

·综述 General review·

药物洗脱支架内血栓形成研究进展

郭志福, 郑 兴, 秦永文

【摘要】 药物洗脱支架(DES)在降低经皮冠脉介入治疗(PCI)后再狭窄的有效性而被誉为里程碑式进展,但同时其安全性尤其是支架内血栓形成问题也一直是医家关注的焦点。DES 血栓形成发生率至少不低于金属裸支架,且后果严重,绝大部分导致心肌梗死或死亡。影响 DES 血栓形成的因素很多,其中提前中断抗血小板治疗是最强的危险因素,其他还有肾功能衰竭、糖尿病、分叉病变、多支或多处病变、长病变、女性、高龄以及支架膨胀不全和残余狭窄等。其根本原因在于 DES 延迟内皮化过程。

【关键词】 药物洗脱支架;经皮冠状动脉介入治疗;支架内血栓形成;危险因素

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-08-0568-04

Progress in the study of drug-eluting intra-stent thrombosis GUO Zhi-fu, ZHENG Xing, QIN Yong-wen.
Department of Cardiology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Drug-eluting stent has been regarded as the milestone in the history of PCI for their efficiency in the prevention of coronary arterial restenosis after percutaneous coronary intervention. But unfortunately intra-stent thrombosis continues to be a serious complication of contemporary DES use. The incidence of drug-eluting stents thrombosis is at least not lower than that of bare metal stents at present. The clinical consequences of stent thrombosis are frequently catastrophic, including death in 40% to 50% of the cases or major myocardial infarction in 60% to 70%. Premature discontinuation of standard antiplatelet therapy is by far the most important predictor of stent thrombosis with DES and other predictors included renal failure, diabetes, bifurcation lesions, multiple lesions or multivessel disease, long stents, female, advanced age, stent underexpansion and residual stenosis etc. The delayed endothelialization may be the underlying mechanism of DES thrombosis.(J Intervent Radiol, 2007, 16: 568-571)

【Key words】 Drug-eluting stent;Percutaneous coronary intervention;Stent thrombosis;Risk factors

2001 年以来国际上一系列大规模临床试验均毫无疑问地证实了药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)置入术在降低经皮冠脉介入治疗(PCI)后再狭窄的有效性,被誉为 PCI 史上第三个里程碑式进展。但同时 DES 可能增加支架内血栓形成(stent thrombosis, ST)发生率,也一直为医家所担心。本文就该问题研究进展作一介绍。

1 DES 血栓形成的发生率及临床意义

目前经美国 FDA 批准的 DES 只有 Cypher 支架(雷帕霉素洗脱支架, SES, Cordis)和 Taxus 支架(紫杉醇洗脱支架, PES, Boston Scientific)。按照支架置入术后 ST 发生的时间,可分为急性血栓形成(<

24 h),包括术中支架血栓形成(IPST);亚急性血栓形成(SAT, 24 h ~ 30 d)和晚期血栓形成(LST, 1 个月 ~ 1 年);对于 DES 还存在极晚期血栓形成(LLST 或 VLST, > 1 年)^[1]。早在 Cypher 支架经 FDA 批准用于临床的 6 个月内, FDA 就收到了 290 余例 SES 血栓形成的报告,为此 FDA 在 2003 年 7 月和 10 月连续发布了 2 个公告,提醒大家注意 SES 可能增加 SAT 的问题。虽然近年来绝大部分 DES 的临床试验及其荟萃分析显示, DES 和相应 BMS(金属裸支架)之间血栓形成发生率均在 0.5% ~ 1%, 差别并无统计学意义^[2-4]。但同时近期内发表的一系列研究发现 DES 血栓形成 ST 发生率在 1% ~ 3.1%, 高于既往 DES 临床试验的结果^[5-8]。某些情况下发生率更高,如 Ge 等^[9] 研究显示在应用 DES 治疗分叉病变时, IPST 发生率为 1.7%, 术后 9 个月随访期内 ST 发生

作者单位:200433 上海 第二军医大学长海医院心内科

通讯作者:郑 兴

率为 2.8%, 累计高达 4.5%。2006 年 3 月 ACC 年会上公布的 BASKET-LATE 试验结果也提示 DES 发生血栓相关事件的概率为 BMS 的 2 ~ 3 倍。而且文献中 ST 标准多是冠状动脉造影证实支架内部分或完全闭塞, 或心源性猝死, 以及支架置入后排除了其他冠状动脉病变引起的术后心肌梗死^[6,7]。但早期一项 BMS 的人体病理学研究提示, BMS 置入人体后 30 d 内, 约 46% 的支架内均有血小板性血栓; 虽然目前关于 DES 在人体的病理学研究不多, 但早期动物实验显示 DES 纤维蛋白积分明显高于 BMS, 因此以目前临床标准发现的 DES 血栓形成可能仅是“冰山一角”。

