

综述

不同时段支架血栓的风险预测及应对策略*

许晶晶综述, 袁晋青审校

摘要 随着冠状动脉介入治疗的广泛应用, 支架内血栓等并发症逐渐增多, 对患者预后造成不良影响。不同时段支架内血栓的发生机制不同, 对其进行风险预测及制定应对策略时也应区别对待。现根据已有的临床数据, 对不同时段支架血栓的风险预测及应对策略进行讨论。

关键词 冠状动脉; 介入治疗; 支架血栓; 风险预测; 应对策略

冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病具有高患病率、高致残率及高死亡率等特点, 如何对其进行快速诊断、有效治疗以及减少并发症成为心内科医师面对的重要课题。随着 1977 年全世界第一例经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)的成功开展, 冠脉介入治疗经历了单纯 PTCA、裸金属支架(BMS)以及药物洗脱支架(DES)三个重要阶段, 介入心脏病学取得了巨大成就。但随着冠脉介入治疗的广泛应用, 其产生的不良事件及需要面对的问题逐渐增多。特别是当介入治疗进入到药物洗脱支架时代后, 支架内血栓形成造成的不良临床后果逐渐引起广大心内科医师的重视。本文将根据现有临床数据, 对不同时段支架血栓的风险预测及应对策略作一综述。

1 支架内血栓的定义

2007 年, 学术研究联合会(ARC)将支架内血栓(ST)定义为: 支架置入后, 由于综合因素的作用, 在支架置入处形成血栓, 并由此造成冠脉完全或不完全闭塞, 临床上表现为不稳定型心绞痛、心肌梗死或猝死^[1]。根据冠脉造影结果将支架内血栓分为三类: ①肯定的支架内血栓(Definite stent thrombosis): 即急性冠脉综合征(ACS)并经冠脉造影(CAG)证实存在血流受阻的血栓形成或病理尸检证实的血栓形成; ②可能的支架内血栓(Probable stent thrombosis): 支架置入术后 30 天内发生的不明原因死亡, 或无论时间早晚发生在支架置入血管供血区域的心肌梗死或其他急性心肌缺血事件, 但未经冠脉造影证实支架内血栓的存在; ③不能排除的支架内血栓(Possible stent thrombosis): 发生在术后 30 天直至随访结束的任何无法解释的死亡。

根据介入术后支架内血栓形成的时间, 可将支架内血栓分为四类: ①急性支架内血栓: 发生于冠脉介入治疗术后 24 小时内; ②亚急性支架内血栓: 发生于冠脉介入治疗术后 1~30 天内; ③晚期支架内血栓: 发生于冠脉介入治疗术后 30 天~1 年; ④极晚期支架内血栓: 发生于冠脉介入治疗术后 1 年以上。一般将急性及亚急性支架内血栓统称为早期支架内血栓。

2 冠状动脉支架血栓形成的风险预测

2.1 冠脉支架血栓形成的风险因素

冠脉支架血栓形成与多种因素相关, 主要包括支架自身因素、患者因素、病变因素、操作因素四方面: ①支架自身因素: 支架药物涂层或多聚物过敏、支架引起血管局部炎症反应、支架断裂、血管内皮化延迟、支架设计问题、覆膜支架、支架置入过程中导致新的斑块破裂; ②患者因素: 急性冠脉综合征或 ST 段抬高型急性心肌梗死行经皮冠脉介入治疗(PCI)术、糖尿病、肾功能不全、左心室功能不全、易栓体质、过早停用双联抗血小板治疗、阿司匹林无应答、氯吡格雷无应答、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂、先前接受过放疗、恶性肿瘤等; ③病变因素: 小血管、弥漫病变, 支架过长或多个支架重叠、血管或支架的直径不匹配、复杂病变(分支病变、慢性完全闭塞病变)、血管瘤样扩张、大隐静脉移植血管、血栓、溃疡病变等; ④操作因素: 支架膨胀不足、支架贴壁不良、残余边缘夹层等。虽然支架内血栓形成的风险因素较为明确, 对这些影响因素进行充分的分析及合理处理, 也将有利于支架内血栓的预防, 改善患者预后, 但目前尚缺乏理想的预测模型。

