

## Cypher™ 支架治疗冠心病的疗效观察

胡承恒, 杜志民, 罗初凡, 李 怡, 伍贵富, 曾武涛, 吴 杏

(中山大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 内科学; Cypher™ 支架治疗冠心病; 疗效; 冠状动脉疾病; 主要心脏事件; 支架内再狭窄

[摘要] 目的 评价雷帕霉素洗脱冠状动脉支架(Cypher™)应用于冠心病的临床疗效及再狭窄情况。方法 选择接受 Cypher™ 支架治疗的 348 例冠心病患者, 观察术后即刻效果、术后 6 个月心脏性死亡、心肌梗死、再次血管重建及冠状动脉造影复查情况。病例中包括 ST 段抬高的急性心肌梗死 86 例, 非 ST 段抬高的急性心肌梗死 21 例, 不稳定型心绞痛 149 例, 稳定型心绞痛 92 例。结果 支架植入成功率 99.3%, 住院期间无死亡, 术后出现急性和亚急性血栓各 1 例, 1 例晚期血栓致心肌梗死, 1 例心衰死亡, 另有 5 例随访中进行了血管重建术, 术后 6 个月主要心脏不良事件发生率 2.9%。术后 6 个月 56 例冠状动脉造影复查的再狭窄率为 7.1% (支架内为 1.8%), 支架内平均晚期管腔丢失为 0.16 mm (病变段内为 0.20 mm), 靶病变重建率为 5.4%。结论 应用 Cypher™ 支架治疗冠心病是安全和有效的, 主要心脏不良事件发生率低, 支架内再狭窄率和靶病变重建率明显低于普通金属支架。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Efficacy of Cypher™ Stent in Patient with Coronary Heart Disease

HU Cheng-Heng, DU Zhi-Min, LUO Chu-Fan, LI Yi, WU Gui-Fu, ZENG Wu-Tao, and WU Xing

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[KEY WORDS] Coronary Disease; Major Cardiac Events; In-stent Restenosis; Stents; Acute Myocardial Infarction

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect and security of Cypher™ stent (sirolimus-eluting stent) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 348 CHD cases were treated with 436 Cypher™ stents. Among the 348 patients, 86 had ST-segment elevation acute myocardial infarction (AMI), 21 had non-ST-segment elevation AMI, 149 had unstable angina and 92 had stable angina. As for lesion characteristics, diffuse disease was found in 88 cases (25.3%), bifurcation lesions in 62 cases (17.8%), chronic total occlusion lesions in 55 cases (15.8%), in-stent restenosis in 15 cases. The immediate angiographic outcome, six months follow-up results with major cardiac event (MACE) and angiographic follow-up at 6 months had been assessed. **Results** A successful stenting procedure was achieved in 99.3% patients with CHD. Acute and sub-acute stent thrombosis occurred in 2 patients, late stent thrombosis with AMI occurred in 1 patient. There was 1 case death during the 6 months follow-up. The MACE rate during hospitalization was 0.6% and during 6 months follow-up was 2.9%. Angiographic follow-up at 6 months showed that in-stent restenosis rate (ISR) was 7.1% (restenosis within the stents was 1.8%), the late loss in lesion was 0.16 mm (in-stent was 0.20 mm). The target vessel revascularization (TLR) rate was 5.4%. **Conclusion** Cypher™ stent implantation in CHD is safe and effective, and the ISR rate and TLR rate are significantly lower than that of bare metal stents.

