

• 综述 •

冠状动脉血管内碎石术研究进展

马军伟¹ 王伟¹

[提要] 冠状动脉(冠脉)严重钙化是经皮冠脉介入治疗的一大挑战,支架置入前需要对钙化斑块进行充分扩张修饰,但非顺应性球囊、切割球囊、旋磨治疗等设备修饰钙化斑块能力有限,且容易带来一些并发症发生。近来,血管内碎石系统被用于冠脉严重钙化病变的治疗,现对其研究进展进行综述。

[关键词] 冠状动脉;钙化;血管内碎石;超声波

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.05.003

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Research progress of the intravascular lithotripsy system in coronary artery

MA Junwei WANG Wei

(Department of Cardiology, TEDA International Cardiology Hospital, Tianjin, 300457, China)

Corresponding author: WANG Wei, E-mail: greatwhlm@yahoo.com

Summary Severe coronary artery calcification was a major challenge in the perioperative period of percutaneous coronary intervention (PCI). Optimal expansion of calcified plaque was required before stent implantation. However, the ability was limited that non-compliant balloon, cutting balloon, rotational atherectomy treatment and other devices modified calcified plaque, and some complications were likely to occur. Recently, The Intravascular Lithotripsy (IVL) System has been applied in the treatment of severe coronary calcification lesions. We summarized the research progress in this paper.

Key words coronary artery; calcification; intravascular lithotripsy; ultrasonic wave

冠状动脉钙化(CAC)是冠状动脉(冠脉)粥样硬化及斑块负荷的标志之一,严重的CAC会增加经皮冠脉介入(PCI)的并发症^[1],而且是支架内再狭窄的预测因素^[2]。高龄、肾病、糖尿病与CAC密切相关,在接受PCI治疗的患者中,有6%~20%的患者存在严重CAC^[3-4]。CAC斑块会影响支架的通过性^[3],导致支架膨胀不良、破坏支架表面的药物聚合物、影响药物的传递和洗脱^[5-6]等。目前高压非顺应性球囊、切割球囊、冠脉内旋磨术等可以一定程度上增加处理钙化病变的成功率,但术中冠脉夹层、穿孔、远端血管栓塞、慢血流/无复流等并发症发生率较高,且当存在深、厚、偏心钙化斑块时,这些策略修饰钙化斑块的成功率下降^[7-9]。根据碎石术在尿道系统结石治疗中的经验,美国Shockwave Medical公司研制出的血管内碎石系统[The Intravascular Lithotripsy (IVL) System]在治疗CAC病变中效果良好,并发症少,有望成为CAC病变治疗的新手段。

1 IVL简介

IVL系统由发电机、连接器电缆、手动按钮和半顺应性球囊组成(图1)。该球囊由两个6 mm不透射线的碎石术发射器组成,其近端和远端边缘有

两个不透射线标志。这些发射器接收到来自发生器的电脉冲,使球囊内的液体(含50% 0.9%氯化钠注射液和50%不透射线的对比剂)蒸发,并产生一个迅速膨胀和破溃的气泡。这种气泡可以将无聚焦的环形机械能以大约50个大气压(atm)的声压波的形式传输到血管壁(图2)。球囊直径2.5 mm~4.0 mm,标准长度为12 mm。



图1 IVL系统包括发电机、电缆接头、电源和Lithoplasty导管^[9]

Figure 1 IVL system includes generator, cable connectors, power supply and Lithoplasty conduit

2 IVL治疗过程

通常选择与病变1:1的IVL球囊导管,到位后将球囊以4大气压(atm)扩张,然后输送1个周期即10个超声波脉冲,随后将球囊扩张至命名压。

¹泰达国际心血管病医院内五科(天津,300457)

通信作者:王伟, E-mail: greatwhlm@yahoo.com

重复上述过程,至少治疗两个周期,间断的撤压保证远段血液供应。每个血管治疗周期数取决于血管的耐受性,但是每个 IVL 球囊最多可以发射 80 个脉冲,即治疗 8 个周期。如果靶病变长度超过 12 mm,IVL 球囊可以重新定位和治疗。^[8]

