

· 临床研究 ·

雷帕霉素洗脱支架治疗多支病变冠心病患者的临床疗效分析

陆卫华, 方 庆, 龚志刚, 杨捍卫, 程 健, 丁世芳

(南方医科大学附属广州军区武汉总医院临床医学院心内科, 武汉 430070)

摘要:目的 研究雷帕霉素洗脱支架治疗(RES)多支病变冠心病患者的临床疗效及安全性。方法 选取 2004 年 5 月至 2010 年 5 月 312 例多支病变冠心病患者,其中包括 RES 组($n=150$)和普通金属支架治疗组(BMS 组, $n=162$)。随访两组患者的相关临床资料情况。结果 BMS 组的主要不良心脏事件总发生率为 17.28%,而 RES 组的主要不良心脏事件总发生率为 5.33%,明显低于 BMS 组($P<0.05$),同时,RES 组的冠状动脉造影复查再狭窄发生率较 BMS 组明显低($P<0.05$);BMS 组的心功能改善率为 29.63%,而 RES 组的心功能改善率为 63.33%,明显高于 BMS 组($P<0.05$)。结论 RES 多支病变冠心病患者既安全又可靠,明显改善心功能,主要不良心脏事件发生率显著降低,同时具有较低的再狭窄发生率。

关键词:冠状动脉疾病;支架;再狭窄

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.34.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)34-3603-02

The study on the clinical efficacy of rapamycin eluting stent in patients with multivessel coronary disease

Lu Weihua, Fang Qing, Gong Zhigang, Yang Hanwei, Cheng Jian, Ding Shifang

(Department of Cardiovascular, Guangzhou Military Hospital in Wuhan, Southern

Medical University, Wuhan, Hubei 430070, China)

Abstract: Objective To analysis the clinical efficacy and safety of Rapamycin eluting stent in patients with multivessel coronary disease. **Methods** 312 patients with multivessel coronary disease were selected and divided into two groups: Rapamycin eluting stent treatment group($n=150$) and bare metal stent treatment group($n=162$). After 8 months. Then we analyze all the patients' clinical data in the two groups randomly. **Results** There were significant differences major adverse cardiac events overall incidence between the two groups(5.33% vs. 17.28%, $P<0.05$). Meanwhile, restenosis rate of Rapamycin eluting stent treatment group were significantly lower than that of bare metal stent treatment group(1.33% vs. 6.17%, $P<0.05$). And the improvement rate of heart function in Rapamycin eluting stent treatment group were significantly higher than that in bare metal stent treatment group (63.33% vs. 29.63%, $P<0.05$). **Conclusion** This study indicates that Rapamycin eluting stent in treatment for multivessel coronary disease is safe and reliable; it can improve heart function and reduce major adverse cardiac events significantly and lower the restenosis rate.

Key words: coronary artery disease; stent; restenosis

支架植入术已成为治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)主要方法之一。然而支架植入术后再狭窄是限制该项技术发展的主要原因,特别是多支病变复杂疾病的再狭窄发生率更高^[1-3]。目前,大量动物及临床研究发现,药物洗脱支架对支架植入术后再狭窄具有很好的防治作用^[4-5]。然而药物洗脱支架在冠心病多支病变患者中的临床评价研究较少。同时,普通金属支架治疗(BMS)冠心病多支病变可以显著降低术后再狭窄发生率,但是依然未达到外科冠状动脉搭桥术的临床效果^[6]。雷帕霉素洗脱支架的研制成功对防治冠心病多支病变患者术后再狭窄带来一丝曙光。本研究旨在研究雷帕霉素洗脱支架治疗(RES)多支病变冠心病患者的临床疗效及安全性,为临床诊疗提供一定理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2004 年 5 月至 2010 年 5 月多支病变冠心病患者 312 例,均符合冠心病的诊断标准,其中男 243 例,女 69 例;年龄 43~75 岁,平均(64.5±10.7)岁;吸烟患者 174 例;高血压 206 例;糖尿病 69 例;高脂血症 93 例;心功能不全 96 例;急性冠状动脉综合征类型:不稳定心绞痛 131 例,非 ST 段抬高性心肌梗死 66 例,ST 段抬高性心肌梗死 115 例。入选患者分为 RES 组($n=150$)和 BMS 组($n=162$),两组患者一般情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 入选及排除标准 入选标准:(1)冠心病的诊断完全符合 WHO 规定的冠心病诊断标准;(2)心外膜 5 支冠状动脉中 4

