

JAMA:冠状动脉旁路移植术患者桡动脉和大隐静脉移植与远期心血管结局的关系

原创 CardiothoracicSurgery CardiothoracicSurgery 8月4日

JAMA | Original Investigation

Association of Radial Artery Graft vs Saphenous Vein Graft With Long-term Cardiovascular Outcomes Among Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting A Systematic Review and Meta-analysis

Mario Gaudino, MD; Umberto Benedetto, MD; Stephen Fremes, MD; Karla Ballman, PhD; Giuseppe Biondi-Zoccai, MD; Art Sedrakyan, MD, PhD; Giuseppe Nasso, MD; Jai Raman, MD, PhD; Brian Buxton, MD; Philip A. Hayward, MD; Neil Moat, MD; Peter Collins, MD; Carolyn Webb, PhD; Miodrag Peric, MD; Ivana Petrovic, MD; Kyung J. Yoo, MD; Irbaz Hameed, MD; Antonino Di Franco, MD; Marco Moscarelli, MD; Giuseppe Speziale, MD; John D. Puskas, MD; Leonard N. Girardi, MD; David L. Hart, MD; David P. Taggart, MD; for the RADIAL Investigators

摘要

重要性:观察性研究表明，与使用大隐静脉移植相比，使用桡动脉移植进行冠状动脉搭桥术可能会改善临床效果，但尚未在随机试验中得到证实。

目的:比较接受桡动脉移植与大隐静脉移植进行冠状动脉搭桥术的患者长期随访后的临床结局。设计、背景及研究对象:研究组对澳大利亚、意大利、塞尔维亚、韩国和英国等5个国家中从1997年至2009年接受桡动脉或大隐静脉移植的冠状动脉搭桥术的患者进行了水平汇总分析。干预:患者被分成2组，有534名患者经桡动脉、502名患者经大隐静脉接受了冠状动脉搭桥术。

主要结局和方法:主要结局是死亡、心肌梗死或再次血运重建的综合结局。次要结局是死亡和心肌梗死。

结果:1036名随机患者中，桡动脉组的平均年龄为66.6岁，70.4%为男性；大隐静脉组为67.1岁，69.9%为男性。共有942名患者（其中510名为桡动脉组）完成了10年随访。在平均10年的随访中，接受经桡动脉冠状动脉搭桥术的患者综合结局再次血运重建的发生率为每1000患者每年41例，显著低于大隐静脉组（47例），风险比率为0.73 [95% CI, 0.61-0.88]; $P < 0.01$ 。死亡或心肌梗死的总发生率为每1000患者每年35例，显著低于大隐静脉组（38例），风险比率为0.77 [95% CI, 0.63-0.94]; $P < 0.01$ 。

结论及意义:总之，在这项平均随访10年的患者数据荟萃分析中，使用桡动脉进行冠状动脉搭桥术，与大隐静脉相比，可显著降低心血管结局的综合风险。

一、引言

用桡动脉代替隐静脉行冠状动脉旁路移植术（CABG）的长期临床效果尚不清楚。观察性研究表明，使用桡动脉有更好的术后结局，但这是有偏见的。对比较桡动脉和隐静脉用于冠状动脉搭桥术的5个随机临床试验（RCT）的患者数据进行汇总分析，既往报道表明在5年的随访期间，使用桡动脉进行冠脉搭桥术比大隐静脉在死亡，心肌梗死或者再次血运重建等综合结局有更低的发病率。在生存率上没有显著的差异，综合结果由重复血运重建来决定。

鉴于手术后最初5年内不良事件发生的数量较少，因此这5年的分析效果相对有限。因为手术5年之后，大隐静脉移植的失败会加快，所以可以预测到经过更长时间的随访，桡动脉移植的所有的潜在的临床优点会得到更多的证明。

此外，因为数据库里面的大多数的试验要求在随访的前5年做血管造影，所以对于偶然发生的无症状移植失败者的血管重建的扩张程度不是很明确。随访5年后，除了一项进行影像学对照试验，别的试验都没有进行。为了阐明按预定方案进行血管造影对结局的影响，延长随访是很有必要的。

