

• 临床研究 •

西罗莫司洗脱支架置入术后血栓发生率及相关因素分析

祝红秋 肖月 郭艳娟 王晶锐 梁峰 胡大一 吴明营 李田昌 汤楚中 尹荣秀 王吉云 卢长林

【摘要】 目的 观察西罗莫司洗脱支架冠状动脉内置入术后, 支架血栓发生率及临床相关因素。方法 2006年4月至2007年8月间, 156例患者于首都医科大学大兴医院置入西罗莫司洗脱支架(Cypher select 和 Firebird 支架), 84例患者随访1年, 72例患者随访半年, 明确支架血栓发生情况; 分析支架血栓的相关因素及转归。结果 早期支架血栓3例(1.92%), 晚期支架血栓1例(0.64%)。4例支架血栓患者多支病变(>2支)2例, 分叉病变2例, 弥漫长病变2例。共置入支架6枚, 平均1.5枚/人, 平均支架直径(2.88 ± 0.38)mm, 平均长度(25.5 ± 6.12)mm, 支架释放压力(13.33 ± 1.03)atm, 一枚支架置入后行后扩张, 术后TIMI血流均为3级。1例术后3d出现介入血管急性ST段抬高心肌梗死, 爱通立溶栓后再通并出现休克, 置入主动脉气囊反搏治疗5d, 现病情平稳; 2例分别于术后6d及15d猝死; 1例于术后81d猝死。结论 156例西罗莫司洗脱支架置入后, 早期支架血栓3例, 晚期支架血栓1例; 表现为急性心肌梗死或猝死; 多数患者为急性冠状动脉综合征, 多支病变、分叉病变、弥漫长病变, 因无血管内超声指导可能遗留残余夹层或支架贴壁不全; 发生支架血栓患者预后差, 死亡率高。

【关键词】 冠状动脉疾病; 支架; 西罗莫司; 血栓形成

Incidence and risk factors of stent thrombosis
after sirolimus-eluting stent implantation

ZHU Hongqiu*, XIAO Yue, GUO Yanjuan, et al

* Department of Cardiology, Daxing Hospital, Capital University of Medical
Sciences, Beijing 102600, China

【Abstract】 Objective To determine the incidence and risk factors of stent thrombosis(ST) after sirolimus-eluting stent (SES) implantation. Methods A total of 156 patients who received percutaneous coronary intervention procedure with SES implantation between Apr 2006 to Aug 2007 in our hospital were evaluated. Angiographic and procedural outcome were documented by interventional cardiologist, the clinical outcome was recorded before discharge. Clinical follow-up was carried out for 6 months in 72 patients and for 1 year in 84 patients, to investigate the incidence, risk factors and outcome of ST. Results Four patients had suffered from ST; 3 patients(1.92%) were early ST, 1 patient(0.64%) was late ST. From the 4 patients there were 2 multivessel diseases, 2 bifurcation lesions and 2 long diffuse lesions patients. Six stents were implanted, mean stents diameter was (2.88 ± 0.38)mm, mean stents length was (25.5 ± 6.12)mm and mean release pressure of stents was (13.33 ± 1.03)atm with 1 high-pressure post-dilation, TIMI grade 3 flow was achieved after procedure in all 4 patients. One patient presented acute ST-elevation myocardial infarction 3d after procedure and received rt-PA and IABP treatment, now survives without any events; 3 patients suffered from sudden death 6 d, 15d and 81d after the procedure respectively. Conclusion In our study, 3 developed early ST and 1 late ST in 156 patients after SES implantation. The clinical presentation is acute myocardial infarction or sudden death. The development of ST after SES implantation is probably associated with the following factors: (1) acute coronary syndrome with multivessel diseases, bifurcation lesions or long diffuse lesions; (2) the presence of residual dissection or stent under-expansion without intravascular ultrasound assessments. Coronary ST is a catastrophic complication after percutaneous coronary intervention, and the mortality is high.

