% 未覆盖, 并列支架梁 †	0.77 (0.26 to 1.70)	2.02 (0.72 to 4.26)	0.17 (0.05 to 0.39)	12.4 (7.86 to 20.4)	< 0.001
≥ 30% 异位支架梁 ‡	2.76 (1.15 to 5.40)	7.64 (3.05 to 15.0)	0.35 (0.13 to 0.79)	23.3 (16.9 to 33.0)	< 0.001
≥ 30% 中断, 异位支架梁 ‡	0.87 (0.30 to 1.84)	2.46 (0.77 to 5.47)	0.02 (0.00 to 0.07)	118 (48.1 to 390)	< 0.001
分析 (帧) 患者数量	26 (1,086)	26 (609)	26 (477)	Difference	
支架贴壁不全面积, mm ² §	0.429 (0.261 to 0.594)	0.488 (0.317 to 0.657)	0.333 (0.154 to 0.510)	0.156 (0.043 to 0.269)	0.007
平均支架贴壁不全距离, mm §	0.140 (0.099 to 0.180)	0.153 (0.111 to 0.194)	0.119 (0.076 to 0.162)	0.034 (0.009 to 0.059)	0.009
最大支架贴壁不全距离, mm §	0.234 (0.166 to 0.301)	0.264 (0.195 to 0.332)	0.186 (0.114 to 0.256)	0.079 (0.037 to 0.120)	< 0.001

若无另有说明, 值指的是估计值 (95%置信区间)。*分母: 所有管腔和支架区的帧

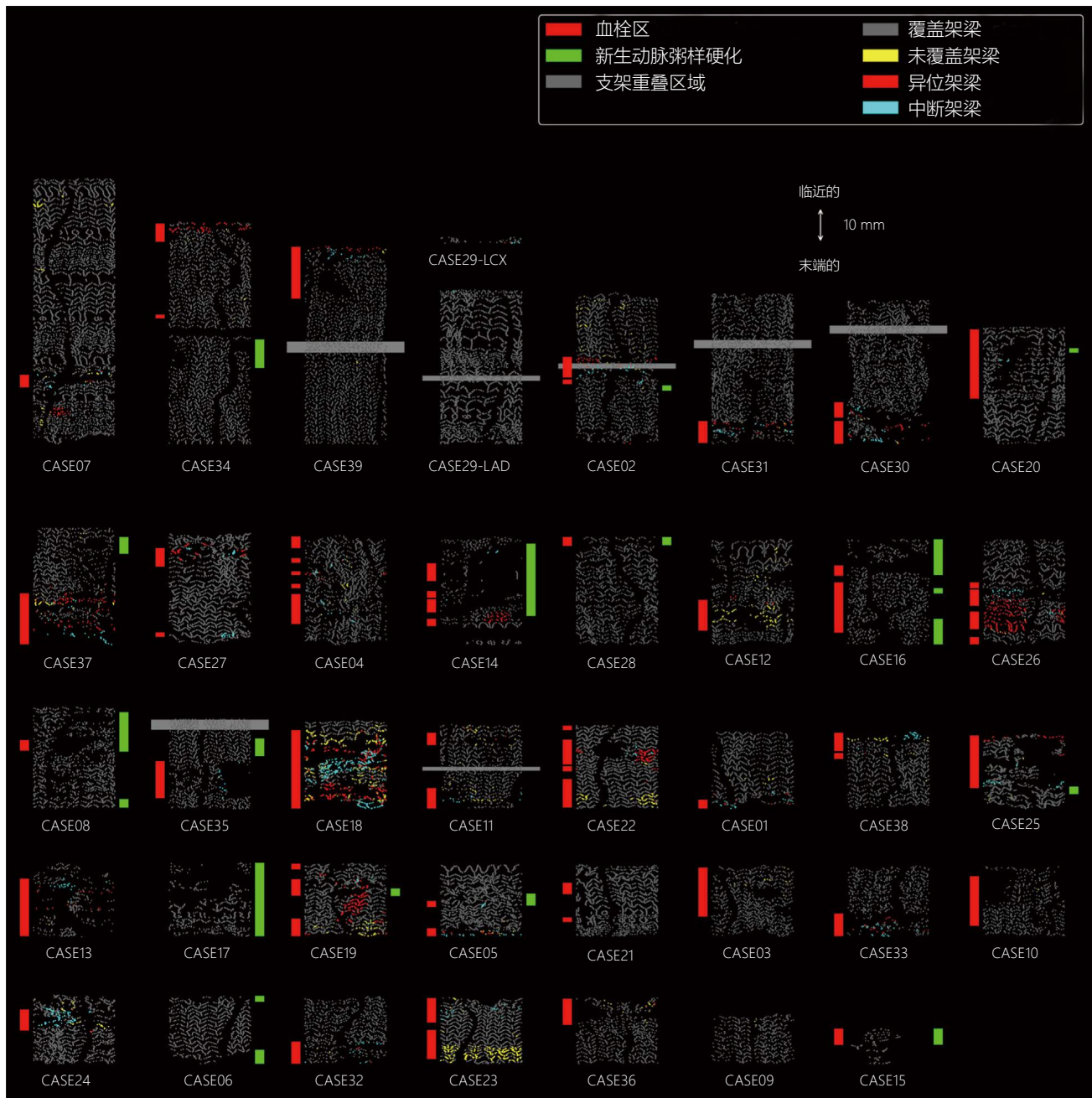
† 分母: 所有并行的支架梁

‡ 分母: 所有测定的支架梁

§ 分母: 所有贴壁不良区域的帧

ISA: 支架贴壁不全 (incomplete scaffold apposition); 其他缩写同表1。

图 5 OCT 分析支架区域的支架图 (所有中断、贴壁不良和未覆盖病变的立体分布)



新生动脉粥样硬化、支架重叠和血栓区域的纵向延伸使用条形标志。支架展开的周长沿x轴绘制，支架纵向延伸沿着y轴绘制。每个点代表一个梁。根据支架长度（而非病例编号）递减展示病变。在线视频1和2展示了具有代表性的三维重建，它们阐述了VLSct的主要原因及相应的支架图。

VLSct 患者出现不良事件时只接受阿司匹林单药治疗。最后，4 处病变仅有 1 处根据目前指南标准进行了恰当的 BVS 植入治疗。

早期和晚期器械血栓形成容易与操作和抗血栓治疗密切相关起来，而 VLSct 现象与之不同，即使 BVS 长期效益与永久性金属支架相当（存在血管修复作用），在长时

间内可能会出现意外情况。最近发现，与金属 EES 相比，Absorb BVS 出现 VLSct 的相对风险增加 10 倍，这是一个重要的临床问题，潜在的不良后果严重。目前在 7 个比较金属 EES 和 Absorb BVS 的随机对照试验中，共有 27 个确诊的 VLSct 病例^[8,9,24-28]。本研究扩展了临床观察，共 36 例患者、38 处病变在常规临床实践接受了 BVS 治疗，详细的

OCT 检查为 VLScT 的病理生理机制提供了重要见解。

支架中断是 VLScT 主要原因。 支架中断指圆形支架梁的缺失，因器械降解而出现，因此之后器械不再保持完整性（Absorb BVS 为 12 月）^[29]。众多病例报道了中断的支架梁嵌入新生内膜（有报道称 25% 病变在 2 年时有中断^[30]，42% 病变在 3 年时有中断^[31]），且在 ABSORB B 和 ABSORB 日本研究与临床后遗症无关（来自 2017 年 7 月 31 日与日本 Takeshi Kimura 教授的个人通信）。中断的支架梁可穿入管腔引起晚期获得性贴壁不良，残留支架材料暴露于血流中使血栓形成风险增高，随后激活凝血级联反应。实际上，我们研究小组^[23]和其他研究者^[16,30]已经在数个小型病例系列研究中报道了支架梁中断与 VLScT 的关联。INVEST 注册研究扩展上述初步观察结果，并确定了支架中断是 VLScT 的主要机制（42%）。支架梁中断和血栓之间的强关联，且在支架梁图示中有共区域化，这支持两者存在因果关系。

目前仍不能明确解释支架梁中断导致贴壁不良的机制（例如嵌入新生内膜、支架梁吸收）。无新生内膜包裹的贴壁不良支架（环形排列）可能代表了中断支架梁的前期阶段。实际上，1 例患者连续 OCT 检查发现，在器械植入时，已经有贴壁不良先于支架梁中断出现（图 4C）。探索性分析显示，支架中断或其他原因所致 VLScT 的患者在基线、操作及病变特征方面无显著差异。出现的唯一差异是支架断裂所致 VLScT 患者的新生内膜更薄。三维分析观察了新生内膜厚度和支架梁中断距离之间的关系，结果表明支架梁中断附近内膜厚度降低。值得注意的是，2 例患者连续 OCT 证据表明，支架中断之前可能存在支架梁完全并列和覆盖的状态（图 4B、4C）。此现象值得关注，因为完全覆盖和并列的支架梁被认为是一个良性过程，促进支架优化展开和动脉愈合过程。

支架梁移至管腔（尽管存在组织覆盖）可能与机械和 / 或生物机制有关。因此，朝向管腔中心的物理力可能起作用，如血管收缩或外部剪切应力（即血管曲率）。此外，覆盖支架梁的组织也起关键作用，这可确保支架梁长期固定不动。虽然成熟新生内膜的临界厚度有望全部包裹支架梁碎片，但非常薄且不完整的新生内膜或非其他覆盖物（纤维蛋白或组织血栓）可能使支架梁穿入管腔内。对此值得注意的是，OCT 不能区分完整新生内膜和纤维蛋白或组织血栓。最近的体外研究显示^[32]BVS 出现血栓或纤维蛋白沉积的风险高于金属支架。的确，BVS 28 天后扫描电镜检查发现患者有更多的血小板黏附和支架覆盖延迟^[33]。表现为纤维蛋白沉积（而非新生内

膜形成）的延迟愈合是第一代紫杉醇洗脱支架置入后出现不良动脉愈合反应的标志^[34]。由于 BVS 生物降解过程引起的炎症反应峰值约出现于植入 1 年后，部分患者明显的炎症反应导致坏死性血管炎，引起后续支架残余进入管腔。这可能是支架中断现象的另一种生物学解释。需要进一步的研究探讨吸收过程中微妙的相互作用，并探讨组织覆盖的质量和数量以减轻支架中断相关 VLScT 的发生风险。正在进行数项支架设计修改，重点在于减少支架梁厚度、调节吸收时间并测试不同的聚合物和非聚合物材料以减少炎症反应和支架中断和支架血栓形成风险。

支架贴壁不良。 与支架中断无关的支架梁贴壁不良是 VLScT 第二大原因（出现于 18.4% 的病变）。数项 OCT 研究一致证实贴壁不良是极晚期金属 DES 血栓形成的主要原因^[19-21]。尽管无基线 OCT 监测时无法区分持续性和晚期获得性贴壁不良，但值得注意的是，我们未观察到 OCT 表现的支架外翻与正性血管重塑有关。根据最近一项 Absorb II 亚组研究显示，29% Absorb BVS 治疗的病变会发生正性血管重塑^[35]。重塑反应的进程可能慢于结构完整性的丧失，因此器械碎片可能会适应血管壁的生长，可能不会引起晚期获得性贴壁不良，后者与第一代 DES 极晚期支架血栓形成密切相关。因此，在 Absorb 试验中可观察到持续性支架贴壁不良比晚期获得性支架贴壁不良更为常见（81% vs. 16%）。

新生动脉粥样硬化。 新生动脉粥样硬化是 18.4% 病变发生 VLScT 的机制，发生于 BVS 植入 26.9 ± 11.3 月后。Otsuka 等^[37]研究表明在猪模型中，BVS 术后 6-36 月的支架梁周围炎症反应大于金属 DES。吸收过程中更强的炎症反应可能促进新生内膜中动脉粥样硬化病变的复发，因为内膜功能受损是 DES 植入后引发新生动脉粥样硬化的关键因素^[34]。观察发现 BVS 植入早期出现新生动脉粥样硬化，这对传统观念发起了挑战，因为既往认为 BVS 相关新生内膜形成可能来自于脂质的积累^[38]。我们和其他人在此前发现新生动脉粥样硬化是极晚期技术 DES 血栓形成的主要因素（约占 1/3 病例），然而出现血栓形成的时间（术后 5.2 ± 2.8 年）远远长于此项研究。

对植入技术的影响。 已有研究提出运用优化植入技术（包括 PSP）来降低 BVS 植入后器械相关不良事件的风险（39,40）。在我们的研究中，88% 病变进行了预扩张，44% 病变根据参考导管直径匹配了适当的支架，60% 病变进行了后扩张，34% 病变使用了高压后扩张（≥ 16 atm）。9 处病变（24%）的 BVS 预扩张和后扩张尺寸恰当。

PSP有望降低膨胀不全和急性贴壁不良的频率，而与新生动脉粥样硬化无相互作用。PSP能否减少支架梁中断的程度目前仍不清楚。人们唯一能推测的是，支架梁扩张和嵌入改进后可改善内膜的包裹作用，据此可减少有血栓形成倾向的支架中断。

延长 DAPT 时间。 由于 VLScT 2 个主要机制与管腔内暂时性支架梁材料有关，因此在谨慎平衡出血风险后，延长 DAPT 时间直到支架完全吸收（例如 3-4 年）可能有助于减少 Absorb BVS 患者的支架血栓形成风险。

研究的局限性。 第一，需要注意的是，这项观察性研究中缺少无支架血栓形成的对照组患者。任何支架血栓形成注册研究（尤其是 OCT 注册研究）均很难纳入足量且匹配良好的对照组患者。此外，由于注册研究呈全球分布，且从支架植入到血栓形成的时间跨度极大，纳入对照组显得并不可行。第二，我们无法排除一定程度上的选择偏倚，因为患者在支架血栓形成时必须进行 OCT 检查。第三，分析的患者数相对较少，不过这是迄今为止使用 OCT 评估 VLScT 的最大病例队列，其 VLScT 病例多于所有随机对照试验的病例总和。第四，在 OCT 成像之前，支架梁中断理论上可能是血栓抽吸或球囊扩张的直接结果。实际观察到支架中断病例在 OCT 前血栓抽吸和预扩张的频率低于此假说（在线图 4、6），实际结果是支架中断几乎仅见于血栓形成区域（表 5）。第五，有时

评估支架梁特征（包括支架梁覆盖和对合）很有挑战，因为血栓存在不同程度的光衰减。即便如此，OCT 仍是迄今为止最准确的分析方法。第六，我们使用定性而非定量的方法对未覆盖的支架进行分类，仅有 0.2% 覆盖了支架梁的新生内膜厚度 $< 30 \mu\text{m}$ ，后者是推荐用于评估支架梁覆盖的截断值（未经验证）^[41]。

结论

采用冠脉内 OCT 成像，INVEST 注册研究揭秘了导致 VLScT 的多种因素。VLScT 主要机制为支架中断，其与吸收不良相关，其次是支架梁贴壁不良和新生动脉粥样硬化。未来仍需确认的是修改支架设计和优化植入过程是否可以减轻 VLScT 风险。

观点

医学知识提升： Absorb BVS 生物可吸收支架出现 VLScT 的最常见机制是支架中断，其次依次为支架壁不良和新生动脉粥样硬化。这表明晚期血栓形成可能与冠状动脉管腔内支架材料的吸收过程相关。

展望： 未来研究应探讨器械特定吸收过程、植入技术发展和 DAPT 疗程间的关系，据此优化长期疗效并预防生物可吸收冠状动脉支架出现 VLScT。

参考文献

1. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J* 2012;33:16-25b.
2. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB STsegment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J* 2016;37:229-40.
3. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:43-54.
4. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al., for the ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J* 2015;36:3332-42.
5. Gao R, Yang Y, Han Y, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2298-309.
6. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al., for the ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;373:1905-15.
7. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:791-801.
8. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 2016;388:2479-91.
9. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al., for the AIDA Investigators. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376:2319-28.
10. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic

stents: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2016;387:537–44.

11. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, et al. Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable vascular scaffold: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9:12–24.

12. Collet C, Asano T, Miyazaki Y, et al. Late thrombotic events after bioresorbable scaffold implantation: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2017;38:2559–66.

13. Sorrentino S, Giustino G, Mehran R, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3055–66.

14. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Very late scaffold thrombosis of bioresorbable vascular scaffold: systematic review and a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2017;10:27–37.

15. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, et al. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomized trials with an individual patient data substudy. *Lancet* 2017;390:760–72.

16. Karanasos A, Van Mieghem N, van Ditzhuijzen N, et al. Angiographic and optical coherence tomography insights into bioresorbable scaffold thrombosis: single-center experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002369.

17. Cuculi F, Puricel S, Jamshidi P, et al. Optical coherence tomography findings in bioresorbable vascular scaffolds thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002518.

18. Lemesle G, Tricot O, Meurice T, et al. Incident myocardial infarction and very late stent thrombosis in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2149–56.

19. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, et al. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation* 2016;133:650–60.

20. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, et al., for the PESTO Investigators. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J* 2016;37:1208–16.

21. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, et al., on behalf of the Prevention of

Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation* 2017;136:1007–21.

22. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al., on behalf of the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115: 2344–51.

23. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, et al. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1901–14.

24. Arroyo D, Gendre G, Schukraft S, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: two-year clinical outcomes of the EVERBIO II trial. *Int J Cardiol* 2017;243:121–5.

25. Windecker S, Asano T, Raber L, et al. TCT-49 Two-year clinical outcome of everolimus-eluting bioresorbable scaffold vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction–TROFI II trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68 Suppl:B20.

26. Kozuma K, on behalf of the ABSORB-Japan Investigators. ABSORB Japan: 3-year clinical and angiographic results of a randomised trial evaluating the Absorb bioresorbable vascular scaffold vs metallic DES in de novo native coronary artery lesions. Presented at: EuroPCR 2017; May 16, 2017; Paris, France.

27. Gao R, on behalf of the ABSORB-China Investigators. Randomised comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: 3-year clinical outcomes from ABSORB China. Presented at: EuroPCR 2017; May 16, 2017; Paris, France.

28. Ellis SG, Kereiakes DJ, Stone GW, for the ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with coronary artery disease: ABSORB III trial 2-year results. Presented at: ACC 2017; March 20, 2017; Washington, DC.

29. Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, et al. Bioresorbable scaffold: the emerging reality and future directions. *Circ Res* 2017;120:1341–52.

30. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *Euro Intervention* 2016;12:1090–101.

31. Onuma Y, Serruys PW, Muramatsu T, et al. Incidence and imaging outcomes of acute scaffold disruption and late structural discontinuity after implantation of the Absorb everolimus-eluting fully bioresorbable vascular scaffold: optical coherence tomography assessment in the ABSORB cohort B Trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:1400–11.

32. Waksman R, Lipinski MJ, Acampado E, et al. Comparison of acute thrombogenicity for metallic and polymeric bioabsorbable scaffolds: Magmaris versus Absorb in a porcine arteriovenous shunt model. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004762.

33. Vorpahl M, Nakano M, Perkins LEL, et al. Vascular healing and integration of a fully bioresorbable everolimus-eluting scaffold in a rabbit iliac arterial model. *Euro Intervention* 2014;10:833–41.

34. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:390–8.

35. Serruys PW, Katagiri Y, Sotomi Y, et al. Arterial remodeling after bioresorbable scaffolds and metallic stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:60–74.

36. Gomez-Lara J, Radu M, Brugaletta S, et al. Serial analysis of the malapposed and uncovered struts of the new generation of everolimus-eluting bioresorbable scaffold with optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:992–1001.

37. Otsuka F, Pacheco E, Perkins LEL, et al. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:330–42.

38. Karanasos A, Simsek C, Gnanadesigan M, et al. OCT assessment of the long-term vascular healing response 5 years after everolimus-eluting

bioresorbable vascular scaffold. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2343-56.

39. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:921-31.

40. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T,

et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention* 2017;12:2110-7.

41. Nakatani S, Sotomi Y, Ishibashi Y, et al. Comparative analysis method of permanent

metallic stents (XIENCE) and bioresorbable poly-L-lactic (PLLA) scaffolds (Absorb) on optical coherence tomography at baseline and follow-up. *EuroIntervention* 2016;12:1498-509.

关键词 生物可吸收冠状动脉支架；冠状动脉疾病；支架；支架内血栓形成

基于冠脉造影的定量血流分数在线评估冠状动脉狭窄的诊断准确性研究

Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis

Bo Xu, MBBS,^a Shengxian Tu, PHD,^b Shubin Qiao, MD,^a Xinkai Qu, MD,^c Yundai Chen, MD,^d Junqing Yang, MD,^e Lijun Guo, MD,^f Zhongwei Sun, MSC,^a Zehang Li, BSC,^b Feng Tian, MD,^d Weiyi Fang, MD,^c Jiyan Chen, MD,^e Wei Li, PHD,^g Changdong Guan, MSC,^a Niels R. Holm, MD,^h William Wijns, MD, PHD,ⁱ Shengshou Hu, MD^a

翻译 南通大学附属医院 袁莉

摘要

背景 定量血流分数 (quantitative flow ratio, QFR) 是一种基于冠脉造影推导血流储备分数 (fractional flow reserve, FFR) 的新型检测方法, 其不使用压力导丝或诱导充血。QFR 在介入导管室中在线评估其准确性尚未得到充分验证。

目的 本研究的目标是评估 QFR 在诊断血流动力学显著狭窄 ($FFR \leq 0.8$) 的冠状动脉的诊断性能。

方法 这项前瞻性、多中心试验所纳入的患者, 至少有一个目测直径狭窄介于 30%~90%、参考血管直径 ≥ 2 mm 的病变。冠脉造影时行 QFR、冠脉造影定量分析 (quantitative coronary angiography, QCA) 和 FFR (采用压力导丝技术) 线上盲法检测, 并在独立的核心实验室中进行线下再分析。主要终点是 QFR 将提高冠脉造影的诊断准确性, 其双侧 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 的下界估计超过 75%。

结果 在 2017 年 6 月至 7 月间 5 家中心共入选 308 个患者。在 332 个测定的血管中有 328 位同时获得在线 QFR 和 FFR 的结果。患者水平的 QFR 和血管水平的 QFR 诊断准确性分别为 92.4% (95% CI: 88.9% 至 95.1%) 和 92.7% (95% CI: 89.3% 至 95.3%), 均显著高于之前所确定的目标值 ($P < 0.001$)。在判定血流动力学显著狭窄的冠状动脉方面, QFR 的敏感性和特异性均显著高于 QCA (敏感性: 94.6% vs. 62.5%; 差异: 32.0% [$P < 0.001$]; 特异性: 91.7% vs. 58.1%; 差异: 36.1% [$P < 0.001$])。QFR 的阳性预测值, 阴性预测值, 阳性似然比, 阴性似然比分别为 85.5%, 97.1%, 11.4, 和 0.06。离线分析也揭示了血管水平的 QFR 具有 93.3% (95% CI: 90.0% 至 95.7%) 的高诊断准确性。

结论 QFR 在诊断血流动力学显著的冠状动脉狭窄的准确性上, 达到了这项研究预期的主要目标。(FAVOR[QFR 在线评估冠状动脉狭窄的功能诊断准确性] II 中国研究]; NCT03191708) (J Am Coll Cardiol 2017;70:3077-87)

© 2017 by the 美国心脏学会基金会

缩略词表

+LR=positive likelihood ratio
阳性似然比
-LR=negative likelihood ratio
阴性似然比
ATP=adenosine-5' - Triphosphate
三磷酸腺苷
CAD=coronary artery disease
冠状动脉疾病
CI=confidence interval
可信区间
FFR=fractional flow reserve
血流储备分数
NPV=negative predictive value
阴性预测值
PPV=positive predictive value
阳性预测值
QCA=quantitative coronaryAngiography
冠脉造影定量分析
QFR= quantitative flow ratio
冠脉造影定量血流分数

具有冠状动脉狭窄高危风险的患者常规采用侵入性冠状动脉造影检查进行评估。病变严重性通常通过冠状动脉管腔的相对减少进行评估，其能够通过冠脉造影定量分析 (QCA) 进行量化。血流储备分数 (FFR) 是一种被越来越多地用于冠状动脉病变功能性评估的方法^[1]。FFR 通过置入一根带有压力传感器的导丝到达狭窄部位，并在药物诱导最大的血流 (充血) 时测量狭窄两侧的压力比值。研究发现常规使用 FFR 会引起很多患者在个体管理上的重新分类^[2-4]。采用 FFR 指导的冠状动脉干预可减少支架植入的数量和改善临床预后^[5-8]。

FFR 评估冠状动脉狭窄具有有力的证据，多中心支持采用基于 FFR 的管理策略；然而，需要压力导丝来通过狭窄处，其价格高昂，另外还需要诱导充血，这些共同限制了 FFR 的广泛应用。定量血流分数 (QFR) 是一种评估冠状动脉狭窄病变功能学意义的新技术，通过三维冠脉造影重建和血流动力学分析计算出血管的 FFR^[9, 10]。FAVOR 研究 (基于多种血流重建的功能评估) 基于核心实验室计算 QFR 评估择期患者功能上显著狭窄的冠状动脉得到预期结果^[9]。相似的结果在随后的研究中也被发现，包括临界冠状动脉狭窄^[11]或使用心肌再灌注成像作为参考标准去定义缺血^[12]。然而，QFR 在介入导管室中对连续患者在线评估的准确性至今尚未得到充分验证，而这正是本研究的目的。

方法

实验设计 FAVOR (定量血流分数在线评估冠状动脉狭窄的功能诊断准确性) II 中国研究是一项前瞻性的、多中心的试验，采用 FFR 压力导丝为参考标准，以评估在线 QFR 在识别血流动力学上存在冠心病 (coronary artery disease, CAD) 的诊断准确性。QFR 和 QCA 以双盲模式在 FFR 检测前进行在线评估。

研究遵循赫尔辛基宣言和中国食品药品监督管理局颁布的临床试验管理规范。研究在中国 3 个主要城市的 5

家医院进行。在线附录列出了医院和研究者。该研究方案得到了各个机构审查委员会的批准。所有的患者签署了书面知情同意书。

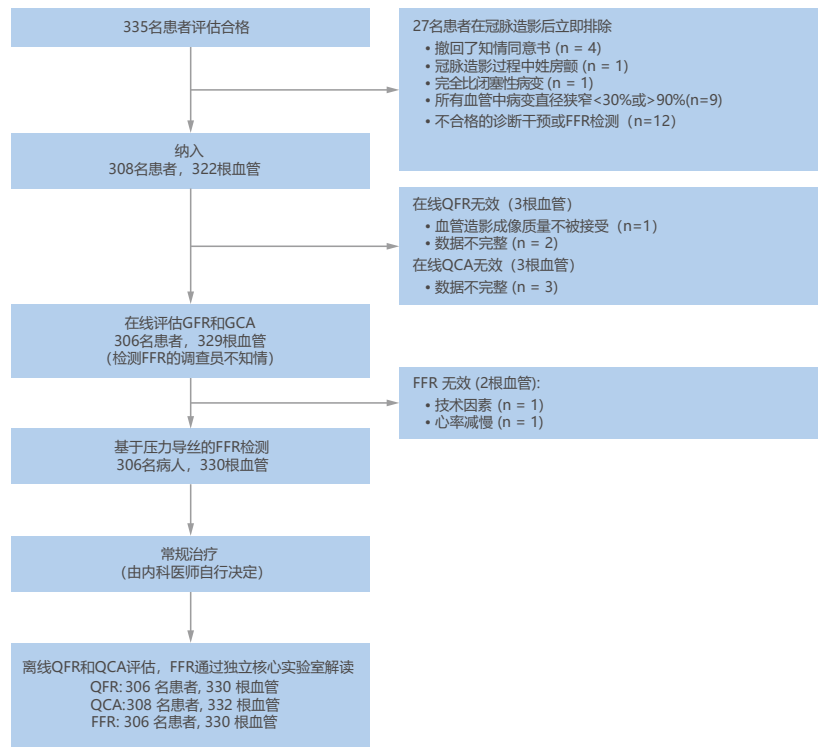
研究人群 因为具有显著的冠状动脉狭窄高风险，怀疑或已知患有 CAD 的成人在 2017 年 6 月 13 日至 2017 年 7 月 20 日被相继纳入研究行冠脉造影。患者如果在冠脉造影的 72 小时内有心肌梗死、严重的心力衰竭、对造影剂或腺苷过敏，血清肌酐水平 > 150 μmol/l，或肾小球滤过率 < 45ml/kg/1.73 m² 则不符合纳入条件；也不满足诊断干预或 FFR 检查；抑或有较大的影响血管造影质量的因素 (例如，频繁的心房早搏或心房纤颤)。血管造影入选标准如下：视觉评估平均 ≥ 2mm 的血管存在 ≥ 1 狭窄，其狭窄直径介于 30% 至 90% 之间。血管造影排除标准如下：主动脉开口处病灶 < 3mm；狭窄段存在严重的血管重叠或走行迂曲；心肌桥所造成的管腔减少；血管造影成像质量不佳妨碍轮廓检测；以及主要血管狭窄的侧支在所检查的病灶下游。

冠脉造影和 QCA 分析 通过单平板或双平板放射照相系统，以 15 帧 / 秒的速度记录冠脉造影成像 (AXIOM Artis, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany; Innova, GE, Wauwatosa, Wisconsin; AlluraXper, Philips, Amsterdam, the Netherlands; INTEGRIS Allura, Philips)。为血管造影图像采集提供了一个推荐的投影视图 (在线表格 1) 表格。造影剂通过强有力且稳定地手动注射或通过注射泵以大约 4ml/s 注射。QCA 通过使用血管造影供应商所整合的 QCA 软件或通过一个 QCA 工作站来完成 (Beijing Crealife Technology Co., Ltd., Beijing, China)。根据偏好应用等中心校准或导管校准。

QFR 在线评估 两个血管造影成像运行需要以 ≥ 25° 的不同角度由当地的网络传输至 QFR 系统 (AngioPlus, Pulse Medical Imaging Technology, Shanghai Co., Ltd., Shanghai, China)，其采用之前描述的 QFR 计算的相同的算法^[9]。分析需要有观察者相互交流的一些步骤 (在线图 1)。管腔的轮廓通过广泛验证的算法自动描绘。如果有质量不佳的成像则需要手动校正，其遵循标准操作程序^[13]。对比流速模型被应用于此研究计算 QFR，其采用一帧计数法从冠脉造影中得出对比流速^[9]。QFR 分析经过良好训练的技术员完成，其至少完成过 30 个患者的 QFR 计算。QFR 系统被置于控制室，从而使得导管室中

Imaging and Pulse Medical Imaging. Dr. Holm has received institutional research grants from Abbott, Medis Medical Imaging, and Boston Scientific; and speaker fees from Boston Scientific and Abbott. Dr. Wijns has received research grants from Abbott, MiCell, MicroPort, and Terumo; and is co-founder of Argonauts Partners. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Xu and Tu contributed equally to this work.

