

· 专题笔谈 ·

药物涂层支架在冠心病介入治疗中的临床应用

沈卫峰

冠状动脉(下简称冠脉)内支架术已成为目前经皮冠脉介入治疗的最常用的疗法, $\geq 85\%$ 冠脉最初(*de novo*)病变在接受介入治疗时, 使用了支架术。但普通裸支架术后再次狭窄仍高达 $20\% \sim 40\%$ 。最近的研究表明, 药物涂层支架在预防再狭窄中具有独特的应用价值。

1 支架内再狭窄的病理生理

冠脉支架内再狭窄主要由内膜过度增生所致。球囊扩张或金属支架引起血管损伤, 使血小板激活和炎症反应, 导致血循环中性粒细胞和组织中巨噬细胞激活, 释放刺激平滑肌细胞增生的细胞因子和生长因子。同时, 使调节细胞分裂的基因(例如 *c-myc*)上调和表达, 导致细胞增生。基质金属蛋白酶的产生也上调, 引起细胞外基质的重塑, 促使平滑肌细胞移行。这一系列的变化导致血管内膜周围平滑肌细胞失控增生和细胞外基质的沉积, 使冠脉介入治疗 3~6 个月后的管腔明显变窄。

2 药物涂层支架

2.1 抗凝剂涂层支架 早期的动物实验研究发现, 抗凝剂(肝素或水蛭素)涂层支架具有防止亚急性血栓形成的有益作用, 但对抑制内膜增生较弱。MENTOR 研究前瞻性测定 132 例再狭窄低危患者肝素涂层支架的作用, 显示 6 个月主要不利心脏事件(main adverse cardiac event, MACE)为 15% , 再狭窄为 22% 。对复杂冠脉病变的肝素涂层支架治疗, van Langenhove 等报道 6 个月的 MACE 为 10% , 再狭窄为 22% 。急性心肌梗死原发肝素涂层支架术治疗 6 个月后, MACE 为 14% , 冠脉造影复查再狭窄为 17% 。最近的临床随机试验结果显示, 尽管肝素涂层支架似能降低亚急性血栓形成的发生, 但对远期 MACE 和再狭窄发生率无明显影响

(尤其是小血管支架)。

2.2 激素涂层支架 猪的动物实验发现, 地塞米松或甲泼尼龙(甲基强的松龙)涂层支架减低合成多聚体的炎症反应, 但仅轻微抑制内膜增生。至今尚无有关激素涂层支架的随机临床研究。

2.3 细胞抑制剂涂层支架 目前已应用于临床的有西罗莫司(sirolimus)涂层支架(Cypher™ 支架, Johnson & Johnson Co)和紫杉醇(paclitaxel)涂层支架(TAXUS™ 支架, Boston Scientific Co)。

2.3.1 Cypher™ 支架 将西罗莫司涂层于 Bx Velocity 支架上。西罗莫司是一种疏水性大环内酯类抗生素, 其脂溶性特征使该药较易穿透细胞膜, 在动脉壁内扩散和滞留。此外, 细胞也可以通过受体摄取西罗莫司, 增加其在组织中的浓度。该药抑制细胞增生, 使细胞静止于增殖周期的早期阶段(G_1 晚期), 细胞分裂停止, 但该药不破坏正常的细胞。最近的研究发现, 西罗莫司可选择性地抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖; 抑制内膜过度增生; 抑制 DNA 合成; 促进血管损伤或支架植入部位重新内皮化。

FIM 研究首次评价 Cypher™ 支架的临床安全性, 发现药物涂层支架的短期(4 个月)益处, 在长期随访(2 年)时仍然存在。4 个月、1 年和 2 年时冠脉造影和血管内超声显像发现, 仅轻度内膜增生, 再狭窄发生率均为 0, 无“边缘现象”发生。2 年内仅 1 例由于支架近端斑块破裂, 在术后 14 个月发生支架内血栓形成。靶血管重建率仅为 3.3% (1 例发生于 31 个月时)。无血管瘤、假性血管瘤、血管穿孔或其他全身副作用。FIM 研究证明, 临床应用西罗莫司涂层支架安全, 且能有效抑制支架术后内膜过度增生。

REVAL 试验是评价 Cypher™ 支架临床疗效的一项多中心、随机、双盲、前瞻性临床研究。西罗莫司与多聚体混合, 使其在支架植入 30 d 内程序性释放。本研究包括 138 例低危冠脉病变患者(即 *de novo* 病变), 随机接受 Cypher™ 支架(120 例)或裸支架治疗(118 例)。随访 1 年发现药物涂层支架组

作者单位: 200025 上海, 上海第二医科大学附属瑞金医院心内科
作者简介: 沈卫峰, 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 科主任
通讯作者: 沈卫峰, 电话: 021-64370045-665215

