

药物涂层球囊联合前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂治疗逆转动脉粥样硬化斑块 1 例

梁丽超 晏小妮 洪李锋*

江汉大学第二附属医院心内科,湖北武汉 430050

关键词 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征;药物涂层球囊;强化调脂;逆转斑块

中图分类号 R541.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230618

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 仍是目前发病率和死亡率最高的疾病之一,而非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (non-ST-elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 发病率约占所有 ACS 事件的 70%^[1,2], NSTEMI-ACS 进展迅速,合并症更多,如不及时救治,将严重影响患者临床结局和生活质量。近年来药物涂层球囊 (drug coated balloon, DCB) 已成为经皮冠脉介入治疗术 (percutaneous coronary interventions, PCI) 的新选择,极大降低了血栓形成和支架内再狭窄的风险,联合强化调脂治疗,降低血管内皮炎症反应,逆转斑块,对 NSTEMI-ACS 的治疗提供了新思路。本文将报道 1 例 DCB 联合前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂强化调脂治疗应用,并文献分析患者的临床特点、治疗效果及预后。

病例资料

患者男,65 岁,因“间断胸痛 5 年,再发加重 2 个月”入住江汉大学第二附属医院,有高胆固醇血症病史,长期口服阿托伐他汀 20 mg,1 次/d,入院体格检查:BP 124/70 mmHg, P 75 次/min,神志清楚,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿性啰音。心率 75 次/min,律齐,未闻及明显杂音。腹软,无压痛及反跳痛,双下肢无水肿。入院后完善相关检查,心电图示:窦性心律,II、III、aVF 导联 T 波倒置,肌钙蛋白 I (troponin I, TNI)、肌酸激酶同工酶 (catine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌红蛋白 (myoglobin, Myo) 正常范围,总胆固醇 (total cholesterol, TC) 3.8 mmol/L,甘油三酯 (triglyceride, TG) 1.11 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 1.33 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇 (low density lip-

oprotein cholesterol, LDL-C) 1.95 mmol/L,脂蛋白 a [lipoprotein (a), Lp(a)] 8.0 mg/L,血常规、肝肾功能、凝血功能、电解质未见异常,心脏彩超示左房增大,其余心腔大小正常,室间隔及左室后壁厚度正常,未见明显节段性室壁运动异常,左室射血分数 63%,颈动脉彩超示颈动脉粥样硬化,左侧斑块形成,胸部 CT 示泡性肺气肿;入院诊断:ACS;不稳定型心绞痛;颈动脉粥样硬化。入院后冠状动脉造影示:左冠状动脉前降支 (left anterior descending artery, LAD) 近中段可见钙化影,中段局限性狭窄 30%,前向血流心肌梗死溶栓试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 3 级;右冠状动脉 (right coronary artery, RCA) 中段次全闭塞,考虑固定狭窄,前向血流 TIMI 0~1 级,见图 1。考虑患者近期有反复胸痛症状,心电图可见 II、III、aVF 导联 T 波倒置, TNI 阴性,冠状动脉造影示 RCA 中段次全闭塞,因此诊断为 ACS;不稳定型心绞痛,予 RCA 病变处充分预处理后给予德国贝朗 SeQuent Please 紫杉醇涂层球囊治疗,复查冠状动脉造影,经 DCB 扩张后, RCA 中段闭塞处血管开通,狭窄显著改善,未见明显夹层、血肿及血栓,前向血流 TIMI 3 级,见图 2。同时予以抗血小板聚集治疗 (吲哚布芬 100 mg, 2 次/d,替格瑞洛 90 mg, 2 次/d),调脂治疗 (阿托伐他汀 20 mg, 1 次/d,依折麦布 10 mg, 1 次/d,阿利西尤单抗注射液 75 mg, 每 2 周 1 次),延缓心脏和血管重构治疗 (培哚普利片 8 mg, 1 次/d)。术后 2 个月复诊,患者无胸闷、胸痛、气促不适,日常活动不受限,查血脂示:TC 2.6 mmol/L 较前下降, TG 1.10 mmol/L, HDL-C 1.45 mmol/L, LDL-C 0.84 mmol/L 较基线降幅超过 50%,复查冠状动脉造影示:左主干、左冠状动脉回旋支较前无变化, RCA 中段 (第 2 段) 局限性狭窄约 30%,前向血流 TIMI 3 级,见图 3;继续上述