图 1 研究流程图



本研究分析基于诊断集：对304名患者的328根血管进行了在线QFR和FFR评估。但有1名患者（1根血管）没有进行在线QCA分析，结果只对303名患者的327根血管进行了在线QCA诊断评估。线下QFR和FFR在304名患者（328根血管）进行了评估，并对线下QCA进行了完整的分析。

操作员不知晓 QFR 结果。在 QFR 分析之前，技术员被告知操作员打算测量 FFR 的定位，因此，QFR 能够和 FFR 在相同的血管位置进行比对。QFR 分析时间从下载 2 张冠脉造影成像开始直至得出 QFR 的报告并被记录。

FFR 检测 在 QFR 分析完成之后，导管室中的操作员开始行 FFR 测定。动脉生理检测仪和 Certus 压力导丝（St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota）应用于所有病例。以 $\geq 160 \mu\text{g/l/min}$ 的速度于肘前静脉注射三磷酸腺苷（ATP）诱导冠状动脉充血。压力数据记录于 ATP 注射前数值稳定至少 3 秒和充血期数值稳定至少 10 秒。在所有的病例中，压力感受器回到指引导管尖端以排除压力漂移。在充血期，冠状动脉硬化远端平均冠状动脉压 / 平均主动脉压比值范围在 0.95 至 1.05 的压力漂移限制是被接受的；此外，程序必须重复。值得注意的是，如果 FFR 数值介于 0.75 至 0.85 之间，则静息远端冠状动脉压力 / 主动脉压力比值指引尖端范围应在 0.98 至 1.02。

核心实验室分析 所有的冠脉造影成像数据和 FFR 结果被

发送至独立的核心实验室中（CCRF, Beijing, China）进行线下分析。QCA、QFR 和 FFR 读取采用 QAngio XA（Medis, Leiden, the Netherlands）、Angio-Plus（Pulse, Shanghai, China）和 RadiView（St. Jude Medical），以回顾性双盲的形式来完成。

数据管理 独立的合同研究机构（CCRF）对数据进行管理。调查员在线收集数据源，包括 QCA 报告、QFR 报告和 FFR 数值。详细的病例报告和每个患者的补充资料被完成后转运至电子数据收集系统进行数据分析。

终点和统计分析 主要终点是以 FFR (≤ 0.8 或 > 0.8) 作为参考标准，在线 QFR (≤ 0.8 或 > 0.8) 在识别血流动力学上存在冠状动脉显著狭窄的诊断准确性。主要的次要终点是以 FFR 作为参考标准，在线 QFR 和 QCA 在识别血流动力学上存在冠状动脉显著狭窄的敏感性和特异性。

这项试验足以对主要终点和主要的次要终点进行检验差异。对于主要终点而言，以双侧检验显著水准为 0.05，QFR 的诊断准确性假设为大于 75% 的目标值。

表 1 研究人群的基线特征 (N=308)

年龄, 岁	61.3 ± 10.4
女性	26.3 (81)
体重指数, kg/m ²	25.2 ± 3.3 (N=304*)
糖尿病	27.9 (86)
高血压	60.1 (185)
高脂血症	45.1 (139)
目前吸烟者	28.2 (87)
冠心病家族史	16.6 (51)
陈旧性心肌梗死	15.6 (48)
既往 PCI 史	21.1 (65)
既往 CABG 史	0.3 (1)
临床表现	
无症状心肌缺血	11.0 (34)
稳定性心绞痛	23.4 (72)
不稳定心绞痛	61.0 (188)
1 个月内发生急性心肌梗死	4.5 (14)
左心室射血分数, %	63.4 ± 6.3 (N=295*)
数值以均数±标准差或%(n)表示。*计算连续变量的病人数量。 CABG = 冠状动脉旁路移植; PCI=经皮冠状动脉介入治疗。	

目标值选择设定为高于 QCA 的诊断准确性上界, 其在 FAVOR 预实验中占到 74%^[9]。在全部的 277 名患者中, 每名患者存在 1 个病变, 主要终点具有显著意义的检验效能将达到 90%。假设因为 QCA, QFR, 或 FFR 评估失败, 分析预期损失达到 10%, 则最多只需要纳入 308 名患者。对于次要终点, 假设 QFR 敏感性和特异性分别为 0.74 和 0.91, QCA 的敏感性和特异性分别为 0.74 和 0.91, 308 名患者以双侧检验, 显著水准为 0.05, 证明 QFR 优于 QCA 的检验效能将 > 80%。详尽的样本量计算和假设见在线附录。

收集在意向性治疗人群中的全部患者的基线人口统计特征和血管特征。主要和次要研究终点的分析评估基于诊断集, 其囊括了患者/血管的 QFR 和 FFR 评估; 因此, 对于数据缺失的病例没有补充数据。连续变量以均数 ± 标准差表示, 分类变量以计数和百分比表示。采用 Clopper-Pearson exact 法, 在血管和病人水平估计主要终点 (例如, QFR 在线诊断的准确性) 双侧 95% 的可信区间。以 FFR 作为参考标准, 计算 QFR 和 QCA 的敏感性, 特异性, 阳性预测值 (PPV), 阴性预测值 (NPV), 阳性似然比 (+LR), 和阴性似然比 (-LR), 在合适的情况下加入了 95% 的可信区间。

因为考虑到配对观察的影响, 所以广义估计方程被用于血管水平的分析, 包括了敏感性, 特异性, NPV,

和 PPV。PROC GENMOD 在 SAS (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina) 中采用重复语句。中心效应也在同一模型中进行了调整。以 FFR 作为参考标准, 估算 QFR 和 QCA 在敏感性, 特异性, NPV, 和 PPV 的相关 P 值和双侧 95% 可信区间的差异。以 FFR 作为金标准, 在线 QFR 和 QCA 的受试者工作特征曲线在血管水平采用 logistic 回归模型进行估算。QFR 和 FFR 间的相关性通过 Pearson 相关系数 (r) 进行测定。QFR 和 FFR 间的配对比较通过学生 t 检验得到。所有的统计分析均以 0.05 为显著水准, 采用软件 SAS 9.4 版进行分析 (SAS Institute, Inc.)。

结果

患者的基线特征和病变特点 图 1 展示了研究流程图。在 2017 年 6 月至 2017 年 7 月, 总共 308 名患者纳入了研究, 其中有 332 个病变血管。表 1 概括了所纳入患者的基线临床特征。患者的平均年龄为 61.3 ± 10.4 岁, 女性 81

表 2 基于冠脉造影、QFR 和 FFR 的血管特征, (N = 308, 332 根血管)

审查血管	
左前降支	55.7 (185)
对角支	0.6 (2)
左回旋支	14.8 (49)
钝缘支	1.5 (5)
中间支	0.3 (1)
右冠状动脉	26.2 (87)
后降支	0.3 (1)
后外侧支	0.6 (2)
参考血管直径, mm	2.82 ± 0.56
最小管腔直径, mm	1.51 ± 0.44
直径狭窄率, %	46.5 ± 11.3
病变长度, mm	13.1 ± 6.4
分支病变	24.7 (82)
扭曲血管	14.2 (47)
中等或严重的钙化病变	18.4 (61)
血栓性病变	0.3 (1)
串联病变	46.3 (152)
在线 FFR 分析	
FFR (每根血管)	0.82 ± 0.12 (n = 330*)
FFR ≤ 0.80 的血管	34.2 (113/330*)
0.75 ≤ FFR ≤ 0.85 的血管	32.4 (107/330*)
FFR 检测大于一根血管的患者	7.2 (22/306*)

除非另有说明, 数值以 % (n), 均数 ± 标准差, 或 % (n/N) 表示。
*两个病人 (2 根血管) 缺失 FFR 检测。FFR = 血流储备分数;
QCA = 冠脉造影定量分析; QFR = 定量血流分数。

人 (26.3%), 糖尿病患者 86 人 (27.9%), 以及既往心肌梗死病史者 48 人 15.6%。

流程和血管特征如表 2 所示。共 185 (55.7%) 根审查血管是左前降支, 24.7% 存在分支病变, 14.2% 存在血管扭曲, 18.4% 存在中等或严重的钙化病变。

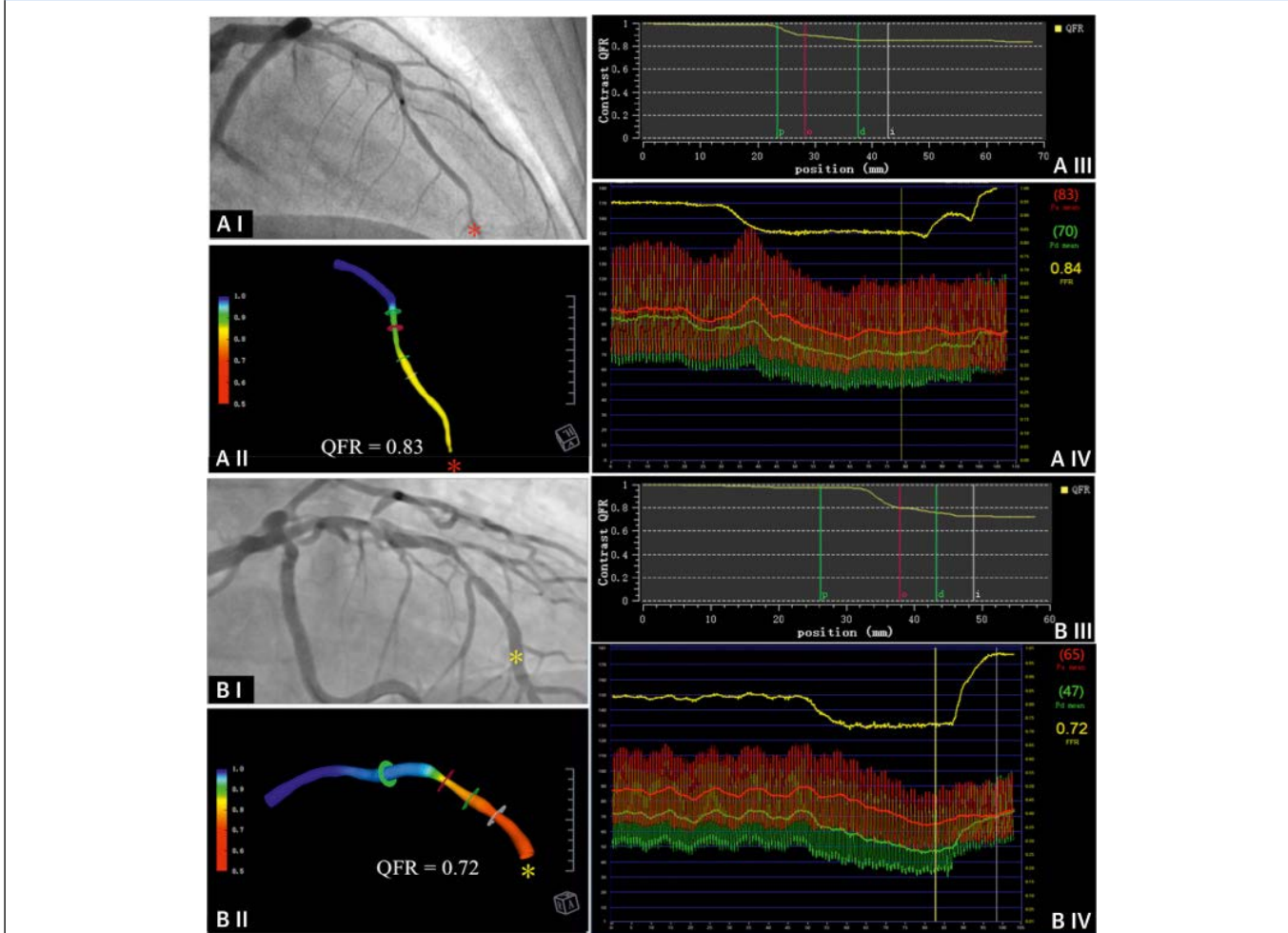
在 332 根审查血管中, 成功地评估了 329 根血管的 QFR 和 QCA (99.1%), 以及 330 根血管的 FFR 检测。审查血管的 FFR 为 0.82 ± 0.12 。113 根血管的 $FFR \leq 0.80$ (34.2%)。304 名患者的 328 根血管的 QFR 和 FFR 被同时评估, 构成了用于评估主要和次要研究终点的诊断集。

QFR 和 FFR 间的相关性与一致性 图 2 展示了 2 个在本研究中 QFR 和 FFR 的代表性示例。FFR 和 QFR 在线 ($r=0.86$; $P < 0.001$) 和线下 ($r=0.88$; $P < 0.001$) 评估

中观察到具有良好的相关性。QFR 和 FFR 线上 (平均差: -0.01 ± 0.06 ; $P=0.006$) 和线下 (平均差: 0.002 ± 0.06 ; $P=0.61$) 评估具有良好一致性 (图 3, 在线图 2)。QFR 和 FFR 的绝对数值差异在 28 根血管中 > 0.10 , 占到 8.5%, 在 103 根血管中 > 0.05 , 占到 31.4%。在 10.3%, 5.5%, 和 6.7% 的左前降支, 左回旋支和右冠状动脉数值差异超过 0.10 (在线表 2)。152 根血管表现为串联病变, 占到 46.3%。QFR 和 FFR 在伴有和没有串联病变的亚组间没有统计学差异 (-0.016 ± 0.068 vs. -0.004 ± 0.058 ; $P=0.10$)。

QFR 和 QCA 识别冠脉显著狭窄的诊断性能 主要终点, QFR 对每根血管的诊断准确性达到 92.7% (95% CI: 89.3% to 95.3%), 其显著高于拟定的目标值 ($P < 0.001$) (核心图示)。准确性在不同的血管中相似 (在线表 3)。24

图 2 FAVOR II 中国研究中的代表性病例



(A I) 冠脉造影示左前降支 (LAD) 中度狭窄。(A II) QFR 在红色星号处为 0.83。(A III) QFR 回撤 (p: 近端病变标记; o: 核心病变; d: 远端病变标记; 与 B II 相对应)。(A IV) FFR 通过压力导丝测量在红色星号处为 0.84。(B I) 冠脉造影示 LAD 中度狭窄, QFR 和 FFR 提示其存在血流动力学上的显著狭窄。(B II) QFR 在黄色星号处为 0.72。(B III) QFR 回撤。(B IV) FFR 在黄色星号处为 0.72。FAVOR II = QFR 在线评估冠状动脉狭窄的功能诊断准确性 II 中国研究; 其他缩写词见图 1。

图 3 QFR 和 FFR 间的相关性与一致性

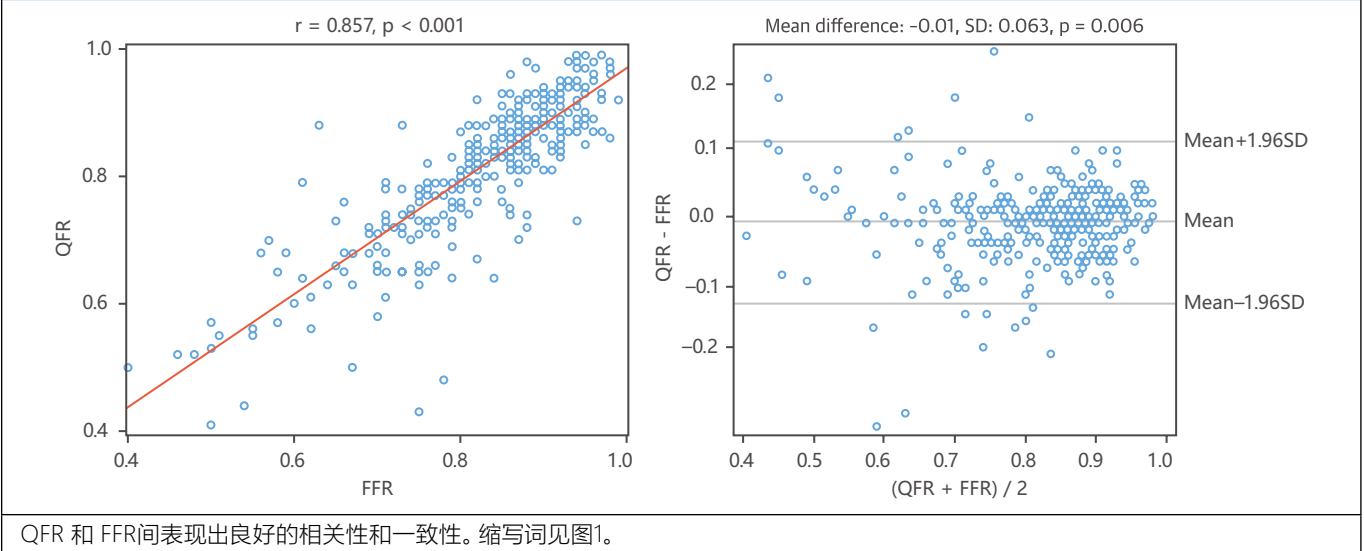
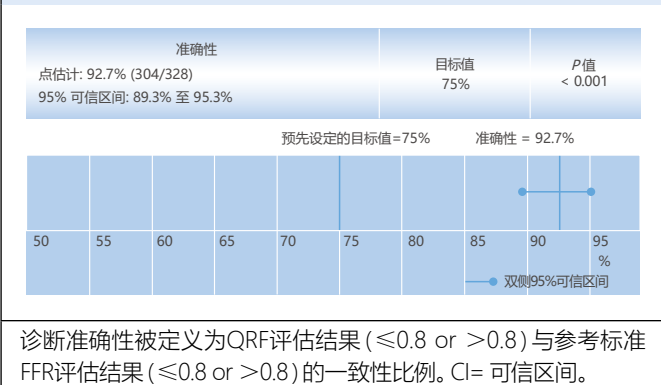


表 3 QFR ≤ 0.8 和 QCA 狭窄直径 ≥ 50% 的诊断性能 vs. FFR ≤ 0.8

	QFR ≤ 0.8		QCA 狭窄直径 ≥ 50%		差异 95% (CI)	P 值
	估计值, % (95% CI)	组内患者人数	估计值, % (95% CI)	组内患者人数		
准确性	92.7 (89.3-95.3)	328	59.6 (54.1-65.0)	327	34.9 (28.3-41.5)	< 0.001
敏感性	94.6 (88.7-98.0)	112	62.5 (52.9-71.5)	112	32.0 (21.0-43.1)	< 0.001
特异性	91.7 (87.1-95.0)	216	58.1 (51.2-64.8)	215	36.1 (27.9-44.3)	< 0.001
PPV	85.5 (78.0-91.2)	124	43.8 (35.9-51.8)	160	42.0 (31.4-52.7)	< 0.001
NPV	97.1 (93.7-98.9)	204	74.9 (67.6-81.2)	167	24.4 (15.6-33.2)	< 0.001
+LR	11.4 (7.1-17.0)	328	1.49 (1.21-1.85)	327	-	-
-LR	0.06 (0.03-0.13)	328	0.65 (0.50-0.84)	327	-	-

诊断准确性被定义为QFR评估结果(≤0.8 or >0.8)与参考标准FFR评估结果(≤0.8 or >0.8)的一致性比例。敏感性定义为QFR ≤ 0.8的比例或QCA得出的冠脉直径狭窄 ≥ 50%的比例,伴有血流动力学显著狭窄的冠脉。特异性定位为QFR > 0.8的比例或QCA得出的冠脉直径狭窄 < 50%的比例,伴有血流动力学显著狭窄的冠脉。
+LR = 阳性似然比; -LR = 阴性似然比; CI = 可信区间; PPV = 阳性预测值; NPV = 阴性预测值;其他缩略词见表2。

核心图示 冠脉狭窄 QFR : QFR 对于每根血管的诊断准确性



根血管存在临床不一致, 占到 7.3%: 18 根血管 FFR > 0.80 但 QFR ≤ 0.80, 反之 6 根血管 FFR ≤ 0.80 但 QFR > 0.80 (在线表 2)。患者水平的分析提示相似的 QFR 诊断准确性: 92.4% (95% CI: 88.9% to 95.1%) (在线图 3)。相比之下, 在线 QCA 提示一个较低的诊断准确性 (59.6%; 差异, 34.9%; P < 0.001)。

主要的次要终点, QFR 在诊断血流动力学上存在冠脉狭窄的敏感性和特异性显著高于 QCA (敏感性: 94.6% vs. 62.5%; 差异: 32.0% [P < 0.001]; 特异性: 91.7% vs. 58.1%; 差异: 36.1% [P < 0.001])。在线 QFR 的 PPV,

NPV, +LR, 和 -LR 分别为 85.5%, 97.1%, 11.4, 0.06, 而在线 QCA 的 PPV, NPV, +LR, 和 -LR 分别为 43.8%, 74.9%, 1.49, 0.65 (表 3)。

核心实验室的线下分析也提示 QFR 的高诊断准确性, 达到 93.3% (95% CI: 90.0% 至 95.7%), QFR 与 QCA 相比具有提高的诊断性能 (敏感性: 94.1% [95% CI: 88.3% 至 97.6%] vs. 49.6% [95% CI: 41.1% 至 59.7%]; 特异性: 92.8% [95% CI: 88.4% 至 95.9%] vs. 72.2% [95% CI: 65.7% 至 78.2%]; P 均 < 0.001) (在线表格 4)

如图 4 所示, 受试者工作特征曲线下面积 QFR 显著大于 QCA (0.96 vs. 0.66; 差异: 0.31; $P < 0.001$)。线下分析也揭示了相似的结果 (在线图 4)。

QFR 对于冠脉中度狭窄的诊断性能 在冠状动脉中度狭窄病变的亚组分析中, 目测评估冠脉直径介于 40% 至 80% 之间占到所有审查血管的 82.8%, 在线 QFR 识别生理上的冠状动脉显著狭窄的诊断准确性, 敏感性, 特异性, PPV, NPV, +LR, 和 -LR 分别为 92.3%, 92.2%, 92.3%, 82.6%, 96.8%, 12.0 和 0.08。在亚组中 QFR 的诊断性能也优于 QCA (在线表格 5)。

在线 QFR 的计算性能 QFR 评估的平均时间 (包括三维冠脉造影重建和帧数分析) 是 4.36 ± 2.55 分钟。

讨论

在这项效力充分的多中心研究中, 我们观察到当临

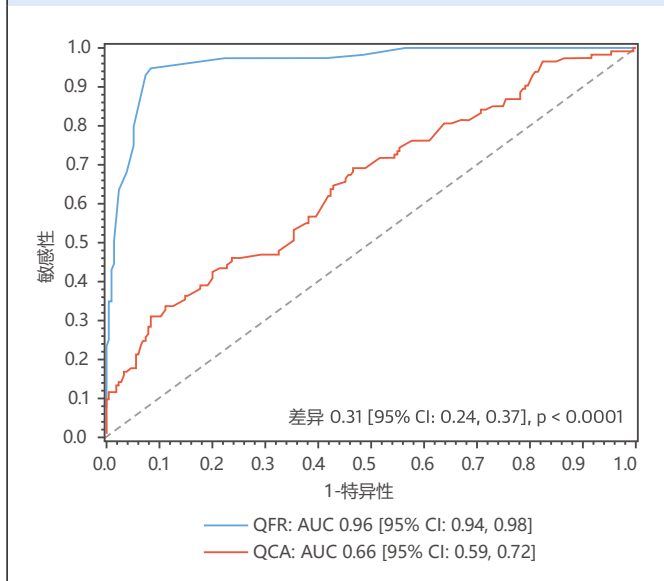
床医师执行标准侵入性冠脉造影时, 一种基于血管造影快速计算 FFR 的方法 QFR, 其在识别血流动上存在显著狭窄的冠脉方面表现出很高的可行性和准确性。QFR 的患者和血管水平的诊断准确性分别为 92.4% (95% CI: 88.9% 至 95.1%) 和 92.7% (95% CI: 89.3% 至 95.3%), 均显著高于预设目标值 ($P < 0.001$)。与采用 QCA 从解剖评估冠脉狭窄比较, QFR 显著提高了冠脉造影技术在识别冠脉狭窄的诊断性, 实际中这种冠脉狭窄引起心肌缺血。因此, 本研究与预先设定的主要终点以及主要的次要终点目标相吻合。

FAVOR 预实验在核心实验室中评估 73 名病人的 84 根血管的 QFR 和基于压力导丝的 FFR 检测, 本研究结果扩展了之前在 FAVOR 预实验的结果和临床可行性^[9]。初步研究发现采用对比血流模型计算的 QFR, 在诊断根据 $FFR \leq 0.8$ 所定义的冠脉缺血方面具有高达 86% 的准确性, 其源于冠脉造影且无需诱导充血。

本研究是第一个具有足够效力的在程序上评估 QFR 诊断准确性的试验, 对连续入选患者在导管室内进行 QFR 在线评估, QFR 表现出了高达 92.7% 的诊断准确性 (强 +LR of 11.4 和 -LR of 0.06)。QFR 在本试验与在 FAVOR 预试验中比较, 其诊断准确性的提高可能由于在线 QFR 评估具有以下优点: 1) 为了获得最佳的图像质量, 数据采集指南应用最小透视收缩和重叠的方法获得 2 个良好的血管造影, 从而得到更精准的三维血管造影重建和 QFR 估值; 2) 在进行 QFR 和 FFR 评估之前, 比较分析员所获取的 QFR 和操作员所获取的 FFR 在位置上已达成共识。此过程等同于临床场景, 使得 QFR 和 FFR 在处于完全相同的位置进行比对。这项方法对于 QFR, 特别是对其在验证存在串联性病变和弥漫性病变的血管或在通过血管的不同步骤中显得尤为重要, 因为上述情况会使血管内压力逐渐下降或者同一血管进行多次测量。

数十年来, 冠脉造影技术已被常规用来评估冠脉狭窄的严重性, QCA 冠脉直径狭窄 50% 逐渐被视为识别生理上冠脉显著狭窄的截点。然而, 解剖狭窄和生理狭窄存在实质性差异, 已被一项包含 4000 个冠脉狭窄的试验所报道^[14]。目前研究也发现在预测 $FFR < 0.8$ 上, 根据在线 QCA 分析准确性限制在 59.6%, 根据线下 QCA 分析准确性为 64.0%。相比之下, 将 QFR 计算应用于冠脉造影分析, 无需额外的压力导丝和诱导充血, 诊断的准确性得到了大幅度的提高, 达到 92.7%。当 QFR 被应用于仅有中度冠脉狭窄的患者群体中 (视觉评估冠脉直径狭窄百分比为 40% 至 80%), 其诊断的准确性也可达到

图 4 比较受试者工作特征曲线区别冠脉功能上的显著狭窄



FFR作为参考标准。FFR ≤ 0.8 , QFR ≤ 0.8 , 和 QCA识别冠脉狭窄 $> 50\%$ 作为冠脉缺血的诊断。AUC=受试者工作特征曲线下面积; CI=可信区间; 其他缩略词见图1。

92.3%。这些结果可能提示 QFR 在冠脉造影患者进行生理评估上具有更广泛的应用潜力，特别是在没有经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 设备的导管室。

研究^[2,3]发现当在诊断过程中采用 FFR 检测技术，避免了很大一部分不必要的血管重建，这使得 CAD 患者的管理发生了显著改变。对于已经选择进行 PCI 的患者而言，采用 FFR 检测能够优化 PCI 策略，减少植入支架同时提高临床预后^[15,16]。一项 meta 分析^[7]发现在伴有中度冠脉狭窄的稳定 CAD 患者中采用 FFR 的辅助策略，可减少一半的血管重建、20% 的不良事件和使 10% 的心绞痛更好地缓解。在过去的 20 年里，中国的冠脉造影和 PCI 数量显著增加。尽管 FFR 检测已在临床应用数年，然而仅有少部分患者在进行 PCI 前进行功能评估^[17]。价格高昂的压力导丝和诱导充血所致的程序延时，以及技术因素成为限制采用 FFR 辅助策略的主要原因。在当前研究中，经常遇到过大的压力漂移，需要重复校准压力和压力导丝操纵以获得一个可靠的 FFR 检测。相反，QFR 能够通过 2 张常规冠脉造影成像计算获得，无需额外的操纵和舒张血管诱导充血。对舒血管药物过敏（例如：腺苷、ATP）和不适合进行 FFR 检测的患者（例如：严重扭曲的病变和严重钙化的病变）可采用 QFR 进行评估，从而提高对功能性病变评估的整体临床可行性。

在过去的几年里，发展出了数个不采用压力导丝检测 FFR 的血管造影方案^[9,18-20]，并报道了令人期待的结果。然而，在所有的这些研究中，FFR 计算是在核心实验室的线下计算。当这些方案被医疗技术人员用于导管室内，其准确性仍然未知。据我们所知，本研究首次在血管造影程序中进行在线 QFR 计算。我们报告了在线 QFR 计算的高度可行性，同时 QFR 可在血管造影的诊断程序中可随时使用。在本研究中发现的 QFR 高诊断准确性，值得进一步探讨 QFR 辅助的管理策略对于具有稳定的 CAD 和中度冠脉狭窄患者的临床获益。

研究局限性 并未对所纳入试验患者的所有血管进行审查。直径狭窄 < 30% 或 > 90% 的血管没有进行评估，因为对这种病变进行生理评估是不必要的。Medina 分型法为 1, 1, 1 或 1, 0, 1 的冠状动脉分叉病变的侧枝未被评估。QFR 对于冠状动脉分叉病变的侧枝的适用性需要进一步研究^[21]。尽管在目前的研究中 QFR 具有高诊断准确性，QFR 和 FFR 之间仍在存在许多差异。虽然 QFR 具有高诊断准确性 (86.0% [95% CI: 77.9% 至 91.9%]) (在线表格 6)，在 FFR 介于 0.75 和 0.85 间的亚组，QFR 和 FFR 之间的微小差异可能导致临床的不一致性。此外，15.6% 具有陈旧性心肌梗死的患者可能增加生理检测的不准确性，但同时也反映了一个标准临床人群。因为研究人群的临床决策是基于 FFR 检测，其不可能通过采用 QFR 诊断策略直接评价临床预后。随机实验来比较 QFR 诊断策略和标准诊断策略的临床预后是必要的。

结论

FAVOR II 中国研究，QFR 在识别血流动力学上显著狭窄冠脉的诊断准确性水平上达到了其预先设定的主要终点。本试验证明了 QFR 在导管室的临床运用，同时证明了在冠脉造影期间，QFR 具有提高冠脉造影识别功能显著狭窄的冠脉的潜能。

观点

患者治疗和操作技巧的能力 比较冠脉造影定量血流分数与血流储备分数在识别血流动力学上的显著狭窄的冠状动脉的准确性。

转化前景 充分的随机对照试验比较通过 QFR、FFR 和其他诊断方法所指导的血管再通患者的临床预后是必要的。

参考文献

1. Corcoran D, Hennigan B, Berry C. Fractional flow reserve: a clinical perspective. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:961-74.
2. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? The Ripcord Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:248-55.
3. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014;129:173-85.
4. Park SJ, Ahn JM, Park GM, et al. Trends in the outcomes of percutaneous coronary intervention with the routine incorporation of fractional flow reserve in real practice. *Eur Heart J* 2013;34: 3353-61.
5. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-Year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-84.

6. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001.
7. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiology severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1641–54.
8. Fearon WF. Percutaneous coronary intervention should be guided by fractional flow reserve measurement. *Circulation* 2014;129:1860–70.
9. Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: the international multicenter FAVOR pilot study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9: 2024–35.
10. Tu S, Barbato E, Kőszegi Z, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:768–77.
11. Yazaki K, Otsuka M, Kataoka S, et al. Applicability of 3-dimensional quantitative coronary angiography-derived computed fractional flow reserve for intermediate coronary stenosis. *Circ J* 2017;81:988–92.
12. Smit JM, Koning G, van Rosendaal AR, et al. Relationship between coronary contrast-flow quantitative flow ratio and myocardial ischemia assessed by SPECT MPI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017 Jul 6 [E-pub ahead of print].
13. Reiber JHC, Tuinenburg JC, Koning G, et al. Quantitative coronary arteriography. In: Oudkerk M, Reiser MF, editors. *Coronary Radiology*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag Publications, 2009:41–65.
14. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014;35:2831–8.
15. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
16. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis. 5-Year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–11.
17. Zheng X, Curtis JP, Hu S, et al. Coronary catheterization and percutaneous coronary intervention in China: 10-year results from the China PEACE-Retrospective CathPCI study. *JAMA Intern Med* 2016;176:512–21.
18. Morris PD, Ryan D, Morton AC, et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUAL Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013;6:149–57.
19. Tröbs M, Achenbach S, Röther J, et al. Comparison of fractional flow reserve based on computational fluid dynamics modeling using coronary angiographic vessel morphology versus invasively measured fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2016;117:29–35.
20. Kornowski R, Lavi I, Pellicano M, et al. Fractional flow reserve derived from routine coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:2235–7.
21. Tu S, Echavarría-Pinto M, von Birgelen C, et al. Fractional flow reserve and coronary bifurcation anatomy: a novel quantitative model to assess and report the stenosis severity of bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol Interv* 2015;8: 564–74.

关键词 冠脉造影血流储备分数, 冠脉缺血, 冠脉造影定量分析, 冠脉造影定量血流分数

附录 参与的医院、调查员、补充数据分析、表格和图片, 请参见文章在线版本。

定量血流储备分数或成为评估冠脉狭窄的新方法

沈阳军区总医院心内科 韩雅玲

心肌缺血是制定冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗策略的重要决定因素。冠状动脉造影长久以来一直被认为是评价冠脉狭窄性病变的“金标准”，但不能提供斑块形态和性质的详细情况，可能使评价冠脉粥样硬化和介入治疗疗效的准确度降低。血管内超声（IVUS）以及相干断层扫描（OCT）等腔内影像学技术的出现，使我们对血管狭窄程度的判断、病变性质的评估以及治疗策略的选择更为准确和合理^[1,2]。但IVUS对薄纤维帽斑块厚度和细小破口的识别受限，OCT的穿透性较差，不适合于显像血管壁深层结构如深部钙化、血管外膜或支架周围组织。由于技术本身的局限，IVUS和OCT均只能显示冠脉病变的形态学特征，而无法从功能上评价病变是否引起明显的心肌缺血。这种不确定之处，可能会导致对不存在功能性缺血的病变进行不必要的血运重建，或者对临床意义显著性的病变未能施行血运重建。

1993年荷兰埃因霍温凯撒瑞娜医院的Nico H. J. Pijls教授首次提出了通过压力测定推算冠脉血流的新指标——血流储备分数（Fractional Flow Reserve, FFR），推动了冠状动脉腔内功能学评价的发展。FFR定义为心外膜狭窄冠状动脉提供给支配区域心肌的最大血流量与同一支冠状动脉正常时提供给心肌的最大血流量的比值，由此判断狭窄病变是否导致心肌缺血以及通过血运重建治疗是否获益，可用于不同病变（单支冠状动脉临界病变、多支冠状动脉病变、分叉病变、串联或弥漫性病变、左主干病变）和支架术后评估，指导临床治疗策略的选择及判断预后^[3]。DEFER^[4]、FAME^[5]、FAME II^[6]等研究均已经证实，FFR指导下的血运重建策略是安全有效的，而对于FFR提示有临床意义的狭窄病变给予药物保守治疗是危险的。因此，2011年美国PCI指南（IIa, A）^[7]、2014年欧洲心肌血运重建指南（I, A）^[8]和2016年中国PCI指南（I, A）^[9]的指南均推荐应用FFR评价临界病变是否存在功能性缺血，以此指导血运重建。对于不能耐受腺苷等血管扩张药物的患者，有学者提出一种无需诱发最大充血状态即能检测血管内压力的新技术——

瞬时无波形分数（instantaneous wave-free ratio, iFR）^[10]，其定义为在舒张期无波形间期狭窄远端平均压力除以舒张期无波形间期平均动脉压。ADVISE研究结果显示^[11]，iFR和FFR有很好的相关性（ $r=0.90$ ），且诊断敏感度和特异性分别达到93%和97%。DEFINE-FLAIR^[12]和iFR-Swedeheart^[13]研究结果均显示iFR界值为0.89和FFR界值为0.80在指导介入治疗方面同样有效。相对于常规的FFR检测方法，iFR方法可更快速、更简单地对冠状动脉疾病进行有创生理学评估，但仍需进一步研究证实其在临床决策中的价值。

尽管FFR检测比较安全，但仍存在血管微创损伤的风险，且测量过程较为复杂，需要使用腺苷或者ATP等微循环扩张药增加患者不适感，此外压力导丝的使用显著增加检查费用。在此背景下，上海交通大学涂圣贤教授团队提出了一种基于冠脉造影影像快速计算FFR的新方法（即定量血流分数，quantitative flow ratio, QFR），该方法可大大简化FFR计算，且在不需要注射腺苷的情况下达到了较高的诊断精度。

第一代QFR是一种结合3D定量冠状动脉造影（QCA）以及帧计数来计算FFR的方法（称为FFRQCA）^[14]。FFRQCA在判断临界病变的精度达到88%，受到心血管介入领域同行的关注。然而，FFRQCA计算时间为10min，且需要使用腺苷或者ATP来获得最大充血状态下的造影影像进行计算，需要对所有边支进行重建同时只能离线分析，无法在导管室里实时快速完成，一定程度上限制了该方法的临床应用。

第二代QFR无需诱导充血状态，根据常规冠脉造影进行三维重建与FFR计算，无需对所有边支进行重建亦可保证其准确性，将计算时间降低至30秒内，加上影像传输、分析流程等总分析时间约4min。FAVOR Pilot研究证实了基于常规冠脉造影的QFR具有较高的诊断准确性^[15]。由北京阜外医院徐波和上海交通大学涂圣贤等完成的、在TCT2017大会上以最新突破性临床研究发布、发表于本期JACC杂志的FAVOR II China研究^[16]，发现患者

和血管水平的 QFR 诊断准确率分别为 92.4% 和 92.7%；QFR 发现血流动力学显著狭窄病变的敏感性 (94.6% vs. 62.5%; $p < 0.001$) 和特异性 (91.7% vs. 58.1%; $p < 0.001$) 也均显著高于 QCA；阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比分别为 85.5%、97.1%、11.4% 和 0.06%；此外，离线分析发现 QFR 血管水平的诊断准确率高达 93.3%，表明 QFR 在介入导管室内在线实时测量的精度与 FFR 高度吻合，提示 QFR 有望成为临床评估冠状动脉狭窄功能学意义、明确患者是否需要支架治疗的新工具。另外，FAVOR II 欧洲及日本研究的结果同样显示^[17]，与 QCA 相比，QFR 识别功能性狭窄的特异性及敏感性均较高 (88% vs. 46% 和 88% vs. 77%)。

接下来，该研究团队正计划开展大规模 FAVOR III 随机临床研究，以临床事件作为终点，比较 FFR 引导和 QFR 引导介入治疗后患者的临床结局有无差别，以确定基于 QFR 的诊断策略能否为患者带来不劣于基于压力导丝的 FFR 策略的结局，为 QFR 产品上市后的临床应用提供更充分的循证医学证据。

总之，QFR 计算方法是一种评估血管中度狭窄功能学意义的新技术，其安全、有效、准确率高，操作相对简便的优点，使得基于 FFR 的功能性病变评估的广泛应用有了更大的发展空间。未来将开展 QFR 在线指导罪犯病变血管选择以及优化 PCI 治疗的临床研究，在实践中进一步检验该方法的临床价值。

参考文献

1. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Maehara A, Shlofmitz RA, Ben-Yehuda O, Mintz GS, Stone GW. Intracoronary Optical Coherence Tomography 2018: Current Status and Future Directions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(24):2473-2487.
2. Mintz GS. Clinical utility of intravascular imaging and physiology in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(2):207-22.
3. 冠状动脉血流储备分数临床应用专家共识专家组. 冠状动脉血流储备分数临床应用专家共识. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(4):292-297.
4. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21):2105-11.
5. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engström T, Klauss V, MacCarthy PA, Manoharan G, Oldroyd KG, Ver Lee PN, Van't Veer M, Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NH; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 386(10006):1853-60.
6. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nüesch E, Jüni P; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2014, 371(13):1208-17.
7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24):e44-122.
8. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35(37):2541-619.
9. 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 (2016). *中华心血管病杂志* 2016, 44(5):382-400.
10. Montone RA, Minelli S. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*, 2017, 377(16):1595-6.
11. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, Tarkin J, Petraco R, Broyd C, Jabbour R, Sethi A, Baker CS, Bellamy M, Al-Bustami M, Hackett D, Khan M, Lefroy D, Parker KH, Hughes AD, Francis DP, Di Mario C, Mayet J, Davies JE. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(15):1392-402.
12. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Härle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK,

Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*, 2017, 376(19):1824-1834.

13. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Öhagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Tödt T, Venetsanos D, James SK, Kåregren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Fröbert O; iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*, 2017, 376(19):1813-1823.

14. Tu S, Barbato E, Köszegi Z, Yang J, Sun Z, Holm NR, Tar B, Li Y, Rusinaru D, Wijns W, Reiber JH. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(7):768-77.

15. Tu S, Westra J, Yang J, von Birgelen C, Ferrara A, Pellicano M, Nef H, Tebaldi M, Murasato Y, Lansky A, Barbato E, van der Heijden LC, Reiber JH, Holm NR, Wijns W; FAVOR Pilot Trial Study Group. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From

Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Oct 10;9(19):2024-2035.

16. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, Guo L, Sun Z, Li Z, Tian F, Fang W, Chen J, Li W, Guan C, Holm NR, Wijns W, Hu S. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(25):3077-3087.

17. Jelmer Westra. Diagnostic accuracy of on line quantitative flow ratio functional assessment by virtual online reconstruction: FAVOR II Europe-Japan. TCT2017.

左主干远端分叉病变中双对吻支架术和即兴支架术的对比: DKCRUSH-V 随机试验

Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting for Left Main Distal Bifurcation Lesions: DKCRUSH-V Randomized Trial

Shao-Liang Chen,MD,^a Jue-Jie Zhang,PHD,^a Yaling Han,MD,^b Jing Kan,MBBS,^a Lianglong Chen,MD,^c Chunguang Qiu,MD,^d Tiemin Jiang,MD,^e Ling Tao,MD,^f Hesong Zeng,MD,^g Li Li,MD,^h Yong Xia,MD,ⁱ Chuanyu Gao,MD,^j Teguh Santoso,MD,^k Chootopol Paiboon,MD,^l Yan Wang,MD,^m Tak W. Kwan,MD,ⁿ Fei Ye,MD,^o Nailiang Tian,MD,^o Zhizhong Liu,PHD,^a Song Lin,MD,^o Chengzhi Lu,MD,^p Shangyu Wen,MD,^q Lang Hong,MD,^r Qi Zhang,MD,^s Imad Sheiban,MD,^t Yawei Xu,MD,^u Lefeng Wang,MD,^v Tanveer S. Rab,MD,^w Zhanquan Li,MD,^x Guanchang Cheng,MD,^y Lianqun Cui,MD,^z Martin B. Leon,MD,^{aa} Gregg W. Stone,MD^{aa}

翻译 四川大学华西医院 游紫梦

摘要

背景 即兴支架术 (Provisional Stenting, PS) 是经皮冠状动脉介入治疗 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 无保护性左主干 (Left Main, LM) 远端分叉病变时最常用的技术方法。双对吻挤压支架技术 (Double Kissing, DK) 已经被证明和 PS 相比可改善非 LM 分叉病变患者的临床预后, 同时 DK 和裤裙支架术相比还可改善 LM 分叉病变患者的临床结局, 但 DK 尚未与 PS 相比在治疗 LM 分叉病变中的临床疗效。

目的 探讨 DK crush 双支架技术是否在治疗 LM 远端真性分叉病变患者中优于 PS。

方法 作者随机从 5 个国家 26 个中心入选 482 名 LM 远端真性分叉病变患者 (Medina 分型 1, 1, 1 或 0, 1, 1), 使用 PS (n=242) 或 DK crush (n=240) 技术进行治疗。主要终点为 1 年靶病变失败 (Target Lesion Failure, TLF) 的复合终点发生率: 心性死亡, 靶血管心肌梗死或者临床驱动的靶病变再次血运重建。确认主要终点后安排常规 13 个月血管造影随访。

结果 在 PS 组中 1 年内有 26 名患者 (10.7%) 发生 TLF, 而在 DK crush 组中有 12 名患者 (5.0%) 发生 (风险比: 0.42; 95% 置信区间: 0.21 比 0.85; $P=0.02$)。和 PS 对比, DK crush 组靶血管心肌梗死 (2.9% 比 0.4%; $P=0.03$) 和明确或可能的支架内血栓形发生率 (3.3% 比 0.4%; $P=0.02$) 也较低。DK crush 组临床驱动的靶病变再次血运重建 (7.9% 比 3.8%; $P=0.06$) 和血管造影证实的 LM 再狭窄发生率 (14.6% 比 7.1%; $P=0.10$) 也较 PS 组有减少趋势。两组心性死亡发生率无显著性差异。

结论 在此多中心随机试验中, 远端 LM 分叉病变使用计划的 DK crush 双支架策略行 PCI 较 PS 策略一年 TLF 发生率更低。(双对吻挤压支架术和即兴 T 支架术治疗无保护的左主干远端真性分叉病变: 一个国际多中心随机临床试验 [DKCRUSH-V]; ChiCTR-TRC-11001213)

无保护的左主干冠脉疾病 (Unprotected Left Main Coronary Artery Disease, ULMCAD) 患者由于存在大量危险状态的心肌而处于高风险状态^[1]。在随机试验中, 使用裸金属或第一代药物洗脱支架 (Drug-Eluting Stents, DES) 进行经皮冠状动脉介入治疗 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 相比, 冠脉旁路移植术 (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) 被认为是治疗 ULMCAD 更为有效的方法, 主要由于 CABG 可减少靶病变再次血运重建 (Target Lesion Revascularization, TLR) 发生率^[2-4]。因此, 2014 年美国指南建议采用 CABG 治疗大多数 ULMCAD 患者^[5]。注册研究^[6,7] 已经报道使用第一代 DES 的 PCI 对于 LMCA 开口和中段病变是有效的, 其临床预后可和 CABG 相当。然而, 大多数 ULMCAD 的患者累及到远端左主干 (LM) 分叉, 因此和单独累及开口/体部的 PCI 相比预后差^[6,7]。在最近的 EXCEL (XIENCE 支架 vs 冠状动脉旁路移植术在治疗左主干再次血运重建的有效性研究) 试验中, 1905 名低中危 SYNTAX 评分 (Taxus 支架经皮冠状动脉介入和心脏手术的协同研究) 的 ULMCAD 患者随机分入使用二代依维莫司洗脱支架行 PCI 组或 CABG 组, 其中约 80% 的患者有远端 LM 分叉病变, 这类病变最常使用即兴支架术 (PS) 的方法进行治疗^[8]。尽管 PCI 可以达到和 CABG 可比较的 3 年死亡、心肌梗死 (Myocardial Infarction, MI)、卒中复合终点发生率, 但 PCI 组 30 天再次血运重建发生率会更高。在最近公布的 NOBLE (北欧 - 波罗的海 - 英国再血管化研次血运重建) 试验中, 仍然有约 80% 患者累及

远端 LM, 依然是多数使用 PS 进行治疗。在 NOBLE 试验中, 使用更早一代 DES 的 PCI 与 CABG 相比, 5 年死亡、MI、卒中或重复的再次血运重建发生率更高^[9]。是否有更好的治疗远端 LM 分叉病变的方法仍然未知。

治疗真性分叉病变的 PS 方法包括主支置入 DES 和分支 (Side Branch, SB) 球囊扩张, 必要时置入边支支架 (通常是 T 支架技术)。在大多数非 LM 分叉病变的随机试验中 PS 优于计划的双支架置入术^[10-13]。然而, PS 在超过三分之一的病例中需要置入第二个支架^[10-14], 其中约 9% 的病例第二个支架置入失败^[15]。在治疗复杂冠脉分叉病变时, PS 与双支架方法相比有更高的临床复发比例^[14,16]。在之前的多中心随机试验中, 双对吻 (Double Kissing, DK) 挤压支架术在治疗非 LM 冠脉分叉病变时, 与 PS 相比有更低的 TLR 发生率^[14]; 在治疗远端 LM 分叉病变中, 与裙裤支架术相比, 有更低的靶血管再次血运重建、支架内血栓 (Stent Thrombosis, ST) 和主要不良心脏事件复合事件发生率^[17,18]。然而没有试验直接在治疗 ULMCAD 的患者中对比 DK crush 和 PS。因此, 我们进行了一项大规模前瞻性随机多国多中心试验, 来评价治疗 LM 远端真性分叉病变时 DK crush 和 PS 对患者预后的影响。

方法

研究设计 DKCRUSH-V 试验 (双对吻挤压支架术和即兴 T 支架术治疗无保护左主干远端真性分叉病变: 一个国际多中心随机临床试验) 的设计之前已经进行过描述^[19]。研究的组织、参研中心和研究者都在

缩略词表

CABG	=coronary artery bypass graft surgery
	冠状动脉旁路移植术
DES	=drug-eluting stent(s)
	药物洗脱支架
DK	=double kissing
	双吻合
DS	=diameter stenosis
	直径狭窄
FFR	=fractional flow reserve
	血流储备分数
ISR	=in-stent restenosis
	支架内再狭窄
IVUS	=intravascular ultrasound
	血管内超声
KBI	=kissing balloon inflation
	球囊对吻扩张
LAD	=left anterior descending coronary artery
	左前降支冠状动脉
LCx	=left circumflex coronary artery
	左回旋支冠状动脉
MI	=myocardial infarction
	心肌梗死
MV	=main vessel
	主血管
PCI	=percutaneous coronary intervention
	经皮冠状动脉介入治疗
POT	=proximal optimization technique
	近端优化技术
PS	=provisional stenting
	即兴支架术
QCA	=quantitative coronary analysis
	定量冠脉分析
SB	=side branch
	侧分支
ST	=stent thrombosis
	支架内血栓
TLF	=target lesion failure
	靶病变失败
TLR	=target lesion revascularization
	靶病变再次血运重建
TVMI	=target vessel myocardial infarction
	靶血管心肌梗死
ULMCAD	=unprotected left main coronary artery disease
	无保护的左主干冠状动脉疾病
URL	=upper reference limit
	参考上限

Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, China; ^bDivision of Cardiology, Medistra Hospital, University of Indonesia Medical School, Jakarta, Indonesia; ^cDivision of Cardiology, Bangkok General Hospital, Bangkok, Thailand; ^dDivision of Cardiology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen, China; ^eDivision of Cardiology, Beth Israel Hospital, New York, New York; ^fDivision of Cardiology, Nanjing Heart Center, Nanjing, China; ^gDivision of Cardiology, Tianjin 1st Central Hospital, Tianjin, China; ^hDivision of Cardiology, Daqin Oil General Hospital, Daqin, China; ⁱDivision of Cardiology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang, China; ^jDivision of Cardiology, Shanghai East Hospital, Shanghai, China; ^kDivision of Cardiology, Pederzoli Hospital-Peschiera del Garda, Verona, Italy; ^lDivision of Cardiology, Shanghai 10th People's Hospital, Shanghai, China; ^mDivision of Cardiology, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing, China; ⁿDivision of Cardiology, Emory University Hospital, Atlanta, Georgia; ^oDivision of Cardiology, Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang, China; ^pDivision of Cardiology, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, China; ^qDivision of Cardiology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, China; and the ^rDivision of Cardiology, Columbia University Medical Center and the Cardiovascular Research Foundation, New York, New York. The DKCRUSH-V trial was funded by a grant from the National Science Foundation of China (Funding no.: NSFC 91639303, NSFC 81770441), and jointly supported by Nanjing Municipal Medical Development Project, Microport (Shanghai, China), Abbott Vascular (Santa Clara, California), and Medtronic (Santa Rosa, California). The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. The first 2 authors contributed equally to this work.

线上附件中列出。试验步骤由指导委员会设计且由每个参研中心的伦理委员会批准。这个试验由中国国家自然科学基金资助 (NSFC 91639303 和 NSFC 81770441), 由南京城市医疗发展项目、Microport (中国上海)、Abbott Vascular (美国加利福尼亚州圣克拉拉) 和 Medtronic (加利福尼亚州圣罗莎) 共同支持。投资方没有参加研究设计和实行、资料分析或解释、出版投稿的选择。作者可访问完整的数据库、保证数据和所有分析的准确性和完整性、撰写文章并决定发表。此研究在中国临床试验注册中心进行注册 (ChiCTR-TRC-11001213)。

患者人群和中心选择 参研中心连续入选 ULMCAD 患者。纳入标准包括患者表现为无症状性心肌缺血、稳定或不稳定心绞痛、或治疗前 MI > 24h, 和计划对 LM 远端真性分叉病变 (Medina 分型 1, 1, 1 或 0, 1, 1) 行 PCI^[20], 目测左前降支 (Left Anterior Descending Coronary Artery, LAD) 和左回旋支 (Left Circumflex Coronary Artery, LCx) 冠状动脉均有 > 50% 直径狭窄 (DS)。如果在 LAD、LCx 或右冠状动脉上有非 LM 的病变, 则置入不超过 2 个额外支架。排除标准包括患者存在心源性休克、严重钙化 LM 病变需要旋切术、支架内再狭窄 (In-Stent Restenosis, ISR)、需要口服抗凝药, 任何可能干扰医疗依从性或长期随访的临床情况。在血管造影后行 LM PCI 前立即进行随机化分组。然而, 如果 LAD 或 LCx 中有慢性完全闭塞, 慢性完全闭塞必须在随机化前成功开通。所有患者均有书面知情同意书。

操作者需要 5 年中每年均操作 ≥ 300 例 PCIs, 包括每年至少 20 例 LM PCIs。除此之外, 每名术者需开展 3 到 5 例 DK crush 的病例, 并由指导委员会进行评估以保证在随机化分组开始前有合格的技术水平。

研究步骤和医学干预 符合入选条件的患者通过中央交互式网络化计算机系统按 1:1 的比例随机分入 DK crush 或 PS 组。术中采用普通肝素进行抗凝。血管内超声 (Intravascular Ultrasound, IVUS), 主动脉内球囊反搏和糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂的应用由术者决定。PS 和 DK crush 术式如前描述^[14-18]。对 PS 术式而言, 导丝通过远端主支血管 (Main Vessel, MV) 和 SB。尽管不主张对 SB 行预扩张, 但是否行预扩张由术者决定。支架 / 动脉比例按 1.1:1 置入 MV 中。导丝通过支架网眼再次进入 SB, 如果 SB 残余 DS > 75%、夹层 \geq B 型、TIMI 血流 < 3 级时, 对 SB 行 PCI (对吻球囊扩张 [Kissing Balloon Inflation, KBI])。对 SB 行 KBI 后仍未满意 (包括 SB 残余 DS > 75%、夹

层 \geq B 型、TIMI 血流 < 3 级), 则在 SB 置入支架。至于 DK crush 术式, 导丝通过血管和 LCx 支架预扩张后支架边缘 (约 2mm) 突入 LM, 之后采用一个大的非顺应性球囊挤压 LCx 支架。导丝通过近段支架网眼再次进入 LCx 并行 KBI, 随后 LM-LAD 支架置入, 并用非顺应性球囊膨胀挤压 LCx 支架。导丝再次通过 LCx 支架 (总是从近端网眼), 并使用非顺应性球囊在 ≥ 16 atm 进行 LCx 和 LAD 对吻扩张, 最后再行 KBI。对于 PS 和 DK crush 术式, 近端优化技术 (Proximal Optimization Technique, POT) 对所有 LM 支架都适用, 所有支架均推荐用非顺应性球囊 ≥ 18 atm 压力行后扩张。

所有患者均在术前使用阿司匹林治疗, 且如果未服用过氯吡格雷的患者给予 300mg 负荷剂量。干预后, 所有患者均长期使用阿司匹林 100mg/天联合至少使用 12 个月氯吡格雷 75mg/天。其他二级预防药物包括他汀类、 β -阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂, 均根据目前的指南进行服用。

随访 临床随访在第 1、7 和 12 个月通过办公室来访或电话随访 (在线图 1)。除非有其他临床指征提前进行造影, 安排在 13 个月时行血管造影随访 (在主要临床终点确定后)。操作和临床资料进入电子病历报告表, 且由监督委员会证实, 并且移入南京医科大学中央数据库。

如前描述, 中心核心实验室使用心血管造影分析系统 (CAAS) II 软件 5.0 版 (Pie Medical Imaging, 马斯特里赫特, 荷兰) 行定量冠脉造影分析 (Quantitative Coronary Analysis, QCA)^[14-18]。置入支架内再狭窄定义为随访时 QCA DS > 50%。对没有 SB 支架的 PS 患者, SB 再狭窄定义为 QCA DS > 75%。

终点和定义 主要终点为靶病变失败 (Target Lesion Failure, TLF): 1 年心性死亡、靶血管 MI (Target Vessel Myocardial Infarction, TVMI) 或临床驱动的 TLR 的复合事件发生率。心性死亡定义为无明确心脏外原因所导致的死亡。方案定义的围手术期 MI 为肌酸激酶同工酶 (Creatine Kinase-Myocardial Band, CK-MB) > 10 \times 实验参考上限 (Upper Reference Limit, URL) 或 > 5 \times URL 加上以下任一条件: 1) 在连续两个导联上有新形成的病理性 Q 波或新发生的左束支传导阻滞; 2) 血管造影显示桥血管或冠状动脉闭塞或血栓导致的新发严重狭窄; 3) 影像学证实存活心肌新发减少或新的节段性室壁运动异常。自发性 MI (72h 后) 定义为临床综合征符合 MI 伴 CK-MB 或肌钙蛋白 > 1 \times URL 且由新的 ST 段抬高或压

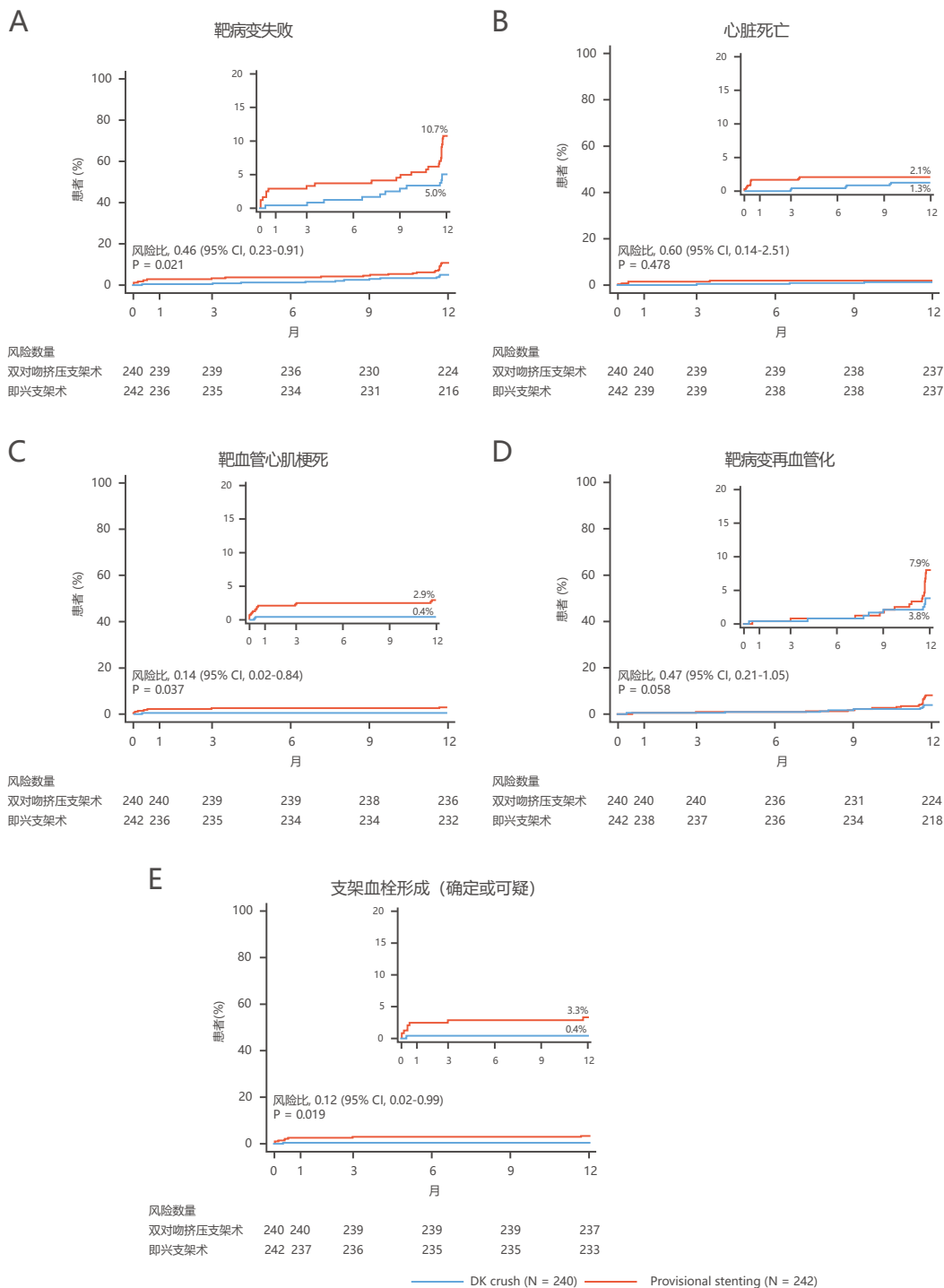
表 I 随机分组患者的基线特征

	即兴支架术 (PS) (n=242)	双吻合挤压支架术 (n=240)	P 值
人口统计学			
年龄, 岁	64 ± 10	65 ± 9	0.15
男性	188 (77.7)	199 (82.9)	0.17
身高, 厘米	167 ± 7	168 ± 7	0.50
体重, 公斤	70 ± 10	70 ± 10	0.94
收缩压, mmHg	132 ± 19	135 ± 18	0.07
舒张压, mmHg	79 ± 10	79 ± 10	0.85
心率, 次/min	73 ± 10	74 ± 12	0.34
风险因素			
高脂血症	115 (47.5)	114 (47.5)	1.00
高血压	156 (64.5)	175 (72.9)	0.051
糖尿病	62 (25.6)	69 (28.8)	0.47
胰岛素治疗	18 (29.0)	19 (27.5)	0.85
目前吸烟者	78 (32.2)	82 (34.2)	0.64
既往中风史	4 (1.7)	3 (1.3)	1.00
肌酐, μmol/l	78 ± 30	80 ± 25	0.40
eGFR, ml/min/1.73 m ²	81.1 ± 24.1	78.5 ± 23.0	0.22
< 15ml/min/1.73 m ²	1 (0.4)	0 (0.0)	
15-29ml/min/1.73 m ²	3 (1.2)	2 (0.8)	
30-60ml/min/1.73 m ²	31 (12.8)	39 (16.3)	
> 60ml/min/1.73 m ²	207 (85.5)	199 (82.9)	
外周动脉疾病	16 (6.6)	18 (7.5)	0.73
病史			
既往 MI	51 (21.1)	52 (21.7)	0.91
既往 PCI 史	43 (17.8)	33 (13.8)	0.26
既往 CABG 史	2 (0.8)	2 (0.8)	1.00
LVEF, %	60 ± 9	59 ± 9	0.81
LVEF < 30%	7 (2.9)	11 (4.6)	0.12
有症状的心衰	33 (13.6)	37 (15.4)	0.58
临床表现			
无症状心肌缺血	10 (4.1)	7 (2.9)	0.49
稳定性心绞痛	26 (10.4)	34 (14.2)	
不稳定性心绞痛	180 (74.4)	168 (70.0)	
近期心肌梗死 (> 24 h)	26 (10.7)	31 (12.9)	
实验室检查			
红细胞计数, × 10 ¹² /l	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.7	0.52
白细胞计数, × 10 ⁹ /l	6.91 ± 2.1	6.9 ± 2.1	0.79
血红蛋白, g/l	135 ± 15	134 ± 17	0.61
血小板计数, × 10 ⁹ /l	203 ± 63	194 ± 59	0.13
总胆固醇, mmol/l	4.2 ± 1.2	4.0 ± 1.2	0.15

数值以均数±标准差或n (%)表示。

CABG=冠状动脉旁路移植术; DK=双吻合; LVEF=左心室射血分数; MI=心肌梗死; PCI=经皮冠状动脉介入治疗

图 1 Kaplan-Meier 时间 - 首次事件曲线



(A) 靶病变失败; (B) 心性死亡; (C) 靶血管心肌梗死; (D) 靶病变再次血运重建; (E) 支架内血栓 (明确的或可能的)。CI=置信区间; DK=双吻合。

表 2 病变特征 (核心实验室评估)

	即兴支架术 (n=242)	双吻合挤压支架术 (n=240)	P 值
多支血管病变	216 (88.8)	211 (87.9)	0.78
LAD 病变	145 (59.9)	141 (58.8)	0.85
LCx 病变	118 (48.8)	121 (50.4)	0.79
RCA 病变	156 (64.5)	150 (62.5)	0.71
SYNTAX 评分	30.1 ± 8.1	31.1 ± 7.9	0.23
0-22	33 (13.6)	28 (11.7)	
23-32	101 (41.7)	107 (44.5)	
> 32	108 (44.6)	105 (43.8)	
NERSII 评分	27.6 ± 7.5	27.8 ± 8.1	0.60
≥ 19	97 (40.1)	95 (39.6)	0.86
LM 病变位置			
口部	7 (2.9)	7 (2.9)	1.00
体部	21 (8.7)	19 (7.9)	0.87
远端 LM	242 (100.0)	240 (100.0)	1.00
Medina 分型 1, 1, 1	190 (78.5)	204 (85.0)	0.08
Medina 分型 0, 1, 1	52 (21.5)	36 (15.0)	0.08
三分叉病变	43 (17.8)	43 (17.9)	1.00
钙化病变 *	96 (39.7)	89 (37.1)	0.58
主支	88 (36.4)	83 (34.6)	0.70
分支	34 (14.0)	37 (15.4)	0.70
慢性完全闭塞病变	30 (12.4)	29 (12.1)	1.00
LM	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00
LAD	14 (5.8)	14 (5.8)	1.00
LCx	5 (2.1)	8 (3.3)	0.42
RCA	12 (5.0)	8 (3.3)	0.49
TIMI 血流分级 < 3			
主支	48 (19.8)	49 (20.4)	0.27
分支	17 (7.0)	29 (12.1)	0.22
术前血管内超声	70 (28.9)	68 (28.3)	0.92
复杂分叉病变	66 (27.3)	86 (35.8)	0.054

数值以n (%)或均数±标准差表示。

*定义为中度钙化 (不透射线密度仅在心动周期中被提及并且通常仅涉及血管壁的一侧)或严重钙化 (在注射造影剂之前注意到无心脏运动的不透射线密度并且通常涉及动脉壁的两侧)

DK=双吻合; IVUS=血管内超声; LAD=左前降支冠状动脉; LCx=左回旋支冠状动脉; LM=左主干; NERS=新危险分层; RCA=右冠状动脉; SYNTAX=经皮冠状动脉置入Taxus支架和心脏手术的协同研究; TIMI=心肌梗死溶栓治疗研究

低或任何在早些文章中提到的发现。所有的 MIs 均考虑为 TVMI 除非有明确的证据表明其由非靶血管造成^[21]。临床驱动的 TLR 定义为与靶病变相关需要重复 PCI 或 CABG 的心绞痛或缺血^[21]。次要终点包括全因死亡、所有 MI、围手术期生物标记的释放 (定义为术后肌钙蛋白 I 或 T > 5 × 正常值上限)、所有的临床驱动的再次血运重建、心绞痛和 ISR。ST 由学术研究联合会明确或可能的标准^[21]定义, 且是最主要的安全性终点。所有事件由

中心委员会使用对治疗盲法的原始资源文件进行裁决。

LM 分叉病变根据 DEFINITION (使用药物洗脱支架后经皮冠状动脉介入治疗的复杂分叉病变的临床解决的定义和影响) 研究分类为单纯型或复杂型^[6], 复杂型定义为主要标准 (SB 口部病变长度 ≥ 10mm 且 DS ≥ 70%) 加上任意两个次要标准 (远端分叉角度 < 45° 或 ≥ 70°、MV 参考血管直径 ≤ 2.5mm、MV 病变长度 ≥ 25mm、多重分叉、含血栓病变和严重钙化)。

表 3 操作特征

	即兴支架术 (n=242)	双吻合挤压支架术 (n=240)	P 值
桡动脉入路	181 (74.8)	187 (77.9)	0.45
使用 6-F 导管	129 (53.3)	129 (54.2)	0.58
使用糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂	46 (19.0)	52 (21.7)	0.70
行预扩张			
主支	203 (83.9)	181 (75.4)	0.02
分支	96 (39.7)	164 (68.3)	< 0.001
主支支架	1.60 ± 0.64	1.58 ± 0.69	0.76
总数	373	374	0.99
Xience V	278	277	
Endeavor Resolute	29	31	
火鸟 2	66	66	
直径, mm	3.29 ± 0.38	3.32 ± 0.37	0.40
LM 节段长度, mm	28.8 ± 10.4	27.9 ± 9.9	0.50
总的主支长度, mm	48.2 ± 18.4	49.3 ± 19.1	0.48
覆盖 LM 口部	135 (55.8)	152 (63.3)	0.70
分支支架	0.63 ± 0.76	1.19 ± 0.49	< 0.001
置入 1 枚以上支架	114 (47.1)	240 (100.0)	< 0.001
总数	140	347	< 0.001
Xience V	106	267	
Endeavor Resolute	12	27	
火鸟 2	22	53	
直径, mm	2.97 ± 0.38	2.92 ± 0.35	0.25
LM 节段长度, mm	21.25 ± 7.44	21.00 ± 7.32	0.76
总分支长度, mm	28.33 ± 9.10	32.44 ± 10.51	0.10
行 POT	239 (98.8)	238 (99.2)	0.39
最后吻合扩张			
行最后吻合扩张	191 (78.9)	239 (99.6)	< 0.001
主支			
球囊直径, mm	3.56 ± 0.47	3.49 ± 0.40	0.08
扩张压力, atm	14.1 ± 3.3	12.4 ± 3.1	0.84
分支			
球囊直径, mm	2.77 ± 0.47	2.97 ± 0.39	< 0.001
膨胀压力, atm	10.8 ± 3.2	13.5 ± 1.2	0.03
行 IVUS	98 (40.5)	103 (42.9)	0.37
最终 TIMI 血流 3 级			
主支	242 (100.0)	240 (100.0)	1.00
分支	239 (98.8)	240 (100.0)	0.39
完全再次血运重建	168 (69.4)	174 (72.5)	0.48
非 LM 病变 PCI	83 (34.3)	72 (30.0)	0.18
随机化前	41 (16.9)	33 (13.8)	
随机化后	42 (17.4)	39 (16.3)	
血管造影成功	235 (97.1)	236 (98.3)	0.54
操作时间, min	66.1 ± 34.5	81.9 ± 37.6	< 0.001
对比剂用量, ml	190.9 ± 73.8	226.7 ± 81.4	< 0.001

数值以n (%)或均数±标准差表示。
POT=近端优化技术;其他缩写同表1和2。

表 4 30 天和 1 年时的临床结果

	即兴支架组 (n=242)	双吻合挤压支架组 (n=240)	P 值
30 天随访结果			
靶病变失败	7 (2.9)	1 (0.4)	0.033
心性死亡	4 (1.7)	0 (0.0)	0.046
靶血管 MI	4 (1.7)	1 (0.4)	0.10
围手术期	3 (1.2)	0 (0.0)	0.33
非围手术期	2 (0.8)	1 (0.4)	0.50
* 靶病变再次血运重建 *	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00
支架内血栓	6 (2.5)	1 (0.4)	0.06
明确的	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00
可能的	5 (2.1)	0 (0.0)	0.04
1 年随访结果			
靶病变失败	26 (10.7)	12 (5.0)	0.02
心性死亡	5 (2.1)	3 (1.2)	0.48
靶血管 MI	7 (2.9)	1 (0.4)	0.03
靶病变再次血运重建 *	19 (7.9)	9 (3.8)	0.06
PCI	17 (7.1)	8 (3.4)	0.67
冠状动脉搭桥术	2 (0.8)	1 (0.4)	0.56
支架内血栓	8 (3.3)	1 (0.4)	0.02
明确的	2 (0.8)	1 (0.4)	0.50
可能的	6 (2.5)	0 (0.0)	0.03
全因死亡	5 (2.1)	7 (2.9)	0.58
全部再次血运重建 †	19 (7.9)	13 (5.4)	0.32
非 LM 复杂病变相关	0 (0.0)	4 (1.6)	0.09
随访期间心绞痛 ‡	21 (9.3)	10 (4.5)	0.06
数值为事件数量 (Kaplan-Meier估计事件发生率),通过对数秩检验进行比较。 *临床驱动。注意:在随访期没有非临床驱动的再次血运重建。 †LM和非LM病变。 ‡任何稳定性或不稳定性心绞痛复发。 缩写见表1和2。			

统计学分析 试验的样本量是基于 DEFINITION^[16] 和 DKCRUSH III^[17] 研究中 1 年 TLF 在 DK crush 组患者中为 5.0%，在 PS 组患者中为 16.1% 的发现而估计的。使用某种程度上更保守的设定 (DK crush 组为 6.0%，PS 组为 14.0%)，每组随机入选 220 个患者可以提供以双侧阿尔法为 0.05 边界的 80% 的效能来表明 DK crush 的优势。考虑到 10% 的失访率的可能，总共计划入选 484 名患者 (每组 242 名患者)。

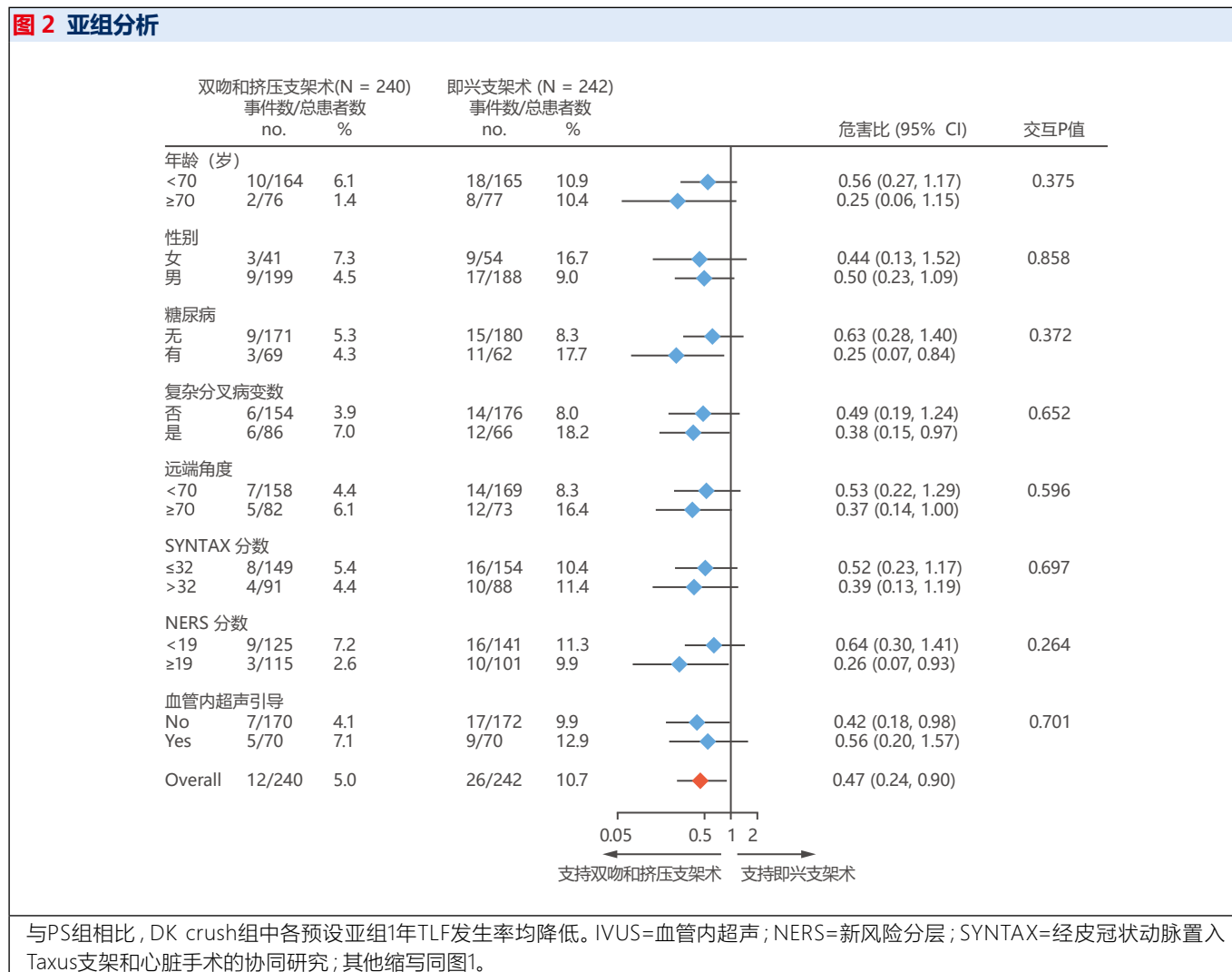
基线特征值通过数值和百分比或均数 ± 标准差来表示。使用卡方检验或 Fisher 确切概率法来比较分类变量。学生 t 检验或非正态分布时使用 Wilcoxon 秩和检验来比较连续变量。时间 - 首次事件曲线通过 Kaplan-Meier 分析实现并且通过对数秩检验进行比较。下列亚组间潜在的交

