

非体外循环冠状动脉旁路移植术的研究进展

张 欣 高长青

摘 要 非体外循环冠状动脉旁路移植术是在非体外循环、心脏不停跳下完成移植植物与冠状动脉的旁路吻合。近年来有许多研究对比非体外循环和体外循环下进行冠状动脉旁路移植的临床结果,结果不尽相同,引发了对非体外循环冠状动脉旁路移植术的质疑。本文主要对近年有关非体外循环冠状动脉旁路移植术完全再血管化、移植植物通畅率及中远期生存率等焦点议题的研究进行综述和解读。

关键词 冠状动脉旁路移植术 非体外循环 冠心病 完全再血管化 移植植物通畅率

中图分类号 R654 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.046

传统冠状动脉旁路移植术(conventional coronary artery bypass grafting, CCABG)借助体外循环完成冠状动脉和移植物的吻合,但保持相对清晰无血的术野却是以患者承受体外循环的某些不良反应为代价的,如血细胞破坏、系列炎性反应激活、非搏动性血液灌注以及可能的气体或组织栓子造成的栓塞(尤其是主动脉钙化或粥样硬化组织脱落形成栓子)。自1985年 Benetti^[1]和 Buffolo 等^[2]先后报道非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB)良好的早期结果后,OPCAB 逐步兴起,外科再血管化的策略也由此被予以深入研究和审慎。就已发表的随机对照试验(randomised controlled trial, RCT)和一些大样本回顾性观察性研究而言,大多数发表的证据显示 OPCAB 和 CCABG 两者在手术安全性和有效性方面具备相当的临床效果^[3-12]。然而,也有部分证据认为 OPCAB 术式的完全再血管化率、移植植物通畅率及中远期临床效果等方面逊于 CCABG,并由此引发了关于外科再血管化策略的争议。本文主要对近年发表的有关 OPCAB 完全再血管化、移植植物通畅率及中远期生存率的相关研究进行综述和解读。

一、再血管化的完全性

OPCAB 移植植物与靶血管的远端吻合需要在跳动的的心脏上进行,所以相比 CCABG,OPCAB 理论上更

容易因技术因素出现不完全再血管化,而再血管化的完全性及其对临床结果的影响一直是 OPCAB 与 CCABG 争议的焦点之一。借助不断更新的稳定器及其他设备,心脏不停跳下的血管吻合技术已日臻完善,对 OPCAB 再血管化完全性的技术性质疑已不尽合理,但受限于左右心室牵拉膨胀或血流动力学变化,心脏侧壁和下壁的血管吻合仍会相对困难。既往研究中通常以吻合口数目或完全再血管化率这两种指标来衡量再血管化的完全性。

在 RCT 研究中,部分研究并未显示出 OPCAB 与 CCABG 在完全再血管化方面的差异,如 SMART 试验、The Best Bypass Surgery 试验和 BHACAS 试验中,OPCAB 和 CCABG 的远端吻合口数目都没有明显差别,其中 SMART 试验和 The Best Bypass Surgery 试验比较了两种术式的完全再血管化率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。另一些 RCT 研究的结果则不尽相同,如 ON-OFF 实验中,虽然 OPCAB 较 CCABG 平均远端吻合口数量少(3.0 ± 1.1 vs 3.3 ± 1.0 , $P = 0.001$),但两者的完全再血管化率并无差别(90.4% vs 86.7% , $P = 0.241$)^[5]。较大样本的 GOPCABE 试验($n = 2539$)在术前 OPCAB 与 CCABG 组平均预期远端吻合口数目不一样(2.9 vs 3.0 , $P < 0.05$)的情况下,实际平均远端吻合口数目则分别为 2.7 和 2.8 ($P = 0.000$)^[13]。而 DOORS 试验中,平均远端吻合口数目在 OPCAB 组为 2.9 ± 0.9 ,CCABG 组为 3.0 ± 1.0 ($P = 0.007$),但 GOPCABE 试验与 DOORS 试验均未直接比较完全再血管化率^[3]。CORONARY 试验 4752 例的研究人群中 OPCAB 的远端吻合口数也较 CCABG 少(3.0 vs 3.2 , $P = 0.000$),尽管不完全再血管化率按术者的术中评估存在差异,但就整体研究人

