

• 临床研究 •

老年急性冠脉综合征患者药物洗脱支架内亚急性血栓原因分析

周圣华 卢才义 张玉霄 颜伟 刘鹏 薛桥 晏沐阳

【摘要】 目的 分析老年急性冠脉综合征(ACS)患者在经皮冠状动脉介入(PCI)治疗后药物洗脱支架内发生亚急性血栓的原因。方法 本研究所自2004年1月至2008年1月在行PCI治疗的464例老年ACS患者,记录发生亚急性血栓形成患者的一般情况、冠脉病变特点、PCI治疗情况及抗血小板药物治疗情况,分析其发生亚急性血栓形成的原因。结果 在连续464例接受药物洗脱支架治疗的老年ACS患者中,有3例患者(0.65%)在PCI治疗后1周内发生了经冠脉造影证实的支架内亚急性血栓。分析其主要相关因素有:靶病变钙化、病变复杂、多支架植入、无高压后扩张、无血管内超声或光学相干断层成像指导,这些因素的共同特征是都可以导致支架贴壁不良。3例患者中有2例在急诊PCI时死亡,1例经急诊PCI治疗后康复出院。结论 老年ACS患者行PCI治疗后发生亚急性血栓的原因可能主要与术中文架的贴壁不良密切相关。

【关键词】 老年人;冠状动脉疾病;支架;血栓形成

Subacute thrombosis within drug-eluting stent in elderly acute coronary syndrome patients

ZHOU Shenghua, LU Caiyi, ZHANG Yuxiao, et al

Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To analyse the cause of subacute thrombosis in drug-eluting stent after the percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly acute coronary syndrome (ACS) patients. Methods A cohort of consecutive elderly ACS patients treated with PCI were selected from Jan 2004 to Jan 2008. The clinical data, characteristics of coronary lesion and intervention procedure, as well as antiplatelet therapy of the patients with subacute thrombosis were recorded. The reasons of subacute stent thrombosis were analyzed. Results Altogether 464 cases of consecutive elderly ACS patients were enrolled into the study. Three of them (0.65%) developed subacute stent thrombosis within 1 week after PCI. The main risk factors related to the subacute stent thrombosis included target lesion calcification, complex lesion, multiple stent implantation, without high pressure postdilation, without intravascular ultrasound study or optimal coherence tomography guidance. The common character of these factors was that they could lead to the stent malapposition. Two of the three patients with subacute stent thrombosis died during emergency PCI and one of them discharged after successful emergency PCI. Conclusion The main reason of subacute stent thrombosis in elderly patients with ACS is stent malapposition during PCI.

【Key words】 aged; coronary disease; stent; thrombosis

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组严重的冠脉病变导致的临床症候群。对ACS患者进行危险分层后的高危人群在积极的药物治疗的基础上及时完成“罪犯”血管血运重建,不仅提高患者的生活质量,而且有效地减少了主要

心血管事件。在药物洗脱支架时代,伴随着大量支架的植入,支架内再狭窄和支架内血栓形成是困扰介入治疗的两大难题。尤其是支架内血栓形成,虽然其发病率低,但大部分患者预后差。本研究采用回顾性分析方法,主要分析老年ACS患者经皮冠状

收稿日期:2008-09-25

作者单位:100853北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:周圣华,男,1972年5月生,湖北孝感人,在读博士研究生,主治医师。Tel:13521987252

通讯作者:卢才义,E-mail:cylu2000@sina.com

动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后亚急性血栓形成的主要原因。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究分析了2004年1月至2008年1月在解放军总医院老年心血管病研究所住院并行PCI治疗的老年ACS患者464例,其中有3例患者(发生率为0.65%) 在PCI术后3~6d(平均5d)经急诊冠脉造影证实,发生了支架内亚急性血栓形成,3例患者的主要临床资料见表1。

