

采用光学相干断层成像技术评价海利欧斯雷帕 霉素洗脱支架术 9 个月后内膜覆盖情况

宋现涛¹, 杜梦阳¹, 陈欣¹, 苑飞¹, 周玉杰², 吕树铮¹, 陈韵岱³

(首都医科大学附属北京安贞医院 1 心内科, 2 干部病房, 北京市 100029, 3 解放军总医院心内科, 北京市 100853)

[关键词] 光学相干断层成像; 雷帕霉素洗脱支架; 支架内膜覆盖; 新生内膜厚度; 支架贴壁不良

[摘要] 目的 应用光学相干断层成像评价国产雷帕霉素洗脱支架置入后支架内血管新生内膜的生长情况, 并能对患者的双重抗血小板药物治疗疗程提供依据。方法 对 10 例置入海利欧斯药物洗脱支架患者术后常规抗血小板治疗 9 个月后行冠状动脉血管内光学相干断层成像检查, 间隔 1 mm 测量每个截面中支架小梁的新生内膜覆盖情况。结果 总共测量 296 mm 长度支架阶段的 2 063 个支架小梁, 支架血管内膜无覆盖率是 64.6%, 有内膜覆盖的平均内膜厚度是 $95.70 \pm 66.62 \mu\text{m}$, 平均新生内膜面积的管腔百分比为 $5.0618\% \pm 5.6625\%$ 。结论 海利欧斯洗脱支架植入 9 个月后内膜覆盖不良的比例较高, 提示对于海利欧斯洗脱支架的随访时间应该更长, 双联抗血小板治疗疗程也应该更长。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Evaluation of Neointimal Coverage 9 Months After Helios Sirolimus-Eluting Stent Implantation by Optical Coherence Tomography

SONG Xian-Tao, DU Meng-Yang, CHEN Xin, YUAN Fei, ZHOU Yu-Jie, LV Shu-Zheng, CHEN Yun-Dai

(Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029)

[KEY WORDS] Optical Coherence Tomography; Sirolimus-Eluting Stent; Stent Intimal Coverage; NH Thickness; Incomplete Stent Apposition

[ABSTRACT] **Aim** To determine optimal duration with dual antiplatelet therapy, optical coherence tomography (OCT) was used to assess neointimal coverage after implantation of sirolimus-eluting stents. **Methods** Stent strut intimal coverage at 9 months after Helios stent implantation was assessed by OCT at 1 mm intervals in 10 patients who accepted one year of dual antiplatelet therapy. **Results** Of 2 063 struts in 296 mm examined, 64.6% had no intimal coverage. The average intimal thickness was $95.70 \pm 66.62 \mu\text{m}$ while average lumen percentage of neointimal area was $5.0618\% \pm 5.6625\%$. **Conclusion** The percentage of delayed intimal coverage was high at 9 months after Helios stent implantation, which suggested that duration of dual antiplatelet therapy should be prolonged after Helios stent implantation.

冠心病是目前中国成人心脏病住院和死亡的第一位杀手, 冠状动脉支架置入是治疗冠心病的有效手段。为克服金属裸支架术后内膜过度增生而导致的再狭窄^[1,2], 近年来应用药物洗脱支架在减少再狭窄方面取得可喜进步。光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 技术提供图像接近组织学分辨率, 能够安全精确地评价药物洗脱支架置入后支架内血管内膜增生情况, 可以发现支架和内膜的贴合情况、内膜对支架的反应情况以及血管

夹层、血栓、组织裂片、支架几何形状、支架贴壁情况和支架扩张后对称性等, 指导临床诊断和治疗, 在评价支架治疗效果方面是其它检查手段无法替代的^[3,4]。本研究旨在分析植入 Helios 支架后 9 个月的新生内膜 (new intima hyperplasia, NH) 生长情况, 了解人体冠状动脉对这种支架的反应^[5], 为双重抗血小板治疗时间窗提供确切依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

病例来源于以首都医科大学附属北京安贞医院为牵头单位的多中心 (10 家医院)、随机、单盲、平行对照临床试验, 该试验对比了 Helios 支架和 Partner 支架的安全性和疗效。选取其中术后 9 个月接受 OCT 检查的 10 例患者, 其中首都医科大学附属北京