基金项目:国家高技术研究发展项目(“863”计划项目)(2012AA021104)

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院心血管外科、中国人民解放军心脏外科研究所

通讯作者:高长青,教授,博士生导师,主任医师,电子邮箱:gaochq301@hotmail.com

群而言,这一结果刚刚达到统计学差异的边缘(11.8% vs 10.0%, $P=0.05$)^[4]。此外,在研究结果具有一定争议的 ROOBY 试验中,OPCAB 的平均远端吻合口数目也少于 CCABG (2.9 ± 0.9 vs 3.0 ± 1.0 , $P=0.002$),但 ROOBY 试验同样未直接计算完全再血管化率^[6]。

然而,既往研究关于 OPCAB 不完全再血管化的结果受术者本身和所在心脏中心的经验影响也有差别,尤其当 OPCAB 作为心脏中心外科再血管化的主要方式时,其产出结果可能较 OPCAB 年手术量低、开展 OPCAB 较少的中心有所差异,而这也会影响多中心研究或次级研究的结果。最具代表性的便是 ROOBY 研究,批评者认为这一效应被研究设计的缺陷放大^[6]。研究者在试验招募阶段,其参与的 42 个心脏中心中仅有 7 个是心脏中心的 OPCAB 年手术量达到 50 例。尽管研究作者以 50 例 OPCAB 年手术量为界对比手术结果差异无统计学意义;但仍有观点质疑 50 例 OPCAB 的历史经验不足以证明术者能熟练掌握这项技术,并提出除了历史手术量,OPCAB 的手术频率也会影响学习曲线^[14]。而一些研究者认为,OPCAB 的学习曲线至少为 50~75^[15]。

另一方面,此类研究结果的解读仍然存在一些问题。首先,尽管上述研究中 OPCAB 的平均远端吻合口数目较 CCABG 有减少 0.1~0.3 个不等的趋势,但无法评价这些研究中远端吻合口移植植物数目减少对 OPCAB 结果影响的严重程度。原因在于上述临床试验和研究无一就 OPCAB 队列未能完全再血管化给出具体理由,而对于不完全再血管化的冠脉主要分支系统,上述研究既未评估病变的严重性,也未评估供应范围内的心肌活力。其次,衡量再血管化的完全性并不完全同于比较远端吻合口数目。对此,一些作者提出可以用完全再血管化指数(即移植植物数目/需要被再血管化的靶血管数目)来评价再血管化的完全性^[16]。再者,完全再血管化的定义较为繁杂,不同研究采用的定义不一致也可能对临床研究的结果产生影响。对此,Vander Salm 等^[17]曾在 BARI 试验中进行了探索,他们将完全再血管化的定义分为以下 4 类:(1)解剖性(又称传统性)完全再血管化:对每个主要冠状动脉分支系统(左前降支、左回旋支、右冠状动脉,如有中间支则包括中间支)均予以行至少 1 个旁路。这一标准有时会被冠以客观条件——对所有管径 $\geq 1.5\text{mm}$ 而存在至少 1 处内径狭窄 $\geq 50\%$ 的血管予以再血管化。(2)功能性完全再血管化:对所

有存在缺血心肌的冠状动脉分支系统予以再血管化。(3)数量性完全再血管化:远端吻合口数目 $\geq$ 存在病变的冠脉分支系统/节段数目。(4)Vander Salm 等^[17]还介绍了第 4 种定义,即每一冠脉主要分支系统的远端吻合口的数量 ≥ 1 。而 BARI 试验针对同一大样本患者以上述不同标准进行分类及对比研究,结果证实功能性及解剖性定义下完全再血管化的预后并未优于不完全再血管化,远端吻合口数目少于、等于或多于病变血管数不影响生存结局,远端吻合口数多未见优势;而第 4 种定义中,完全再血管化出现非前降支系统移植植物大于 ≥ 2 时,结果反而劣于不完全再血管化。这一结果也提示不能仅凭远端吻合口数目来评价再血管化的完全性。