1.2 围手术期抗凝方案 拟行PCI治疗的老年ACS患者入院后给予阿司匹林肠溶片100~150mg/d和氯吡格雷75mg/d,时间短于4d者在术前1d给予阿司匹林300mg和氯吡格雷300mg,急诊患者则术前嚼服阿司匹林300mg并口服氯吡格雷300mg,部分患者在术前给予普通肝素或低分子肝素治疗。所有患者在PCI治疗前氯吡格雷累积用量均达300mg以上。

1.3 PCI处理情况 采用经股动脉或桡动脉入路,常规方法完成冠脉造影检查及支架植入术。3例发生亚急性血栓形成患者简要PCI步骤如下,病例1:选择7FXB3.5指引导管,BMW导丝,前降支中段植入3.0mm×23mm西罗莫司洗脱支架1枚,回旋支远段植入2.5mm×13mm西罗莫司洗脱支架1枚,左主干及前降支近段植入3.5mm×23mm西罗莫司洗脱支架1枚,回旋支口部无病变且成角约90°,植入左主干支架后回旋支口部无受累,TIMI血流3级,未行球囊“对吻”扩张。病例2:选择7FXB3.5指引导管,2根BMW导丝,左主干及前降支近段植入3.5mm×18mm西罗莫司洗脱支架1枚,左主干及回旋支近段植入3.5mm×18mm西罗莫司洗脱支架1枚,采用reverse mini-Crush支架技术,最后完成球囊“对吻”扩张,回旋支远段植入2.5×18mm西罗莫司洗脱支架1枚,右冠后降支植入2.5mm×21mm西罗莫司洗脱支架1枚。病例3:在前降支近中段连续植入2.5mm×18mm和2.75mm×24mm西罗莫司洗脱支架各1枚,两支架重叠约5mm。术中均给予普通肝素70~100U/kg,每延长1h追加1000U,术后继续给予阿司匹林、氯吡格雷、普通肝素或低分子肝素抗栓治疗(表1)。另外在PCI治疗的同时积极控制ACS患者的高危因素,包括:指导患者戒烟、限酒,改变其不良生活习惯;强化降脂;积极调整血压、血糖等辅助治疗。

2 结果

2.1 血栓形成时患者的主要临床表现 3例老年ACS患者在PCI术后1周内(均在住院期间)发生亚急性血栓形成,血栓形成前的先兆表现形式不一,如血容量不足,胸闷心慌,不明原因的心衰加重等不典型症状,而血栓形成后主要的临床表现为:典型心绞痛、急性肺水肿、心源性休克等,其中1例患者并发Ⅲ度房室传导阻滞,1例患者并发顽固性室速、室颤,1例患者并发上消化道出血(表2)。

2.2 血栓形成后急诊冠脉造影结果 3例患者在出现上述临床症状后均及时完成急诊冠脉造影检查术,术中见支架内有大量血栓,植入支架的相关血管完全闭塞。其中病例1行冠脉造影检查时见LAD及LCX支架内血栓形成,LM支架内未见血栓形成,未见侧支循环;病例2行冠脉造影检查时见LM、LAD及LCX内均有大量的血栓,LM远端未显影,RCA后降支支架内未见血栓,血管通畅,后降支与左间隔支形成交通,可见LAD远段逆灌注显影,逆向血流TIMI 2级。病例3行冠脉造影检查时见LAD近中段支架内血栓形成,管腔闭塞,未见侧支循环。

2.3 血栓形成后处理方法及最终结果 3例患者在冠脉造影后均给予支架内血栓处反复经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)治疗,其中2例出现慢血流,1例经血栓抽吸并经冠脉给予尿激酶等药物治疗,在LAD口部再次植入支架1枚,慢血流情况改善,血流恢复到TIMI 3级;另1例血流无明显改善;1例患者在PTCA及再次支架植入后血流恢复至TIMI 3级,但反复出现室速、室颤,共电除颤11次,其发生机理不详。3例患者有2例在血栓处再次植入支架(共2枚)。3例患者均及时植入主动脉内球囊反搏,其中2例患者还同时给予气管插管和呼吸机辅助治疗。3例患者中1例康复出院,另2例分别在出现临床症状后约4.5h和2h因抢救无效死亡(表2)。

