



医心评论[®]

CCheart Review

关注氯吡格雷效应 多样化

特别关注

- 10 关注氯吡格雷效应多样化
- 16 氯吡格雷多样化与临床预后
- 18 识别氯吡格雷多样化 提出防治之法
- 27 氯吡格雷抵抗定义、临床意义和对策

冠心病介入

- 28 多入路介入治疗的发展历程
- 32 血流储备分数在冠脉介入治疗中
应用价值的认识现状

指南解读

- 36 ACCP-8指南解读

结构性心脏病

- 42 经皮主动脉瓣膜置换术：
现状、前景与展望

2009年6月



中国介入心脏病学大会合作伙伴
Partner of China Interventional Therapeutics

安捷思 AngioSYS⁰⁴

冠状动脉造影和介入治疗管理系统

国内第一款冠脉介入治疗 现代化管理软件

六月盛荷 精彩依旧



“万山秀色浑钟尽，六月炎光一洗空。”五月的阴霾犹如雁过般不留痕迹的乍然流逝，还来不及细细咀嚼，绚烂多姿的六月已匆匆到来，

满载希望和阳光，送来欢歌笑语和百花争艳……

本期的《医心评论》在这个风轻云淡的六月给读者带来了不一样的专题——在本期，我们一改往日的会议专题，提出了《医心评论》的特别关注。引用美国布莱根妇女医院 Stephen D. Wiviott 博士的一句话：“抗血小板药物就像抗生素一样，一旦在实验室中观察到‘抵抗’，就必须改变治疗方案，使治疗更加个体化”。所以，当大家的目光都集中在氯吡格雷的临床疗效时，《氯吡格雷效应多样化》问题也应受高度重视。因为我们发现，行 PCI 治疗的患者中，约有 1/3 会出现服用氯吡格雷无效的问题……

在本期，徐迎佳医师为我们带来了《经皮主动脉瓣膜置换术：现状、前景与展望》；“外科视点”栏目中，我们也将与您一同分享独家译文《外科治疗冠状动脉闭塞疾病的发展》……

“六月如火，六月盛荷。”六月的风韵酝酿着新的成长与改变，《医心评论》将会继续执著在学术的殿堂里，精彩依旧……

执行主编：

2009 年 06 月号

编辑顾问委员会(按姓氏拼音排序)

名誉主任：陈 新 高润霖 胡大一 王方正

主 任：陈纪林 陈纪言 葛均波 韩雅玲

黄从新 霍 勇 吕树铮 马长生

沈卫峰 杨殿宗 杨跃进 张 澍

朱国英

委 员：曹克将 陈柯萍 陈绍良 陈韵岱

丁燕生 董建增 方唯一 高连君

何 奔 黄德嘉 江 洪 李建军

李为民 李占全 刘少敏 刘 旭

马 坚 钱菊英 乔树宾 曲 鹏

高耀华 孙英贤 唐艳红 王东瑞

王海晶 王乐丰 王 雷 王伟民

温尚煜 吴书林 颜红兵 杨新春

姚 焰 于 波 张宝俊 周旭晨

周玉杰

策 划：胡 静 徐 波(特邀)

特约主笔：

曹 政 程琳娟 贾克非 高立建

高 晨 葛 雷 韩 琦 杭瑞宇

胡丰环 蒋建京 金泽宁 李建平

李 浪 李 娟 李 怡 李 悦

李 真 林 运 刘 健 刘小青

刘兴鹏 刘学波 龙锦勇 钱 杰

邱 洪 宋现涛 谭 宁 王吉云

王新华 王 禹 夏云龙 徐迎佳

杨东辉 杨伟亮 殷跃辉 俞荣辉

苑 飞 张 奇 张树龙

编 辑：呼 映 胡 静 刘瑞琦 陆 卫

马秀芹 毛新昱 邢 君

美术设计：郭 悦 刘翠丽

记 者：王庆礼

出 品：北京怡和智策咨询有限公司

印 刷：北京博海升彩色印刷有限公司

读者服务：

电 话：010-84094918/84094948

电子邮件：review@ccheart.com.cn

网 址：www.ccheart.com.cn

Beijing, China 2009 医心 CHeart
中国介入心脏病学大会合作伙伴
Partner of China Interventional Therapeutics

声明：

北京怡和智策咨询有限公司拥有医心® (CHeart)、医心网® (www.ccheart.com.cn) 及医心评论® 的商标、知识产权以及所有内容的独家拥有权，未经北京怡和智策咨询有限公司事先书面同意，不得以任何形式和方式翻印或转载部分或全部内容。

本刊发表的文字仅代表作者本人见解，与本刊立场和观点无关。

CONTENTS

CHeart Review

2009.06 ISSUE 036



10

关注氯吡格雷效应 多样化

医心寄语.....1

目 录.....2

医心资讯.....6

特别关注

关注氯吡格雷效应多样化.....10

引用美国布莱根妇女医院 Stephen D. Wiviott 博士的一句话：“抗血小板药物就像抗生素一样，一旦在实验室中观察到‘抵抗’，就必须改变治疗方案，使治疗更加个体化。”当大家的目光都集中在氯吡格雷的临床疗效时，“氯吡格雷效应多样化”问题也应受高度重视。

氯吡格雷多样化与临床预后.....16

氯吡格雷与阿司匹林联合已广泛应用于经皮冠状动脉介入治疗的抗血小板治疗。在这种治疗方案下，支架内血栓发生率下降至1%~2%。近年来，国内文献报道氯吡格雷抗血小板作用存在个体的差异，可能导致不良心血管事件发生增加。

识别氯吡格雷多样化 提出防治之法.....18

临床上可通过不同方法检测氯吡格雷对血小板的抑制率，患者一旦出现“低反应”，调整阿司匹林或氯吡格雷的剂量，或加用其他抗血小板药物进行三联抗血小板治疗，以改善临床预后。

病例介绍.....23

氯吡格雷抵抗定义、临床意义和对策.....27

多数研究都表明氯吡格雷反应性差或氯吡格雷抵抗是DES置入后主要心脏不良事件的独立危险因素，这些患者发生支架血栓事件危险明显增加，尤其如果合并有其他的支架血栓因素，更应引起注意。

冠心病介入

多入路介入治疗的发展历程.....周玉杰 杨士伟 28

任何一项技术从探索、成熟到完美总要经历一个发展过程，作为冠状动脉介入治疗的介入入路，股动脉途径和桡动脉途径各有优势，我们不必刻意追求相互替代。以最低的代价、最小的痛苦完成复杂心血管介入手术是我们的总目标，根据患者的实际情况选择最完美的路径。



当大家的目光都集中在氯吡格雷的临床疗效时，氯吡格雷效应多样化问题也应受高度重视。

血流储备分数在冠脉介入治疗中

应用价值的认识现状.....杨树森 32

1993年 Pijls 提出了通过压力测定推算冠脉血流的新指标——血流储备分数 (FFR)。经过长期的基础与临床研究，FFR 已经成为冠脉狭窄功能性评价的公认指标，其在冠脉介入治疗中的重要指导价值日益凸显。

指南解读

ACCP-8指南解读.....郭静霞 36

美国胸科医师学会第8版抗栓和溶栓指南 (ACCP-8) 是迄今为止关于预防、治疗及长期管理血栓栓塞性疾病最全面的建议，也是目前血栓栓塞性疾病诊断和治疗最权威的指南。

外科视点

外科治疗冠状动脉闭塞疾病的发展.....38

《医心评论》稿约.....41

结构性心脏病

经皮主动脉瓣膜置换术：

现状、前景与展望.....42

EuroPCR 2009

EuroPCR 2009公布最新临床试验.....48

循证医学

让“复杂”的事情变得“简单”

评SPIRIT V 登记研究1年临床结果

.....葛均波 杨跃进 52

临床试验——研究的终止

——来自 “The CRA's Guide To

Monitoring Clinical Research”... 54

经典病案

联合使用逆行导引钢丝技术及Channel Dilator

导管治疗右冠慢性完全闭塞病变

.....葛均波 葛 雷 黄浙勇 58

医心风采

精致的美丽

——医心设计部.....62

编读往来.....64

思辨源自学术,沟通创造价值

——医心网® www.ccheart.com.cn

2009 PCR09

医心网® 特别报道,
精彩不容错过!

