

• 临床研究 •

介入治疗后有或无冠脉内放射治疗对老年支架内再狭窄
的作用和疗效:血管内超声分析

吴智勇 王士雯 李伟 李新明 Gary S Mintz Neil J Weissman

【摘要】 目的 采用血管内超声(IVUS)评价常规介入治疗术(CIT)有或无联合冠脉内放射治疗(IRT)对支架内再狭窄(ISR)复发的作用及随访观察 1 年的临床疗效。方法 99 例 ISR 的患者经常规介入治疗后随机分为 CIT+IRT 组和 CIT 组,在放疗后即刻和 6 个月行 IVUS 检查,分别测量支架、管腔及增生内膜(IH)面积,经计算得到支架、管腔内和 IH 体积并临床随访 1 年。结果 两组基线指标无显著性差异,具有可比性。术后 6 个月,CIT+IRT 组和 CIT 组的最小管腔面积(MLA)各为 $(4.30 \pm 2.00) \text{ mm}^2$ 与 $(2.81 \pm 2.56) \text{ mm}^2$ ($P=0.006$),随访 6 个月与放疗治疗后即刻 MLA 差值各为 $(-0.55 \pm 1.35) \text{ mm}^2$ 与 $(-1.93 \pm 1.66) \text{ mm}^2$ ($P<0.001$)。CIT+IRT 组和 CIT 组的 IH 体积各为 $(69.23 \pm 58.57) \text{ mm}^3$ 与 $(116.91 \pm 121.83) \text{ mm}^3$ ($P=0.021$),随访 6 个月与放疗治疗后即刻 IH 体积差值各为 $(19.50 \pm 35.90) \text{ mm}^3$ 与 $(51.36 \pm 58.80) \text{ mm}^3$ ($P=0.017$)。CIT+IRT 组,随访 6 个月,MLA $\geq 4 \text{ mm}^2$ 的比例明显高于 CIT 组(52.7%与 24.0%)。术后 6 个月,冠脉造影显示,CIT+IRT 组和 CIT 组 ISR 的复发率分别为 24.53%与 78.6% ($P=0.027$)。临床随访 1 年,CIT+IRT 与 CIT 组的主要不利心脏事件(MACE)、靶血管再次成形术(TVR)及靶病变再次成形术(TLR)的发生率各为 27% (11/63)与 51.4% (18/35) ($P=0.027$),23.8%与 51.4% ($P=0.006$),11.6%与 40.9% ($P=0.007$)。结论 系列 IVUS 证实,由于 IRT 抑制支架内的新生内膜形成,因此 CIT 联合 IRT 比单纯 CIT 能更有效地减少老年患者的 ISR 复发,且改善 1 年的预后。IVUS 测量的 MLA $>$ 或 $< 4 \text{ mm}^2$ 可能对患者的远期预后有一定影响。

【关键词】 老年人;冠脉内放射治疗;支架内再狭窄;血管内超声

Function and efficacy of intracoronary radiation therapy for
in-stent restenosis after conventional interventional
therapy in old patientsWU Zhiyong¹, WANG Shiwen², LI Wei¹, LI Xinming¹Gary S Mintz³, Neil J Weissman⁴

1. Cardiovascular Center, Hainan Provincial People's Hospital, Hai kou 570311, China;

2. The Institute of Geriatric Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China;

3. Cardiovascular Research Foundation, New York, USA;

4. Cardiovascular Research Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA.

【Abstract】 Objective By intravascular ultrasound (IVUS) examination, the recurrence and efficacy of patients with in-stent restenosis after conventional interventional therapy (CIT) with and without intracoronary radiation therapy (IRT) were analyzed. Methods A total of 99 old patients with ISR were firstly treated with conventional techniques and then randomized (blinded) to receive either gamma radiation (^{192}Ir) or placebo. IVUS was performed immediately after irradiation and at the end of 6-month follow-up in the patients. Serial stent, lumen and intimal hyperplasia (IH) (stent-lumen) measurements were carried out at every 1mm within the stent. Clinical follow-up was performed for one year. Results Baseline clinical, conventional techniques and IVUS variables were similar in both groups. However, at the end of

作者单位:570311 海口,海南省人民医院心血管中心(吴智勇,李伟,李新明);中国人民解放军总医院老年心血管病研究所(王士雯);Cardiovascular Research Foundation, New York, USA. (Gary S Mintz); Cardiovascular Research Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA (Neil J Weissman)

作者简介:吴智勇,男,医学硕士,副主任医师

6-month follow-up, the decrease in minimal lumen area was less in the ^{192}Ir patients than that in the placebo patients and the increase in intimal hyperplasia (IH) volume was less in ^{192}Ir patients than in placebo patients. The rate of minimal lumen area (MLA) $\geq 4\text{mm}^2$ was higher in the ^{192}Ir patients than in the placebo patients. Binary angiographic restenosis was less in the ^{192}Ir group compared with the placebo group. At the end of one-year follow-up, main adverse cardiac event (MACE), target vessel revascularization (TVR) and target lesion revascularization (TLR) rates were lower in ^{192}Ir group compared with the placebo group. **Conclusion** By inhibiting neointimal hyperplasia within the stent, CIT with IRT is effective in reducing the recurrence of ISR and improving one-year clinical outcome compared to CIT without IRT. After 6-month follow-up, MLA $> \text{or} < 4\text{mm}^2$ measured by IVUS may affect long-term clinical results in old patients.