* 通信作者:洪李锋, E-mail: Lifenghong@hotmail.com, 湖北省武汉市汉阳区显正街 122 号

降脂方案,半年后调整为瑞舒伐他汀 10 mg,1 次/d,依折麦布 10 mg,1 次/d调脂治疗并定期随访。1 年后复查血脂:TC 3.15 mmol/L,TG 1.09 mmol/L,HDL-C 1.31 mmol/L,LDL-C 1.34 mmol/L,冠状动脉造影示:RCA 中段(第 2 段)狭窄约 20%,见图 4。患者术后 2 次复查冠状动脉造影(均为同一医师操作,避免误差),观察冠脉局部管腔狭窄情况,RCA 中段(第 2 段)局限性狭窄由 30% 下降至 20%,提示患者冠状动脉斑块显著逆转。经 DCB 治疗和 PCSK9 抑制剂为基础强化调脂治疗后,血栓形成的风险及血管再狭窄的比例下降,取得了较理想的治疗效果。



图 1 术前 RCA 中段

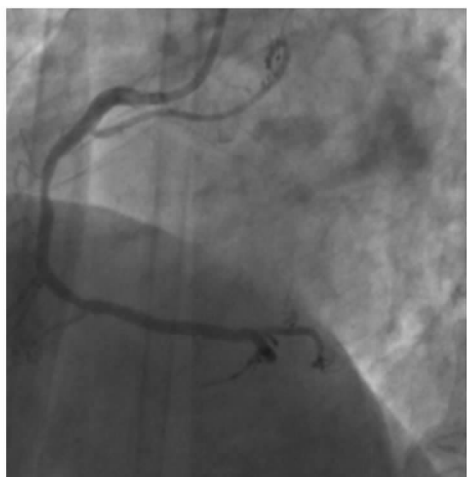


图 2 术后 RCA 中段



图 3 术后 2 个月 RCA 中段(第 2 段)



图 4 术后 1 年 RCA 中段(第 2 段)

同时,也会长时间使冠状动脉处于血栓形成的高风险当中,无论是单纯裸金属支架还是药物洗脱支架,血栓形成率均较高,且支架植入未降低患者的死亡率和再发梗死率^[4,5]。DCB 实现了“有介入、无植入”,主要用于治疗支架内再狭窄、小血管病变、分叉病变及不能耐受长期服用双联的抗血小板聚集治疗的人群,降低了主要心脏不良事件的发生^[6,7]。研究发现 DCB 治疗冠状动脉原位病变也有较好的疗效,且有利于晚期冠状动脉管腔直径增加^[8],但 DCB 在冠状动脉局限性狭窄 ACS 患者的研究较少。根据 2016 年中国经皮冠状动脉介入治疗指南,对于 NSTEMI-ACS 行直接 PCI 的患者推荐植入新一代的药物涂层支架^[9],本例患者给予 DCB 治疗基于以下考虑:①DCB 治疗避免了异物植入,不仅给予血管更多自我修复能力,也为后续提供更多的治疗机会;②罪犯病变局部充分预处理后,没有明显的夹层且残余狭窄 $\leq 30\%$,TIMI 血流 3 级,提示预扩张效果好,适合 DCB 治疗。DCB 术后较术前的冠状动脉病变狭窄程度明显减轻,临床症状消失。

讨 论

研究表明,NSTEMI-ACS 高危患者中,在无禁忌证 24 h 内及时进行血运重建可将死亡率从 6.5% 降低至 4.9%^[3],与溶栓、单纯球囊扩张形成术比较,冠状动脉支架植入升高了病变血管的血运重建机率的