医
心
亮
点

最新会议内容:

- SYNTAX 试验结果公布: 左主干疾病置入 Taxus 对比 CABG 疗效
- 与置入 BMS 支架相比, 置入 SES 支架可提高 STEMI 患者晚期结果
- Endeavor 支架荟萃分析 5 年结果显示: TLR 率稳定, 不良事件率低
- SPIRIT V 研究
- 外周介入治疗的挑战
- 新数据增强 BIOSENSORS 支架治疗复杂患者的安全性和有效性

更多独家会议信息尽在医心网®!

医心网® 是您学习与交流的最好伙伴!

辩论: PCI对比CABG治疗左主干疾病

ACC/AHA/SCAI 指南规定, 除紧急情况外, 择期 PCI 治疗左主干疾病是 III 类适应证 (操作无效甚至有害), 欧洲心脏病学会将它作为 IIb 类适应证; 内外科医生都认为 PCI 不适合于孤立左主干或者左主干狭窄并其他 CAD。然而, 纽约哥伦比亚大学医学中心的 Martin B. Leon 教授近期呼吁, 立刻将经皮治疗无保护左主干疾病从 III 类适应证提高到 IIa 或 IIb 类适应证, 外科医师代表对 Leon 的观点进行了反驳, 内、外科观点产生了热烈的碰撞……

聚焦 CCA: ACCF/AHA 成人
心衰诊疗指南—2009 更新

最新指南是在“2005 ACC/AHA 成人慢性心衰诊疗指南更新”基础上进行修订而再次发表的, 包括 2009 最新更新摘要的推荐。指南推荐基于临床试验或其他 ACCF/AHA 指南或共识提供的最新信息。

ACS 患者血管造影
术时机不是关键

一项大型、多中心、随机试验表明冠脉造影术进行的早晚对多数非 ST 段抬高的 ACS 患者来说结果相似。与 36 小时甚至更长时间进行冠脉造影患者相比, 24 小时内造影并未改善主要结果——6 个月时死亡、心梗或卒中的发生率 ($P=0.15$)。

医
心
编
译

国外最新资讯抢先报, 马上登录医心网®!

遨游于心脏病学领域, 只在点击之间!

热烈祝贺沈阳军区总医院

冠心病介入治疗 20 周年

2009 年 5 月 31 日，沈阳军区总医院全军心血管病研究所开展冠心病介入治疗 20 周年暨 PTCA 开展 15,000 例庆典在沈阳军区总医院礼堂隆重举行。本次庆典的主题为“心手相牵保健康”，即“心心相印、手手相牵”，用医务人员的爱心和巧手，还给患者一颗健康的心脏。众多省、市及军区领导、心血管界知名专家和社会公众纷纷出席此次庆典活动。同时沈阳电视台、医心网、心血管网、医师报等多家权威媒体也出席了此次庆典。

整个庆典活动热烈而隆重，辽宁省政协副主席胡晓华在致辞中说，本次庆典大会既是纪念医学进步的一次盛会，又是展示沈阳军区总医院全心全意为军地民众提供优质医疗服务的盛会。沈阳军区联勤部副政委张波升和武汉亚洲心脏病医院院长朱国英教授也表达了对此次庆典的衷心祝贺。朱教授说：“坎坎坷坷三条弯曲冠脉路，风风雨雨二十年辉煌人世问”，含义深远的两句话表达了她对韩雅玲教授及其团队拼搏进取精神的由衷敬佩。

在随后的庆典仪式中，数位患者，倾情讲述自己患病和在沈阳军区总医院得到及时救治的经历。而后韩雅玲等五位教授开展一系列科普讲座为广大与会者提供了很好的指导和帮助。

伴随着《同一首歌》悠扬的歌声，本次庆典缓缓落下了帷幕。最后在礼堂两侧以韩雅玲教授为首的众多心脏病专家和医务工作者开始义诊活动，为广大参会患者释惑答疑、排忧解难，奉献一份份爱心。



联合应用治疗心脏病的药物容易增加消化道出血

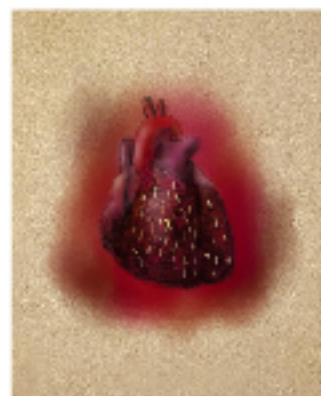
《每日健康新闻》6 月 2 日报道：最新研究显示心脏病常规联合用药可增加上消化道出血及穿孔的风险。研究人员分析了 78,084 名患者的资料，这些患者的年龄在 66 至 99 岁之间，其中约 30% 在 2003 年 1 月至 2006 年 9 月接受复合抗血栓治疗，即联合两到三种药物，使上消化道病变的风险增加 2~4 倍。



急性冠脉综合征使用阿哌沙班联合抗血小板治疗： APPRAISE 试验

APPRAISE 是一项二期、双盲、安慰剂对照、剂量范围研究，共入选 1,715 例近期发生 ST 段抬高或非 ST 段抬高的急性冠脉综合征患者。结果显示，抗血小板治疗基础上加用阿哌沙班（一种口服的选择性活化 X 因子抑制剂）可减少缺血事件，但同时增加了出血风险。该研究发表于 6 月 9 日《循环》杂志。

早期和晚期患者进行直接血管成形 术后梗塞大小和心肌挽救效果的比较



STEMI 的晚期患者 (>12 h) 比早期患者直接血管成形术后的最终梗塞面积大。而且，即使在梗塞相关动脉完全堵塞且症状超过 12 h 者，（直接血管成形术）也能挽救相当的心肌。该研究发表于《欧洲心脏杂志》(Volume 30, Number 11, June 2009)。

STEMI 的晚期患者 (>12 h) 比早期患者直接血管成形术后的最终梗塞面积大。而且，即使在梗塞相关动脉完全堵塞且症状超过 12 h 者，（直接血管成形术）也能挽救相当的心肌。该研究发表于《欧洲心脏杂志》(Volume 30, Number 11, June 2009)。



ACS 患者 PCI 术中卒中的发生率 低但死亡率高

2009 年 6 月 1 日《美国心脏病学杂志》报道，美国心脏病学会国家心血管数据注册研究 700,000 多例经皮冠脉介入 (PCI) 患者的数据显示，ACS 患者 PCI 术中卒中的发生率小于 0.5%，但是一旦发生，患者死亡率将增加 30 倍。研究首次显示了 ACS 和 PCI 院内卒中的关系。



经皮 PFO 封堵与瓣膜功能不全无关

《循环》杂志 2009 年 6 月 1 日在线发表的论文显示，经皮器械置入封堵卵圆孔未闭（PFO）似乎不会导致瓣膜功能不全。德国 Jochen Wöhrle 医师等人检查了 102 例 PFO 封堵治疗原因不明缺血性脑血管事件的患者。研究应用了几种封堵器，包括圣犹达、Cardia、AGA 医疗生产的装置。在器械置入前、封堵后和 12 个月时采用 1.5T Intera CV 扫描（飞利浦医疗系统）的心脏 MRI 进行检查。

血管重建与药物治疗 CAD 合并糖尿病患者死亡率、MACE 率相似

2 型糖尿病和稳定性缺血性心脏病患者发生不良心脏事件的风险较高，2009 年 6 月 11 日《新英格兰医学杂志》发表的 5 年数据显示，对于这些患者，最佳药物治疗联合或不联合即刻血管重建（CABG 或 PCI）的死亡率和主要心血管事件率相似。而且，胰岛素增敏药和胰岛素剂对于糖尿病伴稳定性冠心病患者的血糖控制效果均良好。2009 年 6 月 7 日，美国糖尿病协会年会也公布了该研究的结果。



简单技术可减少

CT 血管造影术辐射剂量而不降低影像质量

2009 年 6 月 11 日 medwire 报道，美国一项登记研究结果表明，在心脏计算机断层扫描（CT）血管造影术中应用简单易行的剂量减低技术，可以明显减少患者受到的辐射剂量而不降低影像质量。研究者在美国医学协



会杂志中解释道，高辐射剂量已经成为更广泛应用 CT 血管造影术的障碍，该技术能在大量有症状的患者中排除冠状动脉疾病，使有限的资源集中应用于更需要的患者。

经导管主动脉瓣置换术 1 年结果良好

2009 年 6 月 1 日《循环》杂志网络版发表的一项研究称，对于外科手术高危的严重主动脉狭窄患者，经导管主动脉瓣置入术似乎效果良好。在为期 3 年的病例调查中，手术成功率增加，死亡率随着时间降低，置入的结构性瓣膜无失效。