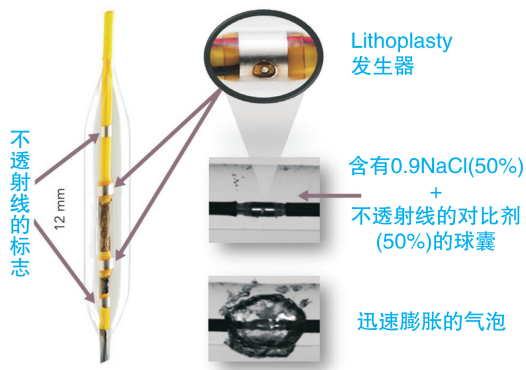


图 2 IVL 球囊构造及治疗图解^[9]

Figure 2 IVL balloon structure and treatment diagram

3 IVL 治疗研究进展

3.1 临床试验

Disrupt CAD I 研究^[11]是首次评价冠脉 IVL 治疗安全性和有效性的一项多中心、前瞻性、单臂研究,共有来自欧洲和澳大利亚 7 个中心共 60 例患者入选,入选患者冠脉造影显示严重 CAC,均成功接受 IVL 治疗及支架置入术,支架置入术后残余狭窄降低至 12.2% (四分位数:6.7~20.5),IVL 治疗后管腔直径增加 1.7 mm (四分位数:1.3~2.1),达到 95% 临床成功率(残余狭窄小于 50% 且无住院期间 MACE 事件发生)。

Disrupt CAD II 研究^[12]纳入 120 例患者,严重 CAC 占 94.2%。冠脉造影显示 IVL 治疗后管腔直径增加(0.83±0.47) mm,残余狭窄(32.7±10.4)%,药物洗脱支架置入术后进一步降低为(7.8±7.1)%。在对其中 47 例患者行光学相干断层扫描(OCT)检查发现,PCI 后 78.7% 的病灶发现钙化斑块断裂,每个病灶有(3.4±2.6)个斑块断裂,钙化斑块断裂的最大深度为(0.6±0.3) mm,断裂的长度为(5.5±5.0) mm。

目前 Disrupt CAD III 研究正在进行中,是一项前瞻性、多中心、单臂研究,旨在评价 IVL 治疗在自身 CAC 治疗的安全性及有效性^[13]。研究拟入选 392 例患者,将设立 OCT 成像亚组(招募 100 个受试者评价 IVL 对于钙化病变修饰的机制)、血流动力学亚组(招募至少 20 个受试者评价 IVL 治疗对于血流动力学的影响)、永久起搏器(PM)/埋藏式心脏复律除颤器(ICD)亚组(招募至少 20 个既往行 PM/ICD 受试者评价 IVL 治疗对 PM/ICD 工作参数有无影响)。通过 2 年的临床结果来评估

IVL 优化冠脉支架的后期临床效果。

3.2 真实世界研究

Ali 等^[14]应用 OCT 技术评价了 IVL 系统对于 CAC 的修饰效果,纳入 31 例患者,OCT 显示 IVL 治疗后 43% 的病灶发生钙化斑块断裂,25% 的病灶出现同一横截面多处断裂,且钙化程度越重,斑块断裂比例越高。IVL 治疗后管腔面积增加 2.1 mm²,支架置入后最小管腔面积为(5.94±1.98) mm²,支架平均扩张(112.0±37.2)%。Cubero-Gallego 等^[15]证实 IVL 治疗后,最小管腔直径由(1.66±0.32) mm 增加到(2.59±0.25) mm,管腔面积增加(3.1±1.05) mm²。Yeoh 等^[16]和 Ielasi 等^[17]研究证实 IVL 治疗对于严重 CAC 引起的支架膨胀不良效果良好,入选患者均应用非顺应性球囊高压扩张失败。应用 IVL 治疗后平均管腔直径、最小管腔面积均显著增加。

Aksoy 等^[18]的研究分为 A 组(新生钙化斑块 IVL 直接治疗)、B 组(非顺应性球囊扩张失败后行 IVL 治疗)、C 组(支架膨胀不良行 IVL 治疗组)。结果显示,管腔狭窄面积在基线、IVL 后、支架置入后分别为(71.8±13.1)%、(45.1±17.4)%、(17.5±15.2)%。管腔直径在基线、IVL 后、支架置入后分别为(1.01±0.49) mm、(1.90±0.61) mm、(2.88±0.56) mm。IVL 后、支架置入后最小管腔面积分别增加(0.89±0.76) mm²、(1.87±0.60) mm²。

