

## ·心脏介入 Cardiac intervention·

应用冠脉血管内超声评价药物涂层支架  
置放后再狭窄及血管内膜增生

曹晶茗, 肖践明, 刘中梅, 刘 蓉, 蔡红雁, 张云红, 许 峰,  
郭 涛, 韩明华

**【摘要】 目的** 应用冠脉内超声测量支架置入 6 个月后内膜增生厚度,准确比较不同支架再狭窄率。**方法** 选择 57 例药物洗脱支架(DES)置入术后 4~8( $6 \pm 2$ )个月同意复查冠脉造影及冠脉血管内超声的冠心病(CHD)住院患者,分为 Cypher 支架组(25 例)和 Firebird 支架组(32 例),及同期 491 例植入金属裸支架(BMS)CHD 患者,测量支架置入后 6 个月时的内膜增生并进行比较。**结果** 冠脉造影显示 DES 发生再狭窄 Cypher 组 11 例,Firebird 组 10 例,裸支架组 25 例。再狭窄率分别为 8.4%,8.9%和 10.0%。DES 两组差异无统计学意义,裸支架组与 Cypher 组及 Firebird 组相比较差异有显著性。冠脉内超声检查结果显示 DES 组中 Cypher 支架新生内膜面积为( $1.11 \pm 0.89$ ) mm<sup>2</sup>,支架再狭窄率( $9.0 \pm 0.1$ )%;Firebird 组为( $1.13 \pm 0.08$ ) mm<sup>2</sup>,支架再狭窄率( $10.0 \pm 0.2$ )%。DES 两组间比较差异无统计学意义。裸支架组支架新生内膜面积为( $1.44 \pm 0.04$ ) mm<sup>2</sup>,再狭窄率为( $21.0 \pm 0.1$ )%,与 DES 两组比较,有显著的统计学差异( $P < 0.05$ )。支架两端的节段狭窄率 DES 组中近端的节段狭窄 Cypher 组( $0.43 \pm 0.25$ )%与 Firebird 组( $0.40 \pm 0.15$ )%都显著高于裸金属支架组( $0.29 \pm 0.13$ )%( $P < 0.05$ )。远端的节段狭窄率,三组比较差异无统计学意义。**结论** 应用冠脉内超声评价支架内再狭窄准确度优于冠脉造影。DES 降低支架内再狭窄率明显优于裸金属支架,防止支架节段狭窄,裸金属支架可能有优势。

**【关键词】** 冠状动脉疾病;支架,再狭窄;冠脉内超声

中图分类号:R714.22 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-10-0657-04

**Evaluation of the coronary in-stent restenosis and neointimal hyperplasia between two kinds of drug eluting stent implantation under intravenous ultrasound** CAO Jing-ming, XIAO Jian-ming, LIU Zhong-mei, LIU Rong, CAI Hong-yan, ZHANG Yun-hong, XU Fong, GUO Tao, HAN Ming-hua. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming 640031, China

**【Abstract】 Objective** To compare two kinds of drug eluting stent implantation for in-stent restenosis through surveying coronary arterial neointima hyperplasia thickness after 6 month by intravenous ultrasound. **Methods** Fifty seven volunteers taking part in IVUS form serious 242 DES patients (Drug Eluting Stent)with implantation 6 months during January 2005 to December 2006 vs. 49 volunteers from 251 BMS (Bare Metal Stent)patients as the contrast were surveyed and compared for neointima hyperplasia thickness. **Results** Neointima hyperplastic area: Cypher group  $1.11 \pm 0.89$  mm<sup>2</sup>, vs. Firebird group  $1.13 \pm 0.08$  mm<sup>2</sup>, and stent restenosis rate: Cypher group ( $9.0 \pm 0.1$ )%, vs. Firebird group ( $10.0 \pm 0.2$ )%; revealed no significant difference between the two groups. DES groups with BMS showed the neointima hyperplastic area as  $1.44 \pm 0.04$  mm<sup>2</sup>, stent restenosis rate as( $21.0 \pm 0.1$ )%,  $P < 0.05$ , the difference is significant. Stent segment stenosis in the distal parts showed no difference between DES and BMS groups. The proximal parts of stent stenosis showed as BMS group ( $0.29 \pm 0.13$ )% vs. Cypher group ( $0.43 \pm 0.25$ )% Firebird group ( $0.40 \pm 0.15$ )% outcoming with  $P < 0.05$ ; the differences were significant. **Conclusion** DES stent is superior to BMS stent in preventing in-stent restenosis and BMS is probably superior to DES in preventing stent segment restenosis.

