

冠状动脉慢性完全闭塞病变和非慢性完全闭塞病变置入西罗莫司洗脱支架再狭窄的临床研究

李甘杨 陈思聪 方勇

【摘要】 目的 评价冠状动脉慢性完全闭塞病变(CTO)和非 CTO 病变对西罗莫司(雷帕霉素)洗脱支架(SES)置入 1 年后支架内再狭窄(ISR)的影响,并分析 ISR 的预测因素。方法 选取 2012 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 30 日置入 SES 并于 1 年后回福建医科大学附属龙岩市第一医院心内科复查冠状动脉造影患者 357 例,根据冠状动脉置入支架前有无完全闭塞和闭塞时间 ≥ 3 个月分为 CTO 组 80 例和非 CTO 组 277 例,比较两组患者的临床特征,并采用 logistic 回归分析评价各变量与 ISR 的相关性。结果 CTO 组患者的年龄 $[(59.7 \pm 9.2)$ 岁比 (63.0 ± 9.6) 岁, $P = 0.007$],射血分数 $[(56.3 \pm 11.2)\%$ 比 $(61.3 \pm 10.6)\%$, $P = 0.000$],非顺应性球囊高压后扩张所占比例 [12 例 (15.0%) 比 73 例 (26.4%) $P = 0.036$]均显著低于非 CTO 组,ISR 发生率显著高于非 CTO 组 [18 例 (22.5%) 比 36 例 (13.0%) $P = 0.037$],差异均有统计学意义。多因素 logistic 逐步回归分析显示,支架置入后非顺应性球囊高压后扩张是患者支架置入 1 年后 ISR 的保护因素 ($OR 0.345$, 95% $CI 0.136 \sim 0.874$, $P = 0.015$)。结论 CTO 病变较非 CTO 病变可能增加支架置入 1 年后的 ISR 发生率,支架置入后非顺应性球囊高压后扩张是患者支架置入 1 年后 ISR 的保护因素。

【关键词】 冠心病; 西罗莫司洗脱支架; 慢性完全闭塞病变; 支架内再狭窄

【中图分类号】 R541.4

In-stent restenosis in coronary chronic total occlusion lesion and non chronic total occlusion after implantation with sirolimus drug-eluting stent Li Gan-yang, CHEN Si-cong, FANG Yong. Department of Cardiology, the Longyan First Hospital Affiliated of Fujian Medical University, Longyan 364000, China
Corresponding author: FANG Yong, Email: fy7008@163.com

【Abstract】 Objective To investigate if coronary chronic total occlusion (CTO) lesions increased in-stent restenosis (ISR) in 12 months after sirolimus-eluting stent (SES) implantation. **Methods** 357 consecutive patients implanted with sirolimus-eluting stent (SES) from January 2012 to December 2013 were enrolled. The patients were categorized according to angiography finding as chronic total occlusion lesions ($n = 80$) and non-occlusion lesions ($n = 277$). The clinical characteristics were compared between the two groups. **Results** Patients with CTO lesions were found to have younger age $[(59.7 \pm 9.2)$ yrs vs. (63.0 ± 9.6) yrs, $P = 0.007$], lower EF $[(56.3 \pm 11.2)\%$ vs. $(61.3 \pm 10.6)\%$, $P = 0.000$] and fewer cases had post dilation [12 cases (15.0%) vs. 73 cases (26.4%), $P = 0.036$]. The rate of ISR was higher in the CTO group [18 cases (22.5%) vs. 36 cases (13.0%), $P = 0.037$]. Multivariate logistic regression study showed non-compliant balloon post dilation was the protective factor of ISR within 1 year ($OR 0.345$, 95% $CI 0.136 \sim 0.874$, $P = 0.015$). **Conclusions** Coronary chronic total occlusion lesions increases the rates of in-stent restenosis.

【Key words】 Coronary artery disease; Sirolimus-eluting stent; Chronic total occlusion lesions; In-stent restenosis

药物洗脱支架的应用是冠心病经皮冠状动脉介

入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的又一重大进步,使支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)发生率由裸金属支架时代的 30% 降到目前 5%~10%,减少心脏靶血管再次血运重建发生率^[1]。然而慢性完全闭塞(chronic total occlusion,