有研究发现, 随着支架置入时间延长, 支架内血栓的发生几率逐渐下降, Wenaweser 等对 1995 年~2002 年间的 6 058 名接受 PCI 及 BMS 置入术的患者进行随访发现, 早期支架内血栓的发生率约为 1.2%, 晚期支架内血栓的发生率约为 0.4%^[2, 3]。因此对不同时段的支架内血栓, 在进行风险评估时应区别对待。

2.2 早期支架内血栓的风险因素

早期支架内血栓形成多源于操作相关的风险因素。FujiiK 等^[4]对 2 575 名患者进行为期一年的研究, 患者共接受 4 722 个西罗莫司 DES 置入, 其中 319 名患者是在血管内超声(IVUS)引导下进行的。该研究发现: 早期支架内血栓形成的患者中, 存在支架膨胀不全和残余狭窄的比例更高。另一项研究^[5], 共纳入 2 418 名患者(4 630 个病变), 在

* 基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划(2011BAI11B07)

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 阜外心血管病医院 心内科

作者简介: 许晶晶 主治医师 硕士研究生 主要研究方向为冠心病的抗血小板药物治疗 Email: jxj1984@aliyun.com 通讯作者: 袁晋青 Email: jiquan29007@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2014)11-0949-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.11.025

77 例(1.7%)存在终末夹层的患者中有 67 例发生了血栓事件(2.8%)。研究者指出,发生早期支架内血栓的患者中,残留夹层的比例更高,且出现残留夹层的患者其严重心血管事件发生率亦更高。

1.3 晚期/极晚期支架内血栓的风险因素

DES 置入后发生的内膜修复障碍可能参与了晚期/极晚期支架血栓的发生。Joner 等^[6]对 40 例尸检患者进行研究发现:DES 置入后内皮化较 BMS 延迟,甚至在置入后 40 天以上仍未能完全内皮化。SIRTAX-LATE 研究入组 1 012 名患者,随机接受西罗莫司或紫杉醇 DES 置入,研究结果显示:DES 置入后 5 年,其血管内膜修复仍不十分完全^[7]。

晚期支架贴壁不良是晚期支架血栓发生的另一危险因素。Cook 等^[8]通过血管内超声研究发现:19 例置入 DES 后发生极晚期(>1 年)支架血栓的患者中,晚期贴壁不良的发生率较对照组明显增加。SIRIUS 研究是对比西罗莫司(SES)药物洗脱支架与 BMS 的多中心随机对照试验,共入组 141 例患者,其中 80 例置入 SES,结果发现:8.7% 的患者出现获得性晚期支架贴壁不良。研究者认为:导致支架晚期贴壁不良的机制可能包括:正性血管重塑、血栓溶解、支架膨胀不全等,故需要严密监测^[9]。

3 支架血栓相关风险预测因子

随着冠脉介入技术应用范围的扩展及手术数量的增加,研究者们逐步总结出支架内血栓形成的多种风险预测因子。Dutch 支架血栓登记研究,共入组 21 009 例接受 BMS 或 DES 置入的患者,其中 437 例(2.1%)诊断为肯定的支架血栓。血栓组与对照组相比:冠脉介入术后早期停用抗血小板药物氯吡格雷(尤其是 30 天内停用)、未坚持服用阿司匹林、支架过小、介入术中出现夹层、分叉病变双支架、心功能不全、合并糖尿病、恶性肿瘤等疾病均为支架内血栓形成的独立风险预测因子^[10]。

3.1 早期支架血栓的风险预测因子

早期支架内血栓形成的风险预测因子主要包括以下几个方面:①病变或操作相关的风险预测因子:总支架长度、多支架、支架膨胀不全、血流缓慢或基线期血流异常、明显的流出或流入型病变、血管造影显示为溃疡、夹层或血栓病变;②患者自身相关的风险预测因子:急性冠脉综合征或 ST 段抬高型心肌梗死、过早中断或停用双联抗血小板治疗、肾功能不全、糖尿病、收缩期左心室功能不全等^[10、11]。其中支架长度、分叉病变是早期支架血栓的独立风险预测因子。多项研究指出,支架长度每增加 1 mm,早期支架血栓发生风险可增加 1%~8%^[12、13]。Schulz 等^[14]研究发现,中断氯吡格雷治疗是 6 个月内发生支架血栓强有力的预测因子。最新的瑞典 SWEDEHEART 研究显示,已接受介入治疗的急性冠脉综合征患者,双联抗血小板药物应用 6 个月以上,全因死亡、卒中及再次心梗发生率最低。

