

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

源。射线的放射量、安全性、剂量的均匀性以及放射源生产和输送的实用性是临床使用时必须考虑的问题。基于导管的血管内近距离照射释放系统是日前临床最常用的方法,与普通的放射治疗不同,血管内再狭窄的治疗应在距放射源 0.5~5 mm 产生的精确剂量,需要特殊标测;由于其需要特殊的放疗设备、价格昂贵,需要核医学专业人员参与,因此临床应用受到限制。近年的研究表明,血管外膜在再狭窄形成中起重要作用,血管内放射治疗时应以靶血管外膜作为剂量参照点。由于靶血管的部位、直径及病变长度不同,这就决定了实际治疗的灵活性和可变性。目前认为靶血管外膜的吸收剂量不应 < 8Gy。放射性球囊进行血管内放射治疗的优点是使用放射性液体低压充盈球囊即可得到均匀一致的血管壁内放射剂量分布,不需要特殊器械且设备简单、操作简便,可用于经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)或支架术后再狭窄的治疗,但缺点在于球囊意外破裂可使大量放射性物质进入血液循环发生人体内放射性的泄漏。放射性支架的操作简单易行,但由于存在边缘效应,至今临床试验未能证实其降低血管内再狭窄。在治疗范围内, γ 和 β 放射源对冠状动脉血管和血管内再狭窄的放射剂量相似并具有不同特点;相关的临床试验证实,二者均可有效地抑制血管内再狭窄。

1 γ 放射源

^{192}Ir 种子具有较强的穿透力、放射剂量均匀,是最早使用的经导管进行血管内放射治疗的 γ 放射源。由于 γ 能量过高、使用不方便且防护困难,应用中存在问题,使用时并不理想。3 个系列临床研究用于评价 γ 放射源治疗血管内再狭窄,SCRIPPS (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting), WRIST (Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial) 和 Gamma 研究。

SCRIPPS 研究是冠状动脉内放射治疗抑制支架内过度增生的临床试验,55 例 PTCA 后发生再狭窄的病例置入支架后用 ^{192}Ir 放射性导丝进行冠状动脉内照射,随访结果显示,与对照组比较,6 个月的再狭窄发生率明显降低(17% vs 54%),2 年的靶病变重建率(target lesion revascularization, TLR)明显降低(15.4% vs 44.5%),3 年的再狭窄率明显降低(33.3% vs 63.6%),TLR 显著降低($P=0.004$),未发生与放射治疗相关的严重并发症。评价长病变支架内再狭窄的 SCRIPPS II、延长氯吡格雷抗血小

板的 SCRIPPS III 和更高放射剂量(17Gy vs 14Gy)的 SCRIPPS IV 正在进行中。

WRIST 系列研究使用 ^{192}Ir 粒子链,WRIST 证实,冠状动脉内近距离放射治疗支架内再狭窄安全、有效、可行,明显减少 TLR、靶血管重建率(target vessel revascularization, TVR);SVG WRIST 证实可安全有效地降低大隐静脉支架内弥漫再狭窄的发生率;LONG WRIST 结果显示,明显减少支架内弥漫长病变(36~80 mm)的再狭窄率及主要心脏不良事件发生率(main adverse cardiac event, MACE);WRIST PLUS 随访结果显示,服用氯吡格雷 6 个月可明显减少晚期血栓的发生率;CURE WRIST 对 2 次以上发生再狭窄、无法进行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)或其他治疗的靶病变进行血管内放射治疗,证明了在 >1 处病变进行 >1 次放射治疗的安全性。此外,进行中的 WRIST 12 将评估延长的氯吡格雷抗血小板治疗对晚期血栓发生率的影响。

Gamma 系列研究包括 Gamma-1, Gamma-2, Gamma-5, 旨在评价手动释放 ^{192}Ir 源治疗支架内再狭窄的可行性、安全性、有效性以及延长氯吡格雷抗血小板治疗对晚期血栓发生率的影响。Gamma-1 证明,放射治疗可有效地减少血管和支架内的再狭窄,长病变和糖尿病患者受益最大,9 个月的 MACE 的发生率明显低于对照组,但晚期血栓形成可导致心肌梗死和死亡的发生。Gamma-2 显示,钙化较重的靶病变经放射治疗后血管和支架内再狭窄率、TLR 及 MACE 发生率降低。进行中的 Gamma-5 旨在评价延长抗血小板治疗能否减少晚期血栓的形成。

2 β 放射源

考虑到操作的简便和防护问题,近年对 β 放射源进行了系列研究。早期进行的支架放射治疗使用 ^{32}P , $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, ^{90}Y , ^{32}P 是目前临床试验中最常使用的 β 放射源,尽管 β 放射源的穿透力较弱,能量比理想值低,但使用方便,不易造成放射污染。