3 讨论

在介入治疗发生革命性的药物洗脱支架时代,随着支架植入术的广泛开展,植入支架的冠心病患者数量逐年增加,虽然支架内血栓形成的发生率低^[1~3],其绝对数量却很大,且大多数患者预后不良,给支架植入术后患者的生命健康带来严重的威

表 1 3例发生亚急性血栓患者临床资料及介入情况

项目	病例 1	病例 2	病例 3
一般情况			
性别	男	男	男
年龄(岁)	60	60	63
临床诊断	UAP	UAP, OMI	STEMI
高血压病	无	无	2级(极高危)
其他重要疾病	陈旧性脑梗死	原发性肝癌	无
吸烟情况	40余年 30支/d	40余年 10支/d	20余年 20支/d
饮酒情况	有	有	有
介入情况			
主要病变部位	LM 远段、LAD 近段、LCX 中段	LM 远段、LAD 近段、LCX 近段、RCA 后降支近段	LAD 近中段
病变特点	钙化、分叉、开口、左主干	钙化、分叉、开口、左主干	钙化、弥漫长、小血管
支架类型	西罗莫司洗脱支架	西罗莫司洗脱支架	西罗莫司洗脱支架
支架植入部位	LM 远段、LAD 近段、LCX 中段	LM 远段、LAD 近段、LCX 近段、RCA 后降支近段	LAD 近、中段
植入方式	分叉支架术	分叉支架术	连续支架术
高压后扩张	无	无	无
IVUS 或 OCT	未使用	未使用	未使用
总支架长度	59mm	75mm	42mm
最小支架直径	2.5mm	2.5mm	2.5mm
支架数量	3 枚	4 枚	2 枚
TIMI 血流	3 级	3 级	3 级
血小板 II b/III a	未使用	未使用	未使用
受体拮抗剂	未使用	未使用	未使用
PCI 结果	成功	成功	成功

注:不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP);陈旧性心肌梗死(old myocardial infarction, OMI);ST 段抬高的心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI);左主干(left main coronary artery, LM);前降支(left anterior descending, LAD);回旋支(left circumflex, LCX);右冠状动脉(right coronary artery, RCA)

表 2 3例患者出现亚急性血栓后临床表现及诊疗情况

项目	病例 1	病例 2	病例 3
血栓发生时间	PCI 后第 6 天	PCI 后第 3 天	PCI 后第 6 天
先兆症状	胸闷、心慌不适	低血容量	心衰加重
临床症状	心绞痛	心绞痛、心源性休克	急性肺水肿
心电图	V ₂ -V ₄ 导联 T 波高尖	广泛胸前导联 ST 段压低, 冠状 T 波	与 PCI 术前相比无明显变化
冠脉造影结果	LAD 及 LCX 支架内血栓形成	LM, LAD 及 LCX 支架内血栓形成	LAD 支架内血栓形成
TIMI 血流	0 级	0 级	0 级
PTCA 术	是	是	是
再次支架植入	是(1 枚)	否	是(1 枚)
TIMI 血流恢复	3 级	1 级	3 级
IABP 植入术	是	是	是
其他抢救措施	反复电除颤	临时心脏起搏器植入、呼吸机辅助呼吸	体外心脏按压、血栓抽吸、呼吸机辅助呼吸
并发症	顽固性室速、室颤	Ⅲ度房室传导阻滞	上消化道出血
转归	死亡(4.5h 后)	死亡(2h 后)	康复出院

胁,也给介入治疗医生带来了风险和压力。现阶段,由于人们对支架内血栓发生的机制认识并不十分清

楚,对药物支架的安全性尚有争议。目前临床上描述支架内血栓往往根据血栓发生的时间窗来分类,

通常分为早期、晚期和极晚期血栓,早期血栓又分为急性和亚急性血栓^[4];而对于支架内是否发生血栓又分为肯定性、可能性和不能除外支架内血栓^[5]。目前多数学者认为支架内血栓可能与支架材料本身(包括植入支架的总长度)、冠脉病变特点(分叉、瘤样扩张等)、患者全身因素(糖尿病、肾功能不全、低射血分数等)以及患者对抗血小板药物的依从性差等诸多因素有关^[6,7]。