支以上存在 50%以上直径狭窄;(3)首次接受经皮冠状动脉介入(PCI)治疗。排除标准:(1)急性心肌梗死的急诊直接介入治疗者;(2)补救性 PCI 患者;(3)冠状动脉搭桥手术者;(4)同一患者合用两种及以上不同支架者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 BMS 组采用 R-Stent 类型支架,RES 组采用 Cypher 支架。术前所有患者常规经鞘管注射普通肝素 8 000~10 000 U,术后皮下注射低分子肝素 1 周;术后口服阿司匹林 300 mg/d,4 周后改为 100 mg/d,终生服用;氯吡格雷 75 mg/d,服用 6~9 个月。本研究所有入选患者的冠脉造影检查方法按照 Judkins 方法进行,根据常规方法进行支架植入术。主要仪器为血管造影机(德国西门子公司 Coroskop Plus 型)。

1.3.2 随访方法 术后 6~7 个月复查冠状动脉造影,门诊定期复查和电话随访。冠状动脉造影再狭窄诊断为冠状动脉管腔直径狭窄超过 50%,记录心源性死亡、非致死性急性心肌梗死、心绞痛、再狭窄及再次 PCI 治疗、冠状动脉旁路移植术等主要不良心脏事件的发生率及心功能改善情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间率的比较采用 χ^2 检验,组间计量资料的比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者介入治疗情况 两组患者的 2 支血管病变、3 支

表 1 两组患者介入治疗情况($\bar{x} \pm s$)

组别	2 支血管 病变(n)	3 支血管 病变(n)	术前狭窄 程度(%)	病变长度 (mm)	支架长度 (mm)	支架直径 (mm)	支架间重叠 (n)	支架植入 成功率(%)
RES 组	64	86	88.4 ± 10.8	19.4 ± 4.7	21.5 ± 6.9	2.9 ± 0.4	11	97.33
BMS 组	85	83	89.5 ± 11.4	18.6 ± 5.3	22.7 ± 6.4	3.0 ± 0.3	15	97.53

表 2 两组患者随访情况[n(%)]

组别	主要不良心脏 事件总发生	心源性死亡	非致死性 急性心肌梗死	心绞痛	冠状动脉造影 复查再狭窄	心功能改善
RES 组	8(5.33)	1(0.67)	1(0.67)	4(2.67)	2(1.33)	95(63.33)
BMS 组	28(17.28)	4(2.47)	6(3.70)	8(4.94)	10(6.17)	48(29.63)

血管病变、术前狭窄程度、病变长度、支架长度、支架直径、支架间重叠、支架植入成功率等介入治疗情况差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 两组患者随访情况 BMS 组的主要不良心脏事件总发生率为 17.28%,而 RES 组的主要不良心脏事件总发生率为 5.33%,明显低于 BMS 组($P < 0.05$),同时,RES 组的冠状动脉造影复查再狭窄发生率较 BMS 组明显低($P < 0.05$);BMS 组的心功能改善率为 29.63%,而 RES 组的心功能改善率为 63.33%,明显高于 BMS 组($P < 0.05$)。

3 讨 论

20 世纪 80 年代,对冠心病多支血管病变主要采用冠状动脉搭桥手术治疗,然而,该治疗方式具有创伤大、住院时间长、手术操作复杂、围术期并发症发生率高缺陷,严重影响了该治疗方式的临床效果^[7]。随着经皮介入治疗技术的不断更新,介入治疗技术已广泛应用于冠心病的诊疗,特别是冠心病多支血管病变采用该项技术也逐渐增多。在药物涂层支架问世之前,主要采用金属裸支架开通病变血管,然而金属裸支架属于体外异物,长时间的刺激血管内膜,导致血管内膜增生加剧,继而导致病变血管的再次狭窄。药物洗脱支架的问世让这些患者带来新的希望。