支架术对下肢慢性静脉功能

不全具有意想不到的疗效

2009 年 6 月 11 日丹佛血管外科学会年会上公布的新数据显示，髂部静脉支架术通过处理深静脉阻塞性病变，可极大地缓解下肢慢性静脉功能不全（CVI）症状。该研究由密西西比大学医学中心的 Seshadri Raju 医师主导，回顾了 1997-2008 年间对 CVI 合并深静脉回流患者进行的 513 例髂部支架术。

吃富含糖类的食物会妨碍血管功能，并增加发生心血管疾病的风险

6 月 11 日（HealthDay 新闻）——一项新研究表明，吃富含糖类（可增加血糖水平）的食物如玉米片、白面包会妨碍血管功能，并增加发生心血管疾病的风险。同时，在华盛顿特区召开的内分泌协会的年度会议上发布的另一项研究发现，如果人们在饮食中适当减少糖类食物，则更容易感到饱足感，并因此会吃得少些。



（责任编辑 陆卫）

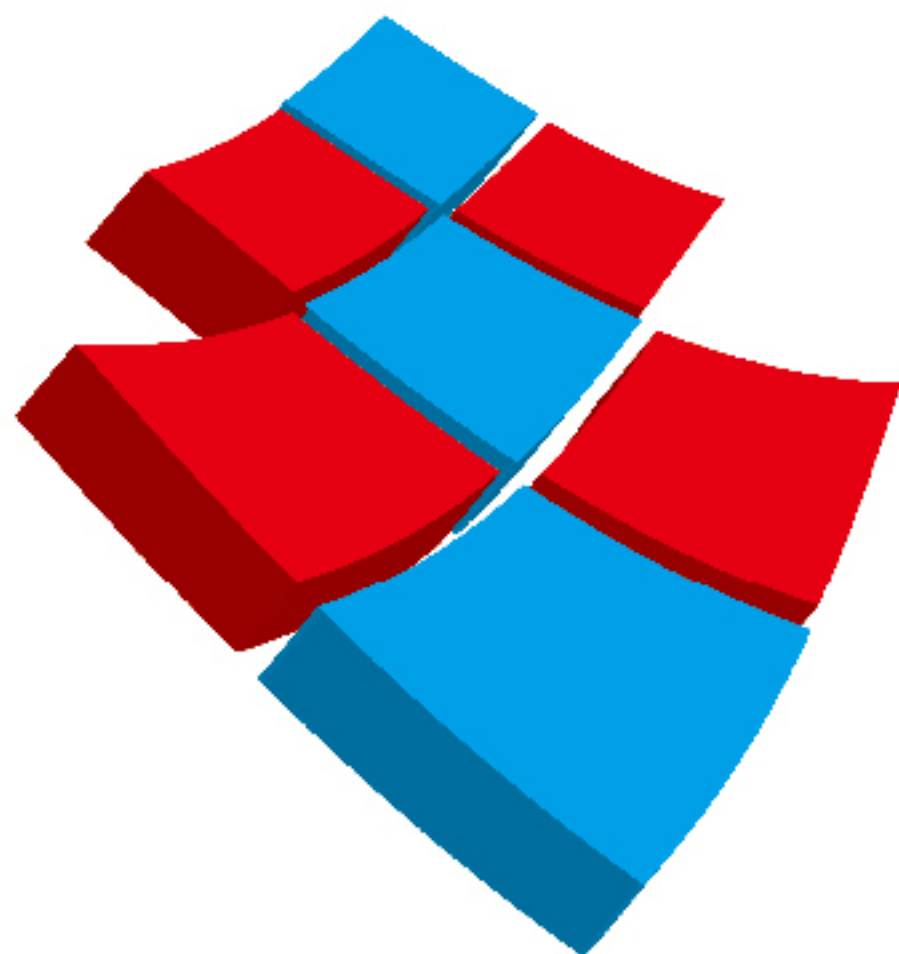
了解更多最新资讯及国外文献独家翻译

请登录医心网：www.ccheart.com.cn

关注

氯吡格雷效应

多样化



常规剂量氯吡格雷为何仍出现支架内血栓？

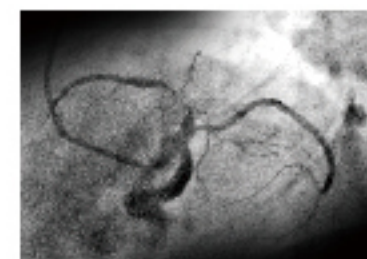
常规剂量氯吡格雷为何仍出现支架内血栓？



患者行择期造影显示三支病变，
于前降支置入冠脉支架一枚，术后给予阿司匹林 100mg/d，氯吡格雷 75mg/d，术后第 6 天
时，因再次出现胸痛，造影示
支架内急性血栓形成。

氯吡格雷效应
存在多样化

氯吡格雷效应存在多样化？



患者造影显示三支病变，术中前降支置入冠脉支架一枚，术后给予阿司匹林 100mg/d，氯吡格雷 75mg/d，术后第 6 天
时，因再次出现胸痛，造影示
支架内急性血栓形成。

患者造影显示三支病变，术中前降支置入冠脉支架一枚，术后给予阿司匹林 100mg/d，氯吡格雷 75mg/d，术后第 6 天
时，因再次出现胸痛，造影示
支架内急性血栓形成。

引用美国布莱根妇女医院Stephen D. Wiviott博士的一句话：“抗血小板药物就像抗生素一样，一旦在实验室中观察到‘抵抗’，就必须改变治疗方案，使治疗更加个体化”。在一次对吕树铮教授的采访中，吕教授向我们谈到了“氯吡格雷效应多样化”的问题：2008年相关指南起草委员会包括新版ACCP-8对冠心病诊疗的相关指南进行了更新，其中值得注意的一点是对氯吡格雷抗栓价值的再认知。但是，当大家的目光都集中在氯吡格雷的临床疗效时，“氯吡格雷效应多样化”问题也应受高度重视。因为我们发现，行PCI的患者中，约有1/3会出现服用氯吡格雷无效的问题，所以，我们要——

关注氯吡格雷效应多样化

氯吡格雷效应多样化问题自2006年《医心评论》创刊初期我们就已给予了高度关注。

最早的一篇文章出现在2006年9月刊由宋现涛博士撰写的“氯吡格雷抵抗：一个容易被忽视的问题”中定义了“抵抗”一词，即尽管给予了充分的抗血小板治疗，患者的依从性也良好，但仍存在缺血事件，并对抵抗产生原因及测定方法做了详细介绍，对给予氯吡格雷后个体之间血小板抑制的差异，宋博士在文中引用了Matetzky 2004年发表在《循环》杂志和2006年发表在《JACC》杂志上的两项研究发现，氯吡格雷抵抗比例分别为25%（15/60）和24%（36/150）。宋博士在最后总结说：

未来抗血小板药物的应用有可能与目前的降压、降糖药物类似，在不同的个体之间选择不同的药物及不同的剂量。诸多大型临床试验（CHARISMA、RESISTOR以及TRITON-TIMI 38）结果究竟如何，让我们拭目以待。



北京安贞医院 宋现涛

（2006年9月刊《氯吡格雷抵抗：一个容易被忽视的问题》）

同年10月刊，陈纪林教授“抗血小板治疗抵抗的机制、识别和对策”一文，阐述了抵抗可能的原因，如吸烟、抗血小板药物剂量、疗程以及合并应用非甾体类抗炎药以及合并糖尿病、高血压、女性等机制、识别方法，并提出数种可能有效的防治对策，为深入理解抗血小板治疗抵抗现象、提高抗血小板抗栓疗效提供了思路。陈教授提出：



阜外心血管病医院 陈纪林

在全面、深入认识血小板活性的复杂调控机制的基础上，建立简单、快速、可靠的方法以监测血小板数量和功能，同时进行基因多态性分析，制定出个体化的最佳治疗方案，并采用基因治疗等新技术，将有可能攻克抗血小板治疗抵抗，将血栓性事件率降至最低。