【Key words】 Aged; Intracoronary radiation therapy; In-stent restenosis; Intravascular ultrasound

经皮冠脉介入治疗中,约 80% 患者需植入支架,但由于新生内膜形成,支架内再狭窄 (ISR) 率仍很高。因此,ISR 仍是目前研究的热点^[1,2]。多年来,许多抗再狭窄的实验,包括常规介入治疗 (CIT) 如高频旋磨术、准分子激光术、重复支架术和 (或) 球囊扩张术等,其结果均不理想^[3]。近期的临床试验结果显示,冠脉内放射治疗 (IRT) 和一些抑制细胞生长的药物 (如西罗莫司 sirolimus) 涂层支架,可减少再狭窄的复发^[2,4],但未见对老年患者的报道。血管内超声 (IVUS) 方法已标准化,系列定量分析支架、管腔及增生内膜的面积和体积是可信的^[5,6]。本文旨在采用 IVUS 评价 CIT 有或无联合 IRT 对老年患者 ISR 复发的作用及疗效。

1 资料与方法

1.1 对象及方法 99 例 ISR 的患者来源于 1997~1999 年 3 个放射治疗试验 (WRIST, GAMMA-1 和 ARTISTIC), 临床资料由华盛顿医院中心 CRI 的资料中心提供, IVUS 的数据由作者测得。支架内的狭窄定义为随访 6 个月冠脉造影显示支架内的腔内直径狭窄程度 $\geq 50\%$ ^[7]。患者的冠脉内介入治疗措施包括高频旋磨术、准分子激光术、重复支架术和 (或) 球囊扩张术。经介入治疗后患者随机双盲得到经皮冠脉内的 ^{192}Ir 射线或安慰剂, 放疗后即刻及随访 6 个月作冠脉造影和 IVUS 检查。临床随访 1 年。99 例患者中, IRT + CIT 组 (治疗组) 63 例, CIT 组 (安慰剂组) 36 例, 男 71 例, 女 28 例, 平均 (69 ± 6) 岁。治疗组与安慰剂组病变血管长度分别为 (20.51 ± 9.78) mm 与 (19.18 ± 10.75) mm ($P=0.550$)。

1.2 IVUS 图像的获得和分析 按标准方法^[6], 采用美国 Boston Scientific 公司 IVUS 仪, 超声导管外径为 3.2 或 2.6 Fr, 探头频率为 30 或 40 MHz, 转速为 1 800 r/min, 先将超声导管插到支架远端, 以 0.5 mm/s 的恒速由远端向近端自动回撤至支架近端, 获得 IVUS 图像并以高质量磁带记录。测量者盲法将磁带通过计

算机软件系统分别在放疗后即刻及随访 6 个月对所获得的 IVUS 图像在支架内由远端向近端每隔 1 mm 获得 1 幅图像, 测量支架、管腔内面积。增生内膜面积 = 支架面积 - 腔内面积。按 Simpson 法则得到支架、管腔内和增生内膜的体积^[5]。

1.3 冠脉内放射治疗的方法和剂量 3 个放射治疗试验 (WRIST; GAMMA-1 和 ARTISTIC) 所用的放射源均是 ^{192}Ir (γ 射线)。在 WRIST 中, ^{192}Ir 源封在尼龙载体上, 直径为 0.762 mm (0.030 英寸), 距源中心 2 mm 处的吸收剂量是 15 Gy, 输送导管为 5F 无居中装置的盲端导管; 在 GAMMA-1 中, 利用手推送 ^{192}Ir 源的方式, 靶血管的吸收剂量经 IVUS 评定后为 8~30 Gy。在 ARTISTIC 中, 应用长 30 mm 直径为 0.356 mm (0.014 英寸) 的 ^{192}Ir 放射性导丝, 也是手推送的方式, 距源中心 2 mm 处的吸收剂量是 12~15 Gy。

1.4 冠脉造影和临床随访 术后 6 个月 ISR 的复发率及 1 年主要不利的心脏事件 (MACE) 发生率, 包括靶血管再次成形术 (TVR) 和靶病变再次成形术 (TLR) 的发生率。