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2016.07.006

作者单位: 364000 福建龙岩 福建医科大学附属龙岩市第一医院心内科

通信作者: 方勇, Email: fy7008@163.com

CTO) 病变是目前介入医师需要攻克的最后一个堡垒,其中 ISR 仍是 PCI 术后长期临床结局最棘手问题之一^[2]。为了进一步了解 CTO 病变患者临床特征,以及 CTO 处置入支架后和非 CTO 处置入支架后再狭窄情况有何不同,本研究回顾了 2012 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 30 日置入西罗莫司(雷帕霉素)洗脱支架(sirolimus-eluting stent, SES),并于 1 年后回福建医科大学附属龙岩市第一医院心内科复查冠状动脉造影患者,分析其临床特征、冠状动脉病变情况及支架置入情况,以及 ISR 发生情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 30 日置入 SES 并于 1 年后回福建医科大学附属龙岩市第一医院心内科复查冠状动脉造影患者 357 例,共 357 处病变,包括分叉病变。根据冠状动脉置入支架前有无完全闭塞和闭塞时间 ≥ 3 个月分为 CTO 组 80 例(80 处病变)和非 CTO 组 277 例(277 处病变)。排除既往曾接受过 PCI 或冠状动脉旁路移植术,严重左心功能不全和(或)肾功能不全患者。

1.2 诊断标准和相关定义

CTO 病变定义为冠状动脉造影显示血流完全中断、无前向血流、心肌梗死溶栓治疗临床试验 TIMI 血流 0 级且闭塞时间 ≥ 3 个月的病变(不包括功能性闭塞)。闭塞时间估算根据既往心肌梗死史、临床表现(突发胸痛或胸痛突然加重)或冠状动脉造影史。高血压诊断定义为连续 2 次在静息状态下收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg,或有明确高血压病史。2 型糖尿病诊断定义为空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或有明确 2 型糖尿病史。吸烟定义为每天吸烟 ≥ 1 支,连续吸烟 > 1 年,或既往有规律吸烟史,但现在已戒烟不足 20 年均视为吸烟。血脂异常定义:总胆固醇(TC) > 5.20 mmol/L 为增高,三酰甘油(TG) > 1.70 mmol/L 为增高,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) > 3.37 mmol/L 为增高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L 为降低。

1.3 治疗方法

(1) 术前准备:所有患者术前均服用阿司匹林 300 mg,氯吡格雷 300 mg。怀疑急性冠状动脉综合征者,则同时给予低分子肝素皮下注射。(2) 冠状

动脉造影和支架置入术:行桡动脉穿刺置入 6 F 动脉鞘,经动脉鞘推注普通肝素 2000 IU,按标准 Judkins 法行冠状动脉造影,支架术前追加普通肝素总共达 100 IU/kg。CTO 病变常用导引钢丝为 Fielder XT 和 Miracle 系列。非 CTO 组常用导丝为 Runthrough。选择 SES 支架,要求充分覆盖病变并行中、高压[14~20 atm(1 atm=101.325 kPa)]扩张,必要时选择非顺应性球囊行高压后扩张。后扩张标准:支架释放后目测支架残余狭窄 $> 20\%$,则选用非顺应性球囊行高压后扩张(≥ 16 atm)。(3) 介入治疗成功的判断标准:支架置入术后残余狭窄 $< 10\%$,TIMI 血流 III 级,且无不良心脏事件(死亡、心肌梗死、急诊冠状动脉旁路移植术)发生。(4) 术后用药:术后常规服用阿司匹林 100 mg,每日 1 次,氯吡格雷 75 mg,每日 1 次,阿托伐他汀 20 mg,每晚 1 次或瑞舒伐他汀 10 mg,每晚 1 次,SBP > 100 mmHg 以上者常规加用培哚普利 4 mg,每日 1 次或贝那普利 10 mg,每日 1 次。上述所有操作都由同一组术者完成。

1.4 冠状动脉病变分析

冠状动脉造影采用 Judkins 方法,每一血管至少 > 3 个的多体位投照。采用数字血管减影机(LCVPlus,美国 GE 公司),用 DSA 图像处理系统(平台 Medical Systems Workstation 4.3)作狭窄定量分析。造影结果判定由 2 名专业介入医师分析完成,评定冠状动脉病变支数及其程度方法如下:冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 病变累及主要冠状动脉支数为病变支数,分为 0、1、2、3 支病变,累及左主干时以同时累及左前降支和左回旋支计算。

1.5 再狭窄的定义

冠状动脉再狭窄可分为血管造影再狭窄和临床再狭窄,血管造影再狭窄是指 PCI 术后冠状动脉造影证实靶血管腔内直径狭窄程度 $\geq 50\%$ 伴或不伴临床缺血证据,支架边缘 5 mm 以内的再狭窄病变也归属于 ISR。临床再狭窄则根据心肌缺血证据,如心绞痛症状复发、心肌梗死或死亡、需要再次血运重建等。本研究中的 ISR 是指血管造影再狭窄。造影时若发现 ISR,常规冠状动脉内推注硝酸甘油 200 μ g,再复查造影。

1.6 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。对各组数据进行方差齐性检验(Levene 检验)及正态性检验(F 检验)。计量资料采用均数 \pm 标