互作用和治疗效果观察: 年龄 (< 70 比 ≥ 70 岁)、性别、糖尿病、远端 LM 分叉角度 (< 70° 比 ≥ 70°)、简单比复杂分叉病变、SYNTAX 分数 (≤ 32 比 > 32)、NERS (新危险分层) 分数 (< 19 比 ≥ 19 分) 和 IVUS 指导比血管造影指导。所有预后分析不管是否进行了治疗均采用意向性治疗人群进行分析。所有统计学检验均为双侧检验, 且 P 值 < 0.05 认为有统计学意义。所有分析均使用 SPSS 24.0 版 (SPSS 机构, 芝加哥, 伊利诺伊州) 进行分析。

结果

患者临床、血管造影和操作的基线特征 2011 年 12 月 27 日至 2016 年 2 月 21 日间, 496 名 ULMCAD 和真性远端分叉病变患者满足所有入选和排除标准。14 名入选患者行

图 2 亚组分析



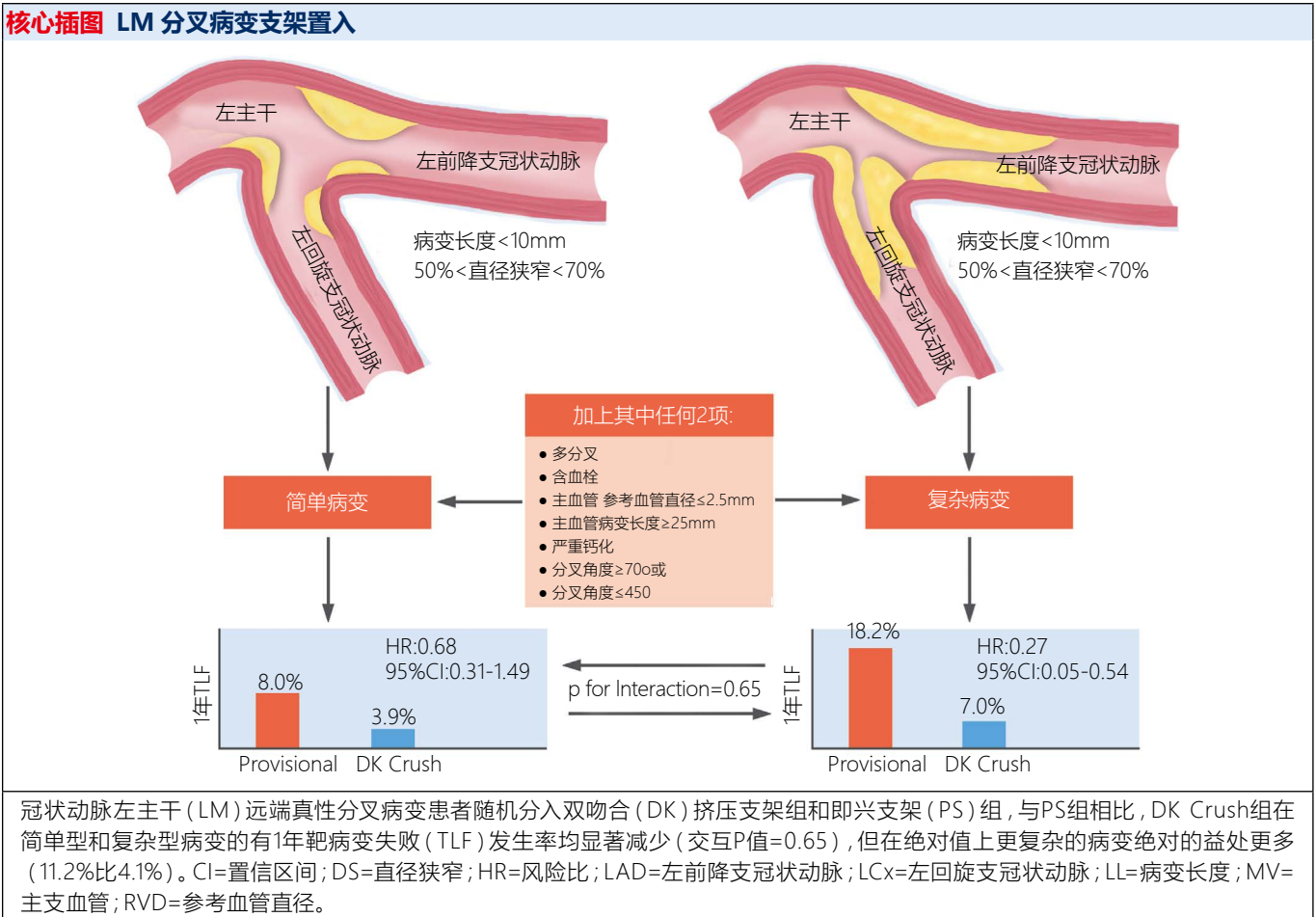
与PS组相比, DK crush组中各预设亚组1年TLF发生率均降低。IVUS=血管内超声; NERS=新风险分层; SYNTAX=经皮冠状动脉置入Taxus支架和心脏手术的协同研究; 其他缩写同图1。

CABG。其余来自中国、印度尼西亚、泰国、意大利和美国 26 个中心的 482 名患者随机分入 DK crush 组 (n=240) 或 PS 组 (n=242) (在线表 1)。基线特征在组间匹配良好(表 1 和 2)。27.2% 的患者患有糖尿病, 大多数患者 (72.2%) 临床表现为不稳定型心绞痛。血管造影核心实验室评估平均 SYNTAX 评分为 30.6 ± 8.0, 且 88.2% 的患者存在多血管病变。LM 远端分叉病变中 Medina 分型 1, 1, 1 或 0, 1, 1 的患者比例分别为 81.7% 和 18.3%; 其中三分叉病变患者比例为 17.8%。

手术操作特征如表 3 所述。39.7% PS 组患者进行了 SB 预扩, 主要因为 MV 预扩后 SB 受压。PS 组中总共 114 名 (47.1%) 的患者需要在 MV 支架后面 SB 需要一个额外支架, 其中包括 165 名简单 LM 分叉病变患者中的 64 名 (占 38.8%) 和 77 名复杂型 LM 分叉病变患者中的 50 名 (占 64.9%, P=0.001)。DK crush 组所有患者均

在 SB 成功置入支架。与 PS 组相比, DK crush 组 POT 和最后的 KBI 技术使用更为频繁。DK crush 组 27 名患者 (占 11.3%) 和 PS 组 10 名患者 (4.1%) 发生围术期生物标记物释放 (P=0.004), 但按照方案定义的围手术期 MI 两组间无显著性差异 (1[0%] 比 3[1.2%]; P=0.33)。血管造影成功和完全再次血运重建发生率在两组间相似, 但 DK crush 组较 PS 组手术时间长、对比剂用量多。

临床结果 所有患者在 1 年完成临床随访。除了 DK crush 组中一个患者外, 所有患者在 1 年的随访期内使用双联抗血小板治疗。在 30 天随访时, PS 组 TLF 发生率高于 DK crush 组 (2.9% 比 0.4%; P=0.03), 部分可能是因为 PS 组中有更多的 ST 事件 (2.5% 比 0.4%; P=0.09)(表 4)。30 天内发生 ST 的患者信息如在线表 1 所示。在 PS 组中 30 天内发生 ST 与未发生的患者相比, SB 病变的长度更长 (31.9 ± 13.3 mm vs. 12.4 ± 5.6 mm; P=0.004) 且远



端的分叉角度更大 ($110^\circ \pm 23^\circ$ vs. $66.7^\circ \pm 2.5^\circ$; $P=0.01$)。

本研究主要终点 TLF 1 年随访结果发现, PS 组中 26 名患者而 DK crush 组的 12 名患者中发生 TLF 事件 (Kaplan-Meier 估算事件发生率为 10.7% 比 5.0%; $P=0.02$) (表 4, 图 1, 在线图 2)。和 PS 相比, DK crush 组患者 1 年 TVMI 和 ST 发生率较低, 且临床驱动的 TLR 和心绞痛发生率有减少趋势, 两组在心性死亡或全因死亡率上无显著差异。ST 病例信息如在线图 3 所示。尽管 TLF 减少的绝对值在复杂型 LM 远端分叉病变较简单型多 (图 2, 核心插图), 而在任意亚组和术式随机化中均没有与 1 年 TLF 发生有显著关联的因素。比较 PS 组中 114 名需要 SB 支架的患者和 128 名不需要的患者, 发现 1 年 TLF 发生率分别为 13.2% 比 8.6% ($P=0.30$), 1 年的 ST 发生率为 6.1% 比 0.8% ($P=0.03$)。

量化冠脉分析 158 名 PS 组患者 (65.3%) 和 159 名 DK 组的患者 (66.3%) 分别为 367 ± 49 天和 371 ± 52 天完成血管造影随 ($P=0.74$), 其中 32 名 PS 组患者和 15 名 DK 组患者在 12 个月内因复发性胸痛行选择性血管造影,

且其中有 15 名 PS 组患者和 8 名 DK 组患者发生 TLR。两组间进行基线 QCA 评价 (表 5)。值得注意的是, 接近一半的患者 SB 病变长度 ≥ 10 mm。在血管造影随访时, DK crush 组和 PS 组相比, SB 中最小管腔直径更大且 DS 更小; 随访时 2 种技术间在 MV QCA 比较上没有显著性差异。PS 组 23 名 (14.6%) 患者和 DK crush 组 11 名 (7.1%) 患者血管造影时发现复杂型 LM 分叉内任何位置发生再狭窄 ($P=0.10$)。两组中 ISR 均最常发生在 LCx 的开口处。

讨论

本随机化研究首次评价了使用 DK crush 计划双支架技术和 PS 相比在治疗 LM 远端真性分叉病变上临床和血管造影预后的差异。主要的发现有: 1) 和 PS 组相比, DK crush 组在 1 年 TLF 发生率上显著减低, 主要因为 DK crush 组中有更少的 TVMI 和 TLR 事件; 2) 和 PS 组相比 DK crush 组中 TVMI 的减低是因为 DK crush 确定和可能的 STs 发生率更低; 3) 和 PS 组相比, DK crush 组 1 年临床驱动的 TLR 和血管再狭窄发生率有减低的趋势,

表 5 基线和随访 QCA 结果

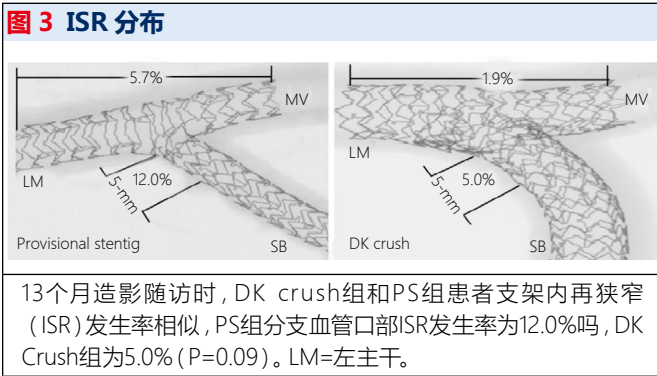
	即兴支架组 (n=158)	双吻合挤压支架组 (n=159)	P 值
病变长度, mm			
主支血管	23.5 ± 12.8	22.37 ± 12.94	0.36
近端主支血管	6.9 ± 3.5	7.0 ± 3.4	0.94
远端主支血管	6.7 ± 12.5	15.5 ± 12.8	0.30
分支血管	16.6 ± 11.9	16.2 ± 14.0	0.13
≥ 10mm	104 (42.9)	120 (50.0)	0.14
远端分叉角度, 度数			
PCI 前	79.7 ± 24.9	76.3 ± 22.3	0.13
PCI 后	77.8 ± 20.9	74.4 ± 20.5	0.09
随访时	74.8 ± 22.2	70.2 ± 22.3	0.10
角度减小	-3.4 ± 20.8	-5.3 ± 22.2	0.48
主支血管			
参考血管直径, mm			
PCI 前	3.08 ± 0.45	3.12 ± 0.51	0.38
PCI 后	3.09 ± 0.44	3.14 ± 0.51	0.28
随访时	3.05 ± 0.44	3.08 ± 0.49	0.58
最小管腔直径 (支架内), mm			
PCI 前	1.17 ± 0.51	1.22 ± 0.55	0.31
PCI 后	2.65 ± 0.46	2.73 ± 0.49	0.09
急性获得	1.49 ± 0.61	1.51 ± 0.60	0.78
随访时	2.40 ± 0.51	2.52 ± 0.64	0.16
晚期丢失	0.23 ± 0.35	0.20 ± 0.54	0.74
直径狭窄 (支架内), %			
PCI 前	61.8 ± 8.1	60.8 ± 7.2	0.51
PCI 后	14.3 ± 8.2	13.0 ± 7.9	0.11
随访时	21.3 ± 11.8	17.8 ± 6.9	0.11
再狭窄 (支架内)	9 (5.7)	3 (1.9)	0.09
分支血管			
参考血管直径, mm			
PCI 前	2.69 ± 0.44	2.68 ± 0.41	0.80
PCI 后	2.74 ± 0.45	2.76 ± 0.48	0.23
随访时	2.56 ± 0.43	2.71 ± 0.50	0.04
最小管腔直径 (支架内), mm			
PCI 前	1.02 ± 0.43	1.03 ± 0.45	0.89
PCI 后	2.01 ± 0.50	2.49 ± 0.48	< 0.001
急性获得	1.01 ± 0.46	1.47 ± 0.50	< 0.001
随访	1.72 ± 0.54	2.37 ± 0.48	< 0.001
晚期丢失	0.28 ± 0.55	0.23 ± 0.44	0.10
直径狭窄 (支架内), %			
PCI 前	65.3 ± 8.3	65.8 ± 7.5	0.87
PCI 后	25.2 ± 15.0	8.7 ± 2.1	< 0.001
随访时	34.7 ± 21.2	13.5 ± 7.3	< 0.001
再狭窄 (支架内)	19 (12.0)	8 (5.0)	0.09
二支血管再狭窄			
LM 复合病变 *	23 (14.6)	11 (7.1)	0.10
非 LM 病变	12 (7.6)	9 (5.7)	0.41

数值以均数±标准差或n (%)表示。

*LM中的任何再狭窄 (体、分叉、或主支血管口部和分支)。

MLD=minimal lumen diameter最小管腔直径; QCA = quantitative coronary angiography量化冠状动脉血管造影; RVD=reference vessel diameter参考血管直径;

其他缩写同表1和2。



特别是与 LCx 开口处通畅率提高有关; 4) 尽管在更复杂的病变处 DK crush 组 1 年 TLF 的绝对值更高, 但和 PS 组相比 DK crush 组的 1 年 TLF 相对的减少值在预设亚组中是一致的 (包括简单型和复杂型 LM 远端分叉病变)。

既往随机试验发现, 大多数计划的双支架术在治疗非 LM 分叉病变中劣于 PS, 主要是因为多支架术围手术期心肌坏死发生更高 (以及部分研究中 ST 发生率更高) [10-13]。相比之下, 在此比较常规计划双支架 DK crush 与 PS 治疗 LM 远端分叉真性病变的研究中, DK crush 组在 1 年随访期内 ST、靶血管 MI 和 TLF 发生率更低。在这个研究中 PS 组和 DK crush 支架组相比, 早期和晚期不良事件发生率更高, 部分可能与 LM 远端节段的解剖结构有关。和非 LM 分叉病变相比, LM 远端真性分叉病变累及更大口径的血管, 有更宽的分叉角度且更常累及 3 个血管节段 (三分叉) [3-7,8,9,23]。在 DKCRUSH-III 试验中, DK crush 支架在治疗 LM 远端分叉病变时优于裙裤支架术 [17]。然而, 这个结果是由裙裤支架治疗在分叉角度大的病变 (角度 $\geq 70^\circ$) 中效果更差所导致的, 而在这种情况下应该优先使用 T 支架技术 (无论是计划的双支架或是 PS) [16,24,25]。在本研究中, LM 远端分叉的平均角度约 78° , 这种情况下使用 PS 是更合适的。然而, PS 中通过 MV 支架网眼行“补救”或临时 SB 支架置入可能会比较困难或者出现不精确的置入 [14,15,26]、扩张不完全或不对称 [14,27]、或边缘夹层 [16,27], 所有这些情况均可能在随访时造成 ST 或临床驱动的 TLR 发生率的增加。本研究中约 47% 的 PS 组的患者需要行补救支架置入, 这个相对偏高的比例反映了我们入选的是 LM 远端真性分叉病变患者, QCA 评价的 SB 病变长度为约 16.4mm, DS 为 65%。特别是在复杂型 LM 远端真性分叉病变中临时支架置入, 可能导致本研究中 PS 组中相对较高的 ST 和 TVMI 发生率。尽管 DK crush 是一种需要更多前期操作时间的更复杂技术, 但其提供了一种治疗整个

LM 病变的更可控的策略, 且对于 LCx 开口处更可靠的病变覆盖和更好的支架扩张 [14,16,17], 而这些都是本研究中相较于 PS 临床和血管造影预后改善的原因。尽管在治疗复杂型 LM 分叉远端又病变中计划的双支架方法优于 PS 的结果可能不令人惊讶, 但与 PS 相比, 在治疗简单型 LM 远端分叉病变中 DK crush 较低的 1 年 TLF 发生率, 也表明这个技术在大多数无保护 LM 分叉病变中是值得选择的。

尽管和 PS 组相比, DK crush 组围手术期心肌坏死有的发生率较高, 但在临床相关的围手术期 MI 发生率上两组间没有差异, 围手术期 MI 定义与 EXCEL 试验 [8] 相似, 且也是心脏血管造影和干预学会所推荐, 这也是和随后的死亡率相关的 [28]。围手术期生物标记物升高似乎和预后无关, 但还需要更多 LM PCI 相关来证实。

尽管和 PS 组相比 DK crush 组在血管造影预后上有改善 (特别是在 SB 开口处), 但在 1 年临床驱动的 TLR 上两组间无显著差异。这可能反映了 II 型错误, 因为 DK crush 组中血管造影的预后有所提升且观察 TLR 的差异可能在超过 100 名患者时有意义。我们在 DKCRUSH-III 试验中同样发现, DK crush 组和 PS 组相比在治疗非 LM 分叉病变时有更低的临床驱动的 TLR 发生率 [14]。

尽管学习 DK crush 技术不是非常复杂, 也需要训练、经验和操作细节的训练, 包括仔细的 SB 导丝再通过, 在每次吻合扩张前行非顺应性球囊高压后扩张, 以及 KBI 后的最终 POT。参加 DKCRUSH-V 的术者水平相对高, 对 DK crush 技术熟悉且必须要提供能够证明其掌握此技术的病例。经验不丰富的术者可能不能重复本研究的结果。

研究局限性 首先, 行 IVUS 的病例不足全部病例的一半。血管内影像有助于指导 LM 分叉病变术中支架直径和长度的选择, 保证最佳的支架扩张 (特别是 LCx 开口处) 及发现血管造影时不明显的边缘夹层和残余狭窄。不管怎样, DK crush 与 PS 相比的优势在 IVUS 指导和血管造影指导下保持一致。其次, PS 组没有常规行血流储备分数 (Fractional Flow Reserve, FFR) 指导的 SB 支架置入。因为 PS 组接受 SB 支架置入的患者 ST 和 TVMI 发生率更高, 如果 SB FFR > 0.80 可避免支架置入, 可能会改善预后。然而, 在 DKCRUSH-VI 试验中治疗非 LM 分叉病变时 FFR 指导的 SB 支架置入并不优于血管造影指导的 SB 支架置入 [15]。第三, 和 PS 组相比 POT 和 KBI 在 DK crush 组中实施的更多, 这也是手术策略的一部分。DK crush 技术中这些操作对预后的改善作用是不确定的。第四, 在次要终点和亚组中

没有进行多重比较的校正；所有这些假设检验都应该被认为是探索性的。然而，尽管具体的治疗效果依赖于病变的复杂性，在多重亚组中这个研究的一致性表明 DK crush 技术在多数 LM 远端真性分叉病变治疗中具有更好的结局。更大规模的研究可能会确定患者或病变是从 DK crush 术式或者其他支架置入技术中获益^[29]。第五，视觉上再狭窄并不能排除是由 12 个月前的重复 TLR 造成的。然而，因为所有患者在重复选择性血管造影前均有症状（胸痛或心绞痛），在 12 个月随访前临床驱动的 TLR 的发生率表明 PS 的长期疗效更差。最后，所有入选患者均有 LM 远端真性分叉病变，且和大多数之前分叉病变的试验相比，SB 病变长度更长和狭窄程度更重，但是大多数这些病变都是非复杂型，且 LCx 开口长度 < 10mm 且 DS < 70%。尽管如此，我们的结果表明 DK crush 甚至可改善简单型 LM 真性分叉病变的预后（核心插图）。然而本研究的结果不适用于 LM 病变中 SB < 50% 的情况，这种情况下 PS 应该仍然是标准的方法。

结论

在此多中心随机试验，一种计划的 DK crush 双支架策略在治疗 LM 远端真性分叉病变上和 PS 策略相比可降

低 1 年 TLF。

致谢 作者感谢作为独立委员会的主席的 Bao-Xiang Duan 医生。感谢 Ling Lin 女士（中国，临床试验协调员）、Hai-Mei Xun 女士（中国）和 Linda Liason（印度尼西亚）对这个研究完成的贡献。也感谢 Lingling Liu 女士、Wen Teng 女士和 Yingying Zhao 女士在这个研究中远程监督和资料收集中的贡献。同时感谢南京医科大学创新合作中心在此研究期间的支持。

观点

患者治疗和操作技巧的能力： 与 LM 开口或体部病变相比，LM 远端分叉病变 PS 在技术上更具挑战性且 MI 和再次血运重建的发生率更高。一项随机研究表明，双支架 DK crush 技术和 PS 方法相比，在治疗 LM 远端真性分叉病变患者中预后更佳。

转化前景： 下一步研究采用血管内影像和生理学病变评价可能有助于确定哪些 LM 分叉病变更适合使用双支架 DK crush 技术。

参考文献

1. Ragosta M, Dee S, Sarembock IJ, et al. Prevalence of unfavorable angiographic characteristics for percutaneous intervention in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:357-62.
2. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery trial. *Circulation* 2014;129:2388-94.
3. Morice MC, Feldman TE, Mack MJ, et al. Angiographic outcomes following stenting or coronary artery bypass surgery of the left main coronary artery: fifteen-month outcomes from the synergy between PCI with TAXUS express and cardiac surgery left main angiographic substudy (SYNTAX-LE MANS). *EuroIntervention* 2011;7: 670-9.
4. Serruys PW, Morice MC, Kappetein P, et al., for the SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
5. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1929-49.
6. Naganuma T, Chieffo A, Meliga E, et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for ostial/midshaft lesions in unprotected left main coronary artery from DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. *J Am Coll Cardiol Interv* 2014;7:354-61.
7. Carrie D, Eltchaninoff H, Lefevre T, et al. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenosis with paclitaxel-eluting stents: the FRIEND (French multicentre registry for stenting of unprotected LMCA stenosis) registry. *EuroIntervention* 2011;7:680-8.
8. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35.
9. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2743-52.
10. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al., Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of

coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006;114:1955–61.

11. Colombo A, Bramucci E, Saccà S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus–Eluting Stents) study. *Circulation* 2009; 119:71–8.

12. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010;121:1235–43.

13. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J* 2008;29:2859–67.

14. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, et al. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:914–20.

15. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, et al. Randomized comparison of FFR-guided and angiography-guided provisional stenting of true coronary bifurcation lesions: the DKCRUSH-VI trial (Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions VI). *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:536–46.

16. Chen SL, Sheiban I, Xu B, et al. Impact of the complexity of bifurcation lesions treated with drug-eluting stents: the DEFINITION study (Definitions and impact of complex bifurcation lesions on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents). *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:1266–76.

17. Chen SL, Xu B, Han YL, et al. Comparison of double kissing crush versus culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions: results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1482–8.

18. Chen SL, Xu B, Han YL, et al. Clinical outcome after DK crush versus culotte stenting of distal left main bifurcation lesions: the 3-year follow-up results of the DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1335–42.

19. Chen SL, Han YL, Chen LL, et al. Design and rationale for the treatment effects of provisional side branch stenting and DK crush stenting techniques in patients with unprotected distal left main coronary artery bifurcation lesions (DKCRUSH V) trial. *Clin Trials Regul Sci Cardiol* 2016;22:4–9.

20. Medina A, Surez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol* 2006;2:183–4.

21. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020–9.

22. Chen SL, Han YL, Zhang YJ, et al. The anatomic and clinical-based NERS (new risk stratification) score II to predict clinical outcomes after stenting unprotected left main coronary artery disease: results from a multicenter, prospective, registry study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:1233–41.

23. Lee PH, Ahn JM, Chang M, et al. Left main coronary artery disease: secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1233–46.

24. Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, et al. Coronary artery bypass surgery versus drug-eluting stent implantation for left main or multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:2481–9.

25. Behan MW, Holm NR, de Belder AJ,

et al. Coronary bifurcation lesions treated with simple or complex stenting: 5-year survival from patient level pooled analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Eur Heart J* 2016;37:1923–8.

26. Ferenc M, Gick M, Comberg T, et al. Culotte stenting vs. TAP stenting for treatment of de novo coronary bifurcation lesions with the need for side-branch stenting: the Bifurcations Bad Krozingen (BBK) II angiographic trial. *Eur Heart J* 2016;37:3399–405.

27. Derimay F, Souteyrand G, Motreff P, et al. Sequential proximal optimizing technique in provisional bifurcation stenting with everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold: fractal coronary bifurcation bench for comparative test between Absorb and XIENCE Xpedition. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1397–406.

28. Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1563–70.

29. Chieffo A, Hildick-Smith D. The European bifurcation club left main study (EBC MAIN): rationale and design of an international, multicenter, randomized comparison of two stent strategies for the treatment of left main coronary artery bifurcation disease. *Euro Intervention* 2016;12:47–52.

关键词 双吻合挤压术; 左主干分叉病变; 预后; 即兴支架术

附录 补充的表格和图表以及 DKCRUSH-V 参加点和调查者完整的列表请在这个文章的在线版本中查看。

生物可吸收依维莫司洗脱冠状动脉支架的 3 年临床结局： ABSORB III 临床试验

3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial

Dean J. Kereiakes, MD,^a Stephen G. Ellis, MD,^b Christopher Metzger, MD,^c Ronald P. Caputo, MD,^d David G. Rizik, MD,^e Paul S. Teirstein, MD,^f Marc R. Litt, MD,^g Annapoorna Kini, MD,^h Ameer Kabour, MD,ⁱ Steven O. Marx, MD,^j Jeffrey J. Popma, MD,^k Robert McGreevy, PHD,^l Zhen Zhang, PHD,^l Charles Simonton, MD,^l Gregg W. Stone, MD,^j for the ABSORB III Investigators

翻译 中山大学附属第三医院 林硕

摘要

背景 基于聚左旋乳酸的生物可吸收依维莫司洗脱血管支架（bioresorbable vascular scaffold, BVS）可在早期提供药物释放及与金属药物洗脱支架（drug-eluting stents, DES）相似的机械支撑功能，并在约 3 年内完全生物吸收，恢复血管的结构和功能。ABSORB III 试验中 2008 名冠心病患者随机接受 BVS 或钴铬-依维莫司洗脱支架（everolimus-eluting stents, EES）治疗，1 年的靶病变失败率（心源性死亡、靶血管心肌梗死 [TVMI] 或缺血驱动的靶病变血运重建）为非劣效。

目的 本研究旨在评估植入 BVS 后 3 年的临床结果。

方法 根据随机治疗分组分析 ABSORB III 试验 3 年及 1-3 年的临床结局。

结果 BVS 组和 EES 组 3 年的靶病变失败复合终点发生率分别为 13.4% 和 10.4% ($P=0.06$)，在 1-3 年间则分别为 7.0% 和 6.0% ($P=0.39$)。BVS 组 3 年的 TVMI 增加 (8.6% 和 5.9%, $P=0.03$)，器械血栓发生率较高 (2.3% 和 0.7%, $P=0.01$)。小血管病变介入 (定量分析参考血管直径 $< 2.25\text{mm}$) 是 BVS 组患者 3 年 TLF 和支架内血栓的独立预测因素。

结论 ABSORB III 试验中，BVS 组 3 年的不良事件发生率高于 EES 组，特别是 TVMI 和支架血栓。仍需要长期的临床随访以确定生物可吸收的多聚物支架是否影响患者的预后 (ABSORB III 期随机对照临床试验 [RCT] [ABSORB-III]; NCT01751906)。(J Am Coll Cardiol 2017; - : - - -) © 2017 by the American College of Cardiology Foundation.

随着经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 由球囊血管成形术发展至裸金属支架及后续的药物洗脱支架 (DES)，临床和造影再狭窄率不断降低，但是，不论何种支架类型，在植入 1 年后每年仍会发生 2% 到 3% 的支架相关事件，持续至少 15 年^[2-4]。其发病机理可能与金属框架存留有关，

导致血管扭曲和压迫；限制血管运动和适应性重构；并作为慢性炎症、新生动脉粥样硬化、血栓和支架断裂的病理源^[5]。完全生物可吸收血管支架 (BVS) 的研发旨在改善极晚期临床结局，因其可在 PCI 术后数年内完全吸收，恢复更加正常的血管结构和功能。ABSORB III 随机试验证

From the ^aThe Christ Hospital, Heart and Vascular Center, Lindner Research Center, Cincinnati, Ohio; ^bCleveland Clinic, Cleveland, Ohio; ^cWellmont Holston Valley Medical Center, Kingsport, Tennessee; ^dSt. Joseph's Hospital Health Center, Liverpool, New York; ^eScottsdale Healthcare, Scottsdale, Arizona; ^fScripps Clinic, La Jolla, California; ^gBaptist Medical Center, Jacksonville, Florida; ^hMount Sinai Medical Center, New York, New York; ⁱMercy St. Vincent's Medical Center, Toledo, Ohio; ^jNew York Presbyterian Hospital, Columbia University Medical Center and the Cardiovascular Research Foundation, New York, New York; ^kBeth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; and ^lAbbott Vascular, Santa Clara, California. The ABSORB III trial was funded by Abbott Vascular. Dr. Kereiakes has served as a consultant for and received research funding from Boston Scientific and Abbott Vascular; and has served as a consultant for Svelte Medical Systems, Inc., Micell Technologies, Inc., and Sino Medical Sciences Technology, Inc. Dr. Ellis has served as a consultant for and received research grants from Abbott Vascular and Boston Scientific. Dr. Metzger has received symposia and course proctor fees from Abbott Vascular; and has received symposia honoraria from Boston Scientific, Medtronic, and Cardinal (no stocks, royalties, or research grants). Dr. Caputo has served as a consultant/speaker for

实，基于左旋聚乳酸的依维莫司洗脱 ABSORB BVS 与基于氟聚合物的依维莫司洗脱钴铬 Xience 支架 (EES) 相比，术后 1 年靶病变失败 (TLF) (为心源性死亡、靶血管心肌梗死 [TVMI]，或缺血驱动的靶病变血运重建 [ID-TLR] 的复合终点) 发生率为非劣效，由此 ABSORB 获得美国监管机构的批准^[6]。最近一些小型随机试验和观察性研究结果提示，支架血栓和 MI 发生率在 ABSORB 术后 1 年逐渐增加^[7-11]，部分可能与骨架大块溶蚀导致的支架崩解有关^[12, 13]。受限于既往随机对照临床试验的样本不大且多数研究仅随访 2 年，因此极晚期不良事件真正发生率并不清楚。在这样的背景下，本研究分析 ABSORB III 随机试验中 BVS 与 Xience EES 治疗的 3 年临床结局。

方法

ABSORB III 试验的研究设计、主要纳入和排除标准、终点、定义和一年结果已在既往有过详细描述^[6,14]。1 处或不同心外膜冠状动脉上 2 处原发病变接受 PCI 的患者符合入选标准。靶病变长度不超过 24 毫米，目测参考血管直径 2.5 至 3.75 毫米。急性心肌梗死患者和特定的复杂病变被排除。

所有患者均在 PCI 术前 24 小时内服用负荷剂量阿司匹林 (≥ 300mg)，PCI 术前或手术结束 1 小时内服用负荷剂量 P2Y12 受体拮抗剂。靶病变成功预扩张后，以单盲方式随机分配 (2:1) 至 BVS 或 EES 治疗。根据糖尿病、靶病变数量和临床中心进行分层随机化。支架植入后，推荐采用非顺应性球囊 (不超过支架直径 0.5 毫米) 行高压后扩张。根据方案，PCI 术后接受双联抗血小板治疗至少 1 年，其后无限期服用阿司匹林 (≥ 81mg/d)。

独立的研究监察员审核病例报告表中所有数据。所有主要不良心脏事件由不知道治疗分配信息的独立临床事件委员会进行判定，由核心实验室进行定量冠状动脉造影 (QCA) 分析。独立的数据和安全监察委员会定期审查结局数据，并建议继续研究无需修改。

临床终点包括主要研究终点即 1 年的 TLF (非劣性检验效能)，以及预设的具有检验效能的主要次要终点，包括 1 年的心绞痛发生率、任何血运重建和缺血驱动的靶血管血运重建^[6,14]。后续每年进行随访，持续至 5 年，目前已完成 3 年随访。

统计分析。本报告是 ABSORB III 试验预设的 3 年结

果分析。分类变量用皮尔森卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。连续变量表达为均值 ± 标准差，并用 *t* 检验进行比较。主要分析基于意向治疗人群，与随机分组一致而不考虑实际治疗。失访患者如在失访前无事件发生，则不被纳入二分类终点计算的分母中。采用 Kaplan Meier 方法构建时间 - 事件变量的生存曲线，并通过对数秩检验进行比较。对 3 年及 1 至 3 年 (界标分析) 的结局指标进行了评估。作为一项探索性分析，我们根据靶血管是否包括了 1 个或更多“很小

血管” (指 QCA 评估的参考血管直径 [RVD] < 2.25 毫米，与目测 RVD < 2.5mm 大致相当) 分析了结局指标，此 RVD 为接受 BVS 治疗的血管直径下限。采用后退变量选择法对关键临床结局的独立预测因素进行多因素 logistic 回归分析。根据以往研究选择与结局相关的变量纳入模型，每一模型的变量数目尽可能少 (至少 10 事件 / 变量) 以避免过度拟合。后退法选择过程中，以 Wald 卡方统计阈值为 0.05 作为一个变量留在模型中的标准。以双侧 *P* 值 < 0.05 作为所有统计检验具有显著性的定义。所有统计分析均采用 SAS 9.2 版 (SAS 研究所，卡里，北卡罗莱纳) 进行。

结果

基线特征之前已有报道^[6]，见表 1。图 1 为 3 年随访的流程图。1, 2 年和 3 年随访的完成情况在两组间没有差别，96.5% 完成了 3 年随访。表 2 总结了双联抗血小板治疗的用法。抗血小板治疗依从性和强度在出院时无差异。在随访期间 BVS 组使用普拉格雷的频率较 EES 组更高。

1 年的临床结局之前已报告^[6]。简而言之，Absorb BVS 组主要终点 1 年的 TLF 非劣于 Xience EES (7.8% vs. 6.1%，风险差异 1.7%；95% 置信区间: -0.5% - 3.9%；

缩略词表

- BVS**= bioresorbable vascular scaffold(s)
- 生物可吸收血管支架
- DES**=drug-eluting stent(s)
- 药物涂层支架
- EES**=everolimus-eluting stent(s)
- 依维莫司洗脱支架
- ID-TLR** =ischemia-driven target lesion revascularization
- 缺血驱动的靶病变血运重建
- MI**=myocardial infarction
- 心肌梗死
- PCI** =percutaneous coronary intervention
- 经皮冠状动脉介入治疗
- QCA** =quantitative coronary angiography
- 定量冠状动脉造影
- RVD**=reference vessel diameter
- 参考血管直径
- TLF**=target lesion failure
- 靶病变失败
- TVMI**=target vessel myocardial infarction
- 靶血管心肌梗死

Medtronic, Cordis, ACIST, and Edwards. Dr. Rizik has served as a consultant for Boston Scientific and Abbott Vascular. Dr. Teirstein has served as a consultant for and receives speaking honorarium from Boston Scientific, Medtronic, and Abbott (each <\$20,000/year). Dr. Kabour has served as a consultant/speaker for Medtronic, Boston Scientific, and Biotronik. Drs. Marx employer, Columbia University, receives royalties from Abbott Vascular for sale of the MitraClip. Dr. Popma has received institutional grants from Abbott Vascular and Medtronic; and has received institutional grants from, served on the medical advisory board for, and served as a consultant to Boston Scientific. Drs. McGreevy, Zhang, and Simonton are employees of Abbott Vascular. Dr. Stone has served as a consultant to Reva; and his employer, Columbia University, receives royalties from Abbott Vascular for sale of the MitraClip. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Spencer King, MD, served as Guest Editor for this paper.