（2006年10月刊《抗血小板治疗抵抗的机制、识别及对策》）

高展博士在提到氯吡格雷在PCI中的应用时，以2004年分别发表在《新英格兰医学杂志》和《循环》杂志上的ISAR-REACT和ISAR-SWEET研究以及2005年发表在《循环》杂志上的ARMYDA-2研究为切入点，尽管前两项研究证实高负荷剂量的氯吡格雷（600 mg）基础上加用阿昔单抗并未改善MI和急性靶血管血运重建的联合终点，但ARMYDA-2研究却证实，接受600 mg氯吡格雷组30天时有更高的时间生存率，证明600 mg氯吡格雷能更加有效地减少术后梗塞，且出血副作用并未增加，这是国外临床实践中对600 mg氯吡格雷应用的首次试验确认。高博士在小时认为：

氯吡格雷是一种有效的抗血小板药物，对于氯吡格雷应用剂量，常规为75 mg每天一次，但对于ACS和接受PCI治疗的患者，应300 mg负荷剂量，600 mg负荷量可能会更有效，但还没得到公认。



阜外心血管病医院 高展

（2006年10月刊《氯吡格雷在动脉粥样硬化血栓形成性疾病中的应用》）

2006年10月发表在《Am Heart J》上有关西洛他唑抗再狭窄研究(CREST试验)为出现氯吡格雷抵抗患者的治疗提供了一条新的思路。该研究入选患者705例,全部置入裸金属支架,所有患者均在PCI术后口服阿司匹林6个月和氯吡格雷1个月,西洛他唑组口服西洛他唑100 mg,每日两次,共6个月。6个月结果显示西洛他唑联合氯吡格雷和阿司匹林三联抗血小板药物比标准的双联抗血小板治疗能显著降低再狭窄发生率,且没有增加出血风险。



阜外心血管病医院 郑昕

有关西洛他唑的研究只入选了置入金属裸支架的中低危患者,且少数试验显示西洛他唑对亚急性血栓的预防弱于噻氯匹定,故对于高危人群,单用西洛他唑可能出现较高的亚急性血栓的发生率。而对PCI术后高血栓风险的人群,可用于三联抗血小板治疗。西洛他唑在冠心病介入治疗中的应用空间到底有多大,还需要进一步探索和研究。

(2006年10月刊《西洛他唑在冠心病介入治疗中的应用》)

氯吡格雷在急诊PCI围手术期有何重要价值?CURE研究(研究对象为NST-ACS患者),PCI-CLARITY研究(研究对象为STEMI患者)以及CREDO试验(研究负荷剂量氯吡格雷+阿司匹林和PCI后长期服用氯吡格雷受益的对照)结果给予了肯定的回答,也因此得出在心梗并行PCI术的患者,越早给予氯吡格雷,术后获益越多。但顾红兵教授用以下句子作为自己观点的结尾:

大约有4%~30%使用常规剂量氯吡格雷治疗的患者未达到充分的血小板反应,且资料显示氯吡格雷“无反应者”可能有较高发生血栓事件的可能,因此对于支架血栓形成可能是灾难性或致死性的患者可考虑血小板聚集检查。



北京安贞医院 顾红兵

(2007年1月刊《急诊PCI围手术期应用氯吡格雷的几个问题》)

过去的2007年和2008年,专家们的研究焦点主要集中在个体化调整氯吡格雷用量以及第三代ADP受体拮抗剂——普拉格雷的相关研究上。

2007年1月29日,《循环》杂志刊出一篇关于糖尿病患者最佳抗血小板研究(OPTIMUS),属于首个生物学证据支持高危患者对150 mg氯吡格雷反应不佳的状况。该结果表明:尽管150 mg氯吡格雷能改善糖尿病患者的抗血小板效应,但仍有很多患者存在血小板抑制不足。因此,主要研究者建议对于高危患者,如2型糖尿病等,应该增加氯吡格雷的剂量。

增加氯吡格雷剂量究竟到多大?2008年ACC、TCT和AHA上公布的结果给了我们评价氯吡格雷抵抗的新指标,将个体化服用氯吡格雷的进程推进了一大步。由于传统检测血小板聚集率的方法敏感性和特异性较低,且ACC/AHA/ESC指南并未推荐将检测血小板聚集率作为常规,而血管扩张刺激蛋白(VASP)指数指导的氯吡格雷负荷量应用可显著减少PCI手术后MACE事件的发生,同时不会增加出血事件。但VASP指数是否能够给我们一个满意的答案,期待更多的临床研究来揭示。



北京安贞医院 迟云鹏

在PCI术前要根据患者对血小板反应活性调整氯吡格雷的负荷剂量,对于氯吡格雷低反应的患者,根据血小板反应性检测的情况调整氯吡格雷的负荷剂量有助于降低术后30天支架内血栓发生率,同时并不增加出血风险。

(2008年12月刊《根据血小板活性检测个体化调整氯吡格雷的负荷剂量有助于减少PCI支架血栓的形成》)

2007年底到2008年,脱颖而出的新型抗血小板药物中备受关注的就是普拉格雷,其作用强度几乎是氯吡格雷的10倍,且对氯吡格雷抵抗患者,普拉格雷却可达到理想的抗血小板聚集率。但在其强大的抗血小板治疗背后仍值得大家深思的是出血事件发生率,尤其是致死性出血事件的发生。因此,对于普拉格雷未来的命运,我们可以引用韩雅玲教授的一句话:“今后数年内,若普拉格雷仍不能证明其临床安全性等同于氯吡格雷,则难以迎来属于自己的时代,而只能在特定条件下(如氯吡格雷抵抗或过敏等)担当氯吡格雷的替代品”。

2009年4月发表在《美国心脏杂志》的PLATO研究的公布将替格瑞洛(ticagrelor)推上了风口浪尖。该研究入选STE-ACS和NSTEMI-ACS患者18,000例,负荷剂量替格瑞洛180 mg或氯吡格雷300 mg,维持剂量分别为90 mg,2次/d或75 mg,1次/d,同时服用阿司匹林。结果显示:替格瑞洛的血小板抑制率水平几乎是氯吡格雷的两倍,但两组的出血率并无差异。其主要研究者之一Paul Gurbel认为:替格瑞洛是非常有前景的畅销药物,尽管氯吡格雷是世界第二大销售药物,但许多患者会出现对氯吡格雷无反应,因此,若普拉格雷和替格瑞洛获准上市的话,将会使这部分患者获益。

氯吡格雷多样化与临床预后

临床试验已经证实氯吡格雷可以有效降低急性冠状动脉综合征(ACS)和冠状动脉支架术后的再发缺血事件。然而,在接受氯吡格雷治疗时仍然有1%~3%的患者发生缺血性心血管事件。大量国内外研究已经证实了不同个体对氯吡格雷治疗的反应存在差异,故推测认为氯吡格雷反应性低下可能与再发缺血事件相关。

吴桂萍等探讨不同ACS个体对氯吡格雷治疗反应的差异是否与随访期间再发缺血事件相关。该研究对象包括UA和急性心肌梗死,在危险程度上不及既往研究。对低反应组和正常反应组的缺血事件进行比较后的结果显示,在1个月时低反应组心绞痛再发率明显高于正常反应组,其他事件及总事件率差异无统计学意义。6个月

氯吡格雷与阿司匹林联合已广泛应用于经皮冠状动脉介入治疗的抗血小板治疗。在这种治疗方案下,支架内血栓发生率下降至1%~2%。近些年来,国外文献报道氯吡格雷抗血小板作用存在个体差异,可能导致不良心血管事件发生增加。

杨帆等研究旨在观察PCI患者氯吡格雷抵抗及临床不良事件的发生情况。结果显示,服药后24h氯吡格雷抵抗的发生率与国外报道的发生率相似,提示这些氯吡格雷抵抗可

随访结果汇总分析显示,低反应组的心源性病死率高于正常反应组,而脑卒中的发生率在正常反应组较高,但是差异均无统计学意义。6个月时低反应组心绞痛再发率仍然明显高于正常反应组,且两组间总事件率差异有统计学意义。

与正常反应组相比,氯吡格雷低反应性的患者6个月内再发缺血事件的风险明显增加,血小板聚集抑制率为6个月内再发缺血事件的独立预测因素。

(《临床荟萃》2008年2月第23卷第4期)

能与部分患者抗血小板治疗效果差并且导致严重临床后果有关。26例反应者中无1例发生心血管不良事件,在16例氯吡格雷抵抗者中,3例(18.8%)出现心血管事件,其中1例[按最新的美国学术研究联合会(Academic Research Consortium, ARC)支架内血栓的定义]很可能为支架内有亚急性血栓形成,2例因复发性缺血,出现室颤,两组间比较 $P=0.094$,虽未达统计学差异,但发生率明显高于无抵抗组,提示氯吡格雷抵抗可能导致严重临床后果。