准差表示 组间比较采用两样本 *t* 检验; 计数资料采用率表示 组间比较采用卡方检验。等级变量的组间比较采用趋势卡方检验或秩和检验。采用单因素 logistic 回归分析评价各变量与 ISR 的相关性; 对于 $P < 0.05$ 的变量 采用多因素 logistic 逐步回归法评价其与 ISR 的独立相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较

两组患者的性别、吸烟、高血压病、糖尿病、血脂异常、病变血管支数、钙化病变、分叉病变、支架串联、支架长度等资料比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); CTO 组患者的年龄、射血分数、非顺应性球囊高压后扩张所占比例均显著低于非 CTO 组, ISR 发生率显著高于非 CTO 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ 表 1)。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目	CTO 组 (80 例)	非 CTO 组 (277 例)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	73(91.2)	231(83.4)	3.03	0.107
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	59.7 \pm 9.2	63.0 \pm 9.6	0.00	0.007
吸烟[例(%)]	55(68.8)	177(63.9)	0.55	0.506
高血压病[例(%)]	46(57.5)	173(62.5)	0.64	0.437
糖尿病[例(%)]	33(41.2)	84(30.3)	3.36	0.079
血脂异常[例(%)]	45(56.2)	138(49.8)	1.02	0.374
射血分数(% $\bar{x} \pm s$)	56.3 \pm 11.2	61.3 \pm 10.6	0.96	0.000
病变血管支数[例(%)]			1.00	0.605
单支	21(26.2)	71(25.6)		
双支	26(32.5)	76(27.4)		
三支	33(41.2)	84(30.3)		
钙化病变[例(%)]	0(0)	7(2.5)	2.06	0.356
非顺应性球囊高压后扩张[例(%)]	12(15.0)	73(26.4)	4.41	0.036
分叉病变[例(%)]	6(7.5)	39(14.1)	2.43	0.130
支架串联[例(%)]	15(18.8)	51(18.4)	0.05	>0.999
支架长度(mm $\bar{x} \pm s$)	33.5 \pm 15.1	31.3 \pm 15.1	0.00	0.926
支架内再狭窄[例(%)]	18(22.5)	36(13.0)	4.36	0.037

注: CTO, 慢性完全闭塞病变

2.2 各变量与 ISR 相关性的 logistic 回归分析

合并统计两组患者发生 ISR 的危险因素, 单因素 logistic 回归分析显示, 年龄、射血分数及后扩张与 ISR 具有相关性(均 $P < 0.05$ 表 2)。将这些变量纳入多因素 logistic 逐步回归分析, 结果显示, 在排除各混杂因素的干扰后, 支架置入后非顺应性球囊高压后扩张是患者支架置入 1 年后 ISR 的保护因

素(OR 0.345, 95% CI 0.136 ~ 0.874, $P = 0.015$, 表 3)。

表 2 各变量与 ISR 相关性的单因素 logistic 回归分析

因素	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
男性	1.145	0.382 ~ 2.954	0.922
年龄	1.103	0.959 ~ 1.139	0.042
吸烟	0.739	0.413 ~ 1.704	0.727
高血压病	0.534	0.337 ~ 1.328	0.276
糖尿病	0.698	0.346 ~ 1.407	0.314
血脂异常	0.970	0.519 ~ 1.811	0.923
射血分数	1.111	0.980 ~ 1.143	0.043
病变血管支数	0.975	0.882 ~ 1.077	0.613
钙化病变	1.345	0.141 ~ 12.860	0.797
闭塞病变	1.785	0.812 ~ 3.925	0.157
病变部位	1.201	0.845 ~ 1.706	0.308
支架是否串联	0.660	0.181 ~ 2.402	0.528
非顺应性球囊高压后扩张	0.445	0.136 ~ 0.974	0.025
支架长度	0.997	0.965 ~ 1.031	0.875

注: ISR, 支架内再狭窄

表 3 各变量与 ISR 相关性的多因素 logistic 回归分析

因素	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	1.003	0.969 ~ 1.039	0.851
射血分数	1.011	0.980 ~ 1.043	0.509
非顺应性球囊高压后扩张	0.345	0.136 ~ 0.874	0.015

注: ISR, 支架内再狭窄

3 讨论

CTO 病变在冠心病介入治疗中约占 10% ~ 15%, CTO 病变成功血运重建可有效缓解症状, 改善左心功能, 提高生存率, 减少不良心脏事件的发生和冠状动脉旁路移植术的需要^[1]。但临床实践中 CTO 病变的介入治疗面临着手术成功率低, 晚期再狭窄、再闭塞发生率高的挑战^[2]。近年来, 随着介入技术的发展和新一代特殊导引钢丝的出现, CTO 病变介入治疗的即刻成功率显著提高, 但患者仍存在一定再狭窄、再闭塞发生率, 导致远期预后不良。