更为重要的是 ST 的临床后果严重, 病死率在 40% ~ 50%, 大面积心肌梗死发生率 60% ~ 70%, ST 事件也大大增加住院费用^[5-7]。且最近研究提示 DES 置入后非闭塞性血栓可影响其药物洗脱效果, 进而有影响 DES 临床效果的可能^[10], 这也可能是 DES 再狭窄发生率仍有 5% ~ 10% 的原因之一。

2 影响 DES 血栓形成的因素

影响 DES 血栓形成的因素很多, 其中有些是与 BMS 相同或相似的, 以下分别详细叙述。

2.1 延迟内皮化

目前临床上使用的 2 种 DES 主要作用是抑制血管平滑肌细胞增殖。雷帕霉素系大环内酯类抗生素, 属于细胞静止剂; 紫杉醇属微管稳定剂, 为细胞毒性剂。两者均缺乏平滑肌细胞特异性, 所以同时也阻碍了内皮化。早期动物实验显示, DES 植入后 28 d 时内皮化仅相当于 BMS 置入后 14 d 的程度, 完全内皮化要 90 ~ 180 d, 提示与 BMS 相比, DES 确实存在延迟内皮化的现象。关于人体内 DES 置入后内皮化的具体时程, 虽然尚无直接的病理学证据, 但最近 Kotani 等^[11]报道 15 例 SES 和 22 例 BMS 置入后 3 ~ 6 个月时的血管镜表现, 发现此时仅 2 例 SES 内膜覆盖完全, 20% 的 SES 完全没有内膜覆盖, 而所有 22 例 BMS 均已完全被内膜覆盖; 并且内膜覆盖不完全者更易发生血栓。

2.2 多聚载体引起的过敏反应

Nebeker 等^[12]2004 年报道 1 例置入 2 枚 Cypher 支架后 18 个月死于迟发支架血栓形成, 尸检发现置入支架的节段有大量炎性细胞, 认为 DES 的多聚载体可能会引起过敏反应进而导致 ST。最近他们进一步报道了 23 例可能与 DES 导致的过敏反应有关的 ST 病例, 其中 4 例尸检结果进一步证实了上述

发现。

2.3 抗血小板治疗与药物抵抗

最近多项研究^[5,7,9,13]均提示, 提前中断抗血小板治疗是 DES 血栓形成的最强预测因子, 且多发生于停药抗血小板药物后不久 (1 ~ 30 d)。为此 2005 年 9 月美国 FDA 再次发出公告, 强调 DES 置入后抗血小板治疗的重要性。新近发表的美国 PCI 指南中也推荐对于 SES 术后阿司匹林 325 mg/d 联合氯吡格雷 75 mg/d 服用至少 3 个月, PES 则至少 6 个月, 最好 1 年; 对于高危患者可以考虑给予更高负荷剂量 (大于 300 mg) 和维持剂量 (150 mg/d) 的氯吡格雷。即使如此, 近来亦有不少 DES 置入后支架内 VLST 的个案报道, 其中置入 SES 患者最长的为术后 927 d^[6], 置入 PES 的患者最长的为 14.5 个月^[14]。且有文献报道即使联合抗血小板治疗期间部分 DES 患者亦可发生在 ST^[13], 推测可能与抗血小板药物抵抗有关^[15]。因此, “现有条件下最好的抗血小板治疗”是目前预防 DES 血栓形成的关键因素, 而进一步寻求更好的抗血小板药物也是一个值得研究的方向。