目前,临床上应用较多的是雷帕霉素洗脱支架,该支架通过特殊的生物工程技术将雷帕霉素涂在支架外层。大量动物及临床实验已证实雷帕霉素可以很好的抑制血管平滑肌的增生^[8-9]。有研究表明,雷帕霉素是一种较强的细胞周期调节因子,通过抑制细胞周期依赖性激酶活性、细胞周期蛋白的表达以及细胞周期蛋白依赖性激酶复合体的合成,从而使得细胞分裂停滞于 G₁ 期^[10]。Morice 等^[11]首次在临床试验中证实,雷帕霉素洗脱支架可以很好的防治血管再狭窄。Dibra 等^[12]通过多中心前瞻性随机双盲实验,入选 238 例心绞痛患者采用 RES,而对照组采用 BMS,6 个月的随访期,结果发现,RES 组的再狭窄发生率为 0,主要不良心脏事件总发生率为 3%,靶血管病变再次血运重建率为 0,而对照组的主要不良心脏事件总发生率为 27%,靶血管病变再次血运重建率为 22%,两组患者相比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。有研究入选了 1 100 例冠心病患者,其中 40% 为多支血管病变,随访 8 个月后发现 RES 组的再狭窄发生率较对照组明显降低($P < 0.01$),12 个月后 RES 组的靶血管病变再次血运重建率也较对照组明显降低($P < 0.01$)^[13]。还有研究表明,RES 能够很好地防治血管内再狭窄。

本研究入选 312 例多支病变高危冠心病患者,采用病例对照研究发现,RES 组的主要不良心脏事件总发生率较 BMS 组明显降低($P < 0.05$),同时,RES 组的冠状动脉造影复查再狭窄发生率也较 BMS 组明显低($P < 0.05$),这些结果与上述研究保持高度一致;另外,RES 组的心功能改善率也明显高于

BMS 组($P < 0.05$)。这些数据表明,对于多支血管病变冠心病患者,采用 RES 植入成功率较高,明显改善心功能,主要不良心脏事件发生率显著降低,同时具有较低的再狭窄发生率。

参考文献:

- [1] Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries; double-blind, randomised controlled trial (ESIRIUS)[J]. Lancet, 2003, 362(9390): 1093-1099.
- [2] Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries(C-SIRIUS)[J]. J Am Coll Cardio, 2004, 43(6): 1110-1115.
- [3] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent; the TAXUS-IV trial[J]. Circulation, 2004, 109(16): 1942-1947.
- [4] 韩雅玲, 王效增, 荆全民, 等. 雷帕霉素与紫杉醇洗脱支架治疗多支病变冠心病患者疗效的比较[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(2): 123-128.
- [5] 郭静莹, 郭丽君, 李伟联, 等. 冠状动脉内 Palmaz Schatz 支架植入术 70 例分析[J]. 中华心血管病杂志, 1996, 24(5): 332-335.
- [6] Serruy PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease[J]. N Engl J Med, 2001, 344(15): 1117-1124.
- [7] 喻卓, 高伟. 雷帕霉素涂层支架预防血管内再狭窄的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2004, 25(4): 292-297.
- [8] 苗志林, 曾定尹. 雷帕霉素防治动脉成形术后血管再狭窄的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(1): 85-88.
- [9] Morise WG, Brunn GJ, Wiederrecht G, et al. Rapamycin-induced inhibition of p34cdc2 kinase activation is associated with G1/S-phase growth arrest in T lymphocytes[J]. J Biol Chem, 1993, 268(5): 3734-3738.
- [10] Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up[J]. Circulation, 2001, 104(17): 2007-2011.
- [11] Morice M, Serruy P, Sousa J, et al. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment(下转第 3606 页)

黏膜下病灶内镜治疗开辟了新途径^[3]。但 ESD 操作难度大、并发症较多,其安全性、适应证仍存在争议^[4]。有报道称,合理应用腹腔镜辅助技术,能保证内镜下手术的安全性和提高手术治疗的质量^[5-7]。

出血、穿孔是 ESD 治疗的主要并发症^[8]。有报道在开展 ESD 初期学习和提高阶段,穿孔发生率偏高^[9]。穿孔主要发生在肌层病灶,在操作中保持视野清晰、反复黏膜下注射等方法可有效降低穿孔发生率^[10-11]。本研究中,穿孔 4 例,其中 2 例经钛夹成功闭合,1 例钛夹封闭穿孔欠佳,在腹腔镜监视下,重新用钛夹闭合成功,1 例因穿孔范围较大,直接经腹腔镜缝合。本组穿孔发生率达 21.1%,可能有如下原因:(1)操作技术不够熟练;(2)在 ESD 开展初级阶段,就选择了多例源于肌层的病灶。本研究提示,腹腔镜监控并不能减少 ESD 穿孔发生率。但是,在腹腔镜的监控下,进行 ESD 操作。笔者体会如下:(1)即使术中出现穿孔,也能顺利完成病灶整块剥离;(2)穿孔后,胃镜下钛夹无法闭合者,可以直接行腹腔镜下修补,避免了治疗的延误和不必要的医疗纠纷;(3)腹腔镜能有效监控钛夹闭合不佳而出现的小的穿孔遗漏;(4)在腹腔镜保障下,有助于内镜操作者仔细体会剥离的技巧,掌握剥离时内镜操作的精细手感。