BETA WRIST 显示, $\beta(^{90}\text{Y})$ 和 γ 放射治疗同样可安全有效地减少支架内再狭窄的发生。BERT 试验采用 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 源水驱动释放系统 BetaCath,6 个月冠状动脉造影证实血管再狭窄率 10%。BetaCath 试验入选了 1 455 例单支病变的患者,在成功的 PTCA 或支架术后采用 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 释放系统进行放射治疗,8 个月的随访结果表明,单纯 PTCA 组与对照组比较,MACE 的发生率分别为 14.2% 和 20.4% ($P=0.06$),TLR,TVR 无统计学差异;放射治疗支架组

的再狭窄率可能因边缘效应而增加。PREVENT 试验显示,经 ^{32}P 照射的原发病变及再狭窄病变6个月的再狭窄率明显低于对照组,但12个月的MACE发生率与对照组无显著性差异,且晚期血栓导致的心肌梗死明显高于对照组。 β -Radiation Therapy-Dose Finding Study对冠状动脉成形后的病变给予不同的 β 源处方剂量:9,12,15和18Gy,平均治疗期间1.8~3.2 min,6个月冠状动脉造影结果显示,再狭窄率分别为28.6%,21.4%,15.9%和15.0%,呈显著的剂量依赖性;表明,18Gy的 β 放射治疗可显著降低单纯PTCA患者的再狭窄率。START (Sr-90 Treatment of Angiographic Restenosis Trial)使用BetaCath系统治疗平均22 mm的支架内再狭窄并同时服用氯吡格雷或噻氯匹定3个月,8个月的TVR和MACE明显低于对照组,随访期内未发现晚期血栓和心肌梗死。START 40/20显示,更长的放射源链(40 mm)使TLR显著降低,但MACE发生率相似。INHIBIT(Intimal Hyperplasia Inhibition with β In-stent Trial)通过球囊释放 ^{32}P 放射源20Gy,未发现与放射治疗有关的副作用。9个月的结果显示,可安全有效地减少支架内再狭窄和MACE。BRITE试验使用的RDX放射释放系统采用 ^{32}P 源球囊,初步结果理想,6个月未发生死亡、心肌梗死、TLR及TVR,但尚需等待更大规模的BRITE II试验结果。CURE(The Columbia University Restenosis Elimination)试验将 ^{188}Re 溶液注入球囊治疗血管原发病变,未发生MACE,12个月的TLR较低。4R(Korean Clinical Trial Using Rhenium-188 Liquid-Filled Balloons)旨在评价 ^{188}Re -MAG3液体充盈球囊的有效性和安全性,结果显示,无心肌

梗死、血栓、死亡等不良事件发生,6个月时没有患者需TVR治疗。此外,RIS,Rotterdam及Milan试验均采用 ^{32}P 放射性支架治疗原发或再狭窄病变,均未获得令人满意的结果。

尽管部分临床试验的结果证实了血管内放射治疗的有效性,但也存在一些目前尚难克服的问题,如边缘效应,即放射治疗边界区再狭窄;急性、亚急性及晚期血栓形成率增高;放射局部动脉瘤形成甚至有可能造成冠状动脉自发破裂;此外,治疗价格昂贵、有使操作时间延长和介入医师受到更多射线照射的缺点,对患者安全性也是大家关心的问题,需要进一步评价并等待更长期、更大规模的临床试验评价血管内近距离放射治疗在再狭窄治疗中的地位。进行血管内放射治疗时对病例的选择、放疗设备的使用、多学科的合作及治疗常规的制定都应严格按照规定执行。糖尿病患者、长节段病变、复杂病变、动脉分支开口处或分叉处病变、完全闭塞病变等再狭窄率高,放射治疗的效果较好,但对于首次PTCA和支架术,不主张常规进行血管内近距离放射治疗预防再狭窄,血管内放射治疗应用于部分支架术后发生再狭窄的患者。当前,药物涂层和覆膜支架方法具有合并症较少、再狭窄率较低,操作简便易行的优点,引起了国内外介入医师的兴趣及关注。因此,血管内放射治疗的地位已受到强劲的挑战。但由于药物涂层和覆膜支架对已置入支架患者所发生的支架内再狭窄无特殊优势,同时尚难确定远期疗效及在多支复杂病变和小血管病变治疗中的地位,未来血管内放射治疗是否有可能被取代仍难以定论,只能期待着更多长期大规模临床试验的结果。

(收稿日期:2003-04-17)

(本文编辑 周宇红)

·专题笔谈·

老年人冠状动脉左主干病变手术与一般介入治疗效果比较

贾三庆

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院心血管
疾病诊断研究中心

作者简介:贾三庆,男,主任医师,教授

通讯作者:贾三庆,电话:010-63014411-2296

一般而言,冠状动脉左主干的闭塞会导致左心室的血供减少75%左右。因此,左主干狭窄的患者属高危患者。临床上把左前降支(left anterior descending, LAD)及左回旋支(left circumflex, LCX)