【Key words】 coronary heart disease; stents; sirolimus; thrombosis

收稿日期:2008-02-15

作者单位:102600 北京市,首都医科大学大兴医院(祝红秋、肖月、郭艳娟、王晶锐、梁峰);100044 北京市,北京大学人民医院(胡大一、汤楚中、尹荣秀);107600 北京市,首都医科大学附属北京同仁医院(吴明营、李田昌、王吉云、卢长林)

通讯作者:梁峰, Tel:010-60283144, E-mail: liangfeng666@yahoo.com.cn

药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的临床应用是冠心病介入治疗学的一个重要突破,显著降低支架内再狭窄,成为冠状动脉介入治疗的第三个里程碑^[1,2]。但 DES 的安全性,即支架内血栓成为学术界争论的焦点,可能引发不良后果^[3,4]。根据支架血栓发生的时间,可将其分为三类:介入治疗并置入支架后 24h 内发生的血栓为急性支架血栓;24h 至 30d 内发生的血栓为亚急性支架血栓,这两种血栓统称为早期血栓;发生在术后 30~360d 的血栓为晚期支架血栓;而在 360d 后发生的血栓为极晚期支架血栓。本文报道首都医科大学大兴医院在 16 个月内置入西罗莫司(sirolimus)洗脱支架的血栓发生情况。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2006 年 4 月至 2007 年 8 月,于首都医科大学大兴医院置入西罗莫司洗脱支架(Cypher select 和 Firebird 支架)156 例患者,84 例患者随访 1 年,72 例患者随访半年。发生亚急性支架血栓 3 例,晚期支架血栓 1 例。其中男 2 例,女 2 例。所有患者冠脉介入术前 3d 给与阿司匹林 100mg/d,氯吡格雷 75mg/d(或给与阿司匹林 300mg 及氯吡格雷 300mg),低分子肝素 5 000U,每 12h 一次。术中给与普通肝素 8 000~10 000U,动脉鞘管内注入。术后阿司匹林 100mg/d 长期,氯吡格雷 75mg/d 至少 1 年,低分子肝素 2~7d。

1.2 支架血栓的定义 根据学术研究联盟(Academic Research Consortium)对支架内血栓的定义。肯定的支架内血栓:临床既有以急性冠脉综合征为

表现的急性事件,又有造影或尸检证实的支架内血栓性狭窄或闭塞;很可能的支架内血栓:30d 内无法解释的死亡或介入血管相关的急性心肌梗死;推测可能的支架内血栓:30d 后出现的无法解释的死亡^[3]。

2 结果

2.1 患者基本临床特征 共发生支架内血栓患者 4 例,平均年龄(65±5.1)岁,不稳定型心绞痛 2 例,急性非 ST 抬高心肌梗死 1 例,急性 ST 段抬高心肌梗死 1 例。合并高血压病 1 例,高血脂症 2 例,陈旧脑梗死 1 例,无肾功能不全患者(表 1)。

2.2 患者冠脉病变特征及支架置入情况 4 例患者多支病变(>2 支)2 例,分叉病变 2 例,弥漫长病变 2 例。共置入支架 6 枚,平均 1.5 枚/人,平均支架直径为(2.9±0.38)mm,平均长度为(25.5±6.12)mm,支架释放压力为(13.3±1.0)atm,一枚支架置入后行后扩张,术后 TIMI 血流均为 3 级(表 2)。

2.3 支架内血栓的形成、治疗及结局 3 例很可能的支架内血栓,1 例推测可能的支架内血栓。所有患者在服用阿司匹林及氯吡格雷双重抗血小板治疗期间出现支架血栓。1 例术后 3d 出现介入血管急性 ST 段抬高心肌梗死(持续胸痛及 ST_{V1-V5} 弓背向上抬高),爱通立溶栓后再通并出现休克,置入主动脉气囊反搏治疗 5d,现病情平稳;2 例分别于术后 6d 及 15d 猝死于家中;1 例于术后 81d 猝死,见表 3。

表 1 4 例支架内血栓患者基本临床特征

病例	性别	年龄(岁)	临床诊断	危险因素	左室射血分数(%)	肾功能不全
1	女	58	UAP	高脂血症	62	否
2	男	64	NSTEMI	吸烟	55	否
3	男	67	STEMI	无	52	否
4	女	70	UAP	高血压病、陈旧脑梗、高脂血症	56	否