表 1 研究人群基线特征

	Absorb (n=1,322)	Xience (n=686)
年龄, 岁	63.5 ± 10.6	63.6 ± 10.3
男性	70.7 (934)	70.1 (481)
高加索人种 / 族	87.1 (1,152)	88.3 (606)
体重指数, kg/m ²	30.6 ± 6.2	30.5 ± 6.3
高血压	84.9 (1,122/1,322)	85.0 (583/686)
高脂血症	86.2 (1,140/1,322)	86.3 (592/686)
糖尿病	31.5 (416/1,320)	32.7 (224/686)
胰岛素治疗	10.5 (138/1,320)	11.2 (77/686)
既往心肌梗死史	21.5 (282/1,311)	22.0 (150/681)
目前吸烟情况	21.3 (281)	20.7 (142)
肾功能不全 *	10.8 (143/1,319)	11.1 (76/685)
临床表现		
无症状性缺血	10.0 (132/1,321)	10.2 (70/686)
稳定型心绞痛	57.3 (757/1,321)	60.8 (417/686)
不稳定型心绞痛	26.9 (355/1,321)	24.5 (168/686)
靶病变测量 (中心实验室)	1,385 target lesions	713 target lesions
冠状动脉位置		
左前降支	44.5 (617/1,385)	42.2 (301/713)
左回旋支	26.2 (363/1,385)	30.6 (218/713)
右侧	29.2 (404/1,385)	27.2 (194/713)
ACC/AHA 病变分级 B2/C	68.7 (949/1,381)	72.5 (513/708)
参考血管直径, 毫米	2.67 ± 0.45	2.65 ± 0.46
最小管腔直径, 毫米	0.92 ± 0.37	0.90 ± 0.34
直径狭窄, %	65.3 ± 12.5	65.9 ± 11.7
病变长度, 毫米	12.6 ± 5.4	13.1 ± 5.8

数据以均数±标准差, % (n), % (n/N) 或n表示。组间除了左回旋支治疗病变 ($P=0.03$) 和病变长度 ($P=0.05$) 外, 其它差异无统计学意义。*定义为估算的肾小球滤过率 $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 体表面积或需要透析。转载获Ellis等人的许可⁶¹。ACC/AHA=美国心脏病学会/美国心脏协会

P 非劣效 =0.007; P 优效 =0.16)。在 1 年时, BVS 组和 EES 组支架血栓 (学术研究联盟确定或可能的标准) 的发生率分别为 1.5% 和 0.7% ($P=0.13$)。

3 年的临床结局 表 3 列出了从随机化到 3 年, 从 1 年到 3 年间累计事件率。面向器械的复合终点 3 年 TLF 在 BVS 组和 EES 患者分别为 13.4% 和 10.4% (风险比: 1.31; 95% 置信区间: 0.99-1.73; $P=0.06$)。在 1 年和 3 年之间, BVS 和 EES 组患者 TLF 分别为 7% 和 6% (HR 1.18; 95% 置信区间: 0.81-1.72; $P=0.39$) (中心图例)。靶血管失败和面向病人的复合终点包括全因死亡、所有 MI, 或血运重建在 BVS 组比 EES 组更多见。BVS 组 3 年 TVMI 较 EES 组增加 (8.6% vs 5.9%; 风险比: 1.47; 95% 置信区间: 1.02 - 2.11; $P=0.03$), 主要是支架血栓相关的心肌梗死增加 (1.9%

vs. 0.6% EES; 风险比: 3.26; 95% 置信区间: 1.13 - 9.35; $P=0.02$) (表 3)。BVS 组 1 至 3 年和 3 年累积的器械血栓 (包括那些未导致 TVMI 的病例) 均高于 EES 组 (图 2)。BVS 组发生极晚期 (> 1 年) 支架血栓患者的临床、冠脉造影特点和手术细节见在线表 1。两组 TLF 和支架血栓的时间-事件曲线在 3 年间持续小幅分离。值得注意的是, EES 治疗的患者 1 年后无支架内血栓形成。BVS 组和 EES 组的全因死亡或心性死亡在任何时间段均无显著性差异。

BVS 与 EES 相比, 3 年 TLF 终点事件的相对风险在多个预设亚组是一致的 (图 3)。值得注意的是, 1 年内发生 BVS 支架血栓的 20 例患者中有 16 例 (80%), 1-3 年间发生支架血栓的 10 例患者中有 7 例 (70%), 在支架血栓形成时正接受双联抗血小板治疗。

临床结局的预测因素。整个研究人群的多变量分析表明, BVS 治疗是 3 年随访 TLF 和器械血栓的独立预测因素 (表 4)。在 BVS 治疗的患者, QCA-RVD $< 2.25\text{ mm}$ 是 3 年的 TLF 和支架血栓形成的一个独立预测因素; 既往心脏介入史也是 3 年 TLF 的一个预测因素, 而糖尿病则是 3 年支架血栓形成的预测因素 (表 4)。QCA-RVD < 2.25 毫米、既往心脏介入、临床表现为急性冠状动脉综合征是 BVS 组患者 1 年到 3 年间 TLF 的独立预测因素。

小血管与非小血管介入的临床结局 我们比较了至少 1 个靶病变 QCA-RVD $< 2.25\text{ mm}$ 者 (375/1998 [18.8%]) 与所有基线靶病变 QCA-RVD $\geq 2.25\text{ mm}$ 者 (1623/1998 [81.2%]) 的临床结局, 这些患者 3 年、0-1 年和 1-3 年间累积 TLF 和器械血栓事件的发生率见表 5。器械植入后的第一年内, BVS 和 EES 组接受很小血管介入治疗者事件发生率均增加, 虽然 BVS 组从数字上看幅度更大。在术后 1 至 3 年之间, 很小血管 TLF 率增多的程度在 BVS 与 EES 组是相似的。值得注意的是, 在第 1 年内, 20 例 BVS 支架血栓中的 11 例 (55%) 发生在靶病变 QCA-RVD $< 2.25\text{ mm}$ 的患者, 而 1 至 3 年之间, 10 例支架血栓中的 9 例 (90%) 发生在靶病变 QCA-RVD $\geq 2.25\text{ mm}$ 的患者 ($P=0.02$)。

讨论

ABSORB III 试验是迄今为止最大的 Absorb BVS 随机研究, 本研究提供了 BVS 术后 3 年 (与支架完全生物吸收的时间点相近) 的相对疗效和安全性概况。本报道的主要发现如图 2。

1. BVS 和 EES 植入 1 年后, 器械相关事件仍继续发

图 1 患者 3 年随访的流程图

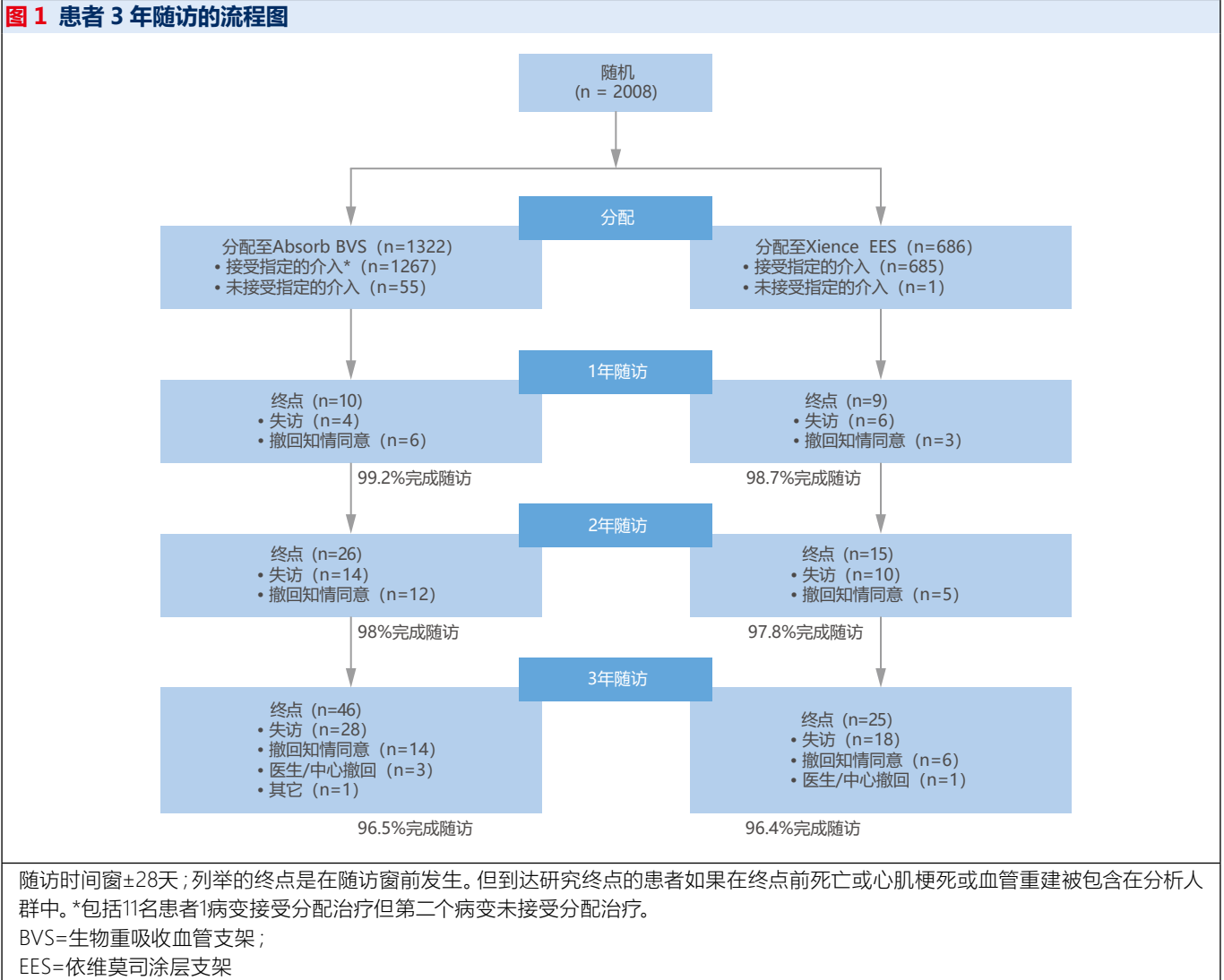


图 2 依维莫司涂层生物可吸收支架的 3 年结局

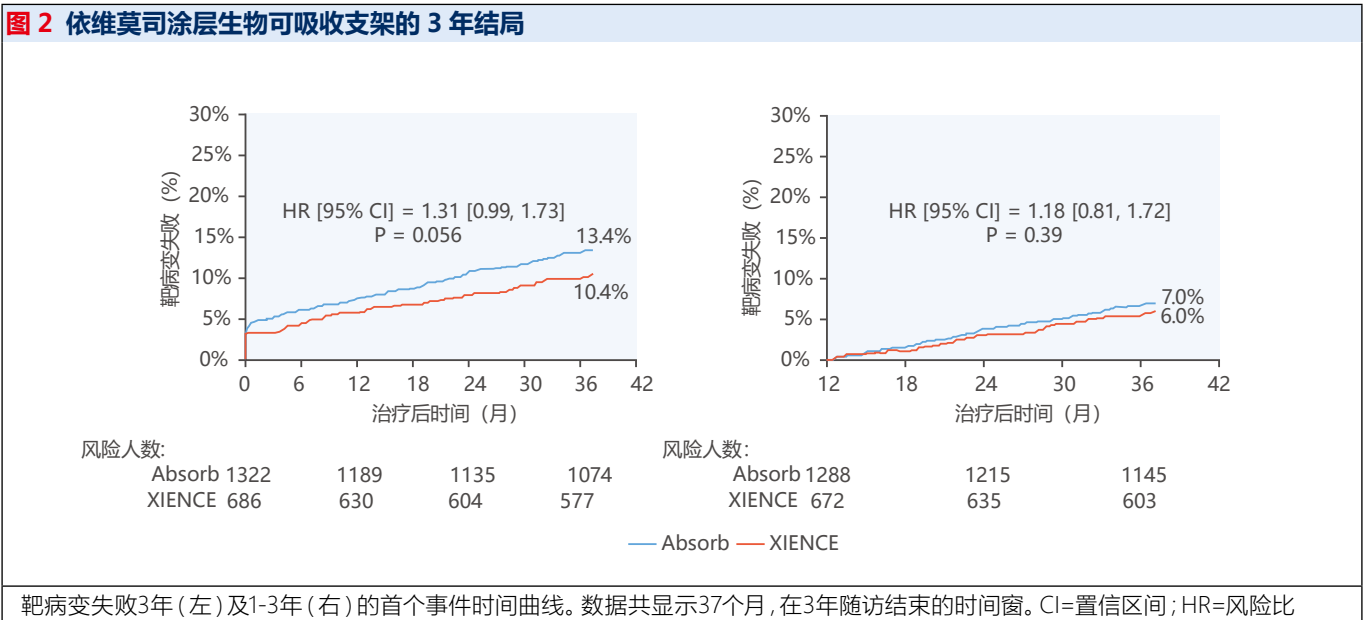


表 2 双联抗血小板治疗和依从性

	Absorb (n=1,322)	Xience (n=686)	P 值
当次手术用药			
阿司匹林	99.3 (1,313/1,322)	99.3 (681/686)	1.00
P2Y12 受体拮抗剂 *	99.0 (1,309/1,322)	98.8 (678/686)	0.70
氯吡格雷	62.6 (827/1,322)	64.7 (444/686)	0.34
普拉格雷	21.8 (288/1,322)	19.5 (134/686)	0.24
替格瑞洛	14.8 (195/1,322)	14.9 (102/686)	0.94
双联抗血小板治疗	98.4 (1,301/1,322)	98.3 (674/686)	0.79
1 年药物治疗			
阿司匹林	94.7 (1,252/1,322)	95.6 (656/686)	0.37
P2Y12 受体拮抗剂 *	92.2 (1,219/1,322)	92.1 (632/686)	0.95
氯吡格雷	67.3 (890/1,322)	71.0 (487/686)	0.09
普拉格雷	16.8 (222/1,322)	13.1 (90/686)	0.03
替格瑞洛	8.7 (115/1,322)	8.3 (57/686)	0.77
双联抗血小板治疗	89.9 (1,188/1,322)	90.4 (620/686)	0.71
2 年药物治疗			
阿司匹林	91.9 (1,215/1,322)	91.4 (627/686)	0.70
P2Y12 受体拮抗剂 *	64.9 (858/1,322)	62.0 (425/686)	0.19
氯吡格雷	48.8 (645/1,322)	50.4 (346/686)	0.48
普拉格雷	10.3 (136/1,322)	6.9 (47/686)	0.01
替格瑞洛	5.9 (78/1,322)	4.8 (33/686)	0.31
双联抗血小板治疗	62.7 (829/1,322)	59.9 (411/686)	0.22
3 年药物治疗			
阿司匹林	88.2 (1,166/1,322)	88.9 (610/686)	0.63
P2Y12 受体拮抗剂 *	58.5 (773/1,322)	56.0 (384/686)	0.28
氯吡格雷	44.6 (590/1,322)	46.5 (319/686)	0.42
普拉格雷	8.8 (116/1,322)	5.2 (36/686)	0.005
替格瑞洛	5.2 (69/1,322)	4.2 (29/686)	0.33
双联抗血小板治疗	55.8 (738/1,322)	53.5 (367/686)	0.32

数值用% (n/N) 表示。*部分患者可能已接受1种以上的P2Y12受体拮抗剂
DAPT=双联抗血小板治疗(阿司匹林+ P2Y12抑制剂)。

生，BVS 组增幅稍高。

2. BVS 组的 3 年的不良事件发生率高于 EES 组，特别是 TVMI 和器械血栓。

3. 全研究人群的多变量分析发现 Absorb BVS、糖尿病及 1 个或更多 QCA-RVD < 2.25mm 的靶病变为 3 年 TLF 和器械血栓的独立预测因素。接受 BVS 治疗的患者中，QCA-RVD < 2.25 毫米和既往心脏介入是 3 年 TLF 的预测因素，而 QCA-RVD < 2.25mm 和糖尿病是 3 年支架血栓的预测因素。

4. 在 1 年内，支架血栓形成事件集中在很小血管 (QCA-RVD < 2.25 毫米)，而 1-3 年的支架血栓事件主要

集中在更适合器械的血管 (QCA-RVD ≥ 2.25mm)。这两个时间段内发生支架血栓的大部分患者均正在接受双联抗血小板治疗。

既往的研究提示植入金属冠脉支架后存在持续、长期的器械相关事件 (TLF) 风险^[2-4]。大样本随机试验和观察性研究显示，在至少 15 年的随访期间，无论何种支架类型 (裸金属、第 1 代或 2 代 DES)，植入金属冠脉支架后持续年 TLF 发生率为 2%-3%^[2-4, 15]。随时间持续发生的器械相关事件被归因为金属框架的持续存在，成为致慢性炎症、新发动脉粥样硬化和血栓形成的病灶。尽管 BVS 的开发是希望器械能被吸收从而改善迟发性临床

表 3 3 年的临床结局

	总体 ITT 人群			
	Absorb (n=1,322)	Xience (n=686)	风险比 (95% CI)	P 值
0-3 年				
DMR (全因死亡, 所有 MI, 或所有血运重建)	22.7 (296)	17.8 (120)	1.31 (1.06-1.62)	0.01
TVF (心源性死亡, 所有 MI, 或 ID-TVR)	17.7 (229)	12.8 (86)	1.41 (1.10-1.81)	0.006
TLF (心源性死亡, TVMI, 或 ID-TLR)	13.4 (174)	10.4 (70)	1.31 (0.99-1.73)	0.06
全因死亡	3.1 (40)	3.4 (23)	0.90 (0.54-1.51)	0.70
心源性死亡	1.4 (18)	1.2 (8)	1.17 (0.51-2.69)	0.71
所有 MI	10.2 (132)	7.6 (51)	1.36 (0.98-1.88)	0.06
TVMI	8.6 (112)	5.9 (40)	1.47 (1.02-2.11)	0.03
器械血栓相关	1.9 (25)	0.6 (4)	3.26 (1.13-9.35)	0.02
器械血栓无关	6.8 (88)	5.3 (36)	1.28 (0.87-1.88)	0.21
所有靶病变血运重建	7.3 (93)	5.9 (39)	1.25 (0.86-1.81)	0.25
ID-TLR	7.2 (92)	5.9 (39)	1.23 (0.85-1.79)	0.27
器械血栓相关	2.2 (28)	0.7 (5)	2.92 (1.13-7.55)	0.02
器械血栓无关	5.2 (66)	5.2 (34)	1.01 (0.67-1.53)	0.96
ID-TVR	11.6 (148)	7.7 (51)	1.54 (1.12-2.11)	0.008
全部血运重建	16.4 (210)	12.7 (85)	1.31 (1.02-1.68)	0.04
器械血栓形成 (明确或可能的)	2.3 (30)	0.7 (5)	3.12 (1.21-8.05)	0.01
1-3 年				
DMR (全因死亡, 所有 MI, 或所有血运重建)	12.0 (152)	9.5 (63)	1.27 (0.95-1.70)	0.11
TVF (心源性死亡, 所有 MI, 或 ID-TVR)	10.2 (129)	7.3 (48)	1.41 (1.02-1.97)	0.04
TLF (心源性死亡, TVMI, 或 ID-TLR)	7.0 (88)	6.0 (39)	1.18 (0.81-1.72)	0.39
全因死亡	2.0 (26)	3.0 (20)	0.67 (0.38-1.21)	0.18
心源性死亡	0.9 (11)	1.1 (7)	0.82 (0.32-2.11)	0.67
所有 MI	4.2 (53)	2.9 (19)	1.46 (0.87-2.47)	0.15
TVMI	2.9 (37)	1.8 (12)	1.61 (0.84-3.09)	0.15
器械血栓相关	0.8 (10)	0.0 (0)	NA	0.02
器械血栓无关	2.1 (27)	1.8 (12)	1.17 (0.59-2.31)	0.65
所有靶病变血运重建	4.8 (60)	4.0 (26)	1.20 (0.76-1.90)	0.44
ID-TLR	4.8 (60)	4.0 (26)	1.20 (0.76-1.90)	0.44
器械血栓相关	0.8 (10)	0.0 (0)	NA	0.02
器械血栓无关	4.0 (50)	4.0 (26)	1.00 (0.62-1.60)	0.99
ID-TVR	7.4 (93)	5.3 (35)	1.39 (0.94-2.05)	0.09
全部血运重建	9.1 (114)	6.7 (44)	1.36 (0.96-1.92)	0.08
器械血栓形成 (明确或可能的)	0.8 (10)	0.0 (0)	NA	0.02

除另外注明, 数值使用Kaplan-Meier估计% (事件数)。三年随访含28天的时间窗。
 CI=confidence interval, 置信区间; DMR=death, myocardial infarction, or all revascularization; 死亡, 心肌梗死或所有血运重建;
 HR=hazard ratio风险比; ID-TLR=ischemia-driven target lesion revascularization 缺血驱动靶病变血运重建; ID-TVR=ischemia-driven target vessel revascularization缺血驱动靶血管血运重建; ITT=intent-to-treat 意向性治疗; MI=myocardial infarction心肌梗死; NA=not applicable不适用; TLF=target lesion failure靶病变失败; TVF=target vessel failure靶血管失败; TVMI=target vessel myocardial infarction靶血管心肌梗死

图 3 明确或可能的设备血栓形成的首个事件时间曲线

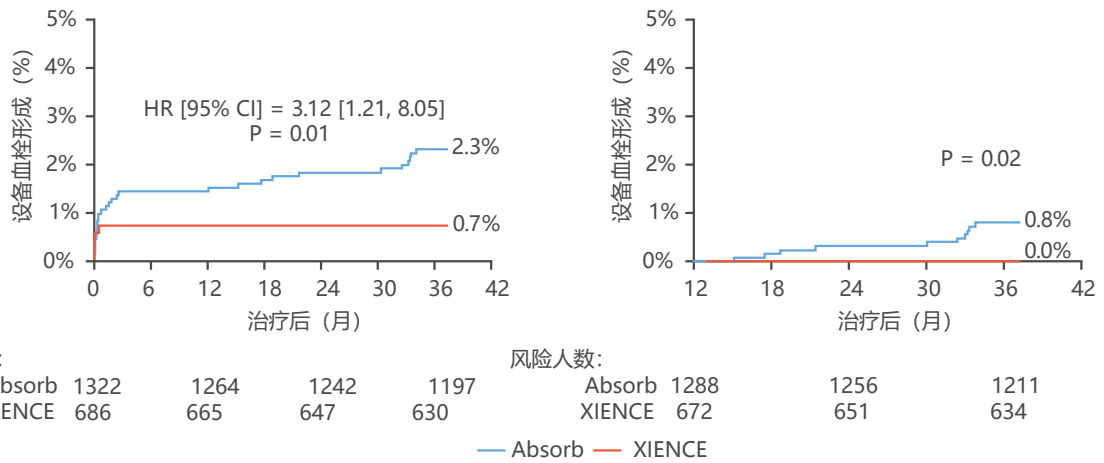
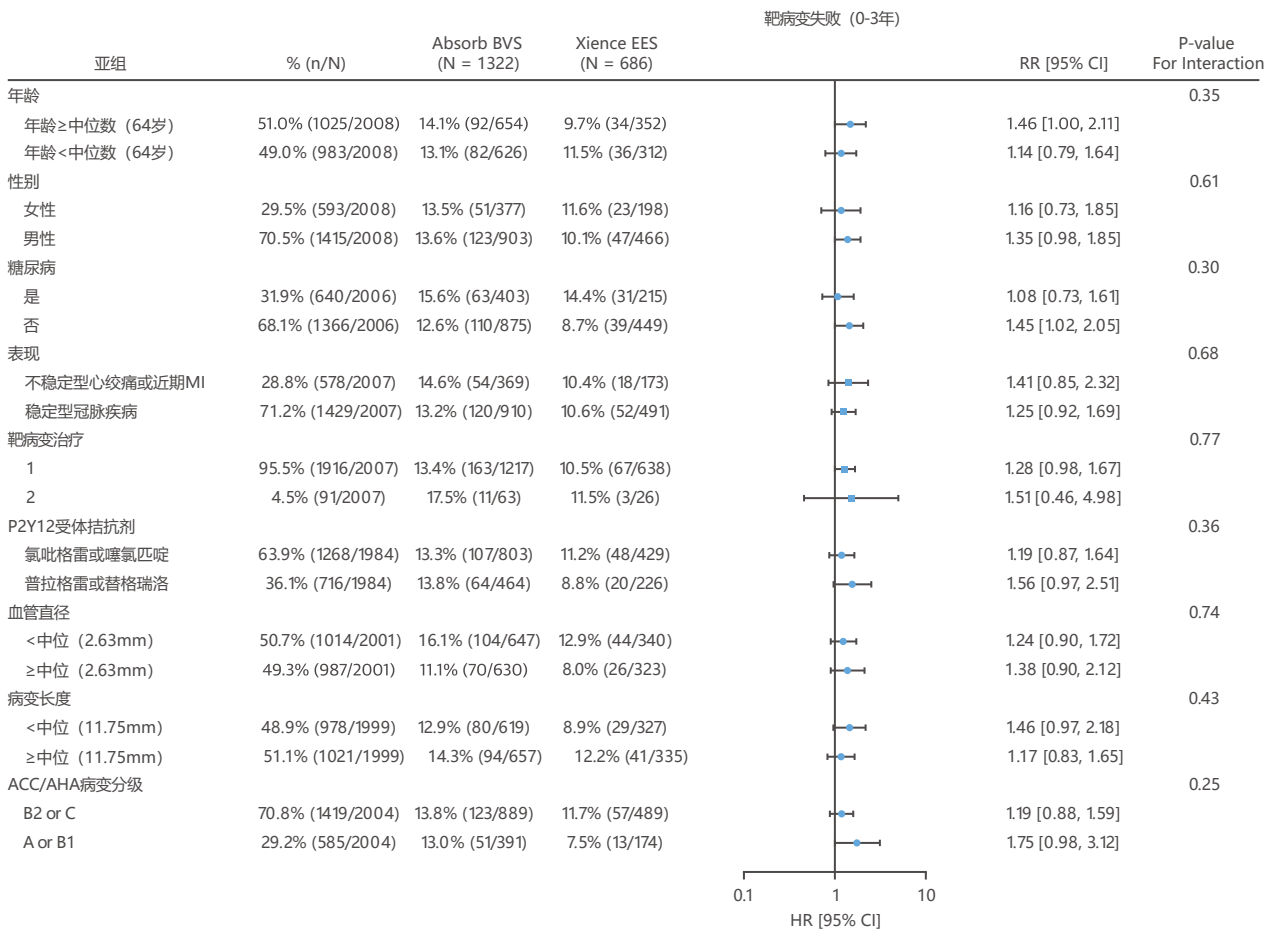


图 4 BVS 和 EES 组患者 3 年 TLF 发生率的亚组分析



交互检验显示随机设备的结局在9个预指定的亚组是一致的。ACC=美国心脏病学会; AHA=美国心脏病学会, RR=相对风险; MI=心肌梗死; TLF=靶病变失败; 其它缩略词同图2和3

表 4 结局的多变量预测

人群	结局	变量	0-3 Yrs		1-3 Yrs	
			相对风险 (95% CI)	P 值	相对风险 (95% CI)	P 值
总体	TLF ⁺	治疗组 (BVS vs. EES)	1.29 (1.00-1.68)	0.05	1.22 (0.83-1.78)	0.28
		既往心脏介入	1.59 (1.26-2.01)	0.0001	1.71 (1.20-2.42)	0.003
		糖尿病	1.33 (1.05-1.69)	0.03	—	—
		治疗前 RVD < 2.25mm*	1.61 (1.25-2.08)	0.0005	2.01 (1.35-2.99)	0.0007
		治疗前 MLD < 0.89mm (中位)*	—	—	0.66 (0.45-0.95)	0.03
		目前吸烟情况	—	—	1.49 (1.02-2.17)	0.04
		治疗组 (BVS vs. EES)	3.12 (1.22-7.99)	0.02	NA	NA
器械血栓 †	TLF ⁺	糖尿病	2.81 (1.45-5.44)	0.002	NA	NA
		术前 RVD < 2.25mm*	2.80 (1.44-5.42)	0.003	NA	NA
		既往心脏介入	1.37 (1.04-1.81)	0.023	1.59 (1.05-2.39)	0.03
		表现 (ACS vs. 稳定)	—	—	1.57 (1.03-2.39)	0.04
Absorb	器械血栓 †	术前 RVD < 2.25mm*	1.72 (1.28-2.32)	0.0005	1.60 (1.01-2.53)	0.04
		糖尿病	2.77 (1.36-5.64)	0.006	NA	NA
		术前 RVD < 2.25mm*	2.80 (1.37-5.71)	0.006	NA	NA
		既往心脏介入	2.45 (1.56-3.85)	< 0.0001	3.19 (1.63-6.22)	0.0006
Xience §	TLF ⁺	糖尿病	1.59 (1.03-2.47)	0.03	—	—
		靶血管 (LAD vs. 所有其他)	1.74 (1.12-2.72)	0.01	2.25 (1.16-4.33)	0.01

*定量冠状动脉造影评估

†进入方程的变量: ACC/AHA病变分级, 年龄 (中位64岁), 治疗组, 钙化 (中度/严重), 既往心脏介入, 糖尿病, 需要药物治疗的高胆固醇血症, 性别, 需要药物治疗的高血压, 临床表现 (不稳定型心绞痛或近期心肌梗死VS稳定型缺血综合征), 分叉, 靶血管: LAD, 靶病变长度 (中位11.75mm), 既往心脏介入, 术前MLD (mm,中位0.89mm), 靶病变数量, P2Y12受体拮抗剂 (负荷量), 术前RVD (<2.25mm vs. ≥2.25mm), 目前吸烟情况。

‡进入模型的变量: ACC/AHA病变分级, 治疗组, 糖尿病, 临床表现 (不稳定型心绞痛和近期心梗vs.稳定型缺血综合征), 靶病变长度 (中位11.75mm), 术前RVD(<2.25mm vs. ≥2.25mm)。

注: 因Pearson拟合优度不满足 预测模型 (Xience组未发生事件), NA代替相对风险和P值

§ Xience组未识别出预测设备血栓形成的因素

ACS= acute coronary syndrome急性冠脉综合征; BVS=bioresorbable vascular scaffold(s)生物可吸收血管支架; EES=everolimus-eluting stent(s) 依维莫司涂层支架; LAD=left anterior descending左前降支; MLD=minimal luminal diameter最小管腔直径; NA=invalid model (too few events)无效模型 (事件太少); RVD=reference vessel diameter参考血管直径;其它缩略词同表1和表3。

结局, 但目前这一代的 Absorb BVS 在约第 3 年时仍未吸收^[13, 16, 17]。结合前期一些小规模的 ABSORB 试验报道^[8, 18, 19], 本研究明确了非复杂病变使用 BVS 治疗 3 年后器械相关事件发生率, 该时间点正是聚合物完全生物重吸收的大概时间。

本研究中, BVS 治疗患者 1-3 年间的支架血栓发生率为 0.8%。而 EES 治疗患者没有发生极晚期支架血栓。极晚期支架血栓形成的机制可能是多因素的, 包括未被覆盖的支架梁, 新出现的动脉粥样硬化, 以及与生物吸收相关的晚期支架断裂, 并伴有未覆盖支架碎片进入血

管腔 (腔内支架崩解)^[12,13,18]。此外, EES 术后极晚期事件较少可能部分归因于其抗血栓含氟聚合物涂层^[20], 这是 BVS 所不具备的。

不适当的技术对当前 BVS 结果的影响程度有多大是一个需要考虑的问题。就这一点而言, 1 年内发生的支架血栓事件中, 有 55% 集中在占总人数 19% 的血管尺寸过小 (QCA-RVD < 2.25 毫米) 的患者。相反, 极晚期支架血栓有 90% 发生在血管大小适宜 (QCA-RVD ≥ 2.25 毫米) 的患者。虽然未达到正式的统计检验效能, 这些结果可能提供重要的有关机制和治疗的思考以改善 BVS 结局。