[收稿日期] 2010-02-26

[修回日期] 2010-04-06

[基金项目] 北京市科委高科技战略主题计划资助项目 (D0906006040191) 和北京市科技新星计划资助项目 (2007A001)

[作者简介] 宋现涛, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病介入诊断与治疗, E-mail 为 songxiantao@medmail.com.cn; 杜梦阳, 硕士研究生。通讯作者吕树铮, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 shuzheng@medmail.com.cn

安贞医院 8 例, 解放军总医院 2 例。

入选标准: 患者必须年满 18 岁; 患者必须有绞痛或局部缺血症状; 靶病变长度 ≤ 38 mm, 且靶血管直径为 2.5 ~ 4.0 mm; 血管支狭窄病变 ≤ 2 个; 每单一血管支狭窄病变允许置入支架数 ≤ 2 个同种支架; 靶病变狭窄 $\geq 50\%$; 患者了解试验目的和程序并自愿签署知情同意书。

排除标准: 心源性休克; 患者有先天性心脏病, 严重的瓣膜功能紊乱、心功能衰竭或左心室射血分数 $< 30\%$; 完全闭塞病变、左主干开口病变、分叉部位的病变 (分叉开口病变直径 ≥ 2.5 mm)、静脉桥血管病变、冠状动脉旁路移植血管病变、支架内再狭窄; 患者近期内有脑血管意外发生或重大的胃肠出血、对抗血小板制剂和抗凝剂治疗有禁忌症的无法进行抗血栓治疗的患者; 有出血倾向者; 已知对肝素、艾伯马布、阿司匹林、盐酸噻氯匹定 (血小板抑制剂)、造影剂、不锈钢或钴铬合金过敏反应的的患者; 患者在 12 个月内置入过支架; 1 周内患者发生过急性心肌梗死; 6 周内做过大的外科手术; 在过去的 7 天有过瞬间或短暂性缺血性脑病发作; 白细胞计数 $< 3\,000$ 个/mm³, 血小板计数 $< 100\,000$ 个/mm³, 肝功能不良; 靶病变内有血栓形成未能处理; 患者预期寿命不到 6 个月; 患者有严重的外周血管疾病; 患者不能或不愿意参与此试验。

患者抗血小板用药: 术前 24 h 一次性口服氯吡格雷 300 mg, 术后口服氯吡格雷 (75 mg 每天 1 次) 和阿司匹林 (100~150 mg 每天 1 次)。出院后口服氯吡格雷 75 mg 每天 1 次, 连续服用 12 个月, 以及阿司匹林 100~150 mg 每天 1 次, 终身服用。

我国国产的海利欧斯 (Helios) 药物洗脱支架 (由深圳市金瑞凯利生物科技有限公司研发和制造) 是以 Co-Cr 合金 (即 L605) 管为基材的支架经特殊工艺镀 TiO 膜再涂药物层后预装在球囊导管而制成的。其药物层由药物载体和药物组成, 其载体是聚乳酸和乙醇酸的共聚物即 PLGA, 药物为免疫抑制剂雷帕霉素。

1.2 光学相干断层成像过程

成像导丝回撤速度设定为 1.0 mm/s 或 2.0 mm/s, OCT 图像获取频率为 15 帧/s, 轴向的分辨率为 10 μ m。操作前静脉给予肝素 5 000 U, 6 或 7 F 的导引导管经桡或股动脉进入冠状动脉, 通过导引导管给予硝酸甘油 200 μ g。为获得清晰图像需送入阻断球囊导管同时注入肝素生理盐水清除视野中的血液。阻断球囊导管是外套性的, 包括冲洗腔和通过成像导管的腔, 并在顶端和球囊的中心各有一

个金属的标记, 阻断导管在支架的近端, 而成像导管在支架的远端。成像过程中阻断球囊膨胀到 0.4~0.6 atm, 生理盐水以 0.50~1.0 mL/s 的速度注入, 成像导丝由远及近自动回撤连续记录下图像以便进行分析。