PCI治疗的部分患者中存在氯吡格雷低反应性,并可能与心血管事件发生有关。

(《心血管康复医学杂志》2008年6月第17卷第3期)

冠状动脉介入治疗应用阿司匹林、氯吡格雷均能抑制血小板聚集,减少再狭窄,减少心血管事件。有人提出即使在使用氯吡格雷等抗血小板药物治疗的患者中,心血管死亡率仍是高的,可能与氯吡格雷抵抗有关,但未见氯吡格雷抵抗和冠脉介入术后的近、中期心血管事件及支架内再狭窄的发生率关系的报告。

白艳艳等通过对PCI术后患者的随访,研究氯吡格雷抵抗是否会导致心血管事件及支架内再狭窄率增加。研究结果显示,氯吡格雷抵抗组发生心血管事件的发生率为58.3%(14/24),非抵抗组为16.7%(13/78),两组之间有统计学差异($\chi^2=16.370$, $P<0.001$)。COX回归分析显示氯吡格雷反应性和冠脉病变程度是冠心病患者PCI术后近、中期发生心血管事件的独立危险因素。氯吡格雷的反应性和术后心血管事件的发生率成反比(RR 0.262),所以,在PCI术后定期检测患者的血小板功能,有助于识别患者发生心血管事件的危险。

氯吡格雷抵抗、冠脉病变程度重的患者易于PCI术后近、中期发生心血管事件。

(《心血管康复医学杂志》2008年2月第17卷第1期)

药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)置入后需常规进行阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗,但临床上有一部分患者存在氯吡格雷抵抗,其发生率、影响因素和意义目前尚不清楚,尤其是氯吡格雷抵抗是否和DES置入后远期缺血事件相关的报道不多。

韩玮等研究分析了氯吡格雷抵抗与远期临床不良事件的关系,以期有助于早期识别不良事件高危患者并予以个体化治疗。研究中氯吡格雷抵抗的发生率为26.8%,且氯吡格雷抵抗组中肥胖患者更多见,提示氯吡格雷抵抗与体重指数相关。研究发现氯吡格雷抵抗组随访9个月主要心血管不良事件发生率,尤其是急性心肌梗死发生率显著高于正常组,两组各有1例患者发生亚急性支架血栓并导致急性心肌梗死,尽管无显著性差异,但抵抗组有增加的趋势。

氯吡格雷抵抗与DES置入后的长期预后密切相关,是心血管缺血事件复发的重要因素。

(《解放军医学杂志》2008年6月第33卷第6期)

血栓弹力图(thrombelastography, TEG)是一种检测分析方法,可以对血液中的凝血、血小板聚集、纤溶等变化进行全过程的动态监测,在冠心病抗栓治疗、评估血小板活性和观察抗血小板聚集效果等方面能够起到不可替代的作用。

任利辉等应用TEG方法测定服用氯吡格雷和阿司匹林后的血小板抑制率,探讨其与PCI术后患者复发缺血事件的相关性。随访期间11例(17.7%)发生缺血事件,其中亚急性血栓2例,需要住院治疗的不稳定心绞痛8例,脑卒中1例。所有事件均发生在阿司匹林和氯吡格雷治疗期间。检测结果表明,有再发缺血事件的患者与无再发缺血事件的患者相比,TEG检测的二磷酸腺苷诱导血小板抑制率显著降低,再发缺血组平均血小板抑制率($26.69\pm15.26\%$),而无再发缺血组($46.92\pm16.30\%$),差异有统计学意义($t=3.772$, $P<0.01$)。

TEG测定的血小板抑制不充分与冠心病患者PCI术后复发缺血事件相关。

(《临床荟萃》2008年9月20日第23卷第18期)

识别氯吡格雷多样化 提出防治之法



关注“氯吡格雷多样化”的背景是什么？

吕树铮教授：1986年，第一枚裸金属支架被置入人体，但之后相关研究发现其支架内血栓发生率竟高达

百分之三十几，由此引发了人们对支架适不适合置入人体的讨论。随后低分子右旋糖酐、肝素、华法林等一系列抗凝药物出现，将血栓发生率控制在2%甚至是1.5%以下，证实了支架可应用于人体，也因此1993年美国FDA批准支架可应用于各种临床试验，但也仅仅局限于一些简单病变患者。1998年左右第一代ADP受体拮抗剂——抵克力得上市（赛诺菲-安万特），使抗血小板药物完全取代抗凝药物获得成功，但抵克力得所致的粒细胞减少症在很大程度上限制了其使用。2001年，由赛诺菲自行研发的波立维（化学名硫酸氯吡格雷）被批准应用于UA/NSTEMI患者，服用时间是3个月。

2003年，药物洗脱支架（DES）上市，因能显著降低再狭窄而彻底改变了PCI治疗领域，使其适应证大大扩宽。老年、非ST段抬高急性冠

状动脉综合征、急性心肌梗死、合并糖尿病、心功能不全和肾功能不全等均可行DES介入治疗。但是DES的成功背后也要付出代价，即支架内血栓形成。尽管专家建议氯吡格雷服用时间从最初的3个月延长至1年，但文献报道，仍有8%~30%的患者虽然服用了双联抗血小板药物，但是仍然存在持续的缺血事件，由此提出了“氯吡格雷抵抗”的概念，我认为，说“氯吡格雷多样化”可能更确切。

检测血小板聚集率有哪些方法？优缺点是什么？

吕树铮教授：比浊法、流式细胞仪以及血栓弹力图都是现在应用比较多的方法。但血栓弹力图耗时（需大约40分钟才能检测一个血样），所以作为大规模筛查不太现实。流式细胞仪除了检出时间长外，成本也比较高。所以，对于临床大规模使用筛查患者比较合适的就是比浊法。尽管其重复性比不上弹力图仪和流式细胞仪更准确，但因其适合筛查患者，且有一定临床效果而逐渐被大家认可。

王乐丰教授：光电比浊法被认为是测定血小板聚集率的传统“金标准”，历史最悠久，目前被广泛应用于临床。但该方法的缺点是需血量较大，血样需要进行预处理，且操作过程比较复杂，需要非常专业的实验室和技术人员，不太适用于指

导临床治疗。

流式细胞仪近年来被用于检测血小板表面活性的GP II b/III a和P-选择素的表达但标本收集时间与标记时间都要标准化，且只能计算血小板反应指数，不太直观，且价格昂贵、仪器操作复杂。

还有一些中心应用的是全血电阻抗法，是应用电阻抗原理设计检测血小板聚集功能。该方法的优点是可直接使用全血进行测量，价格便宜，还可用于床旁检测。但不足之处是难以精确了解血小板抑制率，满足临床工作需要。其他检测方法尚有VerifyNow、VASP-P、PFA-100等。

贵中心采用的是哪种方法？优势是什么？对低反应如何定义？其阳性预测率是多少？

吕树铮教授：目前我中心采用的是比浊法。我们一般上午10点钟之前采集血样，下午1、2点钟中心实验室出检验报告。一份血样大约历时10~20分钟。为保证结果的准确可靠，要注意从血液采集到检测中间间隔不能超过两个小时。

安贞医院左主干患者比较多，我从1994年开始行LM-PCI，知道患者一旦出现氯吡格雷低反应发生支架内血栓，就有猝死的可能。早年我们也曾经有过类似病例，患者院内注射低分子肝素，同时服用双联抗血小板药物，出院当天停用低分子肝素后，当天发生了猝死，这引起了我们的重视。我们认为：应该保证患者有效的口服抗血小板药物或抗栓药物治疗，对“高危患者”应常规检测血小板聚集率。

王乐丰教授：检测方法不同，判定的标准也不一样。我中心采用的是血栓弹力图仪。

若是氯吡格雷通道，血小板抑制率在30%以下定义为氯吡格雷抵抗，阿司匹林在50%以下定义为阿司匹林抵抗。到目前为止，在我中心经过几百例患者的检测，对于氯吡格雷及阿司匹林敏