表 5 由中心实验室评估参考血管直径处理病变分层的 3 年临床结局

	任一病变 RVD < 2.25mm 患者			所有病变 RVD ≥ 2.25mm 患者		
	Absorb (n=242)	Xience (n=133)	HR (95% CI)	Absorb (n=1,074)	Xience (n=549)	HR (95% CI)
0-3 年						
TLF	20.9 (50)	14.9 (19)	1.49 (0.88-2.52)	11.8 (124)	9.4 (51)	1.26 (0.91-1.75)
心源性死亡	1.7 (4)	3.3 (4)	0.54 (0.13-2.16)	1.3 (14)	0.7 (4)	1.80 (0.59-5.47)
TVMI	12.6 (30)	6.2 (8)	2.14 (0.98-4.66)	7.8 (82)	5.9 (32)	1.32 (0.88-1.99)
ID-TLR	13.2 (31)	12.5 (16)	1.06 (0.58-1.94)	5.9 (61)	4.3 (23)	1.37 (0.85-2.22)
器械血栓 *	5.0 (12)	1.5 (2)	3.34 (0.75-14.91)	1.7 (18)	0.5 (3)	3.08 (0.91-10.47)
0-1 年						
TLF	12.9 (31)	7.6 (10)	1.76 (0.87-3.60)	6.4 (68)	5.3 (29)	1.20 (0.78-1.86)
心源性死亡	0.8 (2)	0.0 (0)	NA	0.5 (5)	0.2 (1)	2.56 (0.30-21.93)
TVMI	10.0 (24)	4.5 (6)	2.28 (0.93-5.59)	5.0 (54)	4.7 (26)	1.06 (0.67-1.70)
ID-TLR	6.7 (16)	6.1 (8)	1.12 (0.48-2.62)	2.2 (23)	1.1 (6)	1.97 (0.80-4.84)
器械血栓 *	4.6 (11)	1.5 (2)	3.07 (0.68-13.85)	0.8 (9)	0.5 (3)	1.53 (0.42-5.67)
1-3 年						
TLF	10.0 (23)	11.3 (14)	0.88 (0.45-1.72)	6.3 (65)	4.7 (25)	1.35 (0.85-2.14)
心源性死亡	0.9 (2)	3.3 (4)	0.27 (0.05-1.46)	0.9 (9)	0.6 (3)	1.55 (0.42-5.71)
TVMI	3.1 (7)	4.1 (5)	0.75 (0.24-2.36)	2.9 (30)	1.3 (7)	2.23 (0.98-5.08)
ID-TLR	7.4 (17)	7.4 (9)	1.01 (0.45-2.27)	4.2 (43)	3.2 (17)	1.31 (0.75-2.29)
器械血栓 *	0.4 (1)	0.0 (0)	NA	0.9 (9)	0.0 (0)	NA

除特别注明外数据以% (n) 表示。3年随访包括时间窗28天。缩略词同表3和表4。

第一代 BVS 的支架梁又厚又宽，血管表面覆盖和管腔面积占用均较高^[21]，导致血流干扰和血小板沉积增加^[20]，这可能是小血管 BVS 植入 1 年内支架血栓形成率高的潜在原因。但是，与之前的随机试验和注册观察一致^[7,18,22,23]，1 年后大部分血栓事件发生在管腔尺寸适合植入支架的血管。这些极晚期血栓事件可能是由新出现的动脉粥样硬化或管腔内支架崩解造成的，后者是极晚期支架血栓形成的新原因，在金属 DES 中不会出现^[16,17,24,25]。就此而言，晚期支架断裂是聚合物大量吸收过程的一个组成部分^[12,13,16,17]。通常支架聚合物结构的断裂会被内皮和 / 或增生的内膜所限制。然而，如果断裂的支架片段未被组织覆盖，他们可能进入血管腔，促使血栓形成和 / 或再狭窄^[13, 24, 25]。

本研究的证据表明，BVS 血栓形成机制在不同 RVD 可能随时间变化。避免在很小的血管植入 BVS (减少 1 年不良事件尤其重要)，确保最大的支架扩张 (以优化血流面积，防止贴壁不良，并尽可能将 BVS 支架梁嵌入斑块，从而改善血流流变学和增强内皮化) 可能改善临床预后^[26,27]。在这方面，支架梁嵌入的深度取决于斑块的组成，BVS 在较软的脂质斑块中 (多见于急性心肌梗死) 可观察到良好的愈合反应可能与此有关^[27,28]。一些研究

表明，优化的支架置入技术 (包括选择适当的血管大小和常规使用非顺应性球囊进行高压后扩张) 可以减少 BVS 和 EES 之间血栓发生率的差异^[11,26,27]。然而，这些分析都是事后进行的，很少有患者 (15%) 得到优化治疗，优化技术的定义亦不相同，而且结局未校正基线患者和病变因素。另外一些研究则表明，特定支架置入技术和支架血栓形成很少或没有相关性^[22,23]。因此，还需要进一步研究证实优化技术在提高 BVS 早期和晚期结局方面的潜在作用。同样，延长 DAPT 对预防晚期支架血栓的影响尚不确定。值得注意的是，本试验中 1 年内或 1 年后的支架血栓事件大多发生在正在维持 DAPT 的患者。

研究局限性。

ABSORB III 试验以 1 年主要终点 TLF 计算统计学效能。虽然目前大多数二次分析都是预先设定的，但并未就此专门计算统计学效能，应该被认为是产生假设。亚组的检验本身效能不足，尤其评估低频事件 (如器械血栓) 时更是如此。此外，通过 QCA-RVD < 2.25mm 和 ≥ 2.25mm 对结果进行分层是事后分析。因此，1 年内支架血栓事件集中在小血管而 1 年后的事件集中在较大的血管的发现，需要在其他随机试验中证实。发生极晚临

床事件的患者未系统地进行血管内影像检查，未获得机械学发现。尽管仅 3.5% 的患者在 3 年内失访，但是完整的随访是否影响了目前的分析结果尚不清楚。然而，失访或未失访患者在两个器械血栓的强相关因素包括基线 QCA-RVD 和糖尿病方面类似（在线表格 2），提示更高的随访率并不会对结果造成有意义的改变。最后，迄今为止的随访只有 3 年。仍需要长期的随访以确定器械相关事件的年发生率是否将在 BVS 完全生物吸收后下降，以及 BVS 和 EES 的事件时间曲线是否将随着时间的推移而汇集。

结论

大规模 ABSORB III 试验表明，PCI 术后 3 年内，ABSORB BVS 组和 Xience EES 组器械相关的临床事件持续增长，BVS 组增加的幅度稍高。BVS 的 3 年复合不良事件率较 EES 更高，主要是由于支架血栓和 TVMI 事件更多。是否可能通过改进技术和器械设计的改良（更

薄的支架梁，改进的膨胀特性，等等）来减少这些事件，仍需要进一步的研究。最后，需要长期临床随访以确定 BVS 支架完全生物吸收后血管结构和功能的正常化是否会影响 BVS 与金属 DES 相比的晚期净安全性和疗效。

观点

患者治疗和操作技巧的能力：第一代 BVS 提供类似于 DES 的早期药物释放和机械支持，随后其完全再吸收，血管结构和功能恢复。在随机试验中，BVS 3 年内的复合不良事件发生率比钴铬 EES 更高，主要是由于支架血栓和 TVMI 发生率较高。

转化前景：需要改进器械设计和置入技术，以及确保 BVS 完全吸收的更长期的研究来确定 BVS 是否比金属 DES 具有更良好的安全性和疗效。

参考文献

1. T. Palmerini, U. Benedetto, G. Biondi-Zoccai, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 2496-2507 ArticleDownload PDFView Record in Scopus
2. K. Yamaji, T. Kimura, T. Morimoto, et al. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation *Circ Cardiovasc Interv*, 3 (2010), pp. 468-475 CrossRefView Record in Scopus
3. D.J. Kereiakes The TWENTE trial in perspective. Stents and stent trials in evolution *JAMA Cardiol*, 2 (2017), pp. 235-237 CrossRefView Record in Scopus
4. G.J. Vlachojannis, P.C. Smits, S.H. Hofma, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease *J Am Coll Cardiol Interv*, 10 (2017), pp. 1215-1221 ArticleDownload PDFView Record in Scopus
5. D.J. Kereiakes, Y. Onuma, P.W. Serruys, G.W. Stone Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization *Circulation*, 134 (2016), pp. 168-182 CrossRefView Record in Scopus
6. S.G. Ellis, D.J. Kereiakes, D.C. Metzger, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 1905-1915 CrossRefView Record in Scopus
7. P.W. Serruys, B. Chevalier, Y. Sotomi, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial *Lancet*, 388 (2016), pp. 2479-2491 ArticleDownload PDFView Record in Scopus
8. Runlin G, on behalf of ABSORB China Investigators. ABSORB China: two-year clinical results in patients with coronary artery disease randomized to the absorb bioresorbable vascular scaffold versus metallic drug-eluting stents. Paper presented at: 28th Annual Scientific Symposium of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT 2016); October 29 to November 2, 2016; Washington, DC.
9. Z.A. Ali, P.W. Serruys, T. Kimura, et al. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomized trials with an individual patient data substudy *Lancet*, 390 (2017), pp. 760-772 ArticleDownload PDFView Record in Scopus
10. T. Toyota, T. Morimoto, H. Shiomi, et al. Very late scaffold thrombosis of bioresorbable vascular scaffold: systematic review and a meta-analysis *J Am Coll Cardiol Interv*, 10 (2017), pp. 27-37 ArticleDownload PDFView Record in Scopus
11. S. Puricel, F. Cuculi, M. Weissner, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 921-931 ArticleDownload PDFView Record in Scopus
12. Y. Onuma, P.W. Serruys, T. Muramatsu, et al. Incidence and imaging outcomes of acute scaffold disruption and late structural discontinuity after implantation of the Absorb everolimus-eluting fully bioresorbable vascular scaffold: optical coherence tomography assessment in the ABSORB Cohort B trial *J Am Coll Cardiol Interv*, 7 (2014), pp. 1400-1411 ArticleDownload PDFView Record in Scopus
13. L. Räber, S. Brugaletta, K. Yamaji, et al. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 1901-1914 ArticleDownload PDFView Record in Scopus
14. D.J. Kereiakes, S. Ellis, J. Popma,

et al. Evaluation of a fully bioresorbable vascular scaffold in patients with coronary artery disease: design of and rationale for the ABSORB III randomized trial *Am Heart J*, 170 (2015), pp. 641-651 [View Record in Scopus](#)

15. M. Madhavan, A. Kirtane, B. Redfors, et al. Incidence and predictors of very late major adverse cardiac events after metallic stents: a patient-level pooled analysis from seventeen randomized trials *J Am Coll Cardiol*, 68 Suppl 18 (2016), pp. B129-B130 [View Record in Scopus](#)

16. P.W. Serruys, J. Ormiston, R.J. van Geuns, et al. Apolylactide bioresorbable scaffold eluting everolimus for treatment of coronary stenosis: 5-year follow-up *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 766-776 [ArticleDownload PDFView Record in Scopus](#)

17. A. Karanasos, C. Simsek, M. Gnanadesigan, et al. OCT assessment of the long-term vascular healing response 5 years after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 2343-2356 [ArticleDownload PDFView Record in Scopus](#)

18. Y. Onuma, Y. Sotomi, H. Shiomi, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomized ABSORB Japan trial *EuroIntervention*, 12 (2016), pp. 1090-1109 [CrossRefView Record in Scopus](#)

19. T. Kimura, K. Kozuma, K. Tanabe,

et al., for the ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan *Eur Heart J*, 36 (2015), pp. 3332-3342 [CrossRefView Record in Scopus](#)

20. K. Kolandaivelu, R. Swaminathan, W.J. Gibson, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings *Circulation*, 123 (2011), pp. 1400-1409 [CrossRefView Record in Scopus](#)

21. H. Kawamoto, R.J. Jabbour, A. Tanaka, A. Latib, A. Colombo. The bioresorbable scaffold: will oversizing affect outcomes? *J Am Coll Cardiol Intv*, 9 (2016), pp. 299-300 [ArticleDownload PDFView Record in Scopus](#)

22. J. Wiebe, P. Hoppmann, R. Colleran, et al. Long-term clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable stents in routine practice: 2-year results of the ISAR-ABSORB registry *J Am Coll Cardiol Intv*, 10 (2017), pp. 1222-1229 [ArticleDownload PDFView Record in Scopus](#)

23. J.J. Wykrzykowska, R.P. Kraak, S.H. Hofma, et al., for the AIDA Investigators. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI *N Engl J Med*, 376 (2017), pp. 2319-2328 [CrossRefView Record in Scopus](#)

24. Y. Sotomi, Y. Onuma, Y. Miyazaki, et al. Is quantitative coronary angiography reliable in assessing the late lumen loss of the

everolimus-eluting bioresorbable poly(lactide) scaffold in comparison with the cobalt-chromium metallic stent? *EuroIntervention*, 13 (2017), pp. 3585-3594

25. G.W. Stone, J.F. Granada. Very late thrombosis after bioresorbable scaffolds: cause for concern? *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 1915-1917 [ArticleDownload PDFView Record in Scopus](#)

26. L. Ortega-Paz, D. Capodanno, T. Gori, et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score *EuroIntervention*, 12 (2017), pp. 2110-2117 [CrossRefView Record in Scopus](#)

27. Y. Sotomi, Y. Onuma, J. Dijkstra, et al. Impact of implantation technique and plaque morphology on strut embedment and scaffold expansion of poly(lactide) bioresorbable scaffold—insights from ABSORB Japan trial *Circ J*, 80 (2015), pp. 2317-2326

28. M. Sabaté, S. Windecker, A. Iniguez, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 229-240

关键词 生物可吸收支架, 预后, 随机临床试验, 支架

附录 补充表格请阅读论文线上版本

预测低风险人群的亚临床动脉粥样硬化： Ideal Cardiovascular Health 评分和 Fuster- BEWAT 评分

Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals: Ideal Cardiovascular Health Score and Fuster-BEWAT Score

Juan Miguel Fernández-Alvira, PHD,^a Valentín Fuster, MD, PHD,^{a,b} Stuart Pocock, PHD,^{a,c} Javier Sanz, MD,^{a,b} Leticia Fernández-Friera, MD, PHD,^{a,d,e} Martín Laclaustra, MD, PHD,^{a,f} Rodrigo Fernández-Jiménez, MD,^{a,b,e} José Mendiguren, MD,^g Antonio Fernández-Ortiz, MD, PHD,^{a,h,k} Borja Ibáñez, MD, PHD,^{a,e,j} Héctor Bueno, MD, PHD^{a,i,k}

翻译 山东省立医院 王思超

摘要

背景 在一级预防中，推荐应用理想的心血管健康状况评分（ICHS）。无需实验室检查的更简单的评分，例如 Fuster-BEWAT（纳入了血压 [B]、体力活动 [E]、体重 [W]、饮食营养 [A]、吸烟程度 [T]）评分（FBS）也是可行的。

目的 本研究的目的旨在比较 ICHS 评分和 FBS 评分在预测亚临床动脉粥样硬化的发生和严重程度上的效力。

方法 共计 3983 例 40 至 54 岁的受试者纳入到 PESA（Progression of Early Subclinical Atherosclerosis）队列。在双侧的颈动脉、腹主动脉、双侧髂股动脉和冠状动脉对亚临床动脉粥样硬化进行测量。依据 ICHS 和 FBS 评分的分值将患者分为低、中、高心血管健康状况三级。

结果 与 ICHS 和 FBS 评分低心血管健康状况组相比，ICHS 和 FBS 理想心血管健康状况组校正后的动脉粥样硬化斑块风险（ICHS 组比值比 [OR]：0.41，95% 置信区间 [CI]：0.28-0.55 vs. FBS OR：0.49，95% CI：0.36-0.66）、冠状动脉钙化评分（CACs） ≥ 1 风险（CACs OR：0.41；95% CI：0.28-0.60 vs. CACS OR：0.53；95% CI：0.38-0.74）、多处粥样斑块风险（OR：0.32；95% CI：0.26-0.41 vs. OR：0.39；95% CI：0.31-0.50）、以及高 CACS 评分风险（OR：0.40；95% CI：0.28-0.58 vs. OR：0.52；95% CI：0.38-0.72）较低。在斑块（C 统计值：0.694；95% CI：0.678-0.711 vs. 0.692；95% CI：0.676-0.709）和 CACS 评分 ≥ 1 分（C 统计值：0.782；95% CI：0.765-0.800 vs. 0.780；95% CI：0.762-0.798）的预测上，ICHS 评分和 FBS 评分，都有良好的判别精度。

结论 在预测亚临床动脉粥样硬化的发生和严重程度上，两个评分的准确性相当。需要强调的是，在评价亚临床疾病风险方面，FBS 评分是一个更简洁、更易使用的评价工具。

缩略词表

CACS=coronary artery calcium score
冠状动脉钙化评分
CT=computed tomography
计算机断层扫描
CV=Cardiovascular
心血管的
CVD=cardiovascular disease
心血管疾病
FBS=Fuster-BEWAT (血压 [B], 体力活
的[E], 体重[W], 营养 [A]以及吸烟[T])
评分
ICH=ideal cardiovascular health
理想的心血管健康状况

背景

心血管疾病 (CVD) 的死亡率和发病率依然是全球首位^[1,2]。2010年, 美国心脏病协会推荐一项新的模式, 即从传统的关注点减少 CVD 的发病率转移到一个国家水平的目标——通过使用理想心血管健康状况评分 (ICHS)^[3] 来提高全人群 CV 健康状况中来。ICHS 评分的标准为一系列的生活方式指标 (吸烟、体重、体力活动、饮食) 和 3 个明确的风险因素 (血脂、血糖、血压)。自 2010 年以来, 大量的研究, 对不同人群中的理想 CV 健康状况进行了探究, 发现全部满足理想的 ICHS 评分指标发生率很低^[4] 以及 ICHS 评分与较低的 CVD 发病率和全因死亡率有关^[5]。

ICHS 评分的指标和亚临床疾病的相关性是探究 ICHS 评分和 CV 风险潜在机制的关键^[6]。在亚临床 CVD 的标记物中, 冠状动脉钙化评分 (CACS) 被认为是一个最稳健的亚临床疾病的标志以及对未来 CVD 事件的预测工具^[7]。越高的 ICHS 评分的指标与更低的 CACS 评分具有相关性^[8-11]。ICHS 评分与其他的亚临床疾病的标志物, 例如颈动脉中层厚度^[12,13]、颈动脉斑块面积^[13]、以及脉搏波速度 (作为动脉僵硬度的测量值)^[14,15] 的相关性已经被发现, 然而, 这些标志物的预测价值是有限的^[16,17]。据我们所知, ICHS 评分的指标与亚临床动脉粥样硬化的严重程度 (通过测量多个部位的粥样斑块的存在与否) 尚未被研究。

除了 ICHS 评分之外, 其他的筛查评分, 例如近期建立出的依据生活行为情况进行 CVD 预防的 Fuster-BEWAT (纳入了血压 [B]、锻炼 [E]、体重 [W]、饮食营养 [A]、吸烟程度 [T]) 评分 (FBS)^[18]。FBS 评分纳入了生活方式和危险因素方面的临床信息, 例如吸烟、体育锻炼、饮食 (水果和蔬菜的摄入量)、体重、以及血压, 但是与 ICHS 评分不同的是, FBS 评分不需要实验室结果, 使得其更加简单易用。然而, FBS 评分是否可以用于亚临床动脉粥样硬化的预测以及其与 ICHS 评分的判别精度是否相当是未知的。

本研究旨在首先探索了 ICHS 评分与 FBS 评分指标与亚临床动脉粥样硬化的发生和严重程度之间的相关性。

亚临床动脉粥样硬化发生和严重程度评价主要通过二维 (2D) - 颈动脉、主动脉和髂动脉的血管内超声以及通过计算机断层扫描 (CT) 得出的 CACS 评分。其次, 本研究比较在预测亚临床动脉粥样硬化上两个评分的准确性。

方法

试验设计和研究人群 PESA 研究 (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) 的研究原理和设计已发表^[19]。简单来说, PESA 研究是一项前瞻性队列研究, 在西班牙马德里的 Banco Santander 纳入 4184 例 40-54 岁之间无 CVD 的无症状受试者; 本研究旨在评估亚临床动脉粥样硬化的患病率和决定因素。受试者需要进行完整的临床评估、血液和尿液分析、生活方式的问卷调查、身体锻炼状况的加速度的评估、心电图、以及旨在评价亚临床动脉粥样硬化的非侵入性血管影像检查, 包含 2D 血管内超声和为计算 CACS 评分的 CT 检查。可用于分析的完整数据共计 3983 例 (95.2%) 受试者。西班牙马德里的 Salud Carlos III 研究所的伦理委员会批准本研究的协议, 并在入选前从每个受试者处获得了书面的知情同意书。

评估参与者的特征: 生活方式和 CVD 危险因素 常规的危险因素, 例如吸烟习惯, 高血压, 糖尿病, 血脂异常、以及 CVD 家族史已被预先定义^[20] 并作为每个受试者病史的一部分进行收集。使用自动示波血压计 (欧姆龙 Hem-907, 欧姆龙健康医疗, 京都, 日本) 测量受试者静息血压。采用标准化的流程, 进行人体测量。体质指数采用体重除以受试者者身高的平方 (kg/m^2) 计算。血液和尿液标本的采集都在受试者禁食 8 小时后进行。使用一个计算机问卷来调查膳食摄入 (Dietary History-Enrica)^[21], 该计算机问卷以既往研究进行验证^[22], 由受过训练的营养师记录受试者过去一年中喜好的饮食情况。在连续 7 天的时间内, 使用三轴加速度测量法 (ActiTrainer accelerometers; Actigraph, 彭萨科拉, 佛罗里达) 评估体力活动, 同时包括睡眠事件。中等和剧烈的体力活动程度是依据 Troiano 界值界定的^[23]。

血管内超声 影像学研究包含颈动脉、肾下动脉和髂股动脉的 2D 血管超声以及通过 CT 得出的 CACS 评分。血管内超声按照适合的方案使用 IU22 超声工作站 (Philips 医疗, 博塞尔, 华盛顿)^[20]。斑块定义为任何局灶性突起超过 0.5 毫米或与周边的内膜相比增厚大于 50%^[24]。使用 16

Ochoa Center of Excellence (SEV-2015-0505). This work is part of a project that received funding from the European Union Horizon 2020 research and innovation program under Marie Skłodowska-Curie grant 707642 and American Heart Association grant 14SFRN20490315. Dr. Bueno has received research funding from Instituto de Salud Carlos III (PIE16/00021), AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and Novartis; is a consultant for Abbott, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb-Pfizer, and Novartis; and has received speakers fees and travel and attendance support from AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb-Pfizer, Ferrer, Novartis, Servier, and Medscape. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Matthew Budoff, MD, served as Guest Editor for this paper.

表 1 ICES 组成部分在 PESA 中的分布

ICHS 指标	Total Sample (N=3,983)	Men (n=2,501)	Women (n=1,482)	P Value*
血压	总样本数	男性	女性	
(SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90mmHg) 差	245 (6.2)	207 (8.3)	38 (2.6)	< 0.001
(SBP 120-139 or DBP 80-89mmHg or treated to goal) 中等	1,359 (34.1)	1,134 (45.3)	225 (15.2)	
(< 120/ < 80mmHg) 优	2,379 (59.7)	1,160 (46.4)	1,219 (82.3)	
体力活动				
差 (没有中度和剧烈的活动)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
中级 (强烈 1-74 分钟 / 周, 中等 1-149 分钟 / 周或等效组合)	280 (7.0)	120 (4.8)	160 (10.8)	
优 (≥ 75 分钟 / 周剧烈, ≥ 150 分钟 / 周中等或等效组合)	3,703 (93.0)	2,381 (95.2)	1,322 (89.2)	
体重指数				
(≥ 30kg/m ²) 差	558 (14.0)	458 (18.3)	100 (6.7)	< 0.001
(25 to < 30kg/m ²) 中等	1,773 (44.5)	1,399 (55.9)	374 (25.2)	
(< 25kg/m ²) 优	1,652 (41.5)	644 (25.7)	1,008 (68.0)	
饮食 †				
(0-1 components) 差	557 (14.0)	395 (15.8)	162 (10.9)	< 0.001
(2-3 components) 中等	2,649 (66.5)	1,741 (69.6)	908 (61.3)	
(4-5 components) 优	777 (18.8)	365 (14.6)	412 (27.8)	
吸烟				
(current) 差	1,122 (28.2)	681 (27.2)	441 (29.8)	0.219
(quit < 1 yr) 中等	117 (2.9)	76 (3.0)	41 (2.8)	
(never or quit > 1 yr) 优	2744 (68.9)	1,744 (69.7)	1,000 (67.5)	
总胆固醇	总样本数	男性	女性	
(≥ 240mg/dl) 差	457 (11.5)	329 (13.2)	128 (8.6)	< 0.001
(200-239mg/dl or treated to goal) 中等	1,653 (41.5)	1,118 (44.7)	535 (36.1)	
(< 200mg/dl) 优	1,873 (47.0)	1,054 (42.1)	819 (55.3)	
血浆葡萄糖				
(≥ 126mg/dl) 差	45 (1.1)	41 (1.6)	4 (0.3)	< 0.001
中等 (100-125mg / dl 或治疗目标)	480 (12.1)	427 (17.1)	53 (3.6)	
(< 100mg/dl) 理想	3,458 (86.8)	2,033 (81.3)	1,425 (96.2)	
理想指标的数量				
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
1	92 (2.6)	80 (3.2)	12 (0.8)	
2	370 (9.3)	326 (13.0)	44 (3.0)	
3	843 (21.2)	689 (27.5)	154 (10.4)	
4	1,000 (25.1)	692 (27.7)	308 (20.8)	
5	970 (24.4)	493 (19.7)	477 (32.2)	
6	581 (14.6)	198 (7.9)	383 (25.8)	
7	127 (3.2)	23 (0.9)	104 (7.0)	

值是n(%)。

DBP=舒张压; ICHS =理想的心血管健康评分; PESA =早期亚临床动脉粥样硬化的进展; SBP=收缩压。

* P值为每个ICHS评分指标在性别之间的趋势性检验的值。

† 膳食组分 (理想值): 水果和蔬菜 (≥400克/天), 鱼类 (≥200克/周), 纤维素 (≥10.1克/ 10克碳水化合物), 钠 (<1,500毫克/天) 软饮料 (<450千卡/周)。 摄入目标表示为2000 kcal饮食。

排 Brilliance CT 扫描仪 (Philips 医疗, 安多弗, 马萨诸塞)^[20], 使用 Agatston 方法, 通过非对比心电门控前瞻性地对 CACS 评分进行收集, 分级标准为 < 1, 1 到 100, 100 到 400, 或 ≥ 400^[25]。Carlos III 心血管研究中心的 PESA 核心影像实验室分析全部的影像记录。

亚临床动脉粥样硬化的定义 每个血管部位亚临床动脉粥样硬化定义为颈动脉, 主动脉或髂股动脉区或 CACS ≥ 1 的任何动脉粥样硬化斑块。受影响的血管部位 (右颈动脉、左颈动脉、腹主动脉、右髂股动脉、左髂股动脉、以及

冠状动脉) 的数量被用来定义亚临床动脉粥样硬化的多处病变的程度, 分为为无疾病 (无血管部位受影响)、局灶粥样硬化 (1 个部位)、中度粥样硬化 (2 至 3 个部位)、或广泛性粥样硬化 (4 至 6 个部位)^[20]。

心血管健康指标 依据美国心脏协会的定义^[3], ICHS 评分中, 依据 7 个生活方式和危险因素 (运动, 体重指数, 饮食, 吸烟状况, 血压, 血清胆固醇和空腹血糖) 分为低、中、理想三种水平 (表 1)。每个成分再分为理想与非理想两类, 并依据理想指标的总数 (0 至 2 个为低, 3 至 5 个为中等,

表 2 PESA 研究中 FBS 组分的分布

FBS 指标	总样本数 (N=3,983)	男性 (n=2,501)	女性 (n=1,482)	PValue*
血压				
0 (收缩压 ≥ 140 和 / 或 舒张压 ≥ 90mmHg)	245 (6.2)	207 (8.3)	38 (2.6)	< 0.001
1 (收缩压 130-139 和 / 或 舒张压 85-89mmHg)	396 (9.9)	335 (13.4)	61 (4.1)	
2 (收缩压 120-129 和 / 或 舒张压 80-84mmHg)	894 (22.4)	745 (29.8)	149 (10.1)	
3 (收缩压 < 120 和舒张压 < 80mmHg)	2,448 (61.5)	1,214 (48.5)	1,234 (83.3)	
Exercise 锻炼				
	总样本数	男性	女性	
0 (< 10 中度至剧烈的活动分钟 / 周)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
1 (< 75 中度至剧烈的活动分钟 / 周)	10 (0.3)	4 (0.2)	6 (0.4)	
2 (75-149 中度至剧烈活动分钟 / 周)	252 (6.3)	106 (4.2)	146 (9.9)	
3 (≥ 150 中度至剧烈活动分钟 / 周)	3,721 (93.4)	2,391 (95.6)	1,330 (89.7)	
Weight 体重				
0 (≥ 30kg/m ²)	558 (14.0)	458 (18.3)	100 (6.7)	< 0.001
1 (25 to < 30kg/m ²)	1,773 (44.5)	1,399 (55.9)	374 (25.2)	
3 (< 25kg/m ²)	1652 (41.5)	644 (25.7)	1,008 (68.0)	
营养				
0 (每天 < 1 个水果 / 蔬菜份量)	179 (4.5)	107 (4.3)	72 (4.9)	0.073
1 (每天 1-2 个水果 / 蔬菜份量)	1,838 (46.1)	1,117 (44.7)	721 (48.7)	
2 (每天 3-4 个水果 / 蔬菜份量)	949 (23.8)	607 (24.3)	342 (23.1)	
3 (每天 > 4 个水果 / 蔬菜份量)	1017 (25.5)	670 (26.8)	347 (23.4)	
烟草				
0 (每天 > 1 包烟草)	184 (4.6)	128 (5.1)	56 (3.8)	0.002
1 (每天 < 1 包烟草)	933 (23.4)	549 (22.0)	384 (25.9)	
3 (不抽烟)	2,866 (72.0)	1,824 (72.9)	1,042 (70.3)	
理想指标的数量				
0	21 (0.5)	14 (0.6)	7 (0.5)	< 0.001
1	286 (7.2)	236 (9.4)	50 (3.4)	
2	1,121 (28.1)	873 (34.9)	248 (16.7)	
3	1,320 (33.1)	851 (34.0)	469 (31.6)	
4	975 (24.5)	433 (17.3)	542 (36.6)	
5	260 (6.5)	94 (3.8)	166 (11.2)	

值是n (%)。

BEWAT = 血压 (B), 运动 (E), 体重 (W), 营养 (A) 和烟草 (T); FBS = Fuster-BEWAT 评分; 其他缩写如表 1 所示。

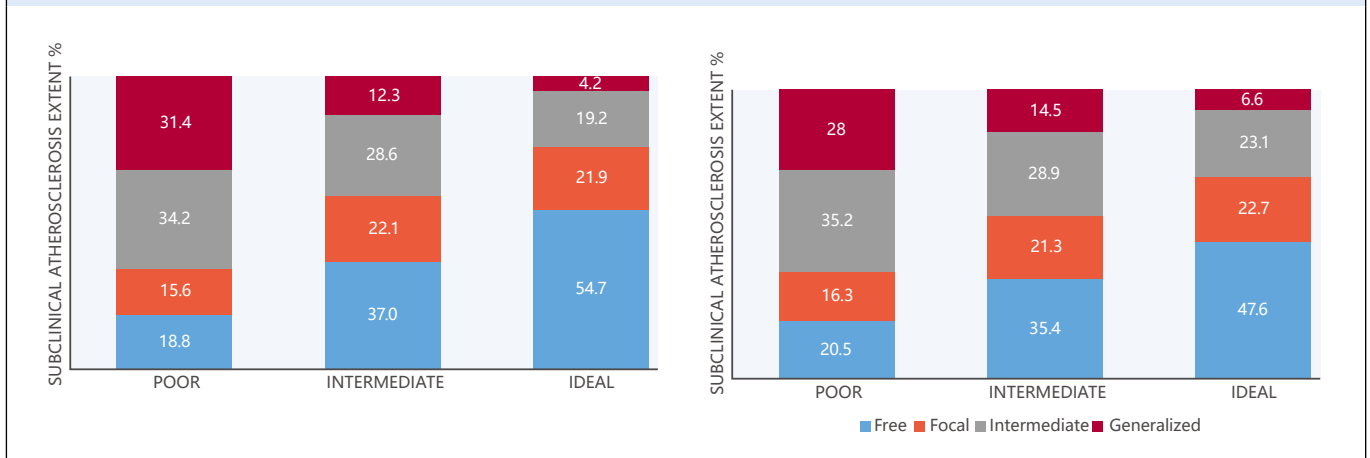
* 使用每种 FBS 度量的趋势检验比较男性和女性的 P 值。

表 3 ICHS 和 FBS 与亚临床动脉粥样硬化之间的关联作为在任何部位和 CACS 存在的斑块存在 ≥ 1

	n	OR	95% CI	P Value
动脉粥样硬化斑块的存在 *				
ICHS				
差	462	ref		
中等	2,813	0.61	0.48-0.78	< 0.001
理想	708	0.41	0.31-0.55	< 0.001
C 统计量 (95% CI)		0.694 (0.678-0.711)		
FBS				
差	307	ref		
中等	2,441	0.62	0.46-0.82	0.001
理想	1,235	0.49	0.36-0.66	< 0.001
C-statistic (95% CI)		0.692 (0.676-0.709)		
CACS ≥ 1 †				
ICHS				
差	462	ref		
中等	2,813	0.58	0.46-0.73	< 0.001
理想	708	0.41	0.28-0.60	< 0.001
C-statistic (95% CI)		0.782 (0.765-0.800)		
FBS				
差	307	ref		
中等	2,441	0.70	0.53-0.93	0.014
理想	1,235	0.53	0.38-0.74	< 0.001
(95% CI)		0.780 (0.762-0.798)		

Logistic 回归模型针对年龄, 性别, 教育水平和家庭心血管疾病史进行调整。ICHS 类别基于理想因素的数量 (0 到 2 个差, 3 到 5 个中间, 6 到 7 个理想)。FBS 类别基于理想因素的数量 (0 到 1 差, 2 到 3 中间, 4 到 5 理想)。
CI = 置信区间; OR = 比值比; CACS = 冠状动脉钙; 其他缩写如表 1 和表 2 所示。
* 参考类别, 即没有标志
† 参考类别是 < 1 的 CACS。

中央插图 根据亚临床动脉粥样硬化的多领域范围的 ICHS 和 FBS 分布



亚临床动脉粥样硬化的分布按照ICHS和FBS水平分为游离型, 局灶型, 中间型和广泛型, 分为不良, 中等和理想。 BEWAT = 血压 (B), 运动 (E), 体重 (W), 营养 (A) 和烟草 (T); FBS = Fuster-BEWAT评分; ICHS = 理想的心血管健康评分。