注:UAP,不稳定型心绞痛;NSTEMI,急性非 ST 段抬高心肌梗死;STEMI,急性 ST 段抬高心肌梗死

表 2 4 例支架内血栓患者冠脉病变特征及支架置入情况

病例	病变血管支数	介入血管病变特征	支架(mm×mm)	释放压力(atm)	后扩张	术后 TIMI 血流(级)
1	1	LAD 弥漫病变	C 2.75×33	12	否	3
2	2	LAD 分叉/RCA 节段病变	F 3.0×23/F 3.0×23	14/14	否	3
3	3	LAD 弥漫/LCX 节段病变	F 2.5×33/F 2.5×23	12/14	否	3
4	3	LAD 分叉病变	F 3.5×18	16	是	3

注:LAD,前降支;LCX,左回旋支;RCA,右冠状动脉;C,Cypher 支架;F,火鸟(Firebird)支架

表 3 4例支架内血栓患者发生、治疗及结局

例数	支架血栓表现	双重抗血小板治疗时间	血栓发生时间(d)	治疗	结局
1	介入血管 STEMI	术后持续服用	3	溶栓及 IABP	稳定
2	猝死	术后持续服用	6	无	死亡
3	猝死	术后持续服用	15	无	死亡
4	猝死	术后持续服用	81	心肺复苏	死亡

注: IABP, 主动脉内气囊反搏治疗

3 讨论

2006年 BASKET-LATE 研究结果^[5]公布,在置入 DES 和金属裸支架(bare metal stent, BMS)半年后停用氯吡格雷,此后 1 年的随访中,DES 组死亡及心肌梗死发生率明显高于 BMS 组(4.9% vs 1.3%, $P=0.01$)。此后两个研究汇总分析了已发表或公布的 DES 与 BMS 的随机对照试验^[6,7],表明支架置入 3 年内死亡和 Q 波心肌梗死发生率在 Cypher 支架组较 BMS 组显著增加。

2007 年 SCAAR 注册研究^[8]结果证实了 DES 的安全性,该研究回顾了瑞典 2003-2006 年接受经皮冠状动脉介入治疗的所有患者,包括 13 785 例至少接受 1 枚 DES 和 21 477 例只接受 BMS 治疗患者,随访 1~4 年,结果显示,两组死亡和急性心肌梗死的原发终点差异无显著性;6 个月时 DES 组死亡和急性心肌梗死在内的原发终点低于 BMS 组,但在 6 个月以后则显著高于 BMS 组,DES 每年支架血栓发生率为 0.5%。

由于支架血栓的定义混乱,标准不一,以造影为基础的标准需有临床急性事件的表现,同时造影发现冠状动脉血栓,TIMI 血流 0~1 级,这种标准在很大程度上低估了真实的支架血栓;而单凭临床事件表现为基础的标准,需要有急性缺血性心脏事件以及支架置入血管段心电图的改变,还包括介入术后 30d 内的猝死或 30d 后无法解释的突然死亡,往往又高估了支架血栓的发生。故由国际上大的学术机构、美国食品药品监督管理局和制造商代表组成的学术研究联盟(ARC),基本统一了 DES 时代支架血栓的定义。Mauri 等^[3]根据支架血栓新定义分析,汇总四个随机试验,878 例置入西罗莫司支架,随访 4 年,发现西罗莫司洗脱支架置入后支架血栓发生率(肯定和很可能支架血栓)为 1.5%,早期支架血栓发生率为 0.5%,晚期支架血栓发生率为 0.1%,极晚期血栓发生率为 0.9%。笔者选择 2006 年 4 月到 2007 年 8 月于首都医科大学大兴医院置入西罗莫司洗脱支架的连续 156 例患者,其中 72 例

随访 6 个月,84 例随访 1 年,按照 ARC 对支架血栓定义,支架血栓发生率为 2.56%,早期支架血栓发生率为 1.92%,晚期支架血栓发生率为 0.64%,较 Mauri 等^[3]汇总研究高,但有待于进一步扩大样本量。