2.4 临床因素

在 Iakovou 等^[7]研究中除中断抗血小板治疗是 DES 血栓形成最强的独立预测因子外, 其他独立预测因素还有肾功能衰竭、糖尿病、低 LVEF。在 2005 年 ESC 大会上, Iakovou 等将上述危险因素进一步给予危险评分 (EF 每下降 2% = 0.25; 局部放射治疗 = 2.5; 糖尿病 = 4; 分叉病变 = 6; 肾功能衰竭 = 6), 总评分 < 6 时则 ST 发生率 < 0.3%, 而评分 > 13 时则 ST 发生率高达 16.2%。同时 Machecourt 等在大会上对 EVASTENT 注册研究的数据分析也显示, 糖尿病和肾功能不全患者置入 DES 时血栓形成发生率明显增加, 前者为 4.2% 比 2.1%, $P = 0.036$, 后者为 25% 比 4.5%, $P = 0.0001$ 。其他相关因素还有女性、高龄、ACS 等^[5,6,16]。因此对预防 DES 血栓形成来讲, 对患者作术前评估可能有一定指导意义, 尤其是否合并糖尿病以及患者的肾功能状态^[17]。

2.5 局部解剖因素和重叠支架的影响

近期的数项研究发现, 与 DES 血栓形成的局部病变因素有与多支或多处病变、长病变、小血管病变、再狭窄病变、钙化病变、慢性闭塞病变等^[5,6,15,16]。在 Ge 等^[9]采用双球囊对吻技术对分叉病变置入 DES 的研究中, ST 发生率明显增多。虽然有研究提示在长病变中置入重叠 DES 同样可以明显降低术后再狭窄以及不良心血管事件的发生率^[18], 但最近 Finn 等^[19]在动物实验中发现重叠 DES 支架的局部

愈合反应和炎症反应更持久,提示对于 DES,重叠支架 ST 发生率可能更高,期限也 longer。虽然近期内一些初步研究也提示 DES 对复杂或高危病变同样有效、安全,但其安全性值得进一步观察。

2.6 支架置入技术

早在 2003 年 7 月强生公司就 SES 导致 SAT 问题的一封公开信中就提醒临床医师注意 SES 置入时的技术因素,如选择合适的型号、充分扩张以及位置恰当等。最近 Urban 等^[16]和 Fujii 等^[20]的研究提示支架膨胀不全、残余狭窄以及术后持续的慢血流等与 SES 血栓形成有关。正在进行的 STLLR 试验旨在前瞻性评估 DES 释放技术对患者临床结果的影响,以期对最佳的支架释放技术这一重要问题做出说明。

2.7 Taxus 支架和 Cypher 支架之争

自从 FDA 批准 Taxus 之后,关于 2 种支架的有效性和安全性之争就备受人们关注。虽然近期内完成的数份 Cypher 支架和 Taxus 支架的头碰头(head to head)研究提示 Taxus 支架血栓形成发生率有高于 Cypher 支架的倾向^[21],但 Moliterno 等^[22]对现有 Cypher 支架和 Taxus 支架头碰头的 6 项随机和注册试验 Isar-Desire、TAXI、Isar-Diabetes、Sirtax、CORPAL 和 Reality 结果汇总分析后认为,目前尚无足够证据证明 2 种支架在 ST 发生率上存在显著差别。其他有关 DES 的研究还有很多,包括非涂层、各种涂层材料、不同洗脱药物以及可降解支架等,但是否比现有支架更有效且更安全还有待进一步验证。

总之,DES 在防治 PCI 后再狭窄方面的优势是无可否认的,但同样对于 DES 血栓形成问题,人们目前的担忧也不是杞人忧天。如何在保证其有效性的同时进一步改善其安全性值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] Iakovou I, Mehran R, Dangas G. Thrombosis after implantation of drug-eluting stents[J]. Hellenic J Cardiol, 2006, 47: 31 - 38.
- [2] Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, et al. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Heart, 2006, 92: 641- 649.
- [3] Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 954 - 959.
- [4] Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 941 - 946.
- [5] Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus-and paclitaxel-eluting stents [J]. Circulation, 2006, 113: 1108 - 1113.
- [6] Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 205 - 207.
- [7] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents[J]. JAMA, 2005, 293: 2126 - 3210.
- [8] Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 653 - 662.
- [9] Ge L, Airolidi F, Iakovou I, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 613 - 620.
- [10] Hwang CW, Levin AD, Jonas M, et al. Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents[J]. Circulation, 2005, 111: 1619 - 1626.
- [11] Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete Neointimal Coverage of Sirolimus-Eluting Stents: Angioscopic Findings [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 2108 - 2111.
- [12] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports(RADAR)project[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 175 - 181.
- [13] Marret E, Collet JP, Albaladejo P, et al. Thrombosis after implantation of drug-eluting stents[J]. JAMA, 2006, 295: 36; author reply 36.
- [14] Ong AT, McFadden EP, Regar E, et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST)events with drug-eluting stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 2088 - 2092.
- [15] Vats HS, Hocking WG, Rezkalla SH. Suspected clopidogrel resistance in a patient with acute stent thrombosis[J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006, 3: 226 - 230.
- [16] Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry[J]. Circulation, 2006, 113: 1434 - 1441.
- [17] 张俊杰, 陈淮沁, 李志恒, 等. 比较 Cypher™ 和 Taxus™ 支架在冠心病合并糖尿病患者中应用的安全性和有效性[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 569 - 572.
- [18] 胡 健, 张建盛, 张 奇, 等. 重叠药物洗脱支架治疗冠状动脉长病变的临床疗效 [J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 67 - 69.
- [19] Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, et al. Differential response of

- delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus-or paclitaxel-eluting stents[J]. Circulation, 2005, 112: 270 - 278.
- [20] Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 995 - 998.
- [21] Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus-vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY

trial: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2006, 295: 895 - 904.

- [22] Moliterno DJ. Healing Achilles--sirolimus versus paclitaxel[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 724 - 727.

(收稿日期:2006-10-12)

•病例报告 Case report•

术前介入性栓塞治疗罕见巨大子宫肌瘤一例

赵林波, 冯耀良, 韩素萍

中图分类号:R737.33 文献标识码:D 文章编号:1008-794X(2007)-08-0571-01

A case of intervention embolization in the treatment of gigantic uterus myoma before surgery ZHAO

Lin-bo, FEN Yao-liang, HAN Su-ping. Department of Interventional Radiology, Jiangsu Province Hospital. Nanjing 210029, China(J Intervent Radiol, 2007, 16: 571)

【Key words】 Intervention embolization;Gigantic uterus myoma

患者女,40岁。因“腹痛,B超检出盆腔包块1d”于2006年8月19日入院。入院体检:腹膨隆,张力大,腹部可扪及一巨大肿块,质较硬,活动差。专科检查:子宫如孕36周,上至剑突下,质较硬,边界清,活动差,轻压痛。辅助检查:MRI示盆腔内巨大肿块(图1),伴坏死,玻璃样变性可能,考虑子宫肌瘤可能大。入院诊断:巨大子宫肌瘤。考虑肿瘤体积巨大,手术中可能出血较多,术前于2006年8月23日行术前介入性动脉栓塞术。介入术中分别行双侧髂内动脉、双侧子宫动脉造影,见下腹部及盆腔巨大肿瘤染色灶,主要由双侧子宫动脉及右侧闭孔动脉供血,供血动脉增粗扭曲包绕,未见明显动静脉分流征象(图2)。诊断明确后,将导管分别置于双侧子宫动脉和右侧闭孔动脉肿瘤供血分支,用明胶海绵颗粒及长条分别栓塞上述血管,再造影示肿瘤供血动脉血流中断,肿瘤染色消失。次日全麻下行剖腹探查术,术中见盆腔巨大肿块,上界达剑突下缘,两侧充满达腹壁,下界达盆底,后方达直肠凹陷处,前方达膀胱宫颈下方。手术完整分离并切除包块及右侧卵巢,术中见血管内血栓形成。包块大小约32 cm×26 cm

×17cm,重5.6kg,快速病理示良性肿瘤,术后病理示平滑肌瘤。由于术前成功地进行了栓塞,故术中出血较少,仅输血800ml。

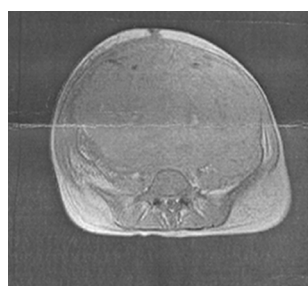


图1 MRI矢状位及横断位示肿瘤上界达到剑突下缘,下界达盆底,两侧充满达腹壁,伴坏死

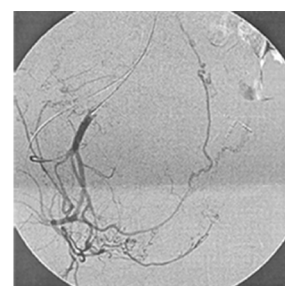


图2 DSA造影见下腹部及盆腔巨大肿瘤染色灶,主要由双侧子宫动脉(右侧为主)及右侧闭孔动脉供血,供血动脉增粗扭曲包绕

(收稿日期:2007-01-18)