二、方法

（一）项目

本研究的目的是通过10年的随访，比较进行桡动脉冠脉搭桥术与大隐静脉冠脉搭桥术之间的长期临床结果。

每个研究小组在当地获得了伦理认可和参与者口头同意，威尔康奈尔医学机构审查委员会认为对合并分析进行伦理的批准不需要审查。

（二）研究方案

本分析的方案已事先公布，分析计划和结果在分析开始之前确定。

（三）试验选择

进行了系统的文献检索，以确定比较冠状动脉搭桥术患者桡动脉和隐静脉使用的随机对照试验。我们从2019年1月搜索MEDLINE和Embase，最近一次是2020年3月。下面的关键字与布尔运算符组合在一起，桡动脉、隐静脉、冠状动脉旁路移植术。

研究内容由两位研究者独立评估(A.D.和I.H.)，分歧得到讨论并以协商一致方式解决。此外，本研究的所有参考文献都可以被找到以确定其出版物。附录1提供了搜索策略的详细信息。图1和图2中提供了PRISMA流程图和Cochrane Collaboration用于评估纳入RCT的偏差风险的工具。

（四）随访

进行10年的临床随访或者尽最大可能的对试验小组要求的病人进行随访。随访由Nasso等人通过电话采访进行，桡动脉通畅性和临床结果（RAPCO）试验由Petrovic等人研究。对于桡动脉与大隐静脉通畅性（RSVP）试验，随访数据来自皇家Brompton&Harefield NHS基金会信托基金电子病历

数据库和发给全科医生的问卷调查。对于Song等人的试验，使用韩国统计数据库和电话采访来获得后续数据，没有对数据源进行集中验证。临床结果的评估者不知道治疗组的分配情况。对于 Nasso 等人以及RAPCO试验中，没有采用正式的盲法，但评估人员没有参与这项研究。

（五）数据收集和合并

包含最少核心数据要求的电子预格式化数据收集表被发送到每个试验小组。来自威尔康奈尔医学院的协调中心收到了未经鉴定的数据，并对其质量、完整性以及与5年分析和先前出版物的一致性进行了检查。通过与各审判小组的直接协商解决了分歧。然后将数据元素合并到主数据库中。所有变量定义与5年分析中使用的定义相似。

（六）结局

主要结果是主要不良心脏事件合并症，合并症定义为任何原因导致的死亡、心肌梗死或再次血运重建。次要结局为由任何原因或心肌梗塞引起的死亡。对于所有事件，都使用了单独的试验定义。综合结果的每个组成部分分别进行了分析但未经正式测试，除了死亡率，这是一个事后的探索性结果。根据年龄、性别、糖尿病状况、术前心肌梗死史、左室射血分数、术前肾功能、桡动脉靶血管情况进行预先设定的亚组分析。

（七）统计分析

两组的基线和术中特征被报告为分类变量的数量和百分比，连续变量的平均值和标准差或中间值和四分位数。根据情况，使用参数或者非参数的检测对2组进行比较。对失访患者和纳入分析的患者的基线特征进行了比较，是为了确保随访数据的患者是整个群体的代表。

结果以频率、累积发病率和每1000名患者每年的线性化事件率进行报道，以说明不同的个别试验随访时间。非致命事件的累积发生率是以死亡作为竞争风险来确定的。在初步分析中，患者按随机分组进行分析。

治疗和预后之间的关系采用混合效应Cox回归模型来进行评估。治疗分配作为固定效应，试验标识符作为随机效应。治疗效果以危险比（HRs）和95%置信区间表示。比例风险假设通过Schoenfeld残差来进行验证。对于非致命事件，竞争风险回归分析基于精细灰色比例亚危险度模型。

用亚组分析法对主要终点的下面的效果修饰符进行了测试：年龄、性别、糖尿病状况、既往心肌梗死、左室射血分数小于50%、肾功能不全及桡动脉靶血管情况。结果表示为森林图。

使用多重敏感性分析来调查研究方案规定的血管造影对两组患者预后差异的影响，在两组中，分别对5年随访前后的重复血运重建和死亡以及主要和次要复合终点进行分析。根据得到的关联性，重新估计治疗与主要结果之间的关系。

使用两阶段的方法重复了初步分析，其中使用Cox回归模型获得了每个个体试验的治疗和结果之间关联的具有相对标准误差的 β 系数。然后，在第二步中，使用带有随机效应模型的通用逆方差法，对单个试验中治疗 and 结果之间的相关性的估计进行汇总，试验水平和合并估计值以风险率和95%可信区间用表示。根据随机效应模型，用加权森林图表示风险分布。不同试验的异质性采I²统计学方法进行评估。小于25%的值定义为低非均质性；25%至50%为中等非均质性；大于50%为高非均质性。使用留一法分析来评估个别试验对最终估计值的影响。