冠状动脉内支架植入可提高经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)疗效, 但普通金属支架植入后仍具有较高的再狭窄率。雷帕霉素药物洗脱支架(Cypher™, Cordis 公司产品)在国外的多个临床实验中证明可显著降低 PCI 术后再狭窄率<sup>[1-4]</sup>, 并于 2003 年通过美国食品药品监督管理局上市。但国外的临床试验主要包括的病例为稳定型心绞痛患者, 关于 Cypher™ 支架在包括急性冠状动

脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的应用临床资料不多。我们将 Cypher™ 支架应用于一组多种类型的冠心病患者中, 观察其安全性及有效性。

### 1 对象与方法

#### 1.1 病例选择

自 2002 年 11 月至 2004 年 12 月在我院心导管室接受 Cypher™ 支架治疗的 348 例冠心病患者, 包括 ST 段抬高的急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 86 例, 非 ST 段抬高的 AMI 21 例, 不稳定型心绞痛 149 例, 稳定型心绞痛 92 例。病例中男性 236 例, 女性 112 例, 年龄 43~85 岁, 平均  $65.6 \pm 8.9$  岁。98 例合并高血压病, 72 例合并 2 型糖尿病, 106

[收稿日期] 2005-04-21 [修回日期] 2006-02-10

[基金项目] 广东省科委科技攻关项目(99B06702G)

[作者简介] 胡承恒, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病心导管介入治疗工作。E-mail: huchenghengpci@yahoo.com.cn。杜志民, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管内科及心导管介入治疗工作。罗初凡, 副教授, 主要从事冠心病心导管介入治疗工作。

例合并高脂血症。

## 1.2 冠状动脉病变情况

入选的 348 例患者 424 处病变中共植入 436 个 Cypher™ 支架, 其中左主干病变 12 个 (2.7%), 左前降支病变 260 个 (59.6%), 左回旋支病变 72 个 (16.5%), 右冠状动脉病变 92 个 (21.1%)。按 ACC/AHA 冠状动脉病变分类, 424 处病变中 A 型、B1 型、B2 型和 C 型病变分别为 46 处 (10.8%)、117 处 (27.6%)、151 处 (35.6%) 和 110 处 (25.9%)。按病变特征分类, 弥漫性病变 (狭窄长度 > 20 mm) 88 例 (25.3%), 分叉病变 (5 例为左主干分叉病变, 其余绝大多数为前降支与对角支的分叉病变) 62 例 (17.8%), 慢性闭塞性病变 55 例 (15.8%), 支架内再狭窄病变 15 例 (4.3%), 小血管病变 42 例 (12.1%), 高度钙化病变 30 例 (8.6%), 开口部病变 22 例 (6.3%)。

## 1.3 支架植入情况

绝大多数支架经球囊预扩张后植入, 所选预扩张球囊直径小于参考段血管直径, 球囊长度不长于病变长度, 球囊扩张气压为 6~10 atm, 支架扩张压力为 13~16 atm。48 个支架 (11.0%) 为直接植入支架。有 52 个支架 (11.9%) 植入后应用高压球囊进行了后扩张, 使支架充分贴壁。选择支架的长度充分覆盖病变, 直径与参考段血管相当。

## 1.4 围手术期处理及随访

病人入院后常规口服阿司匹林 (100 mg/d) 和氯吡格雷 (75 mg/d), 术前给予负荷量氯吡格雷 300 mg 口服。术中注射普通肝素 8 000~10 000 u。术后皮下注射低分子肝素 3~4 天, 口服阿司匹林 (100 mg/d) 和氯吡格雷 (75 mg/d) 至少 3 个月。同时根据患者情况, 给予肾素-血管紧张素转化酶抑制剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、硝酸酯类和降血脂治疗, 并相应控制病人的血压及血糖水平。术后随访 6 个月, 随访指标包括心脏性死亡、靶病变血管重建治疗、血栓形成或心肌梗死以及心绞痛复发情况, 并同时记录可能的过敏症状。有 56 例患者于术后 6 个月接受了冠状动脉造影复查。

# 2 结果

## 2.1 支架植入成功率

共使用 439 个 Cypher™ 支架, 436 个成功植入, 成功率达 99.3%。所植入的 Cypher™ 支架类别见表 1。3 例支架植入失败, 2 例为左前降支中段钙化弯曲病变, 支架无法通过到达病变位置, 改用通过性较