MACE 发生率(5.8%)较裸支架组(28.8%)显著减低($P < 0.001$)。前组中仅 1 例的 MACE 为支架治疗的血管所致。两组 MACE 发生率差异主要与靶病变再次血运重建(target lesion revascularization, TLR)有关。6 个月冠脉造影随访证明,两组主要终点(后期管径丢失)显著差异。Cypher™支架组的再狭窄发生率为 0,裸支架组则为 26.6%。药物支架组无支架边缘狭窄或延迟性支架内血栓形成。Sousa 等对 30 例 Cypher™支架治疗者(15 例缓慢释放,15 例快速释放)于 2 年后行血管内超声随访,发现快速释放组支架内后期管径丢失较缓慢释放组增高,无 1 例发生支架内再狭窄,仅 1 例病变节段管腔狭窄 52%,总组 TLR 仅为 10%。支架边缘管径丢失及支架内内膜增生容量轻微。

SIRIUS 研究测定了 Cypher™支架在再狭窄发生危险性增高患者中的作用,共包括 1 058 例,各例冠脉狭窄节段长度为 15~30 mm;47.7%多支血管病变;大多数为 B2 或 C 型病变;糖尿病占 24%。随机分为 Cypher™支架组和 BX 裸支架组,前者的 8 个月冠脉造影支架内再狭窄(3.2%)和节段内再狭窄(8.9%)发生率均显著低于裸支架组(35.4%和 36.3%)。9 个月的血管失败发生率也显著降低(8.6%和 21.0%)。

同时,SIRIUS 研究进一步显示,每 100 例上述高危再狭窄患者 Cypher™支架治疗可使病变节段再狭窄发生率降低,总组为 27.8%;糖尿病为 32.8%;左前降支为 31.5%;冠脉小血管为 25%;长病变为 26.9%。SIRIUS 研究中,西罗莫司药物涂层支架治疗的副作用很低,支架内血栓形成 2 例,动脉瘤 2 例。总的 1 年无 MACE 生存率为 91%。

作者最近对 55 例冠心病患者行 Cypher™支架术,手术成功率达 100%,无住院期 MACE。远期疗效仍在随访中。

Cypher™支架对治疗支架内再狭窄的作用最近已开始初步研究。Degertekin 等对 16 例反复支架内严重再狭窄患者作 Cypher™支架术治疗,其中 4 例接受血管内照射(平均病变长度为 18.4 mm,共植入 16 个支架),4 个月后进行冠脉造影和血管内超声显像。3 例发生再狭窄(支架内 1 例,节段内 2 例)。支架内后期管径丢失 0.21 mm,支架容量阻塞 1.1%。因此,用药物涂层支架治疗支架内再狭窄能有效地防止内膜增生和再狭窄发生。临床随访 9 个月中,3 例发生 MACE(2 例死亡,1 例急性心肌梗死需再次介入治疗)。

Sousa 等对 25 例支架内再狭窄患者用 Cypher™支架治疗,术后 12 个月冠脉造影发现支架内和节段内后期管径丢失分别为 (0.36 ± 0.46) 和 (0.16 ± 0.42) mm,1 例发生支架内再狭窄。三维血管内超声显像检查发现内膜增生 (2.5 ± 4.9) mm³。容量阻塞率为 $(1.7 \pm 3.4)\%$ 。无死亡、支架内血栓形成或再次介入治疗。这些进一步证实用 Cypher™支架治疗支架内再狭窄的安全性和有效性。

2.3.2 TAXUS™支架 将紫杉醇涂层于 Express 支架上,该药是一种抗肿瘤药物,抑制细胞的微管系统,后者是维持正常活性细胞的功能和结构所必需的,并在细胞分裂、迁移和细胞间信号传导及外分泌过程中起重要作用。调节再狭窄形成中的许多炎症和增生过程。TAXUS™支架是将紫杉醇与碳氢化合物为基础的多聚体结合,使药物可控制的双相释放至周围组织,即支架植入后最初 48 h 药物大量释放,然后在 10 d 内缓慢释放,使内膜增生减少。在缓慢释放期,血循环内测不到药物浓度。

TAXUS I 研究随机、双盲测定了缓慢释放型紫杉醇涂层支架的安全性,发现支架植入后 1 年无支架内血栓形成和 TLR。30 d 死亡、Q 波心肌梗死及任何 MACE。6 个月再狭窄发生率为 0,后期管径丢失为 0.36 mm。TAXUS II 为紫杉醇涂层支架有效性和可行性的多中心随机研究,其结果令人满意。

TAXUS III 研究测定了缓慢释放型紫杉醇涂层支架在治疗支架内再狭窄中的作用。28 例支架内再狭窄患者(病变长度 < 30 mm,狭窄程度为 50%~99%,血管内径 3.0~3.5 mm)接受 TAXUS™支架(总剂量为 $1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$)治疗,其中 17 例于 6 个月行冠脉造影复查,17 例行血管内超声显像。各例无亚急性支架内血栓形成,1 例后期慢性完全阻塞,3 例再狭窄。平均管径丢失为 0.54 mm,内膜增生容量为 20.3 mm³。8 例发生 MACE(29%),其中非 Q 波心肌梗死 1 例,冠脉旁路手术 1 例,TLR 6 例(其中,2 例再狭窄发生于 2 个 TAXUS™支架的间隙,2 例仅根据血管内超声显像确定 TLR)。本研究证明,TAXUS™支架治疗支架内再狭窄安全、有效。血管内超声显像可能有助于支架的定位和病变的完全覆盖,减少支架内再狭窄的发生。