基金项目:云南省科技厅自然科技资助合同项目

作者单位:650032 昆明医学院第一附属医院心内科

通讯作者:曹晶茗

IVUS survey is more precise than coronary angiography. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 657-660)

【Key words】 Coronary arterial disease; Stent; Intravenous ultrasound; Restenosis

冠脉支架置入是治疗冠心病(CHD)的有效手段。药物涂层支架(DES)Cypher自2003年美国FDA批准上市后,大规模随机,双盲临床试验显示其能够显著降低再狭窄和主要心脏不良事件(MACE)的发生<sup>[1-3]</sup>。Firebird支架是国产的携带雷帕霉素涂层支架,其药物浓度相适于Cypher支架(为120 ng/cm<sup>2</sup>和160 ng/cm<sup>2</sup>);但费用明显低于Cypher支架。从价格/效益比来看,有明显利于国内经济水平治疗冠心病患者的优势<sup>[4,5]</sup>。近些年来随着DES置入观察时间的延长,适应证的不断扩展,置入DES后MACE(包括晚期血栓)发生率和再狭窄有增加的趋势,因此,不断研究和掌握DES支架特性,使选择置入的支架时会更趋于理性化。

本研究应用冠脉内超声(IVUS)定量评价和讨论不同支架的内膜增生、再狭窄率并与冠脉造影相比较以求结论更为准确

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

本院2005年1月—2006年12月连续242例DES置入术后4~8(6±2)个月CHD患者,经电话随访同意来院复查冠脉造影及冠脉IVUS的57例CHD住院患者及与之相同期的251例BMS(金属裸支架)中的49例CHD患者。DES组分为进口(Cypher 25例)DES组;国产(Firebird 32例)DES组。介入复查每例患者按1枚支架记入,测量支架置入后6个月的内膜增生。对①不同意进行介入复查的支架置入患者;②有冠脉造影复查资料但未成功进行冠脉内超声复查者;③置入支架后未正规服用围手术期药物者,不予入组。

### 1.2 方法

1.2.1 PCI及支架置入成功标准 以Judkins法行选择性冠脉造影检查,按美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)标准测定冠状动脉病变处狭窄程度,对靶病变分型,按标准方法行冠状动脉内支架置入术。根据冠状动脉病变情况及术者经验决定部分患者直接支架置入,部分患者经预扩张后置入支架。置入支架的长度要求完全覆盖相关血管病变。DMS支架两端超过病变2 mm。靶病变残余狭窄<20%,达到心肌梗死溶栓治疗临床实践(TIMI)3

级血流及实现完全性血管重建。无PCI并发症包括主要分支受压或闭塞、严重夹层、血栓形成、休克、血流<TIMI2级及巨大血肿、假性动脉瘤等外周血管并发症。如病变处残余狭窄>20%,则用短球囊扩张,如术后支架两端存在明显撕裂影像则置入另1枚同类支架,在支架间2~3 mm处重叠且对重叠处行球囊高压扩张。

1.2.2 检查冠脉造影及冠脉IVUS过程 冠脉造影采用Philips双C臂心脏介入X线系统同步电影记录造影像供测量分析,常规6个投照位。按股动脉穿刺径路Judkins法或桡动脉法行选择性冠脉造影检查。确定支架位置,评价支架内、支架两端血流通过比例。追加肝素至5 000 u,对已放置支架的血管进行IVUS检查。血管内超声仪为Volcano-Therapeutics公司生产,内装In-Vision超声图像采集与测量操作系统,可实时显示血管内超声图像及二维血管重建图像。超声导管为eagle-ey 64多晶体相控阵,频率30 MHz,探头直径2.9 F。IVUS的操作与经皮冠状动脉内支架置入术相类似,先将指引导管放至冠状动脉口,然后把0.014英寸指引导丝送入靶血管远端。在透视下沿指引导丝送入靶血管远端20 mm处,从远端开始缓慢匀速边回撤超声探头边进行超声检查,获得支架远端、支架内和支架近端的360°短轴切面二维超声图像,所得结果全部光盘储存。超声探头分别在支架血管病变远段,近段20 mm及病变段各记录20个心动周期。