1.3 光学相干断层成像图像分析

首先对所有 OCT 图像进行校正^[6]。每隔约 1 mm 选取一个 OCT 图像横断面进行分析。测量所截取的图像当中每一个支架小梁上所覆盖的 NH 厚度。将支架内膜的覆盖情况分为四种情况: A 型为有内膜覆盖, 内膜覆盖的厚度 ≥ 10 μ m; B 型为血管内膜覆盖不良, 支架小梁上覆盖的内膜厚度 < 10 μ m; C 型为支架贴壁不良且内膜覆盖不良; D 型为支架贴壁不良且有内膜覆盖。位于分叉处的小梁不予分析。内膜厚度的测量从支架影内侧中点至新生内膜表面垂直线处的中点。支架贴壁不良定义为支架影内侧中点至血管腔内表面的距离 ≥ 110 μ m^[6]。同时测量每个截面支架截面积、血管腔面积及 NH 面积的百分比, 对于大部分支架贴壁不良及内膜覆盖不良的截面不进行此项测量 (图 1)。对于支架内血管 NH 厚度、支架与管腔面积的测量借助同一台 OCT 的计算机辅助工具软件, 同一部位由两位人员做测量取平均值减少误差, 所有的图像都由两位人员进行独立分析。

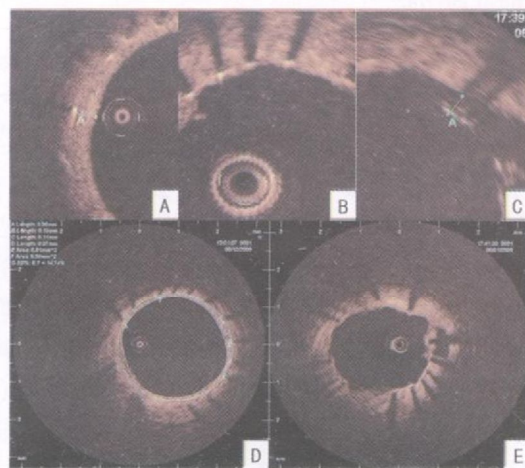


图 1 A 为测量小梁的新生内膜厚度, B 为小梁的表面无明显内膜覆盖, C 为支架小梁贴壁不良, D 为测量管腔及支架的截面积并计算新生内膜面积百分比, E 为 3 点处的内膜后方有无回声区, 可能为夹层或血管扩张造成了贴壁不良。

1.4 统计学分析

数据统计都运用 SPSS 11.5 分析, 分类变量以频率描述, 连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 描述。

2 结果

2 1 基线特点

10例入选患者中女性仅 1例 (10%), 以不稳定

型心绞痛入院的患者占 50%; OCT实际测量的长度 13~ 74 mm 不等; 其中绝大部分患者有不同的冠心病危险因素 (表 1)。

表 1 随访患者的基线资料

序号	性别	年龄 (岁)	诊断	靶病变血管	支架个数	实测长度 (mm)	危险因素
1	女	57	急性非 ST抬高型心肌梗死	左前降支	2	13	无
2	男	59	不稳定型心绞痛	回旋支	1	15	吸烟史
3	男	68	不稳定型心绞痛	左前降支	1	29	吸烟史, 饮酒史, 2型糖尿病病史
4	男	53	急性 ST抬高型心肌梗死	右冠状动脉主干	2	31	吸烟史
5	男	53	不稳定型心绞痛	左前降支	2	31	吸烟史, 高血压病史
6	男	65	劳力型心绞痛	左室后支	1	24	吸烟史, 高血压病史
7	男	62	不稳定型心绞痛	回旋支, 右冠状动脉主干	4	46	吸烟史, 高血压病史, 2型糖尿病病史
8	男	55	非 ST抬高型心肌梗死	右冠状动脉主干	3	74	吸烟史, 2型糖尿病病史
9	男	61	非 ST抬高型心肌梗死	左前降支, 右冠状动脉主干	2	17	无
10	男	60	不稳定型心绞痛	右冠状动脉主干	2	17	吸烟史, 2型糖尿病病史