好的 Vision 支架植入成功; 另 1 例为右冠状动脉远端病变, 因中段明显弯曲, Cypher™ 支架无法通过, 改用 S<sub>7</sub> 支架植入成功。手术中有 3 例 AMI 患者支架植入后出现慢血流现象, 经应用硝酸甘油及异搏定后血流恢复到 TIMI 3 级。有 2 例出现支架出口处夹层撕裂, 并导致血流慢, 紧急植入 BX 支架后夹层消失。4 例出现对角支分支闭塞, 闭塞的分支直径均大于 2.0 mm, 其中 2 例出现了一过性胸痛, 均无心肌梗死心电图改变。其余病例支架植入后 TIMI 血流均达 3 级, 无明显残留狭窄, 无死亡病例。

表 1. 植入的 436 个 Cypher™ 支架规格分布状况 (个)

| 长度<br>(mm) | 直径 (mm) |      |     |     | 合计  |
|------------|---------|------|-----|-----|-----|
|            | 2.5     | 2.75 | 3.0 | 3.5 |     |
| 8          | 0       | 0    | 2   | 2   | 4   |
| 13         | 3       | 5    | 16  | 9   | 33  |
| 18         | 18      | 39   | 108 | 25  | 190 |
| 23         | 17      | 27   | 63  | 15  | 122 |
| 28         | 7       | 12   | 37  | 4   | 60  |
| 33         | 3       | 8    | 16  | 0   | 27  |
| 总数         | 48      | 91   | 242 | 55  | 436 |

## 2.2 临床随访

术后住院期间出现急性血栓 1 例, 亚急性血栓 1 例, 即主要心脏事件 (major cardiac event, MACE) 2 次, 发生率 0.6%。1 例急性血栓发生在术后 6 h, 为急性前壁心肌梗死患者, 术后 6 h 突发胸痛超过半小时, 伴心电图前壁导联 ST 段再抬高, 复查造影后见左前降支支架处血栓形成致血管闭塞, 再次经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 成功, 该例患者因疑上消化道出血而于手术前后未服阿司匹林, 仅于术前口服波立维 75 mg。1 例亚急性血栓发生于术后第 2 天, 患者于术后出现伴心电图 ST 段压低的心绞痛发作, 并有肌钙蛋白升高, 复查冠状动脉造影见左前降支中段支架出口处血栓形成并血流减慢, 再次 PCI 植入 BX 支架后病人痊愈出院。有 1 例晚期血栓病例发生在术后第 2 个月, 该患者术后 40 天自行停药波立维及阿司匹林, 停药药物 1 周后出现长时间心绞痛, 诊断为前壁心肌梗死, 造影见原植入的长支架处血栓形成, 再次 PTCA 获得成功。1 例前壁心肌梗死患者术后 3 个月因急性左心衰再次住院, 住院中未见有再梗死现象。1 例陈旧性前壁心肌梗死患者术后 2 个月因急性左心衰死亡。另有 5 例患者进行了血

管重建术, 术后 6 个月总的 MACE 发生率为 2.9% (10/348)。其余患者术后心绞痛缓解, 心功能状况良好。所有病例未见过敏症状。

### 2.3 冠状动脉造影复查

术后 6 个月有 56 例接受了冠状动脉造影复查, 包括全部的 5 例心绞痛症状复发的患者。造影见 1 例发生了 Cypher™ 支架内再狭窄, 2 例在支架出口处 5 mm 内再狭窄, 另有 1 例为支架入口处狭窄。支架内再狭窄率为 1.8% (1/56), 病变段内再狭窄率为 7.1% (4/56), 此 4 例患者均再次行 PCI 术成功, 靶病变重建率为 5.4% (3/56)。支架内平均晚期管腔丢失为 0.16 mm (病变段内为 0.20 mm)。另有 4 例出现支架内轻度内膜增生 (管径狭窄率 < 30%)。有 2 例则出现了新的冠状动脉狭窄病变, 也进行了 PCI 术。