对于胃窦病灶,剥离时易出现出血,且出血量多、速度快。盲目止血又容易造成穿孔,一旦止血失败,不得不中止手术,需要外科处理^[12]。本研究中有 1 例,内镜下止血失败。内镜止血失败应果断中止内镜操作,改由腹腔镜治疗,既能节省时间,避免对患者造成进一步损伤,又达到治疗目的。

本组 23 例患者,ESD 完全剥离病灶 19 例,失败 4 例(包括止血失败 1 例),另 3 例内镜下剥离失败患者,主要是超声内镜下对病灶判断失误,病灶偏大及外侵性生长,剥离中病灶范围大、视野不清晰,立即中止治疗,改为腹腔镜治疗。如果一味追求单纯内镜下切除较大肿瘤,结果会使手术时间延长并增加风险^[13]。ESD 手术时间在 35~95 min,平均手术时间 61 min。操作时间长短的影响因素很多。本组手术平均时间与国内早期报道比较偏短,其中一个重要原因是,有腹腔镜监控。内科消化内镜医生,往往对出血、穿孔较为敏感,同时缺乏外科医生手的精细感觉,造成操作中过分谨慎,延长了手术时间,而有了腹腔镜监控及保障,能极大解除操作者的心理负担,有效缩短操作时间。

腹腔镜辅助可有效降低 ESD 操作难度,减少严重并发症风险,提高 ESD 治疗的安全性。但腹腔镜辅助,也不可避免地存在一些缺陷,如创伤大、住院费用增加、需要特定的操作空间、影响术者的操作等。因此,合理使用双镜联合技术,严格把握手术指征,才能显示该技术的最大优势^[14-15]。

参考文献:

[1] Li VK, Wexner SD, Pulido N, et al. Use of routine intraoperative endoscopy in elective laparoscopic colorectal surgery: can it further avoid anastomotic failure[J]. Surg En-

dosc, 2009, 23(11):2459-2465.

- [2] 丁卫星. 双镜联合技术在胃肿瘤治疗中的应用价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(5):322-323.
- [3] Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H, et al. A learning curve for advanced endoscopic resection[J]. Gastrointest Endosc, 2005, 62(6):866-867.
- [4] Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(6):688-694.
- [5] Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal atromal tumor dissection[J]. Surg Endosc, 2008, 22(7):1729-1735.
- [6] Wilhelm D, Von Delius S, Burian M, et al. Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses-analysis of 93 interventions[J]. World J Surg, 2008, 32(6):1021-1028.
- [7] 傅传刚. 双镜联合在结直肠肿瘤手术中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(5):319-321.
- [8] 周平红, 徐美东, 陈巍峰, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗直肠癌变[J]. 中华消化内镜杂志, 2007, 24(1):4-7.
- [9] 马丽黎, 陈世耀, 周平红, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗上消化道病灶的初步评价[J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(10):529-534.
- [10] Onozato Y, Ishihara H, Iizuka H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers and large flat adenomas[J]. Endoscopy, 2006, 38(10):980-986.
- [11] Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer[J]. Gut, 2001, 48(2):225-229.
- [12] Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series[J]. Dig Endosc, 2005, 17(1):54-58.
- [13] 杨平, 邓建中, 程龙庆, 等. 双镜联合技术在胃间质瘤切除术中的应用[J]. 中华腔镜外科杂志: 电子版, 2010, 3(2):178-181.
- [14] Wilhem D, Von Delius S, Weber L, et al. Combined laparoscopic-endoscopic restions of colorectal polyps: 10-year experience and follow-up[J]. Surg Endosc, 2009, 23(4):688-693.
- [15] Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors[J]. Surg Endosc, 2002, 16(5):803-807.

(收稿日期:2012-06-15 修回日期:2012-09-15)

(上接第 3604 页)

of patients with de novo native coronary artery lesions [J]. Eur Heart J, 2001, 22(3):484-486.

[12] Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients[J]. N Engl J Med, 2005, 353(7):663-670.

[13] Windecker S, Remondino A, Wenaweser P, et al. A Randomized comparison of sirolimus with a paclitaxel eluting stent for coronary revascularization: the SIRTAX trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(9):1058-1062.

(收稿日期:2012-06-13 修回日期:2012-09-12)