1.5 统计学处理 采用 SAS 统计软件对资料进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 及百分比表示, 计量资料用 t 检验或配对 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线特征 见表 1。两组临床及介入治疗方法各项指标的比较均无显著性差异。两组的糖尿病、ISR 史、长病变及静脉桥病变占的比例均较高。

2.2 血管内超声的结果 见表 2。99 例均获得系列 (放疗后即刻及随访 6 个月) IVUS 图像。放疗后即刻, 两组各项指标比较均无显著性差异 ($P > 0.05$)。随访 6 个月, 治疗组和安慰剂组的最小管腔面积 (MLA) 各为 (4.30 ± 2.00) mm² 与 (2.81 ± 2.56) mm² ($P=0.006$), MLA 净丢失各为 (0.55 ± 1.35) mm² 与 (1.93 ± 1.66) mm² ($P < 0.001$)。治疗

组和安慰剂组的增生内膜(IH)体积各为(69.23±58.57)mm³与(116.91±121.83)mm³(*P*=0.021),净增加IH体积各为(19.50±35.90)mm³与(51.36±58.80)mm³(*P*=0.017)。治疗组随访6个月的MLA≥4mm²的比例明显高于安慰剂组,各为52.7%与24.0%(*P*=0.016)。

2.3 冠脉造影及临床的随访结果 随访6个月,冠脉造影显示治疗组与安慰剂组再狭窄的复发率分别为24.5%(13/53)与78.6%(22/28)(*P*<0.001)。临床随访1年,治疗组与安慰剂组的MACE、TVR及TLR的发生率各为17.5%(11/63)与51.4%(18/35)(*P*=0.027),23.8%(15/63)与51.4%(18/35)(*P*=0.006),11.6%(5/43)与40.9%(9/22)(*P*=0.007)。

3 讨论

与球囊扩张术比较,支架因消除血管的弹性回缩和负性重构减少再狭窄,但由于支架内的新生内膜形成支架术后的再狭窄率高,且介入治疗后的再狭窄复发率及MACE发生率也高。本结果显示,CIT组术后6个月老年ISR患者冠脉造影显示的复发率及1年的MACE、TVR及TLR的发生率明显高于CIT+IRT组,与文献报道的结果一致^[8,9]。

随访6个月,CIT组的MLA净丢失和IH净增加体积明显大于CIT+IRT组(各为1.93与0.55mm²和51.36与19.50mm³),证实IRT降低老年ISR患者再狭窄的复发率是由于减少支架内的新生内膜的形成而减少管腔的丢失所致。相似于Mintz等^[8]的报道,但稍高于SCRIPPS试验的结果。在SCRIPPS试验中,CIT组与CIT+IRT组的IH净增加体积各为45.1与15.5mm³(*P*=0.01)。与本结果的差异可能是本组为老年患者及本组的糖尿

表 1 患者的临床、靶血管及介入治疗措施比较

项 目	¹⁹² Ir 治疗组	安慰剂组	<i>P</i>
年龄(岁)	68.62±6.24	69.00±5.69	0.764
男性(%)	68.3	77.8	0.174
高血压病(%)	73.0	60.0	0.184
糖尿病(%)	44.4	30.6	0.174
心肌梗死史(%)	50.8	38.6	0.253
高胆固醇血症(%)	82.5	72.2	0.227
支架内再狭窄史(%)	60.3	55.6	0.644
静脉桥病变(%)	17.1	19.3	0.796
球囊扩张术(%)	9.5	11.1	0.801
高频旋磨术(%)	38.1	41.7	0.726
准分子激光术(%)	25.4	25.0	0.965
重复支架术(%)	58.7	41.7	0.102

病、ISR史、长病变及静脉桥病变占的比例较高,因为这些因素均是ISR复发的危险因子^[9,10]。

本文作者也观察到,CIT+IRT组随访6个月MLA≥4mm²的比例明显高于CIT组(52.7%与24.0%),其确切意义尚不清楚。据文献报道介入前IVUS测量的MLA与冠脉血流储备(CRF)呈正相关(*r*=0.831,*P*<0.0001),MLA≥4mm²预测CRF≥2.0的准确性为92%^[11]。Abizaid等^[12]也发现MLA≥4mm²的248个病变中,其MACE仅为4.4%及血管重建术仅为2.8%。MACE随血管腔面积增大而减少,但可能MLA>或<4mm²对患者冠脉血流和预后的影响是一个重要的分界点。

本研究结果提示,系列IVUS证实,由于IRT抑制支架内的新生内膜形成,CIT+IRT比单独CIT更有效地减少老年患者的ISR复发,且改善1年的预后。IVUS测量的MLA>或<4mm²可能对患者的远期预后有一定影响。