二、移植植物通畅率

移植植物通畅率是影响外科再血管化临床预后的重要因素。早先研究已证实 CCABG 左乳内动脉(left internal mammal artery, LIMA)移植植物的 10 年通畅率可达到 90% 以上,因此评价其他外科再血管化技术通常都参照这一金标准。

既往研究中,OPCAB 和 CCABG 术后在许多 RCT 研究中有相似的移植植物通畅率。如有研究通过对比 115 例 OPCAB 和 CCABG 术后 3 个月的冠脉造影结果发现,动脉移植植物(98% vs 98%)与静脉移植植物(83% vs 91%)差异无统计学意义。类似的,Widimsky 等在 PRAGUE-4 试验 400 例的样本人群中,OPCAB 与 CCABG 的术后 1 年动静脉移植植物通畅率同样没有差异。Nathoe 等在一项 281 例的多中心 RCT 试验中也得到了同样的结论,OPCAB 术后 1 年整体移植植物通畅率为 91%,与 CCABG(93%)没有差别。一些成熟的心脏中心还给出了长期移植植物通畅率结果。如 Puskas 等在一组 197 例的 RCT 研究中发现,术后 1 年 OPCAB 动脉移植植物通畅率(94.1% vs 98.1%, $P=0.260$)和静脉移植植物通畅率(93.3% vs 94.2%, $P=0.930$)均与 CCABG 差异无统计学意义^[7];而在随访至术后 8 年,两者的动脉(74.4% vs 78.6%)和静脉(87.0% vs 90.0%)移植植物通畅率同样差异无统计学意义。Angelini 等^[18]的 BHACAS1 和 BHACAS2 试验在平均 85 个月(6~8 年)的随访时间内,OPCAB 与 CCABG 的移植植物闭塞率分别为 11.0% 和 10.6%,差异无统计学意义($P>0.05$)^[18]。

近年来对 OPCAB 术后移植植物通畅率不佳的担忧主要来自于两项 RCT 试验。一是 Shroyer 等完成的 ROOBY 试验,术后 12 个月的造影结果显示 OPCAB

的1年通畅率移植物低于CCABG(82.6% vs 87.8%, $P < 0.01$),而OPCAB的1年复合不良事件率(全因死亡、心梗及重复再血管化)的概率也高于CCABG^[6]。如上所述,这一试验的53名参与医生的年平均OPCAB手术量只有8台,尚处于学习阶段,而OPCAB转体外循环率也高达12%。此外,ROOBY试验60%的手术是由住院医完成的。而另一导致ROOBY试验低移植物通畅率的原因则可能是内镜获取大隐静脉。在内径游离大隐静脉组,患者1年内存在至少1条隐静脉移植物闭塞的可能为41.3%,对比在开放游离组的18%,这一结果差异有统计学意义。大隐静脉移植物的通畅率在内镜游离组为74.5%,明显劣于开放组的85.2% ($P = 0.000$)^[19]。鉴于ROOBY开展时内镜下大隐静脉游离仍然未广泛开展,这一差异也可能缘于学习曲线效应或者游离者的经验欠缺。

另一项研究则是2004年Khan等^[20]发表的RCT,其结果显示3个月的移植物通畅率在OPCAB组明显低于CCABG组(88% vs 98%, $P = 0.002$)^[20]。批评者认为,这一研究的手术医生的经验同样不足,平均只有98例OPCAB的经验,而在研究开始前的两年(每人每年25例OPCAB的手术量)术中 also 使用了相对较低剂量的肝素;同时术后缺乏有力的氯吡格雷治疗,术中未能有效使用吸引装置增加暴露,这些也是可能导致移植物通畅率较差的混杂因素。