为了解释组间潜在的混杂因素和随机化后的不平衡，采用完全调整的混合效应Cox模型来重复分析主要结果和死亡率。为了解释随访损失，对主要结果进行了2次敏感性分析。

在第一个分析中，进行10年随访的两组的丢失者被视为无效事件。在第二个分析中，计算了每一组失去随访的患者的事件发生率的不同情况，在极端情况下，大隐静脉组所有在10年的随访中失去随访的患者被视为无效事件，桡动脉组所有失去随访的患者在10年的随访中被视为死亡（临界点分析）。此外，基于Cochrane Collaboration的偏倚风险评估工具，仅对研究的最低风险偏移进行了分析。

所有分析均以隐静脉组为参考一种固定阶序贯测试方法。采用固定顺序序贯检验法，主要结果首先在0.05的 α 水平上进行检验，如果主要结果具有统计学意义，则在相同水平上检验次要结果。所有的P值都是双侧的，P值小于0.05被认为具有统计学意义。除死亡率外，对亚组分析或综合结果的个别组成部分不进行显著性检验。对于这些分析，仅对治疗和结果之间的相关性进行评估以及提供相应的95%可信区间。由于多重比较缺乏校正，且存在I型错误的可能性，因此次要、分组和事后分析的结果应为探索性的。使用R版本3.6.1和以下软件包进行统计分析：coxme、meta、prodlm、Publish和riskrepression。

三、结果

（一）研究人数

在文献检索中，共有774项研究得到确认，其中38项被纳入全文综述，五项试验符合入选标准。我们联系了所有试验的主要研究者，他们都同意延长随访时间并共享数据

其中两个试验（Nasso等和RAPCO）分别比较了冠状动脉旁路移植术（CABG）与桡动脉、隐静脉或右胸内动脉的对比。在这些试验中，只包括桡动脉和隐静脉组。个别试验的详细情况见表1。总的来说，研究共纳入1036名患者（534名患者随机分为桡动脉组和502名患者随机分为大隐静脉组）。表2总结了患者的基线特征。两组之间的任何探究变量都没有统计学上的显著差异。桡动脉组和隐静脉组在人口统计学（平均年龄66.6岁vs 67.1岁；男性70.4%对69.9%）、心血管危险因素（糖尿病患者33.9%对35.3%）、左心室射血分数、靶血管分布和接受移植物的数量方面很相似。失去随访以及纳入分析的两组患者的基线特征无显著差异（附录资料表1）。

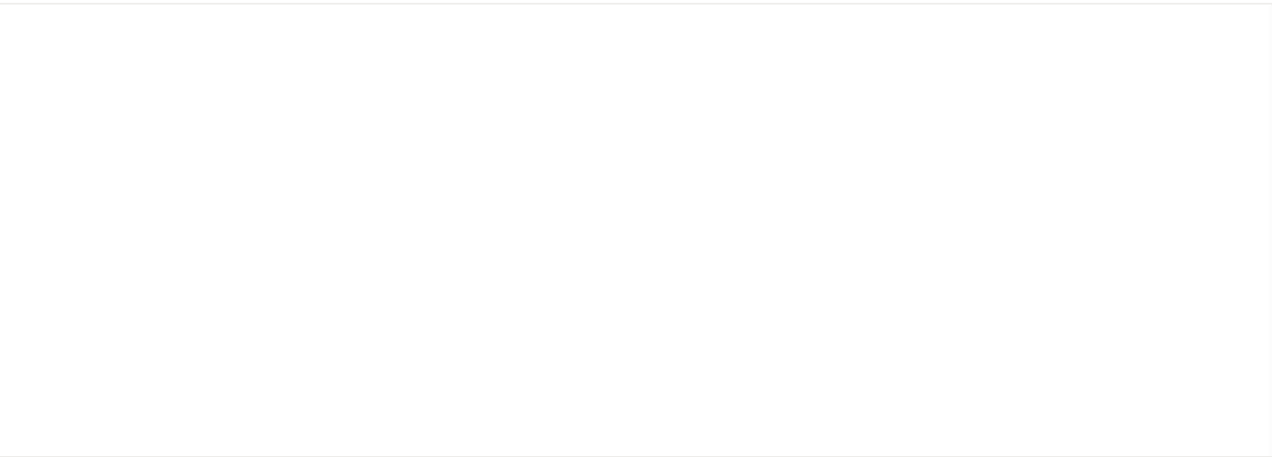


两组的中位（四分位间距）随访均为10（10-11）年。1036例患者中有942例（90.9%）至少随访了10年（关于失去随访的患者的详细信息，见补充资料图3）。所有具有随访数据的患者每一个都有包含随访结果的可用信息。所有研究结果均符合比例危险假设（附录中图4）。