1.2.3 冠脉血管内超声测量部位 支架近端参考血管、支架内最狭窄部位、支架远端参考血管、支架近端5 mm以内的边支血管开口、支架远端5 mm以内的边支血管开口。

1.2.4 手术期药物治疗 所有患者术前至少5 d起口服氯吡格雷(波立维,法国赛诺菲公司)75 mg/d,或术前1 d服氯吡格雷300 mg负荷剂量,术后继续75 mg/d;DES组连续服用9~12个月,BMS组连续服用3~6个月;阿司匹林300 mg/d,1个月后改为100 mg/d长期应用,同时长期服用他汀类降脂药。

### 1.3 统计学处理

计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用t检验。计数资料比较采用χ<sup>2</sup>检验,使用SPSS 10.0统计学软件包,P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 介入治疗术中和术后情况

Cypher 组有 1 例术中因急性血管闭塞死亡,1 例于 15 d 发生亚急性血栓形成经静脉溶栓成功。Firebird 组 1 例在 1 周后支架内血栓形成发生急性心肌梗死,行再次血运重建成功。两组支架内血栓形成率分别为 0.8%和 0.9%。BMS 组有 1 例于术后 12 h 死于腹膜后血肿,1 例 3 支病变患者 3 d 后死于心功能不全,住院期间 MACE 发生率 DES 组及 BMS 组分别为 1.23%及 1.17%。

### 2.2 随访及冠脉造影,冠脉超声复查结果

平均随访( $10.6 \pm 4.2$ )个月,包括电话随访,定期门诊随访及冠脉造影、冠脉 IVUS 随访。

**2.2.1 冠脉造影复查结果** Cypher 组 25 例, Firebird 组 32 例, BMS 组 49 例得到随访。发生再狭窄: Cypher 组 11 例, Firebird 组 10 例, BMS 组 25 例。再狭窄率分别为 8.4%, 8.9%和 10.0%。DES 两组差异无统计学意义, BMS 组与 Cypher 组及 Firebird 组相比较差异有统计学意义。

**2.2.2 冠脉 IVUS 测量结果** 根据平均新生内膜面积/支架面积得到的支架再狭窄率, Cypher 组为 9%, Firebird 组为 10%, 两组差异无统计学意义。BMS 组再狭窄率为 21%, 与 DES 两组比较, 有显著的差异( $P < 0.05$ )。支架两端的节段狭窄率, DES 两组差异无统计学意义。BMS 组两端狭窄率与药物支架组相比较有显著的差异。由表 1 可见, 近端的节段狭窄 Cypher 组( $0.43 \pm 0.25$ )%与 Firebird 组( $0.40 \pm 0.15$ )%都显著高于 BMS 组( $0.29 \pm 0.13$ )%。见表 1。

## 3 讨论

DES 将药物治疗和器械治疗“合二为一”, 已经获得的研究结果证实了 DES 的临床应用是冠心病介入治疗的一个重大突破并再次将 PCI 推向新的时代。

FIM、RAVEL、SIRIUS、NEW—SIRIUS 等大规模临床试验, 对 Cypher 药物支架与普通 BMS 相比, DES 在减低支架狭窄及改善总体临床结果方面具有极其显著的优势, 对于直径 2.50 ~ 3.75 mm 的血管, 长度 < 30 mm 置入 DES 的安全性和有效性已经被证实属 I 类适应证(A 级证据水平)<sup>[6]</sup>。

Cypher 支架和 Firebird 支架均为携带雷帕霉素浓度相近(为  $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  和  $160 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ )的 DES, 其降低支架内再狭窄明显优于普通支架已被国际