外科再血管化的技术难题会导致吻合精准度的欠缺并由此影响通畅率。对OPCAB手术而言,陡峭的学习曲线、心脏运动和肺塌陷的干扰以及在移动的靶血管上进行吻合都可能成为影响移植物通畅率(尤其下壁血管)的原因。除此之外,也有研究认为凝血酶激活引发凝血级联反应及血小板活动亢进造成OPCAB术后的高凝状态也会对OPCAB术的移植物通畅率产生影响^[21]。然而相对于CCABG,多数心脏中心还是倾向于在OPCAB手术中给较低剂量的肝素。Uva等在一组300例的RCT试验中发现OPCAB较CCABG移植物通畅率较低,但据术中给予的肝素剂量校正后,二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。考虑到这一因素,Houlin等在DOORS研究中对OPCAB与CCABG采用相同的肝素剂量,900例研究人群中,有481例接受了冠脉造影随访,OPCAB组710支移植物中有561支(79%)通畅,65支(9%)狭窄,84支(12%)闭塞;而CCABG组650支移植物中,通畅、狭窄和闭塞的移植物则分别为549支(86%)、38

支(5%)和63支(9%),两者差异有统计学意义($P = 0.01$)^[22]。

三、中远期生存率

对比CCABG,OPCAB的远期临床结果同样充满争议。目前发表的大多数研究多为近中期结果,只有少部分给出了中远期预后结果。Takagi等^[23]发表了一项Meta分析比较OPCAB和CCABG的近中期结果,研究综合11项RCT试验认为OPCAB相对CCABG对1年全因死亡的相对危险度为1.37(95% CI:1.943~1.808),且这一结果差异有统计学意义。值得强调的是,ROOBY试验目前并未公开发表中远期生存数据,但其早期结果在这一项Meta分析研究中权重占比较大,直接影响结论的做出。但是,只有少数RCT试验有明确的中远期临床结果,如BHACAS试验、Octopus试验、SMART试验。SMART试验中OPCAB和CCABG的5年生存率分别为92.9%、81.8% ($P = 0.020$),7年生存率分别为83.7%、73.7% ($P = 0.090$)^[10]。而BHACAS1和BHACAS2试验随访6~8年,OPCAB和CCABG的病死亡率分别为14%和12%,差异无统计学意义^[18]。此外,Octopus试验随访5年,OPCAB与CCABG的全因病死亡率同样没有差异(8.5% vs 6.5%, $P = 0.65$)。但除ROOBY试验外,其他一起较大样本RCT,包括GOPCABE、DOORS、CORONARY和ON-OFF等试验在内,OPCAB的近中期生存率均与CCABG无明显差异,但这些研究均尚未发表中远期生存结果^[3-5, 13]。只有当上述近年开展的RCT得出长期结果,且新的术中稳定和暴露技术的应用能使OPCAB和CCABG产出相似的完全再血管化指数时,这一争论才能平息。

综上所述,目前对OPCAB的怀疑仍存在,并且部分研究认为OPCAB在远端吻合口数目、移植物通畅率等方面可能劣于CCABG,而一些RCT样本量有限,缺乏足够的检验效能,无法对OPCAB与CCABG早期及远期临床结果中具有争议的话题给出有说服力的结论。但目前研究证据尚不足以证明OPCAB的安全性、有效性及再血管化的完全性等方面劣于CCABG,而OPCAB的远期预后仍有待于开展大样本RCT试验进一步证实。需要强调的是,OPCAB是一技术要求较高的手术方式,上述怀疑的存在都或多或少与一些临床研究结果受学习曲线效应影响有关。而OPCAB的学习曲线只有通过合理的病例选择,个体化的旁路策略,整个心脏团队的共同成长及丰富的临床经验(如术前计划,充分的手术暴露,合理的主

动脉近端吻合方式及远端吻合口首选前壁,下壁次之,最后侧壁等手术策略)才能平稳度过。

事实上 OPCAB 和 CCABG 都是外科再血管化的重要方式,外科再血管化策略的制定应当予以个体化。正因为现在冠心病外科高龄、高危患者增加,OPCAB 技术更显得尤为重要。鉴于现有的研究结果不能证明 OPCAB 的优势,除非个体化评估的远期获利大于短期风险,应当明确目前临床证据的效力尚无法支持在外科再血管化决策时单纯为了避免体外循环的不良反应而牺牲技术的精准性、吻合的治疗及再血管化的完全性选择非体外循环。