本研究结果显示, CTO 病变患者年龄相对较小, 但心功能较差, 分析其原因为血管闭塞后心肌缺血, 超过 6 h 后逐渐坏死, 若无侧支循环形成, 最后形成心肌瘢痕, 失去收缩功能。CTO 病变患者置入支架时, 非顺应性球囊高压后扩张比例比非 CTO 组低, 但 1 年 ISR 发生率比非 CTO 组高, 分析其原因为冠状动脉慢性闭塞机制大部分是因不稳定斑块破裂导致急性血栓形成演变而来, 闭塞处血栓逐渐机化, 而富含胆固醇的斑块被胶原代替, 与机化血栓混

杂为纤维斑块,有的甚至出现钙化,最后形成含有疏松和致密结缔组织的纤维钙化性闭塞结构,形成较硬斑块。支架球囊是半顺应性球囊,支架置入时球囊遇到高阻力病变或大的负荷斑块,往往出现“狗骨头效应”,使支架两端边缘正常血管受损,高阻力部位支架未完全膨胀,而高压扩张后易使支架变形以及支架梁部分断裂,这些因素可能导致支架贴壁不良或部分血管内膜给药不足,从而增加再狭窄。血管损伤后新生内膜增生和支架贴壁不良是 ISR 发展最常见的致病机制^[3]。已有部分案例报告 SES 支架 ISR 发生在支架断裂部位,而支架其余部分未见内膜增生^[4-5]。一项体外实验表明,支架梁不均匀环形分布可导致部分血管内膜给药不足^[6]。国外文献报道,再狭窄部位经常位于支架边缘附近^[7-8]。另外 CTO 病变近端常有较硬较厚纤维帽,常无微通道,导丝容易进入血管内膜下造成夹层,从假腔进入真腔,置入支架后 ISR 发生率较高。Valenti 等^[9]报道 802 例 CTO 病变成功行 PCI 术后随访 6~9 个月,冠状动脉造影复查发现导丝进入血管内膜下再到真腔后置入支架的患者,ISR 发生率达 57%,且是 ISR 的独立预测因子。另外,支架置入后是否行非顺应性球囊高压后扩张是 ISR 的独立预测因子。因为 CTO 病变常是较硬病变,半顺应性球囊高压扩张易引起血管损伤、支架变形以及支架梁部分断裂,而非顺应性球囊高压后扩张时随着充盈压增高,其直径变化很小而且局限,支架不易变形和断裂,扩张较精确,有助于支架的扩张和贴壁。POSTIT 研究^[10]通过血管内超声检查发现,目前支架输送系统仅有 29% 的患者得到支架最佳优化治疗,即使使用高压,也只有 36% 的患者达到支架最佳优化治疗,使用非顺应性高压球囊后扩张后,60% 患者得到支架最佳优化治疗,明显增加了最小支架内面积和最小支架内直径。

综上所述,CTO 病变患者心功能较差,支架置

入 1 年后 ISR 发生率增加;而支架置入后是否行非顺应性球囊高压后扩张是 1 年后 ISR 的预测因素。但由于本研究是单中心的回顾性分析研究,样本量较少,且缺乏血管内超声相关数据,同时,未进行心血管事件,特别是支架内血栓事件发生研究,本研究结论有待于大样本、多中心、随机双盲的对照试验进行证实。

参 考 文 献

- [1] Erimis C, Boz A, Tholakanahalli V, et al. Assessment of percutaneous coronary intervention on regional and global left ventricular function in patients with chronic total occlusions. *Can J Cardiol*, 2005, 21(3): 275-280.
- [2] Rahel BM, Suttrop MJ, Laarman GJ, et al. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the primary stenting of occluded native coronary arteries (PRISON) study. *Am Heart J*, 2004, 147(5): e22.
- [3] Hoffmann R, Mintz GS, Dussault GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 1996, 94(6): 1247-1254.
- [4] Halkin A, Carlier S, Leon MB. Late incomplete lesion coverage following Cypher stent deployment for diffuse right coronary artery stenosis. *Heart*, 2004, 90(8): e45.
- [5] Sianos G, Hofma S, Ligthart JM, et al. Stent fracture and restenosis in the drug-eluting stent era. *Cathet Cardiovasc Interv*, 2004, 61(1): 111-116.
- [6] Hwang CW, Wu D, Edelman ER. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. *Circulation*, 2001, 104(5): 600-605.
- [7] Lemos PA, Saia F, Ligthart JMR, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanical analysis from a consecutive series of cases. *Acc Current J Review*, 2003, 12(6): 257-260.
- [8] Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*, 2003, 108(7): 788-794.
- [9] Valenti R, Vergara R, Migliorini A, et al. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(5): 545-550.
- [10] Brodie BR, Cooper C, Jones M, et al. Is adjunctive balloon postdilatation necessary after coronary stent deployment? Final results from the POSTIT trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 59(2): 184-192.

(收稿日期:2016-03-26)