本研究中3例支架内血栓均发生在亚急性期,均为肯定性支架内血栓,而且均在药物洗脱支架内发生血栓。上述3例患者均为老年男性、有嗜烟及饮酒史,1例患者有陈旧性脑梗死,1例患者伴有原发性肝癌,这些因素是血栓形成高危因素。在介入治疗方面,病例1为左主干分叉病变,术中考虑LCX较细小,口部无病变且成角大,在LM-LAD植入支架后,LCX口部无受累且血流正常,故未行球囊“对吻”扩张。LCX口部有部分裸露的支架网眼,未行球囊“对吻”可能是分叉处支架贴壁不良的原因。病例2也是左主干分叉病变,采用reverse mini-Crush技术且最后完成了球囊“对吻”扩张,但使用的是支架球囊而不是非顺应性耐高压球囊,可能是分叉处支架贴壁不完全的原因。病例3植入处血管钙化明显,且为小血管病变,这些也是支架贴壁不良的客观因素。总之,上述病例中,2例患者冠脉病变均为钙化、分叉、开口及左主干病变,另1例为钙化、弥漫长、小血管病变,这些病变特点是血栓形成的高危因素。3例患者均植入2枚以上支架(平均3枚),支架平均总长度为59mm,最小支架直径仅2.5mm,且均未使用高压后扩张。在使用多支架、长支架而又未进行高压后扩张,将难以保证支架贴壁完全;术后未使用血管内超声或光学相干断层成像检查评价支架贴壁情况,而是仅根据冠脉造影结果判断,难免出现偏差。

复习以往的相关文献,总结上述3例药物洗脱支架内亚急性血栓形成的情况,笔者认为亚急性血栓形成的主要原因可能是支架的贴壁不良,从主客观因素可分为主观上介入治疗中术者的操作不当和客观上某些难以避免的因素所致,前者指PCI治疗中未使用高压后扩展,严重钙化病变未使用旋磨、旋切技术,支架选择与血管大小匹配欠佳,仅通过冠脉造影来判别支架贴壁情况等;后者则包括冠脉病变复杂,如钙化、分叉、开口、左主干、小血管、弥漫长病变等难以保证支架完全贴壁。另外,患者的其他因素,在本研究中如老年、吸烟、高凝状态;医生对高危

病变估计不足,未及时、充分使用血小板Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂等抗血小板治疗,这些与手术操作无关的因素可能促进支架内血栓的形成。

在上述观点的支持下,笔者认为如果尽可能的使支架完全贴壁,减少主观因素如选择大小合适的支架,在不破坏支架结构的前提下的高压后扩张,在血管内超声或光学相干断层成像指导下使支架完全贴壁;尽量避免客观因素,如钙化严重病变旋磨后再植入支架,分叉处病变的处理注意预防斑块移位、尽量勿“穿”或“套”支架植入支架、必要时尽量完成球囊“对吻”使支架充分扩张,估计难以完成的复杂冠脉病变有条件可行冠脉搭桥术。事实证明,笔者所在研究所在调整PCI治疗方案后,血栓的发生率明显下降。距第3例血栓形成至今已有1年多的时间,尚未再出现药物洗脱支架内亚急性血栓形成的情况。当然,加强围手术期的管理,充分使用抗血小板药物,尽量改变不良生活习惯,也有利于减少血栓形成。

总之,老年ACS患者经PCI治疗后,药物洗脱支架内亚急性血栓的发生率虽然很低,但是一旦出现,即使积极抢救,多数患者的预后仍然很差,例如本研究3例患者中就有2例在血栓形成后短时间内死亡。因此,积极预防药物支架内急性血栓形成就显得尤其重要,其中最关键的因素是保证支架植入后尽可能与血管壁的良好贴靠。这一观点尚有待进一步的临床试验证实。

参考文献

- [1] Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 2006, 113: 1108-1113.
- [2] Orford JL, Lennon R, Melby S, et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era; analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 1567-1572.
- [3] Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes; insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 2093-2099.
- [4] Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in