感的患者，尚无血栓事件出现。

李为民教授：目前监测血小板功能的实验有十几种，其中针对氯吡格雷“低反应”的监测方法有8种。最常用



方法是测定血小板聚集率，其中以比浊法最为常用。各研究中氯吡格雷“低反应”发生率不一致，从4%~30%不等。我院采用10μmol/L ADP做诱导剂的比浊法检测血小板聚集，可能更接近客观实际。我们将基线水平与用药后血小板聚集（platelet aggregation rate, PAR）的抑制较基线降低≤10%定义为氯吡格雷抵抗，10%~30%定义为反应不完全，>30%定义为药物反应良好。我院阳性预测率约为65%，偏低与该方法本身的局限性有关。

患者一旦出现“低反应”，该如何处理？

吕树铮教授：处理方法是加大氯吡格雷剂量或回归既往抗凝治疗。因为美国胸科协会指南中谈到对于高危患者可以行三联抗血小板治疗，就是指抗血小板和抗凝的联合。因阿司匹林和氯吡格雷说明书上都注明须与华法林共同使用，因此很多医生开始担心出血风险，但要知道，患者出血概率并不大，但如果一旦发生抵抗，冠脉血栓事件尤其是猝死概率就会大大增加。

王乐丰教授：我们遇到的12例发生支架内血栓的患者，经检测均存在阿司匹林或氯吡格雷低反应。遇到这类患者，我们会即刻抽血检查血小板聚集率，以此作为“基线值”，调整阿司匹林或者氯吡格雷用量，5~7天之后，再次检测。若血小板聚集率仍未达到上述指标，我们会联合西洛他唑，1周后重新测量。部分患者1个月后会重新检测，之后是3个月和6个月。

李为民教授：“低反应”患者临床不良事件（主要是缺血事件）明显增加，在这些人群中可采用增加氯吡格雷剂量或加用其他抗血小板药物，如GP II b/ III a拮抗剂等来改善临床预后。

加大阿司匹林或者氯吡格雷剂量是长期还是短期服用？最大剂量可达多少？

吕树铮教授：一般我会用75 mg或者150 mg的氯吡格雷，患者于一周或者一个月内复查血小板聚集率，若能将血小板聚集率抑制在50%以下，就会维持目前剂量，若不能抑制在50%以下，则要换成华法林或者加用华法林。我们用的剂量达不到2,400 mg，一般用两次600 mg，无效后就换成华法林。



王乐丰教授：“低反应”患者根据血栓弹力图结果调整药物之后，随着治疗时间的延长，患者的血小板聚集率进一步下降，抑制率进一步上升。群体呈现这种趋势，对单个人来讲也是这样。因此，从临床试验角度看，大部分低反应的患者经过半年治疗之后，用药可恢复至常规剂量。

阿司匹林可能会用到100~300 mg，氯吡格雷最大会用到150 mg。仍达不到理想指标的话，我们会在增加药物剂量的同时联合西洛他唑，且事实证明，在增加药物的同时联合西洛他唑比单纯增加药物剂量要好。

是否考虑抗凝+抗栓联合治疗？

韩雅玲教授：如果单纯从预防支架血栓角度考虑，除非病人存在抗凝治疗指征（如人工瓣膜、持续性房颤、深静脉血栓等），在提高氯吡格雷负荷量和维持量的同时不主张联合应用抗凝治疗，因其不能减少心脏缺血事件发生率，

反而增加出血并发症。但在一些特殊情况下，需要将抗血小板和抗凝治疗相结合，以求在最大限度减少血栓的同时又不增加出血风险。这种情况主要见于长期口服抗凝治疗患者PCI围手术期抗栓治疗以及PCI后非外科手术患者围术期的抗栓治疗。对于长期口服华法林的冠心病患者，在PCI围手术期采用低剂量阿司匹林和氯吡格雷基础上，根据INR值精确调整华法林用量的个体化治疗策略，可达到既能防治缺血事件和支架内血栓发生，又不增加出血风险的目的，使患者顺利完成PCI。而对于PCI后非外科手术患者，在围术期可以采用半衰期较短的抗血小板药物（如西洛他唑）和抗凝药物（主要是LMWH）作为桥梁，以减少围术期出血发生率。我们过去在这方面做了一些工作，主要体会是，抗血小板联合抗凝治疗的安全窗较小，一定要进行个体化的精细调整，临床医生要结合实验室检查指标勤于观察，及时调整抗栓药物的种类和剂量，以免发生严重的血栓或出血事件。

王乐丰教授：没有考虑，我们也不建议这样用药。因为很多文献都提到，双联抗血小板药物治疗加用华法林之后，患者的出血风险要远远大于单纯抗血小板药物治疗。

如何规避出血风险？

吕树铮教授：若患者既往曾有过出血事件，半年或者1年之内曾经有过消化道或脑出血史，我们尽量避免使用DES才是解决的根本办法。

如患者无上述危险因素有了出血症状，可停用所有抗血小板药物，改成低剂量肝素静脉点滴，同时严密监测ACT或者APTT使其保持在正常值稍高，同时配合止血工作。

王乐丰教授：行抗凝、抗血小板治疗过程中非常重要的一个环节是预防出血，尤以消化道出血最为常见。规避出血风险最根本的是识别出血高危患者。研究证实，老年人、低体重、女性、

肾功能不全以及既往出血史等均均为出血危险因素，对于这部分患者应当慎重应用强化抗凝、抗血小板药物。对于消化道出血风险大的患者，联合应用质子泵抑制剂（如洛赛克）可能减少出血并发症。

李为民教授：对年龄、女性、肾功能不全等出血高危病人应严密监测，及时调整药物；有消化道出血的高危病人建议氯吡格雷+泮托拉唑或H₂受体拮抗剂联合应用；控制血压，较少血压波动也可降低脑出血的发生率。

如何看待第三代ADP受体拮抗剂普拉格雷？
抗凝、抗栓治疗的未来之路？

韩雅玲教授：普拉格雷是第三代ADP受体拮抗剂，目前在国内没有上市，但近年在国外文献中报道较多。普拉格雷的特点是抗血小板作用强，据文献报道其作用强度是氯吡格雷的10倍，并且，实验室研究表明，对氯吡格雷抵抗的患者用普拉格雷治疗可以达到理想的血小板抑制率，这对于我们治疗临床血栓高危的病人显然是一种很好的选择。但值得重视的是普拉格雷治疗后的出血发生率，在TIMI-38研究中，普拉格雷的出血发生率显著高于氯吡格雷，也正是由于对出血风险的担心，致使美国FDA数次推迟了对普拉格雷的上市批准。我们知道，临床严重出血事件和血栓事件同样棘手。因此，正确评价普拉格雷的应用价值还需要更长的时间、更多的临床证据，如什么是合适的剂量、适用于哪些人群等。21世纪初，氯吡格雷凭借与噻氯匹定相似的疗效和更低的副作用发生率而全面取代后者，成为目前最为主流的抗血小板治



疗药物。普拉格雷如果要全面取代氯吡格雷，一方面要在大规模人群长期临床应用中证明其包括出血在内的不良反应发生率不高于氯吡格雷，另一方面，在价格上要体现出较好的效价比，否则，它可能只在特定条件下（如氯吡格雷抵抗或过敏等）担当氯吡格雷的替代品。

王乐丰教授：普拉格雷显示出了比氯吡格雷更强的治疗效果，但介入心脏病学从单纯抗凝发展到抗栓治疗的不同组合，经历了一个漫长的过程。我有幸目睹了大部分进程。普拉格雷的出现本身就是一个逐步发展、认识深化过程中的必经之路。

对PCI患者的抗栓治疗我们也是在摸索中前进，毕竟一个中心特殊病例数不是很多，要想得出一个具有统计学意义的结论来指导临床很难，我们迫切需要组织大规模多中心试验使我们以后对于国人的抗凝、抗血小板治疗更加明确、具体和个性化。

近年研究证实，出现氯吡格雷“抵抗”的患者，在双联抗血小板药物治疗基础上加用西洛他唑是一种非常有效的方法，如何看待三联抗血小板治疗？

韩雅玲教授：实验室和临床研究一致表明：在双联抗血小板药物治疗基础上加用西洛他唑可进一步增加抗血小板治疗的疗效却不增加出血风险，但目前推广此方案仍存在一些困难。第一，西洛他唑存在一定的非出血副作用，如心悸、头晕等，可能影响患者的依从性。第二，药物价格较高，三联抗血小板与标准双联治疗相比，价格增加近1倍。第三，目前ACC/AHA、ESC等国外指南和国内的相关指南尚未将西洛他唑列为PCI术后抗血小板治疗药物。近年来有关西洛他唑的临床研究多数在东亚国家进行，在韩国，三联抗血小板已是一线抗血小板治疗方案，但目前还缺乏此方案在欧美人群中的有效性和安全性证据。

第四, 我们的研究表明, 虽然三联抗血小板治疗对降低如 ACS 患者的血栓事件总体有益, 但获益最明显的是存在临床或造影高危因素者, 如对氯吡格雷治疗反应低下、糖尿病、AMI、长病变、小血管病变等, 因此, 从效价比角度考虑, 可在高危患者中应用三联抗血小板治疗, 但高危的标准还需进一步摸索。已经置入支架但对阿司匹林或氯吡格雷不能长期耐受的高危患者, 可考虑用西洛他唑 (联合前两者之一) 作为替代治疗方案。

您在国内首次提出了高负荷量氯吡格雷治疗高危病人的策略, 请问您当时为什么要提出这样一个策略? 疗效如何?