表 1 血管内超声测量结果

项目	Cypher 组 (25 支)	Firebird 组 (32 支)	金属裸支架组 (49 支)
近端参考 EEM( $\text{mm}^2$ )	$14.84 \pm 3.16$	$13.95 \pm 5.98$	$14.36 \pm 3.12$
近端参考 CSA( $\text{mm}^2$ )	$10.68 \pm 3.80$	$9.37 \pm 4.14$	$9.94 \pm 2.23$
近端斑块面积( $\text{mm}^2$ ) <sup>▲</sup>	$6.07 \pm 2.47$	$5.58 \pm 3.04$	$4.32 \pm 2.53$
近端狭窄率( $\times 100\%$ ) <sup>▲</sup>	$0.43 \pm 0.25$	$0.40 \pm 0.15$	$0.29 \pm 0.13$
远端参考 EEM( $\text{mm}^2$ )	$9.06 \pm 2.21$	$8.81 \pm 5.29$	$9.23 \pm 3.34$
远端参考 CSA( $\text{mm}^2$ )	$6.63 \pm 1.82$	$6.81 \pm 3.29$	$6.63 \pm 2.17$
远端斑块面积( $\text{mm}^2$ )	$2.42 \pm 1.28$	$2.06 \pm 2.20$	$2.58 \pm 2.29$
远端狭窄率( $\times 100\%$ )	$0.26 \pm 0.13$	$0.21 \pm 0.09$	$0.26 \pm 0.16$
平均参考 EEM( $\text{mm}^2$ )	$11.14 \pm 2.89$	$10.8 \pm 5.3$	$11.20 \pm 3.9$
支架面积( $\text{mm}^2$ )	$6.77 \pm 1.97$	$7.44 \pm 2.28$	$6.78 \pm 1.98$
支架处血流通过面积( $\text{mm}^2$ )	$5.30 \pm 1.65$	$6.15 \pm 2.15$	$5.34 \pm 1.63$
新生内膜面积( $\text{mm}^2$ ) <sup>★▲</sup>	$1.11 \pm 0.89$	$1.13 \pm 0.08$	$1.44 \pm 0.04$
支架再狭窄率( $\times 100\%$ ) <sup>★▲</sup>	$0.09 \pm 0.09$	$0.10 \pm 0.15$	$0.21 \pm 0.12$
支架处 EEM( $\text{mm}^2$ )	$13.55 \pm 3.44$	$14.58 \pm 8.79$	$12.34 \pm 3.24$
最大支架直径(mm)	$3.02 \pm 0.32$	$3.10 \pm 0.57$	$3.08 \pm 0.43$
最小支架直径(mm)	$2.80 \pm 0.33$	$2.91 \pm 0.77$	$2.88 \pm 0.39$
支架对称指数( $\times 100\%$ )	$0.93 \pm 0.05$	$0.93 \pm 0.12$	$0.93 \pm 0.08$
最小支架面积( $\text{mm}^2$ )	$6.81 \pm 1.94$	$6.45 \pm 2.04$	$6.66 \pm 1.89$

▲代表 Cypher 组与金属裸支架组  $P < 0.05$ ; ★代表 Firebird 组与金属裸支架组  $P < 0.05$  EEM:外弹力膜面积 CSA:横截面积

大规模临床试验证实。Cypher 支架在国内广泛使用, 但费用昂贵; Firebird 支架在临床上应用不久, 费用较低。本研究结果表明 Firebird 支架组患者的住院 MACE 发生率较低, 仅为 1 例亚急性血栓经再次血运重建后出院, 与 Cypher 支架相比, 差异无统计学意义。经冠脉 IVUS 检测, Cypher 支架组支架内再狭窄率为 9%, 与国内、外有关 Cypher 支架的随访报道相似<sup>[7,8]</sup>; Firebird 支架组支架内再狭窄率为 10%, 两组差异也无统计学意义。而普通支架组的再狭窄率 21%, 与两组 DES 组相比有显著的统计学差异, 表明药物支架对于降低再狭窄明显高于普通裸金属支架组。Firebird 为国产金属支架, 用与 Cypher 相同的雷帕霉素药物涂层后, 临床安全性、近期疗效与 Cypher 支架组相似, 但其价格低于 Cypher 组, 因此有明显的性价比优势。