LDL-C 已被证实是极高危动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的一个可调节的关键危险因素, 高危人群 LDL-C 的干预靶目标是降低至 1.8 mmol/L 以下, 极高危人群 LDL-C 的干预靶目标是降低至 1.4 mmol/L 以下且较基线降幅超过 50%。本例根据 2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南^[10], 属于极高危人群, 推荐 LDL-C 降低至 <1.4 mmol/L 且较基线水平降低幅度 ≥50%。患者既往长期口服阿托伐他汀 20 mg, 1 次/d, LDL-C 1.95 mmol/L, 仍明显高于目标水平, 因此考虑应用他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂和 PCSK9 抑制剂三联调脂治疗。越来越多研究发现 PCSK9 抑制剂在远期可稳定逆转斑块, 在极高危冠状动脉病变治疗中获益更多^[11~14]。Nicholls 等^[11] 研究利用光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 技术评估他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂依诺尤单抗对 161 例非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 患者靶血管斑块表型的影响, 与单用他汀类药物比较, 依诺尤单抗可显著降低靶血管动脉粥样硬化体积百分比 (percent atheroma volume, PAV), 降低最大脂质弧, 增加平均最小纤维帽厚度 (fibrous cap thickness, FCT) 厚度。Räber 等^[12] 研究使用冠状动脉内超声、近红外光谱和 OCT 评估 PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗对易损斑块的影响, 共纳入 300 例接受 PCI 治疗的急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者, 与安慰剂比较, 高强度他汀类药物基础上联用阿利西尤单抗组 LDL-C 降低幅度更大, PAV 的减少幅度更大, 4 mm 内最大脂质核心负荷指数 (maximum lipid core burden index within 4 mm, maxLCBI_{4mm}) 减少幅度更大, FCT 显著增加。该研究结果表明, AMI 患者在强化他汀药物基础上加用 PCSK9 抑制剂能够稳定、逆转动脉斑块。而且, 冠脉 PAV 每降低 1%, 主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 发生风险下降 22%, 提示 PAV 改善, 最终转化为临床终点事件风险降低。另外 Yano 等^[13] 通过 OCT 研究也发现 PCSK9 抑制剂稳定斑块和逆转斑块的作用。Schwartz 等^[14] 研究表明, ACS 患者在优化他汀基础性上给予 PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗治疗, 可显著降低 LDL-C 水平, 同时包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、致死性或非致死性卒中、因不稳定型心绞痛住院在内的 MACE 下降大约 15%。另外, 在其亚组分析中, 心血管高危患者 (ACS 合并糖尿病、冠状

动脉旁路移植术病史、多支血管病变) 取得了更多获益。综上所述, 在心血管高危人群中, 早期启动强化调脂治疗, 促进 LDL-C 达标甚至下降至极低水平, 最大限度的改善 ASCVD 患者的预后。本例患者, 早期的三联强化调脂治疗 LDL-C 下降幅度超过 50% (由 1.95 mmol/L 降至 0.84 mmol/L), 因此可能导致冠状动脉斑块的显著逆转。

PCI 已经成为冠心病治疗的最主要手段, 然而随着支架植入数量增加, 支架内再狭窄、支架内血栓等问题日益严重。如何优化冠心病治疗, 进一步降低心血管死亡风险, 是目前临床医生需要面临的关键问题; 当前冠心病优化治疗探索主要集中在介入治疗方式、调脂治疗、抗栓治疗 3 个方向。本例 ACS 患者, 冠状动脉造影显示冠脉局限性固定狭窄, 给予 DCB 治疗, 避免了支架植入, 联合术后早期 (24 h 内) PCSK9 抑制剂为基础强化降脂治疗, 导致患者短时间内 LDL-C 水平迅速下降至目标水平, 通过术后 2 次 (术后 2 个月及 1 年) 冠状动脉造影证实冠状动脉残余狭窄显著改善, 考虑冠脉斑块逆转, 患者再次血运重建及死亡风险显著降低。提示通过“有介入、无植入”优化介入治疗方式, 联合 PCSK9 抑制剂为基础强化降脂优化调脂治疗, 显著改善斑块稳定性并有效逆转斑块, 显著改善患者临床硬重点, 最终达到“治愈”冠心病目的。腔内影像有利于评估病变性质 (均质、异质、钙化、血栓及夹层)、指导优化介入无植入技术操作, 进一步提高其诊疗质量; 本病例的不足之处是缺乏腔内影像指导, 但 DCB 联合 PCSK9 抑制剂强化调脂治疗, 为“治愈”冠心病提供了新的思路。

参考文献

- 1 李永贵, 周龙辉. 急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后单核细胞计数/高密度脂蛋白比值对发生主要不良心血管事件有预测价值 [J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28 (4): 318-320, 339.
- 2 Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review [J]. JAMA, 2022, 327 (7): 662-675.
- 3 Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non-ST-Segment acute coronary syndromes [J]. Cardiol Clin, 2018, 36 (1): 37-52.
- 4 Stone GW, Witzensichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein II b/III a inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2011, 377 (9784): 2193-2204.
- 5 Ipek G, Keskin M, Aldag M, et al. Balloon angioplasty versus stenting in patients with ST-elevated myocardial infarction before subsequent coronary artery by-pass grafting [J]. Angiology, 2021, 72 (9): 836-841.
- 6 Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, et al. Drug-eluting balloon angio-

plasty for in-stent restenosis;a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Heart*,2013,99(5):327-333.