表 4 ICHS 和 FBS 与亚临床动脉粥样硬化和 CACS 水平的多领域范围之间的关联

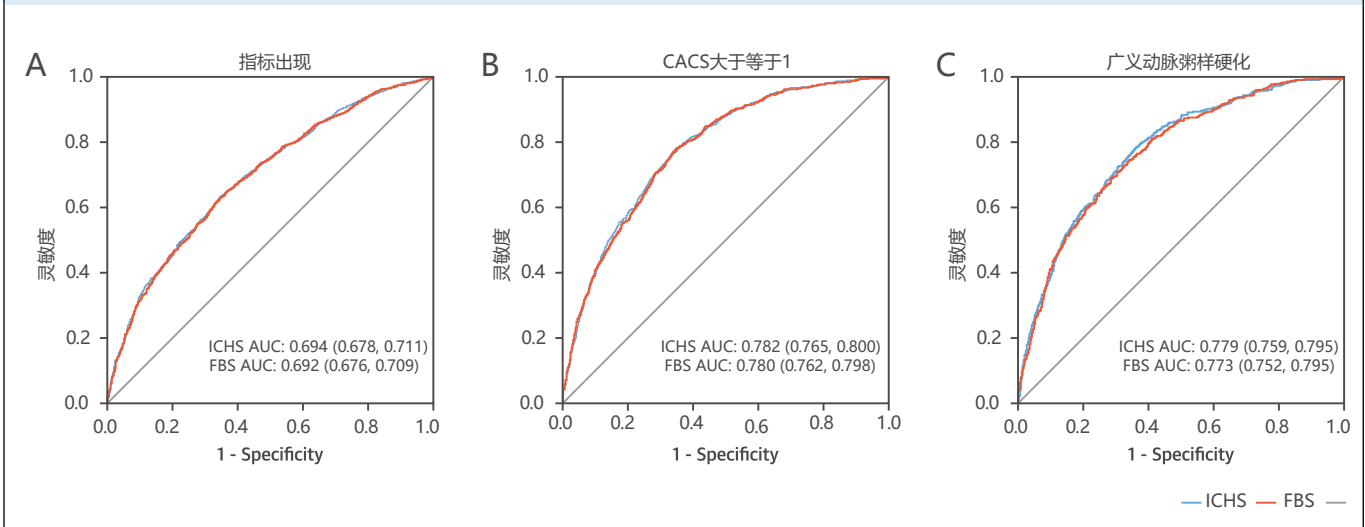
	n	OR	95% CI	P Value
亚临床动脉粥样硬化的多领域范围 *				
ICHS				
差	462	ref		
中等	2,813	0.48	0.40-0.58	< 0.001
理想	708	0.32	0.26-0.41	< 0.001
C-statistic (95% CI)		0.779 (0.759-0.795)		
FBS				
差	307	ref		
中等	2,441	0.52	0.42-0.65	< 0.001
理想	1,235	0.39	0.31-0.50	< 0.001
C-statistic (95% CI)		0.773 (0.752-0.795)		
Level of CACS[†] CACS[†] 水平				
ICHS 理想的心血管健康评分；				
差	462	ref		
中等	2,813	0.56	0.45-0.69	< 0.001
理想	708	0.40	0.28-0.58	< 0.001
C-statistic (95% CI)		0.881 (0.836-0.925)		
FBS				
差	307	ref		
中等	2,441	0.69	0.53-0.91	0.009
理想	1,235	0.52	0.38-0.72	< 0.001
C-statistic (95% CI)		0.861 (0.816-0.907)		

Abbreviations as in Tables 1, 2, and 3. 表1, 表2和表3中的缩写。

* 根据受影响的血管部位的数量定义, 分为4类: 无病 (0个血管部位受影响) 或有局灶性 (1处), 中间型 (2至3处) 或广泛型 (4至6处) 动脉粥样硬化。

† 分类变量如下: <1, ≥1和<100; ≥100和<400; 或≥400Agatston单位。有序回归模型针对年龄, 性别, 教育水平和心血管疾病家族史进行调整。ICHS类别基于理想因素的数量 (0到2个差, 3到5个中间, 6到7个理想)。FBS类别基于理想因素的数量 (0到1差, 2到3中间, 4到5理想)。优势比表示处于较高水平动脉粥样硬化程度或处于较高CACS类别的概率。

图 1 通过 ICHS 和 FBS 水平预测斑块存在, CACS ≥ 1 和广义动脉粥样硬化



ROC曲线反映了ICHS和FBS对广义动脉粥样硬化, 斑块存在和CACS≥1检测的预测准确性。AUC = 曲线下的面积; BEWAT = 血压 (B), 运动 (E), 体重 (W), 营养 (A) 和烟草 (T); CACS = 冠状动脉钙; FBS = Fuster-BEWAT评分; ICHS = 理想的心血管健康评分; ROC = 接收器操作特性。

6至7个为理想)将受试者分类为低、中、或理想的心血管健康状况^[2]。

根据既往发表的描述方式,将5个FBS评分的组分(血压[B],运动[E],体重[W],营养情况[A]和吸烟程度[T])分别分为0到3等,4个水平进行分类(表2)^[18]。每个组分又被分为为理想^[3]或非理想(0到2等)两类,并基于理想组分的总数将受试者分为低、中、或理想的CV健康状况(0到1个为低等程度,2到3个为中等程度,4至5个为理想程度)。

统计分析 全部的统计分析使用SPSS软件包(IBM,阿蒙克,纽约)。亚临床动脉粥样硬化依据是否存在斑块分为两组。CACS评分依据<1和≥1个Agatston单位分为两组。全部人群以及按照性别分层后的ICHS评分(分为低、中、理想水平)和FBS评分(分为0、1、2、3水平)的组分,以此同时,每个评分的理想组分的数量都会被表示。

使用Logistic回归模型分析ICHS评分和FBS评分与亚临床动脉粥样硬化(定义为存在斑块或CACS评分≥1分)的相关性。使用Logistic回归模型分析ICHS评分和FBS评分中低、中、理想水平状况与亚临床动脉粥样硬化之间的相关性。使用定序回归模型拟合来探究ICHS评分和FBS评分与多处亚临床动脉粥样硬化以及依据CACS评分分层(<1,1到100,100到400,或≥400 Agatston单位)之间的相关性。全部的回归模型都对年龄、性别、家族CVD病史、以及教育水平进行了校正。使用C统计值或受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)以及95%的置信区间(CI)来表示每个评分在各个模型中的区分效力。

结果

3983例受试者的平均年龄为45.8±4.3岁(62.8%为男性)。全部人群的10年Framingham风险评分为5.8±4.3分(男性:7.7分±4.3分;女性:2.8±2.0分),30年Framingham风险评分为17.7±11.7分(男性:22.8±11.3分;女性为:9.1±6.0分)。

总体而言,仅有3.2%的受试者达到了全部的7项理想水平的ICHS评分标准,与此同时,有6.5%的受试者达到了全部的5项理想水平的FBS评分标准(表1和2)。大多数的样本(71.7%)符合3至5个理想水平的ICHS评分指标(中等CV健康水平)。同样,61.2%的样本达到2至3个理想水平的FBS评分标准(中等CV健康水平)。良好的ICHS评分(至少6个理想水平指标)和FBS评分(至少4个理想水平指标)在全部人群的所占

比例别分为17.8%和31.0%。除了水果、蔬菜摄入频次和吸烟程度之外,女性受试者在两个评分的理想指标总数和全部指标的理想水平比例都显著高于男性。

在健康的生活习惯中,达到理想饮食指标的比例最低(ICHS评分为18.8%,FBS评分为25.5%),达到理想体力活动水平最为普遍(ICHS评分为93.0%,FBS为评分93.4%)。ICHS评分的理想血压水平所占为59.7%,FBS评分为61.5%,两个评分的理想水平体重指数所占比均为41.5%。ICHS评分中,理想水平的总胆固醇和血糖所占比分别为47.0%和86.8%。依据ICHS和FBS评分,非吸烟者分别占总样本的比例为68.9%和72.0%。

亚临床动脉粥样硬化和与ICHS评分和FBS评分的相关性 至少有1个动脉粥样硬化斑块的存在的受试者有2377例(59.7%),以男性居多,斑块多发生在髂股动脉床(在线表格1)。尽管在1619例受试者(40.7%)中发现多处粥样斑块发生,然而,仅有700例受试者(17.6%)存在Agatston评分≥1的钙化斑块。

总体而言,ICHS评分和FBS评分与亚临床动脉粥样硬化之间存在很强的负相关。与ICHS评分低分组(0至2个理想水平因素)或FBS评分低分组(0至1个理想水平因素)相比,发生斑块和CACS评分≥1的校正后比值比(ORs)要显著低于中等和理想分值组(表3)。两个评分单个指标与亚临床脉粥样硬化的相关性展示于在线表格2中。两个评分都与亚临床动脉粥样硬化的严重程度以及冠状动脉钙化程度有关(核心插图,表4,在线图表1)。

使用AUC分析,ICHS评分和FBS评分在识别斑块(C统计量:0.694;95%CI:0.678-0.711 vs. C统计量:0.692;95%CI:0.676-0.709)和CACS≥1分(C统计量:0.782;95%CI:0.765-0.800 vs. C统计量:0.780;95%CI:0.762-0.798)上的判别精度相似(表3,图1)。通过使用定序回归模型,与最低组相比,亚临床动脉粥样硬化严重程度加重的OR值在理想水平的ICHS评分或FBS评分组中受试者更低(P值均<0.001),亚临床动脉粥样硬化严重程度通过计算病变血管数量总数分为(无病变、局灶病变、中度病变、广泛性病变)。在预测全身亚临床动脉粥样硬化上,两个评分模型的判别精度相似:ICHS评分的C统计量为0.779(95%CI:0.759-0.795);FBS评分的C统计量为0.773(95%CI:0.752-0.795);在预测CACS评分≥400水平上,两者的预测价值非常相似,ICHS评分的C统计量为0.881(95%CI:0.836-0.925),FBS评分的C统计量为0.861(95%CI:0.816-0.907)(表4,在线图表1)。

讨论

更好的心血管健康生活习惯和危险因素特征，正如更高的 ICHS 评分和 FBS 评分指标中反应的那样，与健康人群中亚临床动脉粥样硬化较低发病率和较低严重程度密切相关。这是生活方式和危险因素对疾病早期阶段影响的良好证据。两项评分都展现出对 PESA 研究队列中所有观察结局，包括任何动脉粥样硬化斑块的存在、冠脉钙化斑块的存在和数目、以及受影响的动脉部位的数量，良好且可比的预测价值。

我们的研究发现理想的 CV 风险评分指标与亚临床动脉粥样硬化之间呈负相关，使用的不同 2 个评价亚临床动脉粥样硬化指标皆是如此。据我们所知，这是第一个在大型健康人群队列中探究多部位疾病关系的研究。既往研究以冠状动脉钙化为标志评价 ICHS 评分指标与亚临床动脉粥样硬化的相关性。Robbins 等人^[9]和 Bensenor 等人^[11]的研究显示 ICHS 评分指标与成人冠状动脉钙化的发病率之间存在明显的反比关系。Saleem 等人^[11]还发现，ICHS 评分良好的中年男性和女性的依据 CACS 评分评价的亚临床动脉粥样硬化的发病率和严重程度均较低。Ahmed 等人^[26]发现，规律运动、坚持地中海风格的饮食、避免吸烟、以及维持正常体重与较低的 CAC 发生率和严重程度存在相关性，与此同时，来自 MESA 研究 (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) 的结果显示上述行为能够显著降低 44 岁至 84 岁受试者在为期 7.6 年随访期的全因死亡率。然而，亦有研究表明，无冠脉钙化并不意味着个体的无斑块^[20]。我们的研究中，高的动脉粥样硬化斑块发生率 (59.7%) 与低的 CACS 评分 ≥ 1 发生率 (17.6%) 形成了鲜明的对比，因此，我们认为冠脉钙化是疾病更晚期的一种状态。其他的研究也指出分析多个部位病变的好处是能够克服当只测量某单一部位的病变时，其余病变无法发现的潜在问题^[27]。实际上，在我们的研究队列中亚临床动脉粥样硬化的总体发生率是很高的。

本研究中，ICHS 评分和 FBS 评分低分组的大多数的受试者 (约 80%) 至少有 1 个受影响的血管部位。然而，亚临床动脉粥样硬化也存在于大约一半的具有理想 ICHS 评分和 FBS 评分指标的受试者中。PESA 队列研究中的随访数据可用来探究具有理想 ICHS 评分和 FBS 评分指标的受试者随着时间推移是否具有较缓慢的亚临床动脉粥样硬化进展过程和 / 或一个较低的临床事件率，以及是否保留在 ICHS 评分和 FBS 评分种类 (理想、中等、差) 导致不同的亚临床动脉粥样硬化恶化比例和不同的临床

动脉粥样硬化 (包含 CV 事件和死亡) 转变比例。

尽管 ICHS 评分和 FBS 评分有 5 项指标 (血压、体力活动、饮食指标、体重、和烟草消耗) 相同，但 ICHS 评分还包括胆固醇和空腹血糖水平。因为 FBS 评分无需进行实验室分析，且与 ICHS 评分相比，可得出不相上下的预测价值，所以 FBS 评分可被认为是一种用于没有简单实验室数据的环境中的一级 CV 预防的实用且经济实惠的选择。这在资源丰富环境下可能不会是一种优势，因为在这种环境中，使用实验室分析对危险因素进行常规筛查^[28, 29]，但在资源匮乏的地区却有着特别的意义，例如发展中国家，那里 CVD 的负担正在快速增长。它也可用于非医疗环境 (即学校) 的教育，并可用于个人自我监测，作为一种改善自我 CV 护理的工具。

研究局限性 需要承认的是，预测亚临床动脉粥样硬化的获益尚不明确。尽管亚临床动脉粥样硬化先于临床心血管疾病，但需要证明的是，如果对于给定的心血管风险水平，亚临床非冠脉粥样硬化的个人比未患亚临床动脉粥样硬化的个人具有更高的晚期临床动脉粥样硬化风险，并且他们是否可能在早期一级更强化预防策略中获益。

在理解这项研究时，应该考虑一些其他的局限性。首先，本研究的结果来自于 PESA 队列研究基线期横断面的数据，因此无法建立因果关系。然而，正在进行的 PESA 研究的随访将探究 CV 的健康状况与亚临床动脉粥样硬化进展及随后的 CV 事件之间的关系。其次，PESA 研究队列由中年参与者组成，主要是中高收入的白人，而非从全部人群中随机抽取，因此结果的普遍性是有限的。与既往有关 ICHS 评分指标分布的报道相比，本研究样本呈现出优秀 ICHS 评分指标发生率较高^[28, 29]。尽管存在这些局限性，但使用当代影像学技术，系统而广泛地收集生活习惯和危险因素，以及从相对年轻的队列中获得的整体高质量数据，可能有助于提供对亚临床动脉粥样硬化及其早期阶段、与风险的关联、以及与心血管风险和行为模式的关联的有用观点，将有助于了解它们对监测动脉粥样硬化进展的影响。

结论

使用评分的方法对 CV 健康行为和危险因素进行评价，用于预测短期心血管风险较低的健康成年人的亚临床动脉粥样硬化的发生是有用的。虽然 ICHS 评分和 FBS 评分在检测亚临床疾病时表现出相似的预测价值，但 FBS 评分更简单，无需实验室结果。因此，它可认为是在实验室分析受限的环境中的首选。

观点

患者治疗和操作技能方面的能力：包含7项指标(运动, 体重指数, 饮食, 吸烟状况, 血压, 血胆固醇和空腹血糖水平)的 ICHS 已被验证具有心血管事件的预测价值。Fuster-BEWAT 评分使用5项指标(血压 [B], 运动 [E], 体重 [W], 营养 [A] 和烟草 [T]), 不需要实验室检查。这两个评分在检测表面上健康的个体的亚临床动脉粥样硬化中, 表现出可比较的预测价值。

转化前景：FBS 是一种简单, 无痛, 价格低廉的工具, 可以在资源有限的医疗保健环境中实施, 以识别亚临床动脉粥样硬化可能性较高的人群, 从而可以指导预防性管理策略。

参考文献

1. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372: 1333–41.
2. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics- 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133: e38–360.
3. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586–613.
4. Maclagan LC, Tu JV. Using the concept of ideal cardiovascular health to measure population health: a review. *Curr Opin Cardiol* 2015;30:518–24.
5. Fang N, Jiang M, Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular disease or mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;214:279–83.
6. Nasir K, Blankstein R. Disparities between ideal cardiovascular health metrics and subclinical atherosclerotic burden: more than meets the eye. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002761.
7. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015;66: 1643–53.
8. Alman AC, Maahs DM, Rewers MJ, Snell-Bergeon JK. Ideal cardiovascular health and the prevalence and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:521–8.
9. Robbins JM, Petrone AB, Carr JJ, et al. Association of ideal cardiovascular health and calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J* 2015;169:371–8.
10. Saleem Y, DeFina LF, Radford NB, et al. Association of a favorable cardiovascular health profile with the presence of coronary artery calcification. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8.
11. Bensenor IM, Goulart AC, Santos IS, et al. Association between a healthy cardiovascular risk factor profile and coronary artery calcium score: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Am Heart J* 2016;174:51–9.
12. Kulshreshtha A, Goyal A, Veledar E, et al. Association between ideal cardiovascular health and carotid intima-media thickness: a twin study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000282.
13. Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular health metrics in old subjects from the AGES-Reykjavik study. *Atherosclerosis* 2015;242: 65–70.
14. Aatola H, Hutri-Kahonen N, Juonala M, et al. Prospective relationship of change in ideal cardiovascular health status and arterial stiffness: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000532.
15. Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Cardiovascular health and arterial stiffness: the Maine- Syracuse longitudinal study. *J Hum Hypertens* 2014;28:444–9.
16. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:438–44.
17. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate risk individuals. *JAMA* 2012;308:788–95.
18. Gomez-Pardo E, Fernandez-Alvira JM, Vilanova M, et al. A comprehensive lifestyle peer group-based intervention on cardiovascular risk factors: the randomized controlled fifty-fifty program. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:476–85.
19. Fernandez-Ortiz A, Jimenez-Borreguero LJ, Penalvo JL, et al. The Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J* 2013;166:990–8.
20. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104–13.
21. Rodriguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillon P, et al. [Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA)]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:876–82.
22. Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F, Tormo MJ, et al. Major dietary patterns and risk of coronary heart disease in middle-aged persons from a Mediterranean country: the EPIC-Spain cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:192–9.
23. Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Masse LC, Tilert T, McDowell M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:181–8.
24. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify

subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111;quiz 189–90.

25. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafastcomputed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.

26. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, et al. Low-risk lifestyle, coronary calcium, cardiovascular events, and mortality: results from MESA. *Am J Epidemiol* 2013;178:12–21.

27. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study [1]). *Atherosclerosis* 2001; 156:379–87.

28. Bambs C, Kip KE, Dinga A, Mulukutla SR, Aiyer AN, Reis SE.

Low prevalence of “ideal cardiovascular health” in a community-based population: the heart strategies concentrating on risk evaluation (Heart SCORE) study. *Circulation* 2011;123:850–7.

29. Yancy CW. Is ideal cardiovascular health attainable? *Circulation* 2011;123:835–7.

关键词 心血管风险、Fuster-BEWAT 评分、理想的心血管健康状况、预测工具、亚临床动脉粥样硬化

左心耳封堵术后 5 年结果

——来自 PREVAIL 和 PROTECT AF 研究

5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure

From the PREVAIL and PROTECT AF Trials

Vivek Y. Reddy, MD,^{a,h} Shephal K. Doshi, MD,^e Saibal Kar, MD,^d Douglas N. Gibson, MD,^e Matthew J. Price, MD,^e Kenneth Huber, MD,^f Rodney P. Horton, MD,^g Maurice Buchbinder, MD,^h Petr Neuzil, MD, PHD,^h Nicole T. Gordon, BSEE,ⁱ David R. Holmes, JR, MD,^j on behalf of the PREVAIL and PROTECT AF Investigators

翻译 安徽医科大学附属第一医院 孙景英

摘要

背景 Protect AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation, Watchman 左心耳系统预防心房颤动患者栓塞) 试验证明了采用 Watchman 装置 (波士顿科技, 圣保罗, 明尼苏达州) 行左心耳封堵 (left atrial appendage closure, LAAC) 预防心房颤动患者卒中的疗效与华法林一样, 但出现并发症的风险更高。而在另一项随机试验 PREVAIL (在心房颤动患者中对比 WATCHMAN LAA 封堵装置和长期华法林治疗) 中, 并发症风险并不高, 华法林组患者缺血性脑卒中风险尤其低, 致使 LAAC 的疗效并不明确。但这些研究中患者数量均较少, 随访时间也不长。

目的 将 PREVAIL 的结果进行单独分析, 或与 PROTECT AF 结果整合进行患者水平的 meta 分析, 这两项研究中患者的随访均长达 5 年。

方法 PREVAIL 和 PROTECT AF 都属于前瞻性随机临床研究, 患者按 2:1 随机分配至 LAAC 或华法林组。两项研究一共纳入了 1,114 例患者, 总随访时间是 4,343 患者年。通过意向性治疗进行分析, 事件率计算方法是每 100 患者年的事件数。

结果 在 PREVAIL 研究中, 由卒中、系统性栓塞 (systemic embolism, SE) 和心血管 / 不明原因死亡组成的共同主要终点并没有达到非劣效 (非劣效性后验概率 = 88.4%); 相反, 由术后缺血性脑卒中和 SE 组成的第二共同主要终点则达到了非劣效 (非劣效性的后验概率 = 97.5%); 此外, 研究发现华法林组缺血性脑卒中的发生率远低于以往报道水平 (0.73%)。在 meta 分析中, 两组患者主要终点 (hazard ratio, HR: 0.820; $P=0.27$) 以及全部卒中 / SE (HR: 0.961; $P=0.87$) 的发生风险相似。LAAC 组患者缺血性卒中 / SE 的发生率更高, 但差异没有达到统计学意义 (HR: 1.71; $P=0.080$)。但是, LAAC 组患者在出血性卒中、残疾 / 致命性卒中, 心血管 / 不明原因死亡、全因死亡和术后出血等方面均更优 (LAAC vs 华法林: HR: 0.20; $P=0.0022$; HR: 0.45; $P=0.03$; HR: 0.59; $P=0.027$; HR: 0.73; $P=0.035$; HR: 0.48; $P=0.0003$)。

总结 PREVAIL 与 PROTECT AF 研究的 5 年结果表明, 与华法林相比, 采用 WATCHMAN 行 LAAC 对非瓣膜性心房颤动患者发生卒中有预防作用, 并且减少了大出血, 尤其是出血性卒中和死亡。(Watchman 左心耳系统预防心房颤动患者栓塞; NCT00129545; 在心房颤动患者中对比 WATCHMAN LAA 封堵装置和长期华法林治疗; NCT01182441)

缩略词表

AF=atrial fibrillation
心房颤动
CI=confidence interval
置信区间
FDA=U.S. Food and Drug
Administration
美国食品和药品监督管理局
HR = hazard ratio
危险比
INR = international normalized ratio
国际标准化比率
LAA = left atrial appendage
左心耳
LAAC = left atrial appendage Closure
左心耳封堵
NOAC = nonwarfarin oral
anticoagulation
非华法林口服抗凝
OAC = oral anticoagulation
口服抗凝
PY = patient-years
患者-年龄
RCT = randomized control trial
随机对照试验

数十年以来，口服抗凝（OAC）（最初是华法林，最近多是非华法林口服抗凝药[NOACs]）一直是预防心房颤动（AF）患者发生卒中的主要方法^[1,2]。但很多患者不能或者不愿意长期口服OAC，主要是由于自身曾有过出血史或者存在出血风险（比如年龄大容易摔倒，或者大脑淀粉样变性等）、存在安全风险的高危职业、依从性差，或者单纯不想接受OAC治疗^[3]。由于非瓣膜型AF患者的血栓常见于左心耳，因此机械性左心耳封堵（LAAC）可用于选择性的患者作为OAC的替代治疗^[4,5]。

无论是华法林还是NOACs都不能完全消除AF患者的缺血性卒中，因为在进行OAC治疗的同时仍可能形成血栓，并且其他原因也会导致卒中发生。同样，试图通过LAAC来消除所有AF患者的卒中风险也是不切实际的。据此，开展了WATCHMAN装置（波士顿科技，圣保罗，明尼苏达州）与华法林进行对比的随机临床研究（randomized clinical trials, RCTs），并最终获得了美国食品和药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）的批准。第一个RCT是PROTECT AF（Watchman左心耳系统预防心房颤动患者栓塞），将CHADS₂分数（充血性心力衰竭、高血压、年龄≥75岁、糖尿病和既往卒中史或者短暂性脑缺血发作）≥1的AF患者随机分配到WATCHMAN封堵装置植入组或者华法林组^[6]。在随访的3.8年中（患者年[PY]是2,621），LAAC：1）在由卒中、系统性血栓和心血管死亡组成的主要终点方面优于华法林；2）两组预防卒中效果相当；3）在预防心血管和全因死亡方面优于华法林。但是LAAC发生并发症的几率

更高，因此催生了另一项随机研究，即PREVAIL（在心房颤动患者中对比WATCHMAN LAA封堵装置和长期华法林治疗）研究，其设计跟PROTECT AF类似，只是在纳入标准上有略微调整^[7,8]。由于PREVAIL研究主要目的是评估治疗的安全性，因此PREVAIL在统计计划上一个主要的不同之处是整合了PROTECT AF的疗效结果进行贝叶斯统计。

本文我们报道了PREVAIL的最终结果，即方案规定的最长随访5年的结果。另外，由于PROTECT AF研究也同样进行了最长5年随访，因此我们综合分析了这两个随机研究的全部数据，进行了患者水平的meta分析。此项meta分析综合考虑了PROTECT AF和PREVAIL中的全部患者，结果采用“传统频率统计方法来分析”。

方法

PREVAIL (NCT01182441) 和 PROTECT AF (NCT00129545) 是前瞻性、多中心、开放标签的随机FDA临床研究^[6-8]。每个参研中心均通过了伦理审查。在两项研究中，患者以2:1的比例随机分配至使用WATCHMAN（波士顿科技，圣保罗，明尼苏达州）行LAAC或者华法林组。根据既往报道，WATCHMAN自膨胀装置为镍钛框架，带有固定倒刺和透水聚酯织物，共有5种型号，直径从21-33mm不等，以适应不同患者LAA口的大小。在经食管心脏超声的引导下，WATCHMAN由一个12-F鞘经皮穿刺后再经过心脏中隔到达左心耳^[9]。术后对患者进行抗栓治疗使器械有时间内皮化：1）华法林，保证国际标准化比值（INR）在2.0-3.0之间；阿司匹林（81mg）口服45天；2）经食管超声心动图表明LAAC充分（无>5mm的器械周围漏）的情况下，停用华法林，改为服用氯吡格雷（75mg）和阿司匹林（81-325mg）6个月；然后3）停用氯吡格雷，只用阿司匹林。在华法林组，随访期间INR仍需要维持在2.0-3.0之间。术后第45天、6个月、9个月和12个月需要随访；之后一年随访两次。

From the *Department of Cardiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; †Department of Cardiology, Homolka Hospital, Prague, Czech Republic; ‡Division of Cardiology, St. John's Health Center, Santa Monica, California; ††Division of Cardiology, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California; †††Division of Cardiology, Scripps Clinic, La Jolla, California; ††††Division of Cardiology, Saint Luke's Mid America Heart Institute, Kansas City, Missouri; †††††Division of Cardiology, Texas Cardiac Arrhythmia Institute, Austin, Texas; ††††††Foundation for Cardiovascular Medicine, La Jolla, California; †††††††Boston Scientific Inc., St. Paul, Minnesota; and the ††††††††Cardiovascular Medicine Department, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. The PREVAIL and PROTECT AF clinical trials were funded by Boston Scientific, the manufacturer of the Watchman LAA closure device used in this trial (which acquired the company that initiated these trials, Atritech). Dr. Reddy has received research grant support from and has been a consultant for Abbott, Biosense Webster, and Boston Scientific. Dr. Doshi has received research grants and consulting fees from Abbott, Biosense Webster, Boston Scientific, and SentreHeart; and is the national principal investigator of the Continuous Access Registry (CAP2). Dr. Kar has received research grants from and served as a consultant for Abbott Vascular and Boston Scientific; has served as a member of the advisory board for left atrial appendage closure; is the national principal investigator of the Continuous Access Registries (CAP and CAP2); and has served as a proctor for Boston Scientific. Dr. Gibson has received speaker and proctoring fees from SentreHeart and Boston Scientific. Dr. Price has received consulting honoraria from Abbott Vascular, Boston Scientific, W.L. Gore, Medtronic, and AstraZeneca; has received speaker honoraria from Abbott Vascular, Medtronic, Terumo, and AstraZeneca; has served as a site investigator for trials involving the Watchman device; has received honoraria as a proctor for Abbott Vascular and Boston Scientific; and is a member of the Steering Committee for the National Cardiovascular Data Registry Left Atrial Appendage Occlusion Registry. Dr. Huber has served on the Watchman Advisory Board for Boston Scientific. Dr. Horton has received consulting fees from Boston Scientific. Dr. Buchbinder has received research grant support from and has been a consultant for Boston Scientific. Dr. Neuzil has received grant support and consulting fees from Abbott, Biosense Webster, and Boston Scientific. Nicole T. Gordon is a salaried employee of and owns stocks in Boston Scientific. Dr. Holmes and Mayo Clinic have a financial interest in technology related to this research; that technology has been licensed to Boston Scientific. Deepak L. Bhatt, MD, MPH, served as Guest Editor-in-Chief for this paper. Jacqueline Saw, MD, served as Guest Editor for this paper.

本研究并没有前瞻性记录 HAS-BLED 出血风险评分（高血压、肾功能异常、中风、出血史或者易感体制、INR 不稳定、高龄、同时服用药物/酒精）。但是，这项评分的多种因素都作为常规数据进行了收集；肝功能异常检测和 INR 不稳定没有收集。因此，根据这些可用的数据计算了改良的 HAS-BLED 评分。

对这两项研究中患者都进行了随访，最长时间 5 年，所有安全性和有效性事件都由未设盲的临床事件委员会进行了独立评估。一个独立数据和监测委员会监督了研究的进行。

PROTECT AF 研究 如之前描述，符合标准的患者包括阵发性的、持续性或永久性的成年非瓣膜性心房颤动患者，伴有 CHADS₂ 评分 ≥ 1 和左心室射血分数保留（≥ 30%），并且不能有华法林绝对禁忌证、LAA 血栓、存在房间隔瘤的卵圆孔未闭、活动性主动脉粥样硬化或者有症状的颈动脉疾病^[6,7]。主要的疗效终点是中风、系统性栓塞，或者心血管/不明原因死亡组成的复合终点。用贝

叶斯统计模型来检验非劣效和优效性。

PREVAIL 研究 患者的纳入标准与 PROTECT AF 类似，但略有修改：1) 包括 CHADS₂ ≥ 2，或者 =1 但同时至少符合一项下列高风险特征：女性且年龄 ≥ 75 岁、30% ≤ 射血分数 < 35%、年龄在 65 岁到 74 岁之间同时患有糖尿病或者冠心病、年龄 ≥ 65 岁合并心衰；2) 排除具有其他长期氯吡格雷治疗指征的患者^[8]。有两个主要疗效终点：1) 与 PROTECT AF 中相同的复合疗效终点；2) 随机 7 天后发生的缺血性卒中或者系统性栓塞，这一标准旨在排除手术并发症可能导致的混杂因素影响，明确 LAAC 预防栓塞的机制。PREVAIL 研究同时还强制要求新术者加入试验，以评价手术操作的表现。

统计学方法 —PREVAIL PREVAIL 研究的统计学设计如先前报道^[8]。简单来说 PREVAIL 使用了贝叶斯统计方法，该方法允许信息先验，也就是说把 PROTECT AF 研究中符合 PREVAIL 标准并且随访 1,500PY 的病例数据“借出来”。通过这种信息先验，小样本量的患者即能够进行

表 1 患者人口统计学资料

	PROTECT AF			PREVAIL			联合组		
	LAAC 组 (n = 463)	华法林组 (n = 244)	P 值	LAAC 组 (n = 269)	华法林组 (n = 138)	P 值	LAAC 组 (n = 732)	华法林组 (n = 382)	P 值
年龄	71.7 ± 8.8	72.7 ± 9.2	0.18	74.0 ± 7.4	74.9 ± 7.2	0.26	72.6 ± 8.4	73.5 ± 8.6	0.09
性别	70.4	70.1	0.93	67.7	74.6	0.15	69.4	71.7	0.42
CHADS ₂ 评分	2.2 ± 1.2	2.3 ± 1.2	0.07	2.6 ± 1.0	2.6 ± 1.0	0.48	2.3 ± 1.1	2.4 ± 1.2	0.06
风险因素									
充血性心衰	26.8	27.0	0.94	23.4	23.2	0.96	25.5	25.7	0.97
高血压	89.6	90.2	0.82	88.5	97.1	0.003	89.2	92.7	0.06
年龄 >75	36.9	41.4	0.25	46.5	46.4	0.99	40.4	43.2	0.38
糖尿病	24.4	29.5	0.14	33.8	29.7	0.40	27.9	29.6	0.55
既往卒中/ 短暂性脑缺血发作	17.7	20.1	0.44	29.7	29.7	1.00	22.1	23.6	0.59
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分	3.4 ± 1.5	3.7 ± 1.6	0.02	4.0 ± 1.2	4.1 ± 1.2	0.4	3.6 ± 1.4	3.9 ± 1.5	0.02
房颤类型									
阵发性	43.2	40.6	0.50	48.7	51.4	0.60	45.2	44.5	0.82
持续性	21.0	20.5	0.89	31.6	28.3	0.49	24.9	23.3	0.56
永久性	34.6	38.1	0.35	15.6	15.9	0.93	27.6	30.1	0.38
未知	1.3	0.8	0.72	1.5	0.7	0.50	1.4	0.8	0.56
Paced	0	0	—	2.6	3.6	0.55	1.0	1.3	0.56

统计数值用平均数 ± SD 或者 n/N (%) 表示。

CHF, 充血性心力衰竭; CHADS₂, 充血性心衰, 高血压, 年龄 ≥ 75 岁, 糖尿病和既往卒中或者短暂性脑缺血发作; CHA₂DS₂-VASc, 充血性心衰, 高血压, 年龄 ≥ 75 岁, 糖尿病和既往卒中或者短暂性脑缺血发作, 血管性疾病, 65-74 岁, 女性; PREVAIL, 在房颤患者中对比 WATCHMAN LAA 封堵装置和长期华法林治疗; PROTECT AF, Watchman 左心耳系统预防房颤患者栓塞; TIA, 短暂性脑缺血发作。

PREVAIL 验证研究，但不足之处是仅参与 PREVAIL 的患者的结果对于疗效终点的检验效能不足。

将符合 PREVAIL 标准且随访 1,500 PY 的 PROTECT AF 患者的终点数据作为历史分布，并减少 50% 的权重以弱化这些早期数据的影响。主要研究模型为包含了 4 个区间 (0-7, 8-60, 61-182 和 ≥ 183 天) 的分段指数模型，和基于 PROTECT AF 随访时间及事件为参数的共轭 gamma 先验。主要疗效对比采用 18 个月事件率的后验分布计算，并计算非劣效概率。

对于第一个疗效终点，比较了这两组在第 18 个月时的事件率比值，用比值上限是 1.75 来定义非劣效。第二个疗效终点基于单尾检验，如果比值或两组事件率差异满足非劣效标准 (95% 可信区间上限分别为 < 2.0 和 < 0.0275 ，非劣效后验概率 $\geq 97.5\%$)，则拒绝零假设。所有的分析都为意向治疗分析，率等于事件 /100 患者年 (用 % 表示)。

统计学方法：meta 分析 由于 PROTECT AF 和 PREVAIL 研究的疗效终点一致，且入选标准几乎相同，因此将两项研究的数据汇总进行患者水平的 meta 分析，方法如前所述^[10]。简单来说，数据集结合了所有可获得的随访结果并进行分析，以更为深入地探索协变量的作用。两项研究的合并人群中，PREVAIL 人群的基线风险稍高；因此进行了亚组分析来评估基线风险是否可能导致结果的差异。采用意向治疗分析，最后一次已知状态时未发生事件的患者作为删失数据。如果患者的改良 Rankin 量表评分 2 分或更高，则定义为致残性卒中。采用 Cox 比例风险回归模型和可信区间 (CIs) 来比较事件率。该模型同时还根据试验

(PROTECT AF 或者 PREVAIL) 进行了分层，来评估不同风险层级患者在结果上的差异。用 Kaplan-Meier 曲线来评估时间依赖性事件。结果采用频率统计， $P < 0.05$ 为双侧 P 值名义显著性，未对多重比较进行调整。