表 2 两组患者血管内超声指标

指 标	¹⁹² Ir 治疗组	安慰剂组	<i>P</i>
治疗前			
支架长度(mm)	30.0±12.6	29.5±13.4	0.796
最小腔内面积(mm ²)	4.78±1.70	4.66±2.41	0.785
最小腔内面积≥4mm ² (%)	61.9%	50.0%	0.249
最小支架面积(mm ²)	6.47±2.27	6.22±2.98	0.649
支架体积(mm ³)	259.83±172.54	294.04±332.81	0.631
腔内体积(mm ³)	190.60±123.44	177.12±226.29	0.782
增生内膜体积(mm ³)	50.85±45.20	57.80±64.11	0.568
治疗后			
最小腔内面积(mm ²)	4.30±2.00	2.81±2.56	=0.006
最小腔内面积≥4mm ² (%)	52.7%	24.0%	=0.016
增生内膜体积(mm ³)	69.23±58.57	116.91±121.83	0.021
* 最小腔内面积(mm ²)	-0.55±1.35	-1.93±1.66	<0.001
* 增生内膜体积(mm ³)	19.50±35.90	51.36±58.80	=0.017

注: * 为随访6个月数值减去放疗后即刻数值

参考文献

- 1 Chan AW, Chew DP, Lincoff AM. Update on pharmacology for restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep*, 2001,3:149-155.
- 2 Rensing BJ, Vos J, Snits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent; the First European human experience with 6 month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J*, 2001, 22:2125-2130
- 3 Feyter PJ, Vos J, Rensing BJ. Anti-restenosis trials. *Curr Interv Cardiol Rep*, 2000,2:326-331
- 4 Brenner DJ, Miller RC. Long-term efficacy of intracoronary radiation in inhibiting in-stent restenosis. *Circulation*, 2001, 103:1330.
- 5 Mehran R, Mintz GS, Hong MK, et al. Validation of the *in vivo* intravascular ultrasound measurement of in-stent neointimal hyperplasia volumes. *J Am Coll Cardiol*, 1998,32:794-799.
- 6 Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:1478-1492.
- 7 Raizner AE, Oesterle SN, Wakesman R, et al. Inhibition of restenosis with β -emitting radiotherapy. Report of the proliferation reduction with vascular energy trial (PREVENT). *Circulation*, 2000,102:951.
- 8 Mintz GS, Weissman NJ, Teirstein PS, et al. Effect of intracoronary gamma-radiation therapy on in-stent restenosis: An intravascular ultrasound analysis from the GAMMA-1 study. *Circulation*, 2000,102:2915-2918.
- 9 Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis-predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J*, 2000,21:1739-1749.
- 10 Chauhan MS, Kuntz RE, Kalon KL, et al. Coronary artery stenting in the aged. *J Am Coll Cardiol*, 2001,37:856-862.
- 11 Abizaid AS, Mintz GS, Pichard AD, et al. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve; before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1998,82:423-428.
- 12 Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation*, 1999, 100: 256-261.

(收稿日期:2002-04-25)

(本文编辑 周国泰)

· 会 讯 ·

2002 年度下半年全军医药卫生学术会议信息

名 称	主要议题	学会	时间	地点	主办单位 (承办单位)	学术论文寄往 单位及收稿人
第七届呼吸内科专业学术会议	1. 交流呼吸科系统疾病防治及研究新成果; 2. 研讨专业委员会工作和今后发展计划	1-8	7 月	广州	全军呼吸内科专业委员会 (第一军医大学南方医院)	广州同和第一军医大学南方医院呼吸内科 李涛平 邮编:510515
普通外科专题研讨会	研讨胃肠外科诊治的新经验、新技术、新成果。	1-6	7 月	昆明	全军普通外科专业委员会 (北京军区总医院)	北京市北京军区总医院普外科 李世拥 邮编:100700
第三届医院感染专业学术会议	1. 交流医院感染方面的学术论文; 2. 研讨专业委员会“十五”期间的工作和任务	1-8	8 月	沈阳	全军医院感染专业委员会 (沈阳军区 202 医院)	北京解放军总医院感染科 邢玉斌 邮编:100853
第二届生理与病生专业学术会议	1. 研讨专业教学与科研发展计划 2. 开展损伤与修复学术交流	1-8	8 月	上海	全军生理与病生专业委员会 (第二军医大学基础部)	上海翔殷路第二军医大学基础部 路长林 邮编:200433
第八届流行病学专业学术会议	1. 开展学术交流, 总结研究新成果; 2. 举办专题讲座, 介绍新理论、新方法和新进展	1-8	8 月	北京	全军流行病学专业委员会 (总后直属防疫队)	南京中山东路 293 号军事医学研究所 欧阳颖 邮编:210002