韩雅玲教授: 关于高负荷量氯吡格雷的应用, 有一个故事。2002 年初, 我们中心开始应用氯吡格雷取代抵克力得成为 PCI 术后标准抗血小板治疗之后不久, 我科在 10 天内连续发生 3 起急性冠脉综合征患者 PCI 术后亚急性支架内血栓事件, 引起了我们的高度重视。难道是巧合吗? 会不会是氯吡格雷剂量不足引起的? 提高氯吡格雷负荷

量能否改善这一现象? 带着这些疑问, 我们查阅了大量文献, 也向厂家问询, 发现国内外均无现成的经验, 厂家也不能提供高剂量氯吡格雷相应的药理学资料。于是我们开始尝试将高负荷量氯吡格雷 (600 mg) 用于高危的急性冠脉综合征患者。开始非常小心, 我亲自严密观察每一例患者, 经过 20 余例的预试验后, 最终确认了该方案的安全性, 开始在科内推广并进行临床研究。应用结果表明, 600 mg 高负荷量氯吡格雷与常规剂量 (300 mg) 相比可显著降低亚急性血栓发生率, 且出血发生率未见增加。当时受《中国介入心脏病杂志》主编霍勇教授邀请, 我们对这些经验进行了总结并撰文发表于该刊 2005 年第 1 期, 早于国外的 ARMYDA-2 研究。现在, 包括我们的经验在内, 越来越多的临床证据表明, 高负荷量氯吡格雷预处理可以更快地达到有效的抗血小板聚集作用, 在 PCI 术前, 尤其对于急诊 PCI 和血栓高危病人, 这种策略是安全有效的, 目前也已经为欧美及我国相关指南所推荐。■



血栓弹力图检测血小板聚集率:

血栓弹力图是采动脉血还是静脉血并未有规定。在针头进血管的一刻, 会激活部分血小板, 因此, 为了减少误差, 前 2ml 血液要弃掉。测量的整个过程共需血液 7ml, 应在 2 小时以内进行检测, 以免影响结果。

美国 Haemoscope 公司生产的血栓弹力图仪, 它有 4 个通道。第一个通道放的是高岭土, 用来激活所有的血小板和纤维蛋白原。第二个通道是纤维蛋白激活物 F, 只是用来激活纤维蛋白原。第三个通道是在纤维蛋白激活物基础上加用 ADP, 在激活纤维蛋白原同时激活未被氯吡格雷抑制的血小板。若要检测阿司匹林抑制率的话, 则在第四个通道放置纤维蛋白原激活物的同时加上花生四烯酸。在检测所得到的参数中以 MA 值 (最大振幅) 最为重要。利用公式 $[1 - (MA_{ADP} - MA_{纤维蛋白原激活物}) / (MA_{高岭土} - MA_{纤维蛋白原激活物})] \times 100\%$ 即可计算出第三通道氯吡格雷的抑制率。同样原理, 利用第四通道的 MA 值也可以计算出阿司匹林抑制率。此机器还可用于西洛他唑或 II b/III a 受体拮抗剂的检测。

病例介绍

病例 1:

患者女性, 72 岁, 主因“间断胸闷 5 年余, 加重 12 小时”入院。造影示三支病变, 于前降支置入药物洗脱支架。术前及术后均应用阿司匹林 100 mg/d, 氯吡格雷 75 mg/d。术后第 6 天时, 患者再次出现胸痛, 造影示支架内亚急性血栓形成 (图 1)。再次行介入治疗后 (图 2), 阿司匹林、氯吡格雷分别加量至 300 mg 和 150 mg。增加药物剂量后 7 天测定血小板抑制率。加用西洛他唑 50 mg 一日两次。3 个月, 患者出现双下肢组织性水肿。停用西洛他唑, 氯吡格雷、阿司匹林分别减至初始量。一周后患者双下肢水肿消退。9 个月随访患者无胸痛发作及出血事件发生。

时间	首次术后6天	再次术后7天	再次术后14天	再次术后3个月	再次术后3个月零1周
抗血小板治疗	阿司匹林, 氯吡格雷	阿司匹林, 氯吡格雷	西洛他唑, 阿司匹林, 氯吡格雷	西洛他唑, 阿司匹林, 氯吡格雷	阿司匹林, 氯吡格雷
血小板抑制率	氯吡格雷 5.3%; 阿司匹林 32%	氯吡格雷 10.1%; 阿司匹林 78.5%	氯吡格雷 29.7%; 阿司匹林 82%	氯吡格雷 49.7%; 阿司匹林 100%	氯吡格雷 30.4%; 阿司匹林 78.1%

病例 2:

患者男性, 37 岁, 主因“持续胸痛 3 小时”入院。行急诊造影示第一对角支闭塞, 置入药物洗脱支架。术后第 4 天患者再次出现胸痛, 造影示支架内亚急性血栓形成 (图 3)。再次干预对角支 (图 4)。氯吡格雷、阿司匹林分别加量至 150 mg/d 和 200 mg/d, 同时联用西洛他唑 25 mg 一日两次。一周后再次测定血小板抑制率。患者出院 1 个月时测定血小板抑制率, 停用西洛他唑, 阿司匹林减量为

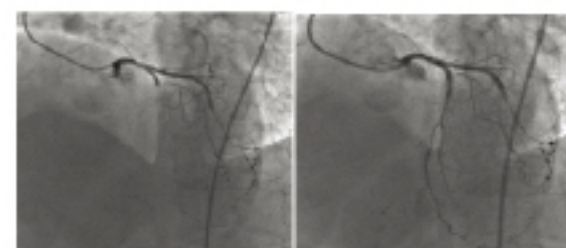


图1

图2

100 mg/d。3 个月后复测血小板抑制率。维持应用氯吡格雷 150 mg/d, 阿司匹林 100 mg/d。9 个月随访患者无再发胸痛及出血。

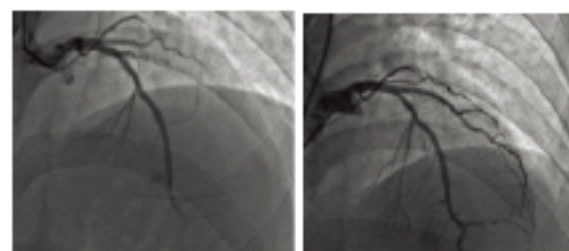


图3

图4

时间	再次干预	增量后一周	出院1个月	3个月后
抗血小板治疗	阿司匹林, 氯吡格雷	氯吡格雷, 阿司匹林, 西洛他唑	氯吡格雷, 阿司匹林, 西洛他唑	氯吡格雷, 阿司匹林
血小板抑制率	氯吡格雷 0; 阿司匹林 30.3%	氯吡格雷 25.3%; 阿司匹林 100%	氯吡格雷 40.5%; 阿司匹林 82%	氯吡格雷 30.7%; 阿司匹林 70.2%

病例 3:

患者男性, 73 岁, 主因“阵发性胸痛 3 年, 加重 1 个月”入院。行择期造影显示三支病变, 于右冠置入药物洗脱支架 3 枚。术后第 3 天再发胸痛, 造影显示亚急性支架内血栓形成。再次干预右冠 (图 5), 同时测定血小板抑制率。应用替罗非班持续泵入 36 小时。停用替罗非班后 18 小时, 患者再次出现胸痛, 造影显示再次出现支架内血栓, 再次干预 (图 6), 氯吡格雷、阿司匹林分别加量至 150mg/d 和 300mg/d, 同时应用西洛他唑 25mg 一日两次, 替罗非班 4ml/h 持续泵入维持, 按上述方式用药 7 天时停用替罗非班。停用替罗非班 24 小时后测定血小板抑制率, 维持三联抗血小板治疗。患者出院后 3 个月时复测血小板抑制率。停用西洛他唑, 阿司匹林减量至 100mg/d。经 9 个月随访, 患者无明显胸痛, 无出血事件发生。