目前支架血栓发生的具体机制尚不明确,但研究表明,早期停用抗血小板药物、分叉病变、慢性完全闭塞性病变、多支病变、糖尿病及急性冠脉综合征、左心室功能不全、肾功能不全、支架总长度、支架直径、支架数量、遗留夹层、支架贴壁不全是患者置入 DES 后发生支架血栓的重要预测因素^[4,9]。本研究 4 例支架血栓均为急性冠状动脉综合征,多支病变 2 例,分叉病变 2 例,弥漫长病变 2 例;2 例分叉病变,1 例对边支反复预扩张,另一例未对边支处理,均遗留较重残余狭窄;平均支架直径(2.88 ± 0.38)mm,平均长度(25.5 ± 6.12)mm,支架释放压力(13.33 ± 1.03)atm;虽然 1 例患者使用高压球囊进行了后扩张,但由于本中心无血管内超声指导,尽管术后即刻造影效果尚可,但不除外支架膨胀不良造成支架贴壁不全、遗留夹层而导致支架血栓形成的可能。

支架血栓后多表现为急性心肌梗死、预后差、死亡率高,需引起高度重视^[4]。而晚期支架血栓患者再次置入 DES 治疗,短期效果是安全的。本文 4 例支架血栓患者,1 例表现为急性心肌梗死,溶栓及主动脉内气囊反搏治疗,目前病情稳定,另外 3 例均发生猝死。

综上所述,本研究随访了首都医科大学大兴医院在 16 个月内置入西罗莫司洗脱支架的连续 156 例患者,发生早期支架血栓 3 例(1.92%),晚期支架血栓 1 例(0.64%);表现为急性心肌梗死或猝死;多数患者为急性冠状动脉综合征,多支病变、分叉病变、弥漫长病变,无血管内超声指导,可能遗留残余夹层或支架贴壁不全;发生支架血栓患者预后差,死亡率高。本研究的局限性为患者例数较少,而且无裸支架对照,故需进一步探讨西罗莫司洗脱支架置入后支架血栓发生率及安全性。

参 考 文 献

- [1] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 2003, 349:1315-1323.
- [2] Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*, 2004, 109:634-640.
- [3] Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007, 356:1020-1029.
- [4] Balaguer-Malfagón JR, Pomar-Domingo F, Vilar-Herrero JV, et al. Stent thrombosis in the modern era: incidence, outcome, and predictive factors. *Rev Esp Cardiol*, 2006, 59:842-845.
- [5] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48:2584-2591.
- [6] Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 2007, 115:1440-1455.
- [7] Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2006, 27:2784-2814.
- [8] Kindermann M, Adam O, Werner N, et al. Clinical trial updates and hotline sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007. *Clin Res Cardiol*, 2007, 96:767-786.
- [9] 何继强, 陈方, 张晓玲, 等. 冠状动脉西罗莫司洗脱支架置入后晚期支架内血栓形成分析. *中华心血管病杂志*, 2007, 35:1010-1014.

• 消 息 •

《中华老年多器官疾病杂志》欢迎来稿, 欢迎订阅

《中华老年多器官疾病杂志》是由解放军总医院主管, 解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学学术期刊。2002年6月创刊, 由王士雯院士任总编辑、国内多学科知名专家组成编委会。该刊旨在交流老年心脏病和老年多器官疾病的诊治经验与教训, 探讨老年病的发病机制和有效防治措施, 重点报道我国在老年心脏病尤其是涉及多器官疾病的临床、基础和预防方面的最新成果和经验。努力推广老年心脏病和老年多器官疾病的新观点、新方法、新措施和新药物。主要栏目: 专家述评、专题笔谈、临床研究、基础研究、论著摘要、经验交流、综述、讲座、病例报告、学术动态及英文医学论文和摘要写作方法等。本刊已经或即将开辟老年多器官疾病、妇女冠心病、老年肿瘤等读者感兴趣的特色专栏; 每期均有英文临床病理(病例)讨论, 附有中文摘要, 供读者阅读参考。本刊是一本具有可读性和指导性的杂志。业已进入国家统计源期刊。欢迎广大老年医学和心脏病学临床或基础研究人员踊跃投稿, 本刊将于接到稿件后40天内告知稿件的初步处理意见。本刊为双月刊, 大16开本, 96页, 铜版纸印刷, 每期订价12.00元, 全年72.00元。邮发代号: 82-408, 国内统一刊号: CN 11-4786/R, 国际标准刊号: ISSN 1671-5403。欲订本刊的单位及读者请到当地邮局办理订购手续或直接汇款至本刊编辑部。

地址: 北京市复兴路28号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

邮编: 100853

电话: (010)66936756, E-mail: zhlnldqg@yahoo.com.cn