（二）偏倚风险

在纳入的试验中，偏倚的风险被评定为低至中度（附录中的图2）。

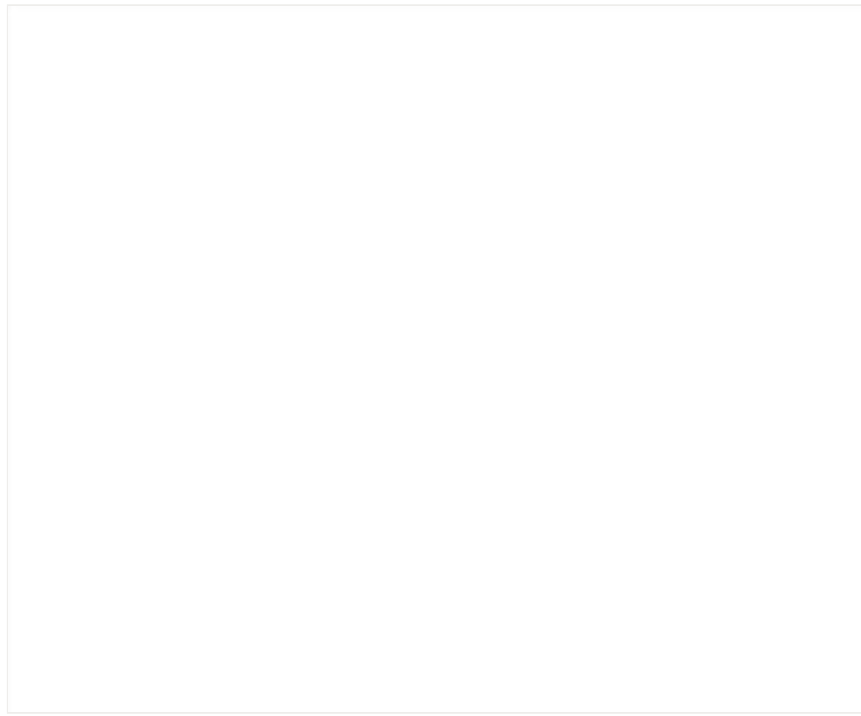


（三）主要结果

与隐静脉相比，使用桡动脉行冠状动脉搭桥术有更低的复合主要终点死亡、心肌梗死或重复血管重建的发生率（220例vs237例；每1000例患者每年41例vs47例；HR，0.73[95%CI，0.61-0.88]； $P<0.001$ ；图1A）。

与大隐静脉相比，使用桡动脉可显著降低死亡或心肌梗死的次要复合终点发生率（188例vs 193例；每1000例患者每年35例vs 38例；HR, 0.77[95%CI, 0.63-0.94]；P=0.01；图1B）。在事后分析中，使用桡动脉也与死亡率的显著降低相关（每1000例患者年发生128例vs 134例；24例vs 27例/1000例/年；HR, 0.73[95%CI, 0.57-0.93]；P=0.01；附录中的表4和图5）。

桡动脉组和隐静脉组心肌梗死的发生率分别为72例和81例（每1000例患者每年13例vs 16例；HR, 0.74[95%CI, 0.54-1.02]）。桡动脉组和隐静脉组重复血运重建的发生率分别为63例和86例（每1000例患者每年发生12例vs 17例；HR, 0.62[95%CI, 0.45-0.86]）（附录中的表4和图5）。



最初5年随访期间和之后主要结果的风险率相似 (0.71[95%CI, 0.52-0.95]vs 0.75[95%CI, 0.59-0.94]; 附录中的图6) 。前5年和5年后随访结果的分析如附录中的图6至图9所示。

基于所用导管的分析结果与主要分析结果一致 (附录中图10) 。主要终点的2个阶段分析结果与主分析结果一致 (HR, 0.72[95%CI, 0.58-0.88]; 附录中的图2和图11) , 在各试验中统计上没有显著的不同 ($I^2=3\%$) 。主要结果的校正风险率 (0.73[95%CI, 0.61-0.88]) 与未调整风险率相似。