(下转第60页)

关大鼠小脑共济失调动物模型的标准尚未见报道,但参照帕金森病动物模型的标准^[2],即“有用的帕金森病动物模型是能够测量的,有行为及生理功能的损害,伴有解剖和生化的改变”;因此,笔者认为该模型比较符合此标准。此外,该模型还具有模型动物能保持正常的生存能力,可以实验前后自身对照的优点。而且由于KA对神经元的损伤是不可逆的,动物不能出现自发代偿。因此,该动物模型共济失调的症状明显、持续而稳定,病理证实神经组织主要发生了变性损害,由于保留了小脑的完整性,因而可进行更进一步的研究,如移植、神经药理学等需长期系统观察的实验研究。笔者认为用KA制作的小脑变性共济失调模型是研究小脑共济失调疾病的一种理想模型。

3.2 KA引起SD大鼠小脑病理学的改变及机制的探讨 本实验结果表明,大鼠注入KA后小脑病理组织学及超微结构发生明显改变,出现脑组织局灶坏死、溶解,大量神经元脱失,脑组织水肿,颗粒细胞核浓缩、核碎裂,红色神经元核固缩,胞体缩小、变形等改变,提示局部注射KA严重损伤了小脑组织,导致大鼠出现共济失调。关于KA导致神经元损伤的机制可能与KA受体激动导致内源性氨基酸的释放^[3];增加胞浆内细胞色素C、Caspase-3和Caspase-9的表达导致神经细胞的凋亡^[4~6];通过电压依赖性钙通道使钙离子流入脑细胞,引起细胞内钙超载^[7];通过基因调控引起氧化应激和炎症反应^[8]等有关。

(上接第54页)

humans. *Circulation*, 2003, 108: 1701-1706.

[5] Pintot-Slottow TL, Waksman R. Overview of the 2006 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on drug-eluting stent thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69: 1064-1074.

[6] Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, et al. Predictors

(上接第57页)

in West Pomerania province of Poland. Comparison between primary coronary intervention and thrombolytic therapy. *Kardiol Pol*, 2006, 64: 591-599.

[7] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003, 361: 13-20.

[8] Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. WITH-

参考文献

[1] Schann FAX, Kanc AB, Young EE, et al. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science*, 1992, 206: 700.

[2] Calne DH. Advances in the neuropharmacology of parkinsonism. *Ann Intern Med*, 1979, 90: 219.

[3] William J, Nicklas BK, Soll B. Effect of kainate on ATP level and glutamate metabolism in cerebellar slices. *Eur J Pharmacol*, 1980, 62: 209-213.

[4] Faherty CJ, Xanthoudakis S, Smeyne RJ. Caspase-3 dependent neuronal death in the hippocampus following kainic acid treatment. *Mol Brain Res*, 1999, 70: 159-163.

[5] Ouyang YB, Tan Y, Comb M, et al. Survival and death-promoting events after transient cerebral ischemia; phosphorylation of Akt, release of cytochrome C, and activation of caspase-like proteases. *Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19: 1126-1135.

[6] 郭颂, 饶明俐. Caspase及细胞色素C在海人酸所致海马组织兴奋性毒性损伤中的表达. *中风与神经疾病杂志*, 2000, 17: 258-266.

[7] 韩柏, 白培深, 李夏青. 海人酸对脑细胞胞浆游离钙的影响. *中华精神科杂志*, 1998, 31: 37-39.

[8] Dalton T, Pazdernik TL, Wagner J, et al. Temporal spatial patterns of expression of metallothionein I and III and other stress related genes in rat brain after kainic acid-induced seizures. *Neuroche Int*, 1995, 27: 59-71.

of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2003, 108: 43-47.

[7] Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation*, 1999, 99: 2364-2366.

DRAWN: primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18: CD001560.

[9] La Scala E, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Half-dose thrombolysis to begin with, when immediate coronary angioplasty in acute myocardial infarction is not possible. *Ital Heart J*, 2004, 5: 678-683.