7 Besic KM,Strozzi M,Margetic E, et al. Drug-eluting balloons in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2015,65(3):203-207.

8 Kleber FX,Schulz A,Waliszewski M, et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty [J]. *Clin Res Cardiol*,2015,104(3):217-225.

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,等. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*,2016,44(5):382-400.

10 Mach F,Baigent C,Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*,2020,41(1):111-188.

11 Nicholls SJ,Kataoka Y,Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*,2022,15(7):1308-1321.

12 Räber L,Ueki Y,Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction:the PACMAN-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*,2022,327(18):1771-1781.

13 Yano H,Horinaka S,Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2020,75(3):289-295.

14 Schwartz GG,Steg PG,Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018,379(22):2097-2107.

15 刘凯,陈英,郑扬,等. 经皮冠状动脉介入治疗后的 30 天和 1 年的临床结果在不同种族和性别之间存在差异[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(3):204-207.

(2023-03-20 收稿 2023-08-23 修回)

(上接第 507 页)

65 岁、骨髓中存在克隆性浆细胞(<10%)、肿块>5 cm、放疗后持续存在单克隆球蛋白超过 1 年。其它可能的危险因素包括:血清游离轻链比值异常(<0.26 或>1.65)、尿液中存在单克隆游离轻链、非受累免疫球蛋白水平下降、骨质疏松、病理组织中的血管新生程度,而肿瘤细胞骨髓隐匿性浸润是最为重要的影响因素^[1,7~9]。而对伴骨髓浸润的 SP 患者其存在疾病进展高风险,建议应用系统治疗联合放疗以延缓病情进展^[10~12]。

对于免疫组化 CD20 及 CD79a 阳性的肿瘤,应考虑到浆细胞肿瘤,尽可能切除肿块做病理、免疫组化、流式免疫分型、FISH 等相关检查,避免误诊漏诊。同时建议对肿块穿刺活检的同时,常规进行肝功能等检测,可早期发现异常增高的球蛋白,获得正确的诊断思路。SP 治疗以放疗为主,而合并轻度骨髓浸润患者具有较高的转化风险,应在放疗基础上辅以全身治疗。尚未见文献推荐应用 CD20 单抗针对类似肿瘤进行治疗。

参考文献

1 Caers J,Paiva B,Zamagni E, et al. Diagnosis treatment and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel[J]. *J Hematol Oncol*,2018,11(1):10.

2 Fend F,Dogan A,Cook JR. Plasma cell neoplasms and related entities-evolution in diagnosis and classification [J]. *Virchows Arch*, 2023,482(1):163-177.

3 Ozsahin M,Tsang RW,Poortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter rare cancer network study of 258 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2006,64:210-217.

4 An G,Xu Y,Shi L, et al. T(11;14) multiple myeloma: A subtype associated with distinct immunological features immunophenotypic characteristics but divergent outcome[J]. *Leuk Res*,2013,37(10):1251-1257.

5 Robillard N,Avet-Loiseau H,Garand R, et al. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma[J]. *Blood*,2003,102(3):1070-1071.

6 Zhang D,Cao D,Shen D, et al. Extramedullary plasmacytoma occurring in ileocecum A case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*,2017,96(51):e9313.

7 Cardenas-de la Garza JA,Esquivel-Valerio JA,Arvizu-Rivera RI, et al. Flushing out a plasmacytoma in a patient with POEMS and AESOP syndromes[J]. *Lancet*,2020,396(10251):e21.

8 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订) [J]. *中华内科杂志*,2020,59(5):341-346.

9 Rongioletti F,Romanelli P,Rebora A. Cutaneous mucinous angiomatosis as a presenting sign of bone plasmacytoma: a new case of (A) ESOP syndrome[J]. *J Am Acad Dermatol*,2006,55(5):909-910.

10 Soutar R,Lucraft H,Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma[J]. *Clin Oncol*,2004,16(6):405-413.

11 Kilciksiz S,Karakoyun-Celik O,Agaoglu FY, et al. A Review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma[J]. *Scientific World Journal*,2012,2012:895765.

12 梅振华,周丽萍,邹亮. 多发性骨髓瘤并双侧卵巢浆细胞瘤 1 例 [J]. *内科急危重症杂志*,2012,18(5):317-318.

(2023-07-27 收稿 2023-08-29 修回)