TAXUS IV 研究入选 1 250 例 *de novo* 病变,比较 TAXUS™支架与裸支架的作用。另选择 650 例支架内再狭窄患者,比较 TAXUS™支架与血管内放射治疗对再狭窄的治疗作用。

3 药物涂层支架植入术

植入药物涂层支架的具体操作方法与普通支架植入术相似,但需注意以下几个方面:首先支架定位正确,必须充分覆盖整个病变。为此,作者通常选用长支架,并使支架覆盖至少超过病变两端 1~2 mm。其次,植入支架时需高压充盈球囊。由于药物涂层支架表面涂有多聚体和药物,因此,在充盈球囊、扩张支架时较裸支架缓慢,且需要较高的压力。通常为了使支架充分扩张和良好贴壁,球囊的最大充盈压常高达 14~20 atm (1 atm = 101.325 kPa)。同时,也需二次扩张,即在首次用额定充盈压扩张支架后,稍稍后撤球囊,然后再作高压球囊扩张。一般每次充盈球囊、扩张支架时,应使球囊维持充盈状态至少 5s。最后,当长病变需 2 个或 ≥ 2 个冠脉支架时,则支架间必须充分重叠。以往的研究指出,如 2 个支架之间留有间隙,则容易产生再狭窄。

目前药物涂层支架使用的涂层药物大多属细胞抑制剂,这些药物在抑制平滑肌细胞增生的同时,对动脉内皮细胞也具抑制作用。因此支架表面的创面修复滞后,容易引起支架内血栓形成或局部动脉瘤。长期和充分的抗血小板治疗可减少血栓形成并发症的发生。

4 展望

药物涂层支架的临床应用是介入性心脏病学发

展史上的第 3 个里程碑,其可最大限度地降低再狭窄。涂层药物除细胞抑制剂之外,其他药物(如抗血小板等)、生物制剂(如一氧化氮等)以及基因片段均有望在冠脉病变局部发挥作用,使介入治疗后再次狭窄明显降低。初步的研究结果证明,药物涂层支架能使分叉病变冠脉内支架术后再狭窄的发生率降低。其在某些特殊高危冠脉病变(如左主干病变或开口处病变)介入治疗中的应用前景尚有待进一步研究。在处理多支冠脉病变患者中,以往的研究证明,经皮冠脉腔内成形术较外科冠脉旁路移植术后 1 年的无 MACE 生存率降低 37%,支架术应用使无 MACE 生存率明显提高(两者相差仅 14%),最近 SIRIUS 研究证明,药物涂层支架治疗使多支冠脉病变患者 1 年无 MACE 生存率与外科旁路术相似(91%)。因此,可以相信随着药物涂层支架的广泛应用和器材的进一步发展,越来越多的冠心病患者将得到满意的介入治疗。

目前尚有许多问题有待回答,如是否所有的药物涂层支架均具有相同的疗效?其他非涂层支架(如钴-铬支架)的临床前景?植入药物涂层支架后血管内放射治疗的应用和安全性?对支架内再狭窄,药物涂层支架是否是优先疗法?对糖尿病患者长病变或小血管病变将来推荐的治疗策略?在选用药物涂层支架时应考虑的价效分析?可以相信,随着临床实践的不断深入,这些问题将得到满意的解答。

(收稿日期:2003-04-29)

(本文编辑 周宇红)

·专题笔谈·

放射治疗预防介入治疗后血管再狭窄的地位

刘梅林 胡大一

介入治疗后再狭窄已成为当今心血管病治疗面临的重要问题,尽管多种方法可用于再狭窄的防治,如药物涂层支架、覆膜支架、血管内放射治疗以及再次行介入治疗或冠状动脉搭桥术,但迄今为止,任何方法都不能完全预防再狭窄的发生。近年,随着血

管内放射治疗实验室及临床试验的进展和临床经验的积累,对放射治疗的意义、有效性、安全性和存在的问题有更多的认识。血管内近距离放射治疗(brachytherapy)通过抑制平滑肌细胞过度增生而减少再狭窄发生,可作为预防和治疗再狭窄的有效手段之一。

放射治疗的方法包括血管内近距离照射释放系统、放射性球囊及支架的应用, $\gamma(^{192}\text{Ir})$ 和 $\beta(^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}, ^{90}\text{Y}, ^{32}\text{P})$ 源是目前临床经常使用的主要放射

作者单位:100730,北京,北京同仁医院心血管病诊疗中心

作者简介:刘梅林,女,主任医师,心血管中心副主任

通讯作者:刘梅林,电话:010-65264381