2 2 光学相干断层成像结果分析

所有患者操作过程无并发症。共获得 9个月的随访 OCT清晰可分析的图像 296 mm。以 1 mm 为间隔共选取 296张截面图, 对 2 063个小梁进行分析。所有病人均存在新生内膜覆盖不良及支架贴壁不良。4种覆盖情况的比例见表 2 平均 NH 面积百分比为 5 061 8% ±5 662 5%, 仅计算 A 型内膜覆盖的平均 NH 百分比为 8 573 2% ±4 911 9%, 最大为 23 93%。最大新生内膜厚度为 480 μm, 有明确新生内膜覆盖的小梁中新生内膜厚度的分布情况如图 2 众数为 50 μm。贴壁不良的最大距离为 590 μm。小梁贴壁不良的原因有支架释放不全导致的支架小梁倾斜, 血管腔的扩张或血管的夹层。

表 2 支架小梁的新生内膜覆盖情况

新生内膜 覆盖类型	支架小梁个数	所占百分比	相应的平均内膜厚度 / 支架贴壁不良距离 (μm)
A	726	35 2%	95 7 ±66 62
B	1 241	60 2%	/
C	90	4 4%	266 7 ±136 11
D	6	0 3%	/
总计	2 063	100%	/

3 讨论

本研究将内膜的覆盖分为四种, 需要说明的

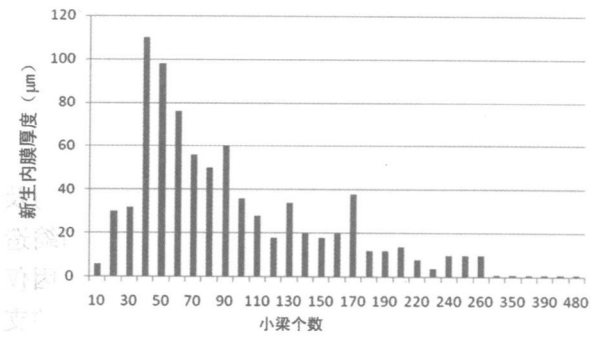


图 2 新生内膜厚度的分布趋势

是: 首先, 内膜测量小于 10 μm 的情况定义为覆盖不良而不是裸露, 这是因为 OCT的最大分辨率是 10 μm^[7], 很多小梁的表面经测量达不到 10 μm, 但又并非完全裸露, 而是被一些物质覆盖。最近的病理组织学研究说明薄的内膜和持续的纤维蛋白沉积都能包绕药物洗脱支架小梁, 而对此 OCT是难以分辨的。因此我们没有使用裸露而定义为覆盖不良。其次, 对于支架贴壁不良的情况, 我们观察到并非所有的贴壁不良都会导致内膜覆盖不良, 尽管这个比例达 93 9% (46/49)。

从我们观察的结果来看, 术后 9个月经正规的双重抗血小板治疗, 内膜覆盖率仅达 35 5%, 内膜厚度的众数为 4 μm, 且最大 NH 面积百分比为 23

93%, 小于内膜过度增生的标准 30%。以上数值均小于近期其他 9 个月随访的研究数据^[8], 而内膜覆盖的不良情况在 Helios 支架术后 9 个月的时间内高于其他研究。因此可以推测 Helios 支架的内膜增生过程比其他类型支架慢。这提示我们对于这种支架术后要积极双重抗血小板治疗至少 9 个月^[9-10]。而 Helios 支架在工艺上与其他同类药物洗脱支架最大的不同就是管材外使用了 TiO 膜, 这在前期的实验中显示了更好的生物相容性, 然而在人体中是否同样能带来益处还尚不可知。

需要进一步讨论的是, 那些内膜覆盖不良的支架小梁表面有可能存在纤维蛋白的沉积, 而有些研究认为这是刺激内膜增生的因素, 也有的把它理解为血栓形成的前期^[11], 这都意味着术后 9 个月内病人是相当危险的, 强化的抗血小板治疗就显得尤为重要。而即使这些内膜覆盖不良的支架小梁有了新生内膜的完整覆盖, 这些新生的内膜是否具有正常血管内皮的功能^[12], 其厚度的增加会在何时趋于稳定都还是不确定的^[13-14]。可见 OCT 作为唯一能清晰显示内膜生长的检测方法^[15], 要找出各种支架内膜生长的规律, 并为抗血小板治疗提供决策要走的路还很长。