结果

基线特征：PROTECT AF 和 PREVAIL 研究分别纳入了 2005 年到 2008 年间来自 59 个美国和欧洲研究中心的患者，以及 2010 到 2012 年间来自 41 个美国研究中心的患者。如表 1 所示，这两项研究分别纳入了 707 例和 407 例患者，并且以 2:1 随机分配到 LAAC 组和华法林组。这两项研究均对患者进行了最长为 5 年的随访 (方案规定的最长随访时间)，分别截止到 2013 年和 2017 年。PROTECT AF 组的平均随访时间是 47.6 ± 21.3 月，共获得 2,717 PY；PREVAIL 研究则为 47.9 ± 19.4 月，1,626 PY。两项研究人群的合并随访为 4,343 PY。

两项研究中，治疗组间的基线特征相似 (表 1)。PROTECT AF 人群的风险比 PREVAIL 人群略低；两组平均年龄分别是 72.0 ± 8.9 岁和 74.3 ± 7.4 岁，CHA₂DS₂-VASc (充血性心衰，高血压，年龄 ≥ 75 岁，糖尿病，既往卒中 / 短暂性脑缺血发作史，血管疾病，65-74 岁，女性) 评分分别是 3.5 ± 1.6 和 4.0 ± 1.2 。这两项研究中大部分患者均为卒中高危，PROTECT AF 和 PREVAIL 中 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 的患者比例分别为 93% 和 100%。两项研究中改良的 HAS-BLED 评分均升高，仅有 6.4% 和 1.7% 的患者属于低危 (HAS-BLED 评分 = 0)；73.7% 和 68.6% 属于中危 (HAS-BLED 评分 = 1 到 2)；19.9% 和

表 2 PREVAIL 主要疗效终点

数据组	装置组 18 个月事件率	华法林组 18 个月事件率	第 18 个月时事件 率比值 (95% CrI)	符合标准? 95% CrI 上 界 < 0.0275	非劣效性后 验概率 (PNI $\geq 97.5\%$)
第一主要疗效终点 (ITT) (卒中、系统性栓塞、心血管 / 不明原因死亡的复合终点)					
初步分析 (2013 年 1 月)	0.064	0.063	1.07 (0.57 ~ 1.89)	否	93.00%
初次事后分析 (2014 年 6 月)	0.065	0.057	1.21 (0.69 ~ 2.05)	否	93.00%
最后 5 年分析 (2017 年 9 月)	0.066	0.051	1.33 (0.78 ~ 2.13)	否	88.40%
第二主要疗效终点 (ITT) 脑梗死 或 SE > 7 天必须符合 18 个月的比率或 18 个月的差异标准					
初步分析 (2013 年 1 月)	0.0253	0.02	1.6 (0.5 ~ 4.2)	否	0.0053 (-0.0190 ~ 0.0273) 是 97.60%
初次事后分析 (2014 年 6 月)	0.0294	0.0131	2.8 (0.9 ~ 7.3)	否	0.0163 (-0.0023 ~ 0.0342) 否 89.20%
最后 5 年分析 (2017 年 9 月)	0.0255	0.0135	2.2 (0.8 ~ 4.9)	否	0.0120 (-0.0036 ~ 0.0275)* 是 97.50%

*可信区间 (CI) 上限被设定为 0.0275，但如果显示所有数字均被显示，那它应小于上限 0.0275。

ITT, 意向性治疗; PREVAIL, 在房颤患者对比 LAAC 和长期华法林治疗; SE, 系统性栓塞。

29.7% 属于高危 (HAS-BLED 评分 ≥ 3)。

PREVAIL 主要疗效终点。 PREVAIL 研究中, LAAC 组和华法林组 18 个月时估算的第一主要疗效终点 (卒中、系统性栓塞、心血管 / 不明原因死亡的复合终点) 发生率分别是 0.066 和 0.051, 风险比是 1.33 (95% CI: 0.78-2.13)。由于上限 2.13 没有低于预先设定的非劣效界值 1.75, 因此该非劣效没有达到统计学意义 (表 2)。非劣效和优效的后验概率分别是 88.4% 和 15.8%。这两个治疗组的主要疗效终点中的各组份均没有显著差异 (表 3)。华法林治疗人群的平均 CHA2DS2-VASc 评分为 4.0 ± 1.2, 但缺血性卒中的发生率 (0.73%) 低于预期。在此研究更早的时间节点分析主要疗效终点亦未能证明非劣效。

18 个月时估算的第二共同主要疗效终点 (随机 > 7 天后的缺血性卒中或系统性栓塞) 发生率在 LAAC 组和

华法林组分别为 0.0255 和 0.0135 (率差 0.0120; 95%CI: 0.0036-0.0275) (表 2)。由于非劣效后验概率为 97.5%, 因此 LAAC 与华法林组的风险差异达到了非劣效。

所有随机患者的 Meta 分析。 在 PROTECT AF 和 PREVAIL 研究全部患者的 meta 分析中 (表 4, 中心插图), 卒中、系统性栓塞或者心血管 / 不明原因死亡的复合终点在 LAAC 和华法林组的发生率相似 (HR: 0.82; 95%CI: 0.58-1.17; P=0.27)。图 1 描述了这一治疗终点的 Kaplan-Meier 曲线。这一治疗终点的亚组分析没有发现与患者临床特征有显著的交互作用, 如年龄 75 岁、性别、基线 CHA2DS2-VASc 评分和改良的 HAS-BLED 评分 (图 2)。对于本研究中既往发生过卒中或者短暂性脑缺血发作的卒中二级预防患者, 也观察到了一致的疗效。

两组之间全部卒中 / 系统性栓塞的发生率也相似

表 3 5 年有效性终点事件率 (2 : 1 随机化分组)

	PROTECT AF 组					仅 PREVAIL 组				
	LAAC 组 (n = 463)		华法林组 (n = 244)		P 值	LAAC 组 (n = 269)		华法林组 (n = 138)		P 值
	No. of Events	事件率 *	No. of Events	事件率 *		No. of Events	事件率 *	No. of Events	事件率 *	
主要疗效: 中风 / SE/CV 所致死亡	40/1,787.7	2.24	34/929.4	3.66	0.04	37/1,038.3	3.65%	15/530.4	2.94%	0.47
所有卒中	26/1,781.7	1.46	20/929.4	2.15	0.23	19/1,042.4	1.97%	7/530.4	1.29%	0.32
短暂性脑缺血	24/1,781.7	1.35	10/932.8	1.07	0.49	17/1,043.1	1.68%	4/533.3	0.73%	0.13
出血性卒中	3/1,837.7	0.16	10/945.6	1.06	0.005	2/1,084.6	0.18%	3/538.0	0.54%	0.23
系统性栓塞	3/1,837.1	0.16	0	N/A	N/A	1/1,080.6	0.09%	0/540.9	N/A	N/A
CV/ 不明原因所致死亡	19/1,843.2	1.03	22/948.9	2.32	0.009	18/1,084.7	1.79%	10/540.9	1.98%	0.76

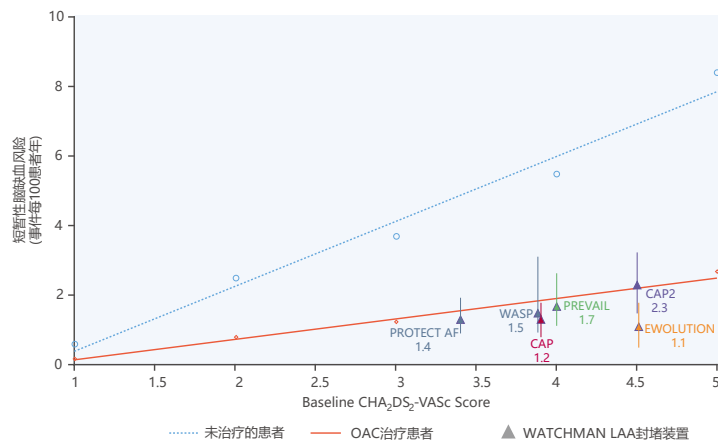
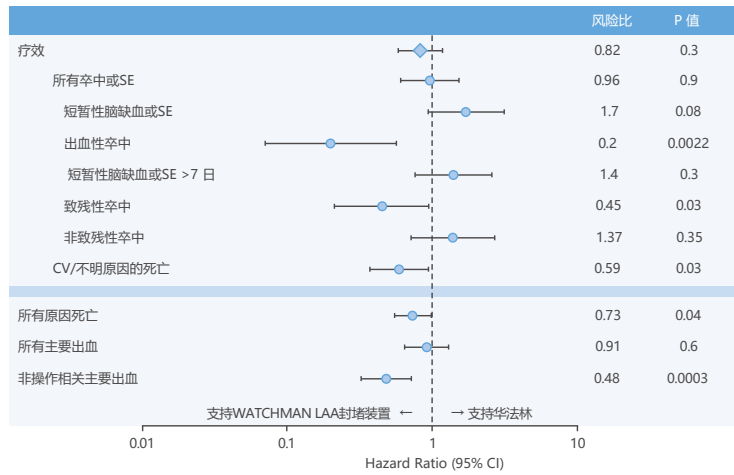
*事件率按每100患者年显示;
CV, 心血管; SE, 系统性栓塞; 其他缩略词见表1。

表 4 PROTECT AF 和 PREVAIL 研究 5 年随访结果的患者水平 meta 分析 (2 : 1 随机化分组)

	LAAC 组 (n = 463)		华法林组 (n = 244)		风险率 95%CI	P 值
	事件数	事件率 (每 100 患者年)	事件数	事件率 (每 100 患者年)		
主要疗效: 中风 / SE/CV 所致死亡	79/2,856.0	2.80%	50/1,472.8	3.40%	0.82 (0.58-1.17)	0.27
所有卒中或 SE	49/2,849.4	1.70%	27/1,472.9	1.80%	0.96 (0.60-1.54)	0.87
短暂性脑缺血或 SE	45/2,850.2	1.60%	14/1,479.1	0.95%	1.71 (0.94-3.11)	0.08
出血性卒中	5/2,954.8	0.17%	13/1,499.0	0.87%	0.20 (0.07-0.56)	0.0022
短暂性脑缺血或 SE > 7 日	37/2,862.1	1.30%	14/1,479.1	0.95%	1.40 (0.76-2.59)	0.28
致残性卒中	13/2,943.0	0.44%	15/1,493.8	1.00%	0.45 (0.21-0.94)	0.03
非致残性卒中	31/2,879.1	1.10%	12/1,484.3	0.81%	1.38 (0.71-2.68)	0.35
CV/ 不明原因的死亡	39/2,960.5	1.30%	33/1,505.2	2.20%	0.59 (0.37-0.94)	0.027
所有原因死亡	106/2,961.6	3.60%	73/1,505.2	4.90%	0.73 (0.54-0.98)	0.035
主要出血, 所有	85/2,748.4	3.10%	50/1,414.7	3.50%	0.91 (0.64-1.29)	0.6
主要出血, 非操作相关	48/2,853.6	1.70%	51/1,411.3	3.60%	0.48 (0.32-0.71)	0.0003

排除了PREVAIL中的2例基线MRS评分不确定的卒中患者。残疾性卒中是指卒中患者MRS ≥ 2。PY, 患者年; 其他缩略词见表3。

中间插图 进行 LAAC 的非瓣膜性 AF 患者的卒中预防



(上方图) PROTECT AF和PREVAIL研究中随机化患者的综合meta分析,在接受监护装置的患者和进行长期华法林治疗的患者中比较主要临床终点。残疾指MRS至少增加2分。

(下方图) 瓣膜性房颤患者来自两个大人口数据库,其缺血性卒中的比例用以和基线CHA₂DS₂-VASc评分对比来显示其预测功能^[11,12]。虚线表示未治疗的患者,实线代表OAC治疗患者,主要是华法林。图中显示了既往临床研究中LAAC组患者的缺血性卒中比例和95%CI。由于CAP和WASP的CHA₂DS₂-VASc评分一致,因此它们相互抵消,CAP2和EWOLUTION也彼此抵消。此项安慰剂分析证明了多个临床研究中带有监护装置的LAAC在预防缺血性卒中时效果是一致的。CAP=PROTECT AF延续研究;CAP2=PREVAILF延续研究;CHA₂DS₂-VASc=充血性心衰,高血压,年龄≥75岁,糖尿病和既往卒中或者短暂性脑缺血发作,血管性疾病,65-74岁,女性;CI = 可信区间;CV=心血管;EWOLUTION = 监护装置在真实世界中使用的注册研究;HR = 风险比;LAA= 左心耳;MRS = 改良兰金评分;PY = 患者年;SE = 系统性栓塞。

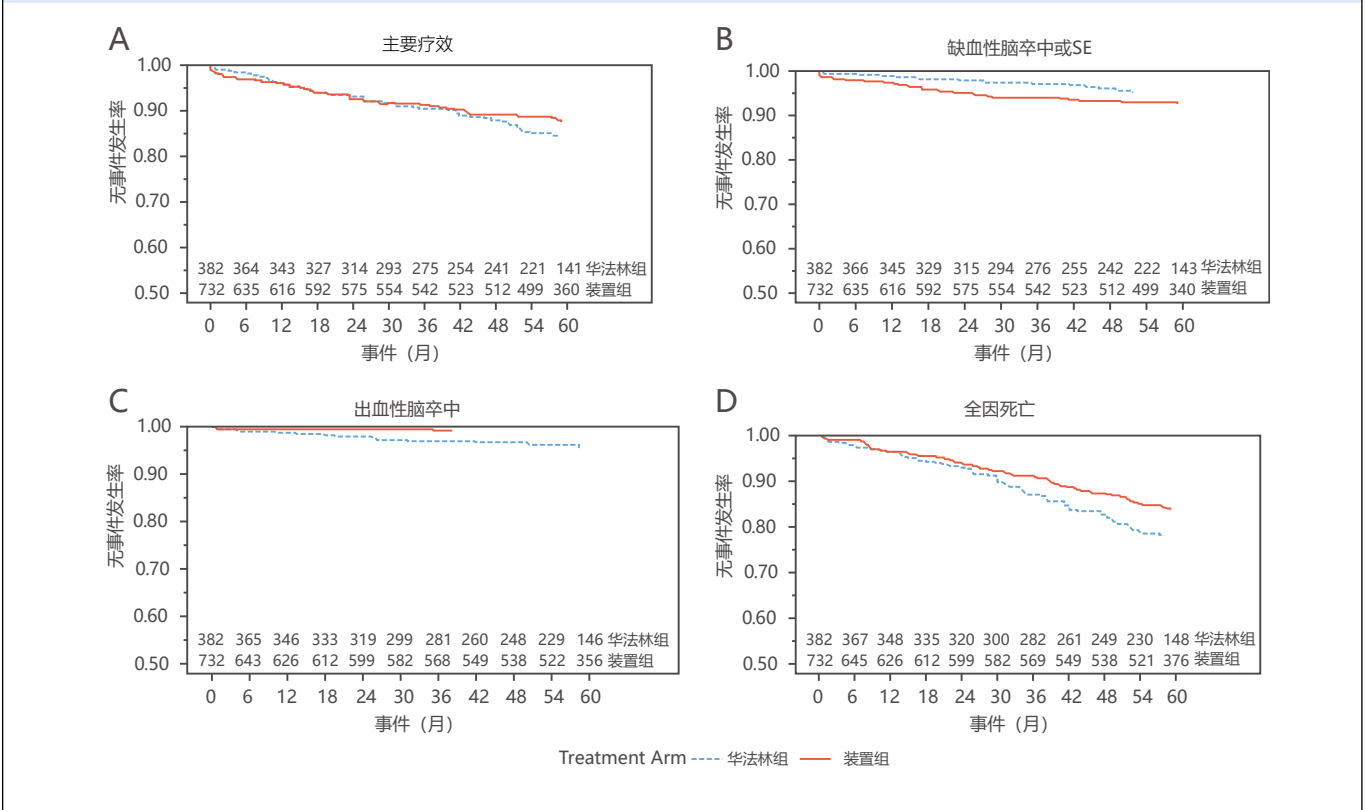
(HR: 0.96; 95%CI: 0.60-1.54; P=0.87)。但单个组份的风险趋势有差异: LAAC 组患者发生缺血性卒中或者系统性栓塞的比例在数值上(但并非统计学显著)更大(HR: 1.71; 95%CI: 0.94-3.11; P= 0.08)。排除了手术相关性卒中后,缺血性卒中或者系统性栓塞的差异也没有显著差异(HR: 1.40; 95%CI: 0.76-2.59; P= 0.28)。另一方面,LAAC 组发生出血性卒中的风险显著降低并且具有统计学意义(HR: 0.20; 95%CI:0.07-0.56; P= 0.0022)。各卒中组份的Kaplan-Meier 曲线见图1。

卒中除了按照类型分类,亦根据临床严重程度进行

了分类。尽管 LAAC 组非残疾性卒中患者的比例没有统计学意义的改变,但该组发生残疾/致死性卒中的数量显著降低(HR: 0.45; 85%CI:0.21-0.94; P= 0.034)。LAAC 还与心血管/不明原因死亡的显著降低有关,且差异具有统计学意义(HR: 0.59; 95%CI:0.37-0.94; P= 0.027)。

除了复合疗效终点及个体组份外,还针对全因死亡和大出血进行了分析(表4,中心插图)。与心血管性死亡类似,LAAC 组全因死亡的HR也更优(HR: 0.73; 95%CI: 0.54-0.98; P=0.035)。全因死亡Kaplan-Meier 曲线见图1。对于大出血,包括手术过程中的心包出血和血管入路并发

图 1 PROTECT AF/PREVAIL 综合分析：主要疗效终点的 Kaplan-Meier 曲线



(A)复合有效性终点的无事件发生率--卒中, SE, 或者心血管/不明原因死亡事件 (HR: 0.82; $p = 0.27$)。 (B) 缺血性卒中无事件发生率 (HR: 1.7; $p = 0.08$)。 (C) 出血性卒中的无事件发生率 (HR: 0.20; $p = 0.0022$)。 (D) 全因死亡的无事件发生率 (HR: 0.73; $p < 0.04$)。 PREVAIL = 在房颤患者中对比WATCHMAN LAA封堵装置和长期华法林治疗; Protecct AF: 房颤患者左心耳血栓附属物预防系统。

症出血, LAAC 组和华法林组没有显著差异 (HR: 0.91; 95%CI: 0.64-1.29; $P = 0.60$)。 如果不考虑手术相关的出血, LAAC 患者大出血比例大幅降低 (HR: 0.48; 95%CI: 0.32-0.71; $P = 0.0003$), 与没有长期口服 OAC 的情况一致。

讨论

除了 PROTECT AF 研究, PREVAIL 是目前唯一一项比较 LAAC 和其他口服抗凝治疗的随机临床试验。 PREVAIL 研究的 5 年结果表明: 1) 对于由卒中、系统栓塞和心血管/不明原因死亡组成的第一共同主要疗效终点, LAAC 没有达到非劣效终点; 2) 在缺血性卒中或者系统性栓塞 (术后 > 7 天) 的第二主要终点, 与华法林相比, LAAC 达到了非劣效, 这与 LAAC 的假设一致。 此外, 在患者水平将 PREVAIL 和 PROTECT AF 两个研究的 5 年结果合并进行 meta 分析发现, 与华法林相比, LAAC 组全部卒中发生率相同, 而出血性卒中和致残/致死性卒中则降低。 两组缺血性卒中的差异没有显著意义, 但 LAAC 组的心血管和全因死亡显著减少。

PREVAIL 有效性结果 我们此前报道过, 在 2013 年进行了预设时间点分析, 当时随访时间为 11.8 ± 5.8 个月 (396 PY), 两个共同主要疗效终点中, 有一个达到了非劣效 (是术后缺血性卒中或者系统性栓塞的差异, 但不是卒中、系统栓塞或者心血管性死亡)^[8]。 随着对 PREVAIL 患者持续随访直至方案允许的最长 5 年时间, 我们发现 LAAC 仍旧符合两个主要疗效终点中的其中一个的非劣效 (术后缺血性卒中或系统栓塞)。

LAAC 在规模更大的 PROTECT AF 研究中获得了令人瞩目的结果, 但在 PREVAIL 中为何未获得阳性结果? 首先, PREVAIL 纳入的患者较少, 没有达到能够支持这一观点的统计学效力。 相反, PREVAIL 的贝叶斯统计设计综合考虑了信息先验分布, 并且从 PROTECT AF 中“借”了数据。 因此单纯参与 PREVAIL 的患者在复合终点的某一组份中缺少统计学意义就不足为奇了 (表 3)。 在预先设定了统计学方法后, 第二个共同主要疗效终点 (术后缺血性卒中或系统栓塞) 达到非劣效标准。 但, 尽管达到了统计学差异, 新纳入的 PREVAIL 患者中 LAAC 组发生缺血性卒中的数量更大, 因此仍有必要进一步评

估该结果的临床意义。尽管 PREVAIL 结果提示缺血性卒中的差异不具有统计学意义，但问题是：为什么会存在差异？是因为 LAAC 没有预期效果好，还是华法林比预期效果更好（或两者均是）？

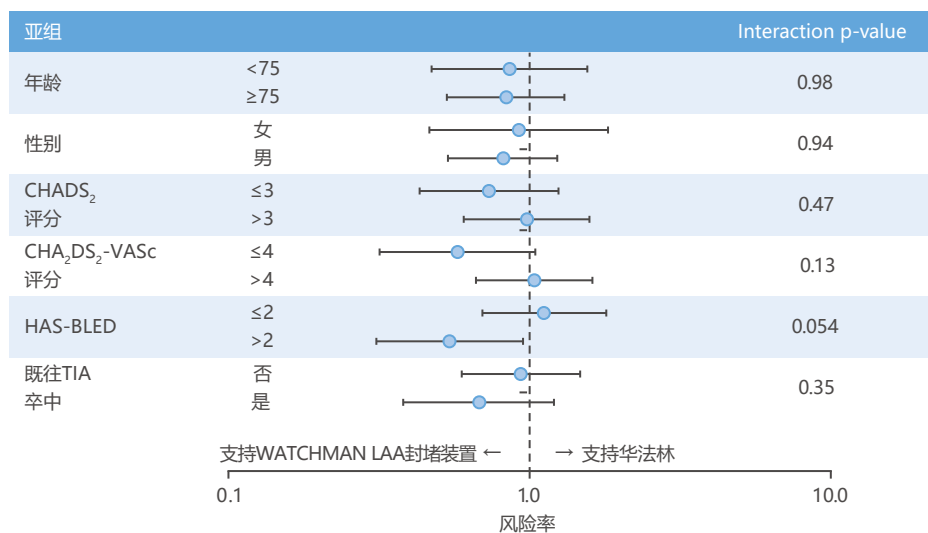
前一个问题可能归因于 PREVAIL 的空白对照组。在中间插图中，未治疗的 AF 患者（虚线）和华法林治疗患者（实线）在缺血性卒中发生风险上的区别被认为是 CHA₂DS₂-VASc 评分作用的体现^[11,12]。PREVAIL 实验中 LAAC 组的缺血性卒中患者的点估计和 95%CI 与实线相交，由此表明 PREVAIL 研究中 LAAC 组如同预期，像华法林一样降低了缺血性卒中。同时在其他大型前瞻性试验的 LAAC 组中也观察到了缺血性卒中下降，其中包括：1) PROTECT AF；2) 非随机前瞻性 FDA 注册、CAP (PROTECT AF 延续) 和 CAP2 (PREVAIL 延续)；3) 前瞻性 EWOLUTION (Watchman 在真实世界中使用的注册研究)，共包含来自欧洲、俄国和中东地区的 1,021 例患者；4) 前瞻性多中心 WASP (Watchman 亚太注册研究)，共包含来自亚洲和澳大利亚的 201 例患者^[10,13,14]。总之，这些数据进一步证实 LAA 在 AF 患者卒中发病中的作用。

但是，PREVAIL 研究中华法林组的缺血性卒中的发生率 (0.73%) 异乎寻常的低，优于其他预防性研究中

观察到的结果：在 RE-LY (长期抗凝治疗的随机评估)，ROCKET-AF (立伐沙班一天一片直接抑制 Xa 因子，和维生素 K 拮抗剂预防心房颤动患者卒中和其他血栓栓塞事件)，ARISTOTLE (阿哌沙班减少心房颤动患者卒中和其他血栓栓塞事件)，ENGAGE-SF TIMI-48 (Xa 因子有效抗凝) 和 PROTECT AF，华法林组缺血性卒中的比例分别是 1.2(95%CI:1.00 to 1.39)，1.42 (95% CI: 1.20-1.63)，1.05 (95% CI: 0.92-1.24)，1.25 (95% CI: 1.05 -1.36) 和 1.1 (95% CI: 0.6-2.0)，^[15-18]。尽管这些试验的人群特征存在不同，但华法林组缺血性卒中的比例都相似——只有 PREVAIL 中的华法林组显然是个例外。这种低比例不是由于低风险人群—PREVAIL 试验中 CHA₂DS₂-VASc 评分是 4.0 ± 1.2，而可能与较宽的 95%CI (0.27%-1.95%) 有关：PREVAIL 中华法林组样本量小 (n = 138) 导致了点估计值的可信度低，也就是偶然性。事实上，对于 CHA₂DS₂-VASc = 4.0 的 AF 的人群，如果华法林患者缺血性卒中的发生率真是 0.73%，那么包括 NOAC 在内，将没有任何已知的治疗能与之匹敌。

5 年 meta 分析：卒中疗效结果。 为了完全评估 LAAC 对比华法林的相对疗效，进行了一项 5 年患者水平的 meta 分析，包括了 PROTECT AF 和 PREVAIL 试验中的全部随机化患者。

图 2 PROTECT AF/PREVAIL 综合分析：亚组主要疗效终点



在不同预设亚组中比较 LAAC vs 华法林的疗效，即由卒中、系统性栓塞或者心血管/不明原因死亡组成的复合有效性终点。亚组分析未发现显著性差异结果。

CHA₂DS₂ = 充血性心衰，高血压，年龄 ≥75 岁，糖尿病和既往卒中或者短暂性脑缺血发作；CHA₂DS₂-VASc = 充血性心衰，高血压，年龄 ≥75 岁，糖尿病和既往卒中或者短暂性脑缺血发作，血管性疾病，65-74 岁，女性；高血压，肝肾功异常，卒中，出血史或者倾向，INR 多变，高龄，药物/酒精；TIA，短暂性脑缺血发作；其他缩略词见图 1。

尽管包括了 PREVAIL 中的超出预期表现的华法林组，意向治疗分析发现 LAAC 主要终点事件（卒中、系统栓塞或者心血管 / 不明原因死亡）相对风险降低了 18%，但并没有达到统计学意义（表 4，中间插图）。两组的总体卒中或者系统栓塞率相似，但在卒中分型方面有一定差别。

LAAC 组缺血性卒中或者系统性栓塞的数量更高，尽管当排除了手术相关性卒中后这一差距减少了（差异均未达到统计学显著性）。另外，LAAC 组出血性卒中中减少了 80%，这一结果既具有统计学意义也具有临床意义，因为已经证实出血性卒中与高发病率和死亡率相关^[19]。卒中严重程度分析有力地证实了 LAAC 的获益 - LAAC 组致残 / 致死性卒中下降 55% ($P=0.03$)。因此，尽管采用 Watchman 装置行 LAAC 和华法林的总体卒中率相当，但 LAAC 组卒中更少发生残疾或死亡。

尽管现有文献仅是关注 Watchman 装置，也有对其他 LAAC 策略进行非随机研究的数据支持左心耳封堵预防卒中的病理生理基础。首先，在一项包含 1,047 例 AF 患者的多中心研究中，患者接受其他 LAAC 装置 - Amplatzer cardiac plug（圣犹达医疗，圣保罗，明尼苏达）治疗后随访 13 个月，实际检测到的栓塞率（2.3%）比未接受治疗时的预期栓塞率降低了 59%。第二，根据对胸外科医师协会的外科 LAAC 数据进行相对疗效分析 ($n=10,524$; $CHA_2DS_2-VASc = 4$; 37% 行外科 LAAC)，进行 LAAC 和不进行 LAAC 手术的患者 1 年后血栓栓塞率分别是 1.6% 和 2.5% ($P=0.001$)^[21]。

5 年 meta 分析：死亡率结果。 5 年结果表明，采用 Watchman 行 LAAC 显著降低心血管死亡 41%、全因死亡 27%。考虑到入选这些随机试验的老年人常存在其他疾病引起的竞争性死亡风险，上述结果就显得尤为重要。死亡率降低的机制部分可能是由于 LAAC 降低了 80% 的出血性卒中。另外，部分死亡率降低也跟非颅脑出血下降有关。换言之，LAAC 的主要获益是可以避免服用 OAC 和与之相关的出血风险。事实上，meta 分析发现了 LAAC 使得术后大出血降低了 52%。同样，一项关于 ARISTOTLE 研究的大出血分析表明除了颅脑出血引起 30 天死亡率增加之外 ($HR: 121.5$)，非颅脑出血同样使得 30 天死亡率增加 ($HR: 11.57$)^[22]。

在两项研究中，死亡都不是主要终点，但是心血管性死亡是主要疗效终点的一个组份。第二，在所有的预防卒中的研究中，死亡都是一种重要的次要终点，它和临床的相关性毋庸置疑。第三，死亡率降低与避免使用

华法林有关。事实上，NOACs 带来的大约 10% 的死亡率的降低，也与 NOACs 降低了出血性卒中有关^[2]。

临床意义 将这些试验结果转化到临床实践的过程中，非常重要的一点是要明确这些研究入选了什么样的患者群体。所有的患者都是非瓣膜性 AF --- 也就是说，没有风湿性心脏病或者机械性心脏瓣膜病。PROTECT AF 和 PREVAIL 研究也排除了 LAA 之外存在隐匿性栓子高风险的患者 - 尤其是患者的射血分数极低（左心室射血分数 $< 30\%$ ）或者存在较大的房间隔瘤。所有患者的卒中风险都增高：PROTECT AF 和 PREVAIL 研究中分别有 93% 和 100% 的患者 CHA_2DS_2-VASc 评分是 2 甚至更高。

对于何时、选择哪些患者进入这些心血管干预性研究也非常值得认真考虑，除了 CHA_2DS_2-VASc 临床医生也会同时考虑其他一些因素。比如，有些医生倾向于考虑到患者摔倒的风险大，而这个因素不在基本特征中。临床判断是比较难描述或者定量的，但却是必须要用来决定哪些 AF 患者可能因为发生出血或者严重药物不良反应而不适合长期口服 OAC 治疗，因此这些患者应优先考虑 LAAC。最后，手术并发症也是权衡 LAAC 风险获益的重要因素。

研究局限性 尽管 PREVAIL 研究设计了最长 5 年的随访，但预设的主要疗效终点分析时间是在最后一位入组患者随访了 6 个月的时候。因此，本研究应该作为事后分析。另外，PREVAIL 研究预先设定的先验分布是只在 PROTECT AF 中随访到 1,500 PY 时，而 PROTECT AF 随访的另外 3 年并没有算入后期分析中。但是，这是更保守的方法，因为如果使用 PROTECT AF 全部 5 年的随访数据进行先验分布将会更加支持 LAAC 组。

入选到试验中的患者必须能够耐受 OAC，因为进行 Watchman 植入的患者术后会进行短期抗血栓治疗：华法林 6 周，以及双联抗血小板治疗 6 个月。因此本研究结果不适用于 OAC 有禁忌的患者。但目前正在进行的一项 RCT (ASAP-TOO [评估不适合口服抗凝治疗患者的 Watchman 装置疗效; NCT02928497]) 将评价 LAAC 对比抗血小板治疗的策略。

这些 LAAC RCTs 开始后，NOACs 才开始在临床中推行，现在已经开始常规应用于临床实践中。需要记住的是，Watchman 装置的 LAAC 还没有与 NOACs 进行过对比。LAAC 对比 NOACs 的 RCTs 可能未来几年会开展，事实上目前已经在进行一项类似的小型试验 (PRAGUE-17 [AF 患者进行左心耳封堵 vs 新型抗凝药物

治疗; NCT02426944])。

最后, 真实世界临床实践中的患者可能与临床研究入选的患者并不相同。国家心血管数据注册的结果将提供这方面进一步的发现。

总结

PREVAIL 和 PROTECT AF 研究长达 5 年的随访数据证明了 Watchman 装置行 LAAC 能够预防非瓣膜性 AF 患者卒中的发生, 效果与口服华法林类似。另外, 由于 LAAC 能够最大程度降低大出血尤其是出血性卒中, 因此, 与华法林相比, LAAC 的致残、致死率更低。

观点

医学知识和患者治疗能力: 对于使用 Watchman 装置进行 LAAC 的 AF 患者, 预防缺血性卒中和系统性栓塞的效果与华法林等抗凝药物类似, 但 LAAC 能够降低出血、致残和致死性卒中, 增加了生存率。

转化前景: 需要进一步研究来比较 LAAC 和非华法林新型口服抗凝药物在 AF 患者中的获益, 以及其在具有华法林抗凝禁忌症患者中的获益。

参考文献

- 1.R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146 (2007), pp. 857-867
- 2.C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials *Lancet*, 383 (2014), pp. 955-962
- 3.T.J. Bungard, W.A. Ghali, K.K. Teo, F.A. McAlister, R.T. Tsuyuki Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*, 160 (2000), pp. 41-46
- 4.H. Aberg Atrial fibrillation: I, a study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand*, 185 (1969), pp. 373-379
- 5.M.F. Stoddard, P.R. Dawkins, C.R. Prince, N.M. Ammass Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 25 (1995), pp. 452-459
- 6.D.R. Holmes, V.Y. Reddy, Z.G. Turi, et al., for the PROTECT AF Investigators Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 374 (2009), pp. 534-542
- 7.V.Y. Reddy, H. Sievert, J. Halperin, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312 (2014), pp. 1988-1998
- 8.D.R. Holmes Jr., S. Kar, M.J. Price, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 1-12
- 9.P.B. Sick, G. Schuler, K.E. Hauptmann, et al. Initial worldwide experience with the Watchman left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 49 (2007), pp. 1490-1495
- 10.D.R. Holmes Jr., S.K. Doshi, S. Kar, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 2614-2623
- 11.L. Friberg, M. Rosenqvist, G.Y. Lip Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 33 (2012), pp. 1500-1510
- 12.National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Patient decision aid. Atrial fibrillation: medicines to help reduce your risk of a stroke—what are the options. June 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG180/resources/patient-decision-aid-pdf-243734797>. Accessed October 19, 2017.
- 13.L.V. Boersma, H. Ince, S. Kische, et al., for the EWOLUTION Investigators Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*, 14 (2017), pp. 1302-1308
- 14.K. Philips, T. Santoso, P. Sanders, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: 12 month outcomes from the WASP Asia-Pacific registry (abstr). *Heart, Lung and Circulation*, 26 Suppl 2 (2017), p. S187
- 15.S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 1139-1151
- 16.M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365 (2011), pp. 883-891. CrossRefView Record in Scopus
- 17.C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J.V. McMurray, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365 (2011), pp. 981-992
- 18.R.P. Giugliano, C.T. Ruff, E. Braunwald, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 2093-2104
- 19.D.R. Holmes Atrial fibrillation and stroke management: present and future. *Semin Neurol*, 30 (2010), pp. 528-536
- 20.A. Tzikas, S. Shakir, S. Gafoor, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 11 (2016), pp. 1170-1179
- 21.Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Comparative effectiveness of left atrial appendage occlusion among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery: a report from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. 2017 ACC Scientific Sessions. Available at: http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/ACC2017/LAAO_CE_Friedman.pdf. Accessed October 16, 2017.
- 22.Held, E.M. Hylek, J.H. Alexander, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *EHJ*, 36 (2015), pp. 1264-1272