## 3 讨论

经皮冠状动脉介入术后再狭窄的主要机制是血管内膜的增生。雷帕霉素是一种免疫抑制剂, 可以抑制平滑肌细胞增殖, 从而抑制内膜的增生, 预防血管损伤后再狭窄<sup>[5]</sup>。其机制是使细胞周期 G<sub>1</sub>/S 期转换无法实现。Cypher™ 支架是利用特殊工艺将雷帕霉素涂层于支架上, 让药物在 30 天内缓慢释放 80%, 从而在再狭窄高峰时间抑制平滑肌细胞增殖, 起到预防再狭窄的作用。该技术的临床应用被喻为近年来冠心病治疗的重大进展。

本文结果发现, Cypher™ 支架植入成功率达 99.3%, 住院期间 MACE 发生率 0.6%, 术后 6 个月 MACE 发生率 2.9%, 心绞痛症状均得到有效缓解, 表明使用 Cypher™ 支架治疗 ACS 是安全有效的, 与国内其他报道相似<sup>[6,7]</sup>。Cypher™ 支架的植入方法与普通金属支架无差异, 但 Cypher™ 支架的柔顺性较差, 在弯曲及钙化病变中的应用应当慎重。Cypher™ 支架的安全性在之前的多个临床试验已得到肯定, 但在急性心肌梗死等急性冠状动脉综合征的临床资料尚不充分。早期曾经担心, 药物涂层支架可能增加支架内术后血栓形成, 而在血栓负荷明显的 ACS 中的应用更令人担忧。本研究中有 3 例患者术后发

生了支架内血栓, 发生率为 0.9%, 亚急性血栓发生率为 0.3%, 而历史资料显示普通金属支架亚急性血栓发生率达 1%~3%, 因此本组病例的支架内血栓发生率并不高。有 2 例患者是在手术前后未规则服用抗血小板制剂的情况下发生了支架内血栓, 因此血栓的发生可能与未充分抗血小板治疗有关。支架内血栓的发生与支架未能充分与血管贴壁有关, 本组病例选择的支架大小与长度适当, 扩张压力充分, 并对部分病变进行了高压球囊后扩张, 这样充分贴壁的植入技术可能与较低的血栓发生率有关。冠状动脉造影显示的再狭窄率为 7.1% (病变段内), 支架内再狭窄率为 1.8%, 较最新的 New-SIRUS 试验略高, 可能与复查的病例较少, 而复查的病例包括全部胸痛复发的病例有关。本研究的靶病变重建率为 5.4% (3/56), 低于其它研究的报道, 也可间接反应本组病例总的再狭窄率很低。

本研究的结果提示临床多种类型的冠心病患者应用 Cypher™ 支架治疗可获得良好疗效, 也具有良好的安全性, 但严格抗血小板治疗十分必要。

### [参考文献]

- [1] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization [J]. *N Engl J Med*, 2002, **346** (23): 1 773-780
- [2] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery [J]. *N Engl J Med*, 2003, **349** (14): 1 315-323
- [3] Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS) [J]. *Lancet*, 2003, **362** (9390): 1 093-099
- [4] Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries [J]. *Circulation*, 2003, **107** (3): 381-383
- [5] Gallo R, Padurean A, Chesebro JH, Marx S, Roque M, Adelman S, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by rapamycin [J]. *Circulation*, 1998, **99** (11): 2 164-170
- [6] 王乐丰, 杨新春, 李惟铭, 葛永贵, 王红石, 邹阳春, 等. 药物洗脱支架 (Cypher™) 在不稳定型心绞痛经皮冠状动脉介入治疗中的应用 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2005, **13** (1): 13-16
- [7] 方跃华, 沈卫峰, 张瑞岩, 张建盛. 雷帕霉素洗脱支架对糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗的远期影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005, **33** (5): 433-437

(此文编辑 胡必利, 许雪梅)