3.2 晚期/极晚期支架血栓的风险预测因子

晚期/极晚期支架内血栓的原因包括:血管内皮延迟愈合、支架晚期贴壁不良和新生动脉粥样硬化斑块破裂。独立风险预测因子主要包括:支架过小、病变近端残留>50%狭窄病变、分叉病变、外周血管病变、合并糖尿病、恶性肿瘤等疾病、支架长度增加等^[15]。其中抗血小板药物治疗不充分也是晚期/极晚期支架血栓发生的独立风险预测因子^[16]。

4 不同时间段支架血栓的应对策略

不同时间段支架内血栓的临床表现有所不同,早期支架内血栓院内死亡、卒中、72 小时出血风险更高,且罪犯血管完全闭塞性血栓发生率更高。此外,支架内血栓病例中 70%~80% 表现为 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),且院内死亡率高达 9.15%,远高于新生病变引起的 STEMI^[4],早期血栓形成的易感性增加可能与支架置入相关的机械并发症增加相关,而晚期/极晚期支架血栓在冠脉造影时则常表现为心肌梗死溶栓临床实验(TIMI)血流 2~3 级^[17]。

由于冠脉介入治疗并出现早期、晚期、极晚期支架内血栓的患者在基线特征及临床表现方面存在明显差异,不同时段支架内血栓发生原因也存在差异性,提示不同时段支架血栓形成的机制可能有所不同,因此,对待不同时段支架内血栓应采取不同的应对策略。

4.1 早期支架血栓的应对策略

早期支架血栓的院内死亡风险较高,积极预防极为重要,重点应对策略包括:①严格规范抗血小板治疗,避免过早停用氯吡格雷,推荐支架置入术后应持续双联抗血小板治疗(DAPT)治疗 12 个月^[18];②优化介入手术操作的准确性,如合理选择支架类型,避免过度支架(长支架、分叉支架、支架重叠)等;③积极围手术期处理和改善支架置入技术等。理想的支架置入结果应该是无残留夹层、支架膨胀良好。CRUISE 研究 2 显示:血管内超声指导下置入支架,可明显改善支架膨胀和贴壁效果,使靶血管重建率降低 44%。

中国冠脉介入治疗指南提出 DES 和 BMS 选择原则^[19]:①若无双联抗血小板治疗禁忌症,推荐采用 DES 以降低再狭窄和再闭塞的发生率;②若置入 BMS 后出现再狭窄,可再考虑使用 DES。

4.2 晚期/极晚期支架血栓的应对策略

为预防晚期或极晚期支架血栓的发生,在临床工作中可采用如下具体措施:①在实施 PCI 之前应尝试对支架内血栓形成的风险进行评估;②严格规范抗血小板治疗,增加抗血小板治疗的有效性;③优化介入手术操作:根据患者具体情况,参考学术指南建议,合理选择支架类型,积极围手术期处理、改善支架置入技术,提高支架理想置入率。

由于第一代 DES 存在内皮愈合延迟,高敏感性反应及晚期支架贴壁不良,进而导致晚期支架血栓形成,因此,研发具备相同抗再狭窄能力,且安全性得到改进的新型药物洗脱支架,可能是预防晚期/极晚期支架血栓的手段之一。目前已广泛用于临床的第二代 DES,如 Endeavor ZES 药物洗脱支架等,通过对多聚物涂层和药物的改进,以期减少支架内血栓形成和缩短双联抗血小板治疗时间。RESET 研究证实^[20],ZES 药物洗脱支架 DAPT 3 个月,其支架内血栓形成风险与常规治疗组(DAPT 12 个月)相比并未增加,且死亡、心肌梗死等主要终点及次要终点与常规治疗组相比无明显差异。Resolute DAPT 中断荟萃分析^[21]显示:应用 Endeavor ZES 药物洗脱支架 1 个月中断 DAPT,3 年内血栓发生的风险没有显著增加。OPTIMIZE 研究^[22]入选置入 Endeavor ZES 药物洗脱支架的患者 3 120 例,比较 3 个月与 12 个月 DAPT 的有效性和安全性,研究结果发现:1 年内严重不良心脑血管事件发生率(死亡/心肌梗死/卒中/严重出血事件)两组无明显差异(6.0% vs 5.8%, $P=0.84$),且 1 年内血栓发生率也无显著差