Mattesini 等^[19]应用 OCT 观察 IVL 治疗后 73% 的患者发生钙化斑块断裂,支架置入后管腔面积显著增加[最小管腔面积为(7.09±2.77) mm²]。根据钙化角度是否大于 180°分为 A 组[钙化(140±24)°]、B 组[钙化(289±53)°],OCT 显示 B 组 IVL 后钙化断裂发生率高于 A 组(92% : 38%,*P*=0.03)。两组患者中支架内最小管腔直径、最小管腔面积及管腔直径增加均没有明显差异。

3.3 病例报道

近年来,关于 IVL 治疗严重 CAC 的病例很多,多数作为补救性治疗。De Silva 等^[20]报道 1 例右冠严重弥漫性钙化,非顺应性球囊高压仍无法扩张,球囊呈“狗骨样”,随后应用 IVL 治疗后球囊可完全扩张,随后置入支架,通过 OCT 检查显示 IVL 球囊对于钙化斑块的修饰效果。

CAC 引起的支架膨胀不良,冠脉造影或腔内影像学均证实了 IVL 治疗的有效性及其安全性^[21-25],IVUS 或 OCT 显示 IVL 治疗可以导致钙化斑块断裂,随后达到良好的扩张效果。一些严重 CAC,即使通过旋磨治疗支架也无法完全扩张。Tovar Forero 等^[26]和 Chen 等^[27]应用旋磨治疗后钙化斑块依然没有充分修饰,应用 IVL 球囊补救性治疗达到了良好的扩张效果。对于慢性闭塞病

变,IVL 治疗同样显示出良好的治疗效果, Yeoh 等^[28]应用 IVL 治疗指导右冠慢性闭塞病变的开通,采用逆向 CART 技术,但因近段严重钙化正向球囊无法扩张病变建立微通道,应用 IVL 球囊治疗 40 个脉冲后钙化病变充分扩张,随后完成病变开通及支架置入。Tumminello 等^[29]报道了 IVL 治疗在左主干病变中的应用,左主干支架置入后非顺应性球囊 28 atm 无法完全扩张,应用 IVL 治疗 3 个周期后非顺应性球囊 14 atm 即完全扩张,IVUS 证实了支架完全扩张。

4 IVL 的安全性

Disrupt CAD I、II 研究^[11-12]及一些真实世界研究^[14-19]证实 IVL 治疗安全性较高,术中并发症发生率低,很少发生冠脉急性闭塞、冠脉穿孔、慢血流或无复流等。Disrupt CAD I、II 研究表明 30 d 内 MACE 发生率分别为 8.3% 和 7.6%,主要为围术期心肌梗死、心源性死亡等,但跟 IVL 治疗无关。目前研究中出现的主要并发症为冠脉夹层、球囊破裂、支架内血栓等。冠脉夹层多为轻度夹层,无 D-F 级夹层发生,且均在夹层部位完成支架置入^[14-15,18-19]。Aksoy 等^[16]研究中出现 7 例 IVL 球囊破裂,但没有出现任何冠脉事件。López-Lluya 等^[30]报道 1 例应用 IVL 治疗 9 个周期时出现球囊破裂,随后出现前降支至左主干的 C 型夹层,置入支架后夹层未再进展。Cubero-Gallego 等^[15]研究中 1 例患者 IVL 治疗 2 d 后因确切的支架内血栓而发作急性 ST 段抬高型心肌梗死行靶血管血运重建治疗。

5 IVL 治疗对心率的影响

IVL 治疗过程中可产生电脉冲,在心电图上类似“起搏信号”,可引起心脏不同步起搏发生,一项回顾性研究显示约 77.8% 的病例出现上述现象,且心率 ≤ 65 次/min 出现“起搏信号”或心室起搏的概率是心率 > 65 次/min 的 16 倍。虽然没有相关的临床事件报道,但需要关注 IVL 治疗过程中心电图和主动脉压波形的变化,因此具有起搏器的患者应在 IVL 周期中评估是否有不恰当的装置感应,以确保术后的起搏功能正常^[31-32],对于起搏器患者在 IVL 治疗中的风险需待 Disrupt CAD III 研究结果证实。在右冠 IVL 治疗过程中,震荡波可触发心脏去极化、起搏,并可引发敏感患者发作室上性心律失常和阵发性心房颤动^[33]。