本研究发现的支架小梁贴壁不良率为 4.7%, 与其他 9 个月随访研究的结果类似, 从血管截面的分析来看, 有的是因为支架释放不对称及局部斑块较硬形成的, 还有一部分是由于血管壁负性重构及夹层^[16]导致的, 也不能排除是后期支架弹性回缩造成的, 但由于没有术后即刻的检查, 以上这些原因仅仅是推测。特别是少数有内膜覆盖的贴壁不良的支架小梁更可能是由于支架弹性回缩或血管负性重构引起的。然而, 到目前为止, 支架小梁贴壁不良与晚期血栓等临床事件的发生关系仍无定论。

本研究存在一些不足: 第一, 我们的发现基于一个较小的病例样本而测量了数量较多的支架小梁。第二, 虽然本研究使用的 OCT 分辨率达 10 μm , 但单层内皮的厚度仅为 600 nm, 因此对于纤维蛋白的沉积和极薄的新生内膜 OCT 是难以分辨的, 且纤维蛋白的沉积对于内膜生长的意义尚不完全清楚。第

三, 由于 OCT 检查在某一特定时间, 无术后即刻的检查结果, 因此支架贴壁不良的原因不易确定。

[参考文献]

- [1] 张全贵, 张莉. 动脉粥样硬化的炎症机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (7): 521.
- [2] 李建军. 炎症与支架内再狭窄 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (7): 566-569.
- [3] Barlis P, Van Soest G, Serruys PW, et al. Intracoronary optical coherence tomography and the evaluation of stents [J]. *Expert Rev Med Devices* 2009, 6 (2): 157-167.
- [4] Gerckens U, Lin VY, Grube E. Optical coherence tomography imaging in coronary drug-eluting stenting [J]. *Rev Exp Cardiol* 2005, 58 (12): 1469.
- [5] Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27 (7): 1500-510.
- [6] Jun T, Peter R, Carlo DM, et al. Intravascular optical coherence tomography: optimization of image acquisition and quantitative assessment of stent strut apposition [J]. *EuroInterv* 2007, 3: 128-136.
- [7] Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound [J]. *Circ J* 2005, 69 (8): 903-907.
- [8] Kim JS, Jang IK, Kim JS, et al. Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9 month follow up: comparison with sirolimus-eluting stents [J]. *Heart* 2009, 95 (23): 1907-912.
- [9] Chen B X, Ma F Y, Luo W, et al. Neointimal coverage of bare metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography [J]. *Heart* 2008, 94: 566-570.
- [10] McEadden E P, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy [J]. *Lancet* 2004, 364 (9444): 1519-521.
- [11] Joner M, Finn A V, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk [J]. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48 (1): 193-202.
- [12] Murakami D, Takano M, Yamamoto M, et al. Advanced neointimal growth is not associated with a low risk of in-stent thrombus: Optical coherence tomographic findings after first-generation drug-eluting stent implantation [J]. *Circ J* 2009, 73 (9): 1627-634.
- [13] Yao ZH, Matsubara T, Inada T, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents 6 months and 12 months after implantation: evaluation by optical coherence tomography [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121 (6): 503-507.
- [14] Takano M, Inami S, Jang IK, et al. Evaluation by optical coherence tomography of neointimal coverage of sirolimus-eluting stent three months after implantation [J]. *Am J Cardiol* 2007, 99 (8): 1033-038.
- [15] DiMario C, Barlis P. Optical coherence tomography: a new tool to detect tissue coverage in drug-eluting stents [J]. *JACC Cardiovasc Interv* 2008, 1 (2): 174-175.
- [16] Toutouzas K, Vaina S, Rigà M J, et al. Evaluation of dissection after coronary stent implantation by intravascular optical coherence tomography [J]. *Clin Cardiol* 2009, 32 (7): E47-E48.

(此文编辑 许雪梅)