解释随访损失的敏感性分析的结果与主要分析结果一致（附录中表2和图12-13）。特别的是，大隐静脉组所有失去随访的患者被视为无效事件并安排10年随访，桡动脉组所有失去随访的患者在随访10年时被视为死亡，主要结局的风险率为0.81（95%CI，0.68-0.97）（附录中的图eFigure14）。试验中的不良事件率如图15和附录表3至5所示，仅限于偏倚风险最低的研究（RSVP和RAPCO）的分析结果与主要分析结果一致（HR，0.79[95%CI, 0.58-1.09]：附录中的图2）。亚组分析的结果如图3所示

四、讨论

在这项包括总共1036名患者，平均随访时间为10年的5项随机对照试验的患者水平分析中，与使用大隐静脉相比，使用桡动脉行冠状动脉搭桥术与死亡、心肌梗死或重复血运重建术的复合结果以及死亡或心肌梗死的发生率在统计学上显著降低。

观察研究发现，与隐静脉相比，桡动脉作为冠脉搭桥术的第二管道，术后生存期更长。对14个校正的观察比较系列（20931例患者）的meta分析发现，在平均6.6年的随访中，桡动脉组的死亡率为24.5%，隐静脉组为34.2%（发病率比，0.74[95%CI，0.63-0.87]）。然而，观察性比较CABG研究容易受到治疗分配和混杂偏差的影响，这可以解释报告的差异。先前使用桡动脉和大隐静脉行冠状动脉搭桥术的随机比较结果显示，无法检测临床结果方面存在统计学上的显著差异，即使之前的报

告来自于进行了5年随访的数据库，其作用也是很有效的。此外，在5年的分析中，大多数试验都使用了按方案的血管造影，因此在解释报告的差异时必须谨慎。

唯一一个使用单支与多支动脉移植在冠状动脉搭桥术的大的随机对照试验是动脉血运重建试验（ART），用来比较3102例单侧和双侧乳内动脉移植的情况。ART中，在10年生存率(HR, 0.96 [95% CI, 0.82-1.12])和无事件生存率(HR, 0.90 [95% CI, 0.79-1.03])上无统计学差异。

ART的结果与现在的分析结果不同，在10年的随访中发现，桡动脉组患者发生心脏事件的风险低于隐静脉组。桡动脉组的死亡率也显著降低，但这是一个事后分析，结果必须被认为是生成的假设。

ART与当前研究结果差异的一个可能原因是ART中，双动脉组比单动脉组的交叉率相对较高(13.9%)。特别是从实验到对照组，众所周知是淡化了治疗效果。在本研究中，交叉率较低(2.4%)，可能是更好地提供干预措施，而不是桡动脉和胸内动脉之间的生物学差异，解释了两种分析的差异。双侧胸内动脉的使用在技术上比桡动脉的使用更复杂，并且医生的经验在前一种手术中起关键作用，而不是后一种。此外，21.8%的被分配到ART对照组的患者使用桡动脉可能进一步淡化了治疗和结果之间的关联，并导致无效结果。

目前，对单动脉移植和多动脉移植(ROMA)结果的随机比较(ClinicalTrials.gov 1703018094)正在以4300例患者为样本，检验多动脉移植假说，包括对死亡率的影响。在罗马，第二例动脉移植可以是桡动脉，也可以是胸廓内动脉，预计在2025年以后会有结果。

（一）局限性

本研究有几个局限性。首先，缺乏标准化的结果定义，中央评审委员会和数据源验证。第二，这些手术是在十多年前进行的，手术和术后协议可能不能反映当前的做法。第三，这些试验在不同的国家进行，在手术技术和术后方案上存在差异。第四，这些试验的样本量不同，对合并分析结果的贡献也不同，越大的试验对最终评估的贡献越大。然而，在这些试验中，治疗和结果之间的关联并不存在异质性，并且在敏感性分析中结果仍然是可靠的。第五，大隐静脉组失访患者数量较多，这可能导致了偏倚。然而，为说明随访损失而进行的敏感性分析结果与主要分析结果一致。第六，纳入的患者数量相对有限，即使进行了10年的随访，但是该分析在某些比较中也可能不足。

（二）结论

在这个平均随访10年的个体-参与者数据荟萃分析中，在接受CABG的患者中，使用桡动脉与大隐静脉移植相比，心血管并发症的风险更低。



阅读 472

赞

在看



写下你的留言

精选留言



王伟学

1

临床文章的分析需要三根腿支撑，专业知识，统计学和临床设计（流行病学思想）。经得住上述这些检验的，还要过时间这一关，以及其他独立试验小组得出类似结论，结论才相对可靠。很多研究第一关就倒下了.....