6 IVL 治疗的局限性

在一些特殊的解剖比如严重狭窄或严重的血管迂曲,IVL 系统可能不适合或应谨慎使用。另外,血管直径 > 4 mm(最大冲击波球囊大小)或重要的偏心斑块妨碍了 IVL 球囊贴附于血管壁,可能降低治疗效果。其次,该系统在多层支架病变处的有效性尚未得到证实,其对支架主干/聚合物完

整性和药物洗脱的影响仍不清楚^[34]。对于左主干钙化病变,仅有 Tumminello 等^[29]的病例报道,至于其是否适合于左主干病变,目前尚不清楚。

7 研究的局限性

作为一种新兴的修饰 CAC 的方法,目前关于 IVL 治疗的研究局限于病例报道、小样本研究,临床试验目前只有 Disrupt CAD I 研究和 Disrupt CAD II 研究已经完成,但均样本量偏小,下一步研究需要扩大样本量并积极应用腔内影像学评价治疗效果。另外,如上所述,IVL 可能对心律产生影响,进一步的研究需要证实 IVL 治疗是否会产生心律失常、对起搏器工作参数有无影响。目前关于 IVL 治疗 CAC 的研究没有与其他治疗方法相比较,需进一步的研究比较 IVL 治疗与比如旋磨、切割等治疗方法的安全性与有效性。

参考文献

- [1] 刘佳佳,曹宇,盛喆. 冠状动脉钙化的病理生理机制及钙化评估进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(8): 768-772.
- [2] 马智会,朱永武. 冠状动脉血管内超声钙化特征联合血清 miRNA-1、miRNA-208b 对 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术后冠状动脉再狭窄的预测价值[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(9): 795-800.
- [3] Génereux P, Madhavan MV, Mintz GS, et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(18): 1845-1854.
- [4] Kassimis G, Bourantas CV, Tushar R, et al. Percutaneous coronary intervention vs. cardiac surgery in diabetic patients. Where are we now and where should we be going? [J]. Hellenic J Cardiol, 2017, 58(3): 178-189.
- [5] Wiemer M, Butz T, Schmidt W, et al. Scanning electron microscopic analysis of different drug eluting stents after failed implantation: from nearly undamaged to major damaged polymers[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75: 905-911.
- [6] Tzafirri AR, Garcia-Polite F, Zani B, et al. Calcified plaque modification alters local drug delivery in the treatment of peripheral atherosclerosis[J]. J Control Release, 2017, 264: 203-210.
- [7] Barbato E, Shlofmitz E, Milkas A, et al. State of the art: evolving concepts in the treatment of heavily calcified and undilatable coronary stenoses—from debulking to plaque modification, a 40-year-long[J]. J Euro Interv, 2017, 13(6): 696-705.
- [8] Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, et al. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison

- (ERBAC) Study[J]. *Circulation*, 1997, 96(1): 91-98.
- [9] Forero MNT, Daemen J. The coronary intravascular lithotripsy system[J]. *Interv Cardiol*, 2019, 14(3): 174-181.
- [10] Kassimis G, Didagelos M, De Maria GL, et al. Shockwave Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Severe Vascular Calcification[J]. *Angiology*, 2020, 71(8): 677-688.
- [11] Brinton TJ, Ali ZA, Hill JM, et al. Feasibility of shockwave coronary intravascular lithotripsy for the treatment of calcified coronary stenoses[J]. *Circulation*, 2019, 139(6): 834-836.
- [12] Ali ZA, Nef H, Escaned J, et al. Safety and effectiveness of coronary intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenoses: The Disrupt CAD II Study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(10): e008434.
- [13] Kereiakes DJ, Hill JM, Ben-Yehuda O, et al. Evaluation of safety and efficacy of coronary intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenoses: Design and rationale for the Disrupt CAD III trial[J]. *Am Heart J*, 2020, 225: 10-18.
- [14] Ali ZA, Brinton TJ, Hill JM, et al. Optical coherence tomography characterization of coronary lithoplasty for treatment of calcified lesions: first description[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8): 897-906.
- [15] Cubero-Gallego H, Millán R, Fuertes M, et al. Coronary lithoplasty for calcified lesions: real-world multicenter registry[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, S1885-5857(20): 30108-0.
- [16] Yeoh J, Cottens D, Cosgrove C, et al. Management of stent underexpansion using intravascular lithotripsy-Defining the utility of a novel device[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, doi: 10.1002/ccd.28715.
- [17] Ielasi A, Moscarella E, Testa L, et al. Intravascular lithotripsy for the Management of undilatable coronary stenosis: The SMILE Registry[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, S1553-8389(20)30292-X.
- [18] Aksoy A, Salazar C, Becher MU, et al. Intravascular lithotripsy in calcified coronary lesions: a prospective, observational, multicenter registry[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(11): e008154.
- [19] Mattesini A, Nardi G, Martellini A, et al. Intravascular imaging to guide lithotripsy in concentric and eccentric calcific coronary lesions[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, S1553-8389(20): 30220-7.
- [20] De Silva K, Roy J, Webb I, et al. A calcific, undilatable stenosis: lithoplasty, a new tool in the box? [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(3): 304-306.
- [21] Morabito G, Tripolino C, Tassone EJ, et al. A case of stent under-expansion due to calcified plaque treated with shockwave lithoplasty[J]. *Cardiology*, 2018, 141(2): 75-77.
- [22] Tovar Forero MN, Wilschut J, Van Mieghem NM, et al. Coronary lithoplasty: a novel treatment for stent underexpansion[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 221.
- [23] Tripolino C, Tassone EJ, Morabito G, et al. Intravascular ultrasound-guided shockwave treatment of stents overlapping underexpansion of calcified left anterior descending artery[J]. *J Cardiol Cases*, 2019, 20(4): 135-137.
- [24] Ali ZA, McEntegart M, Hill JM, et al. Intravascular lithotripsy for treatment of stent underexpansion secondary to severe coronary calcification[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 485-486.
- [25] Venuti G, D'Agosta G, Tamburino C, et al. Coronary lithotripsy for failed rotational atherectomy, cutting balloon, scoring balloon, and ultra-high-pressure non-compliant balloon [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 94(3): E111-E115.
- [26] Tovar Forero MN, Van Mieghem NM, Daemen J. Stent underexpansion due to heavy coronary calcification resistant to rotational atherectomy: A case for coronary lithoplasty? [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, doi: 10.1002/ccd.28641.
- [27] Chen G, Zrenner B, Pyxaras SA. Combined rotational atherectomy and intravascular lithotripsy for the treatment of severely calcified in-stent neoatherosclerosis: a mini-review [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019, 20(9): 819-821.
- [28] Yeoh J, Hill J, Spratt JC. Intravascular lithotripsy assisted chronic total occlusion revascularization with reverse controlled antegrade retrograde tracking[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(7): 1295-1297.
- [29] Tumminello G, Cavallino C, Demarchi A, et al. Bail-out unexpanded stent implantation in acute left main dissection treated with intra coronary lithotripsy: a case report[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2019, 3(4): 1-5.
- [30] López-Lluya MT, Jurado-Román A, Sánchez-Pérez I, et al. Shockwave: useful but potentially dangerous[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(5): 500-501.
- [31] Cicovic A, Cicovic S, Wong B, et al. A quicker pace: shockwave lithotripsy pacing with electromechanical capture[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(17): 1739-1740.
- [32] Wilson SJ, Spratt JC, Hill J, et al. Incidence of "shock-topics" and asynchronous cardiac pacing in patients undergoing coronary intravascular lithotripsy[J]. *Euro Intervention*, 2020, 15(16): 1429-1435.
- [33] Curtis E, Khan A, El-Jack S, et al. Precipitation of de novo atrial fibrillation during Shockwave Intravascular Lithotripsy® after pacing capture during the treatment of proximal right coronary artery disease: a case report[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2019, 3(4): 1-4.
- [34] Kassimis G, Didagelos M, Kouparanis A, et al. Intravascular ultrasound-guided coronary intravascular lithotripsy in the treatment of a severely under-expanded stent due to heavy underlying calcification. To re-stent or not? [J]. *Kardiol Pol*, 2020, 78(4): 346-347.