药物支架能明显降低再狭窄率通过本试验的冠脉造影及冠脉 IVUS 再次得到证实。特别是 IVUS 对支架再狭窄率的评价是根据新生内膜的厚度来确定<sup>[9]</sup>。它所表达的 Cypher 组 9%, Firebird 组 10%, 裸金属支架组 21%, 是每组进行 IVUS 随访中每例患者新生内膜面积/支架面积总合的平均值, 因此与同期冠脉造影相同结果 8.4%, 8.9%, 10.0%, 比较, 具有更好的样本代表性和可比性。本研究的冠脉 IVUS 结果与国际结果相一致, 更提高了利用冠脉 IVUS 进行支架内再狭窄比较的可信度<sup>[10]</sup>。

支架两端节段性狭窄, 历来是药物洗脱支架所

遇到的短处,公认的解决方法是提倡应用长支架,提出覆盖端“从正常到正常”。但在应用冠脉血管内超声检查的情况下,这种观点受到质疑;冠脉造影中所见的正常参考血管,经冠脉内超声的支架近、远端检查明确认为,所谓正常血管实际上有 3 种可能存在:不稳定带有大的脂质核的软斑块,纤维及钙化并存的较稳定的纤维斑块和正常血管。如果支架端放置在软斑块处,遇血流冲击力较大的情况下,就会出现较突出的节段性狭窄。本研究节段内再狭窄的测量结果显示,BMS 再狭窄率低于 DES 组,可能与复查病例 BMS 显著短于药物支架有关:3 组支架长度分别为 Cypher 组 ( $24.73 \pm 6.06$ ) mm、Firebird 组 ( $22.77 \pm 7.19$ ) mm 及 BMS 组 ( $19.8 \pm 6.23$ ) mm。特别令人注意到的是,DES 近端的节段狭窄率明显高于 BMS 组的原因可能与支架长,近端支架口的贴壁不良,血流冲击及剪切力有关。本研究没有涉及支架后扩张的研究,尚不能确定经过短的非顺应性球囊扩张后,近端的再狭窄率是否会降低。

支架内血栓形成是 DES 术后最重要的并发症之一,也是目前较为关注的问题。研究显示 Cypher 支架内血栓率为 0.40%<sup>[1]</sup>,国人应用 Cypher 支架后血栓率为 0.57%。本研究患者均采用了正规的抗凝和抗血栓治疗,Cypher 组与 Firebird 组支架内血栓形成率分别为 0.76%与 0.89%,除了以上所述还与样本量小有关。与之同期的 BMS 没有发生急性及亚急性血栓。其差别是否有意义,值得我们重视和进一步探讨。

#### [参 考 资 料]

- [1] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary vascularization[J]. N Med, 2002, 346: 1773 - 1780.
- [2] Schofe J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS)[J]. Lancet, 2003, 362: 1093 - 1099.
- [3] Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS)[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 1110 - 1115.
- [4] 徐义先. 国产雷帕霉素药物洗脱支架治疗冠状动脉病变的近期疗效[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33: 759.
- [5] 张大东, 冯小弟, 陈跃光, 等. 国产药物洗脱支架的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 236 - 238.
- [6] 朱国英. 药物洗脱支架的希望与挑战[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34: 961 - 963.
- [7] Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Four year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents[J]. Circulation, 2005, 111: 2326 - 2329.
- [8] 李 光, 周颖玲, 陈纪言. 雷帕霉素药物洗脱支架在冠心病患者中应用一年后的疗效[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 15 - 17.
- [9] Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation[J]. Eur Heart J, 2006, 27: 1305 - 1310.
- [10] Sousa JM, Costa MA, Abizaid AS, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study [J]. Circulation, 2000, 102: r54 - r57.
- [11] Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESERCH) registry[J]. Circulation, 2004, 109: 190 - 195.

(收稿日期:2007-03-20)