参考文献

- 1 Benetti FJ. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest[J]. J Cardiovasc Surg;Torino, 1985,26(3):217-222
- 2 Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, *et al.* Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation: technique and initial results[J]. Tex Heart Inst J, 1985,12(1):33-41
- 3 Houlind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, *et al.* On - pump versus off - pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on - pump versus off - pump randomization study[J]. Circulation, 2012,125(20):2431-2439
- 4 Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, *et al.* Off - pump or on - pump coronary - artery bypass grafting at 30 days[J]. N Engl J Med, 2012,366(16):1489-1497
- 5 Lemma MG, Coscioni E, Tritto FP, *et al.* On - pump versus off - pump coronary artery bypass surgery in high - risk patients: operative results of a prospective randomized trial (on - off study) [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012,143(3):625-631
- 6 Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, *et al.* On - pump versus off - pump coronary - artery bypass surgery[J]. N Engl J Med, 2009,361(19):1827-1837
- 7 Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, *et al.* Off - pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1 - year graft patency, cost, and quality - of - life outcomes: a randomized trial[J]. JAMA, 2004,291(15):1841-1849
- 8 Hannan EL, Wu C, Smith CR, *et al.* Off - pump versus on - pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short - term outcomes and in long - term mortality and need for subsequent revascularization[J]. Circulation, 2007,116(10):1145-1152
- 9 Hu S, Zheng Z, Yuan X, *et al.* Increasing long - term major vascular events and resource consumption in patients receiving off - pump coronary artery bypass: a single - center prospective observational study [J]. Circulation, 2010,121(16):1800-1808
- 10 Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R, *et al.* Off - pump and on - pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long - term follow - up of a randomized trial[J]. Ann Thorac Surg, 2011,91(6):1836-1842

- 11 Moller CH, Perko MJ, Lund JT, *et al.* No major differences in 30 - day outcomes in high - risk patients randomized to off - pump versus on - pump coronary bypass surgery: the best bypass surgery trial[J]. Circulation, 2010,121(4):498-504
- 12 Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, *et al.* Early and midterm outcome after off - pump and on - pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials[J]. Lancet, 2002,359(9313):1194-1199
- 13 Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, *et al.* Off - pump versus on - pump coronary - artery bypass grafting in elderly patients[J]. N Engl J Med, 2013,368(13):1189-1198
- 14 Kieser TM. On - pump versus off - pump CABG[J]. N Engl J Med, 2010,362(9):852
- 15 Patel NN, Angelini GD. Off - pump coronary artery bypass grafting: for the many or the few? [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010,140(5):951-953
- 16 Magee MJ, Hebert E, Herbert MA, *et al.* Fewer grafts performed in off - pump bypass surgery: patient selection or incomplete revascularization? [J]. Ann Thorac Surg, 2009,87(4):1113-1118
- 17 Vander Salm TJ, Kip KE, Jones RH, *et al.* What constitutes optimal surgical revascularization? Answers from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) [J]. J Am Coll Cardiol, 2002,39(4):565-572
- 18 Angelini GD, Culliford L, Smith DK, *et al.* Effects of on - and off - pump coronary artery surgery on graft patency, survival, and health - related quality of life: long - term follow - up of 2 randomized controlled trials[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009,137(2):295-303
- 19 Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF, *et al.* Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011,141(2):338-344
- 20 Khan NE, De Souza A, Mister R, *et al.* A randomized comparison of off - pump and on - pump multivessel coronary - artery bypass surgery [J]. N Engl J Med, 2004,350(1):21-28
- 21 Valley MP, Bannon PG, Bayfield MS, *et al.* Quantitative and temporal differences in coagulation, fibrinolysis and platelet activation after on - pump and off - pump coronary artery bypass surgery[J]. Heart Lung Circ, 2009,18(2):123-130
- 22 Houlind K, Fenger - Gron M, Holme SJ, *et al.* Graft patency after off - pump coronary artery bypass surgery is inferior even with identical heparinization protocols: results from the Danish On - pump Versus Off - pump Randomization Study (DOORS) [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014,148(5):1812-1819
- 23 Takagi H, Watanabe T, Mizuno Y, *et al.* A meta - analysis of adjusted risk estimates for survival from observational studies of complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel disease undergoing coronary artery bypass grafting [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014,18(5):679-682

(收稿日期:2016-03-24)

(修回日期:2016-03-24)