异(1.84% vs 1.19%, $P=0.88$)。在糖尿病亚组分析也显示^[23]: 选用 Endeavor ZES 药物洗脱支架的糖尿病患者 DAPT 3 个月与 12 个月相比 1 年内严重不良心脑血管事件发生率(死亡、心肌梗死、出血、血栓, 中风等)无显著差异(6.3% vs 6.9%, $P=0.65$)。早期支架血栓(分别为 0.92% vs 0.56%, $P=0.73$)和晚期支架血栓的发生率(0.74% vs 0.56%, $P>0.99$)两组差异均无统计学意义。

ZEUS 研究首次入选不适宜置入 DES 的高出血^[24], 高血栓风险的高危患者, 两组患者分别置入 Endeavor 药物洗脱支架和金属裸支架, 研究结果显示:1 年随访时严重不良心血管事件发生率(心梗, 靶血管重建, 支架血栓)在药物洗脱支架组明显低于裸金属支架组(17.5% vs 22.1%, $P=0.011$), 该研究提示:对于不能耐受或不能依从双联抗血小板治疗, 预期 12 个月内外科手术需中断双联抗血小板治疗, 以及高出血风险患者, 新型药物洗脱支架具有良好的可靠性及安全性, 有广泛的应用前景。

5 总结

支架血栓的发生率相对偏低, 但可能致命, 须引起高度重视。支架血栓的发病机制尚未完全明确, 不同时段支架内血栓应区别对待。术后规范抗血小板治疗仍是预防支架血栓形成的重要手段, 积极优化介入操作亦是预防支架血栓形成的主要应对策略。此外, 开发更有效和安全的药物洗脱支架也是预防支架血栓策略方向。

参考文献

- [1] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007, 115: 2344–2351.
- [2] Peter W, Christoph R, Franz R, et al. Clinical research Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *European Heart Journal*, 2005, 26: 1180–1187.
- [3] Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1134–1140.
- [4] Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 995–998.
- [5] Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*, 2006, 27: 540–546.
- [6] Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 193–202.
- [7] Räber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization LATE trial. *Circulation*, 2011, 123: 2819–2828.
- [8] Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 2007, 115: 2426–2434.
- [9] Ako J, Morino Y, Honda Y, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1002–1005.
- [10] van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 1399–1409.
- [11] Georgios J, Vlachojannis, Bimmer E, et al. Early stent thrombosis after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Interventional Cardiology*, 2012, 7: 33–36.
- [12] de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROMbosis de stents Farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 986–990.
- [13] Roy P, Torguson R, Okabe T, et al. Angiographic and procedural correlates of stent thrombosis after intracoronary implantation of drug-eluting stents. *J Interv Cardiol*, 2007, 20: 307–313.
- [14] Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 2009, 30: 2714–2721.
- [15] van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 1399–1409.
- [16] 刘健, 郭静莹. 抗血小板治疗的争议与共识. *中国循环杂志*, 2013, 28: 483–485.
- [17] Holmes DR JR, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 1357–1365.
- [18] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2569–2619.
- [19] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2012). *中华心血管病杂志*, 2012, 40: 271–277.
- [20] Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1340–1348.
- [21] Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA et al. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1949–1956.
- [22] Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*, 2013, 310: 2510–2522.
- [23] Feres F, Costa RA, Bhatt DL, et al. Optimized duration of clopidogrel therapy following treatment with the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice (OPTIMIZE) trial: rationale and design of a large-scale randomized, multicenter study. *Am Heart J*, 2012, 164: 810–816.
- [24] Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, et al. Two-year outcomes after first-or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comerpatients undergoing percutaneous coronary intervention: A pre-specified analysis from the prodigy study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC: Cardiovascular Interv.* 2014, 7: 20–28.

(收稿日期: 2014-07-09)

(编辑: 常文静)