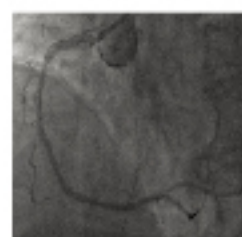


图5



图6

时间	首次术后3天	再次术后替罗非班持续泵入36h	停用替罗非班后18h	第三次术后8天	出院后3个月
抗血小板治疗	氯吡格雷, 阿司匹林	氯吡格雷, 阿司匹林	氯吡格雷, 阿司匹林	氯吡格雷, 阿司匹林, 西洛他唑	氯吡格雷, 阿司匹林, 西洛他唑
血小板抑制率	氯吡格雷 0; 阿司匹林 13.5%	氯吡格雷 59.6%; 阿司匹林 97.8%	氯吡格雷 5.8%; 阿司匹林 30.6%	氯吡格雷 37.8%; 阿司匹林 75.5%	氯吡格雷 39%; 阿司匹林 100%

病例 4:

患者男性, 58 岁。主因“阵发性胸痛 4 年, 加重 3 个月”入院。造影显示三支病变, 考虑若干预病变血管左主干可能置入支架 (图 7), 一旦发生支架内血栓后果严重, 因此先测定患者对于抗血小板药物的反应性, 预防血栓事件发生。应用血栓弹力图测定血小板抑制率, 氯吡格雷通道为 0, 阿司匹林通道为 30.8%。考虑患者存在氯吡格雷及阿司匹林抵抗。将氯吡格雷、阿司匹林分别

时间	入院时	入院后一个月	术后3个月	术后6个月
抗血小板治疗	氯吡格雷, 阿司匹林	氯吡格雷, 阿司匹林, 西洛他唑	氯吡格雷, 阿司匹林, 西洛他唑	氯吡格雷, 阿司匹林
血小板抑制率	氯吡格雷 0; 阿司匹林 30.8%	氯吡格雷 36.1%; 阿司匹林 100%	氯吡格雷 59.6%; 阿司匹林 100%	氯吡格雷 35.6%; 阿司匹林 78%

增量至 150mg/d 和 300mg/d, 同时联合应用西洛他唑 25mg 一日两次。一月后复测血小板抑制率, 此时干预患者左主干及前降支 (图 8)。术后 3 个月时复测血小板抑制率。停用西洛他唑, 将阿司匹林减量至 100mg/d。术后 6 个月时测定血小板抑制率, 维持原抗血小板治疗方案。9 个月时随访, 患者无血栓事件及出血发生。

(上述病例由北京朝阳医院心内科李靖提供)

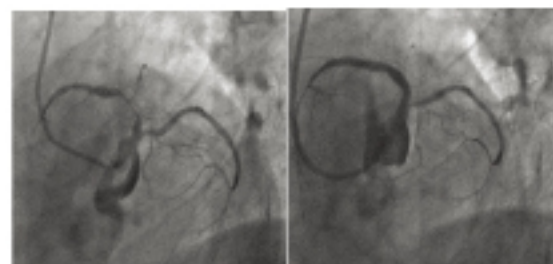


图7



图8

药物洗脱支架治疗支架内再狭窄发生晚期支架血栓一例

武警总医院 韩玮 刘惠亮 马东星

一、手术过程

患者男性, 73 岁, 危险因素高血压 10 年, 2004 年 4 月 27 日急性下壁心肌梗死入院行急诊 PCI。造影罪犯血管为回旋支, 前降支和右冠弥漫性狭窄, 急诊行回旋支 PCI (图 1~6)。

2004 年 6 月 3 日行前降支和右冠择期 PCI。



图1 造影1

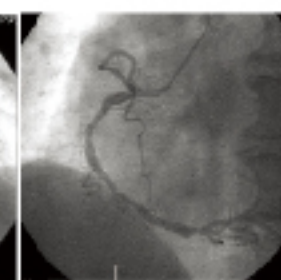


图2 造影2

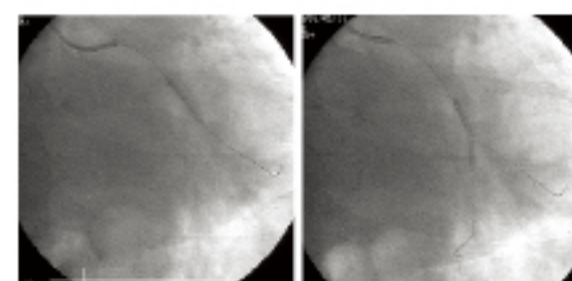


图3 钝缘支球囊扩张

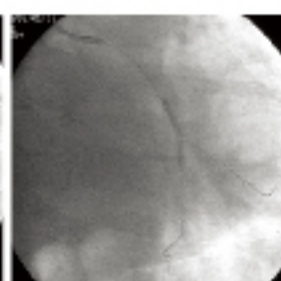


图4 回旋支球囊扩张

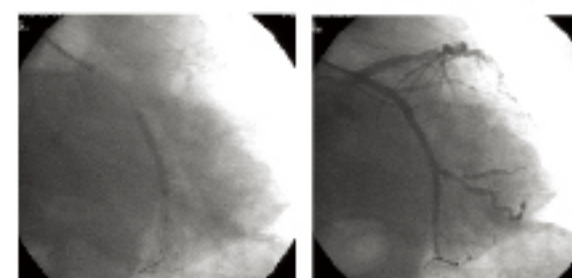


图5 Cypher 3.0x28mm 支架16atm

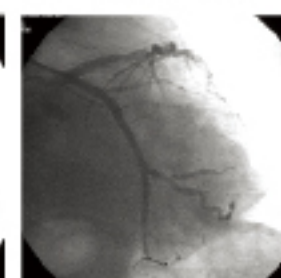


图6 最终结果

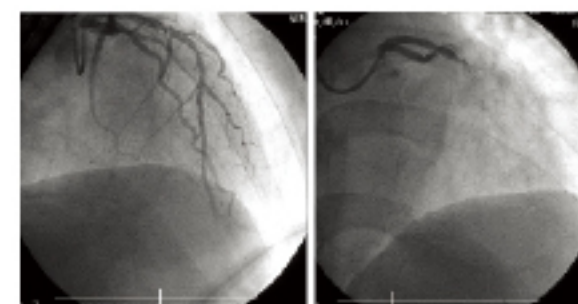


图7 造影1

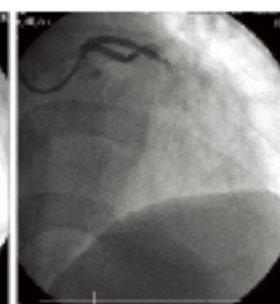


图8 LAD PCI

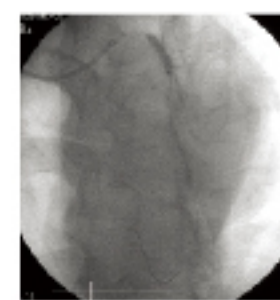


图9 Cypher 3.0x23mm 支架16atm

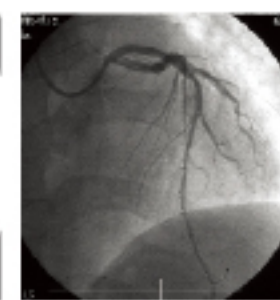


图10 LAD 结果

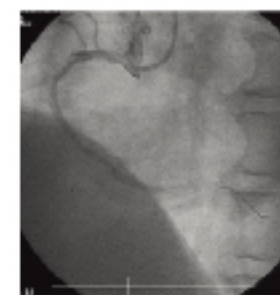


图11 右冠PCI

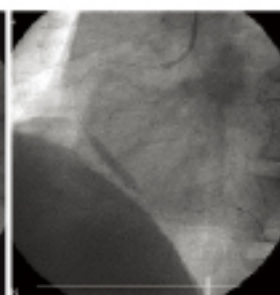


图12 BX SONIC 4.0x18mm 18atm

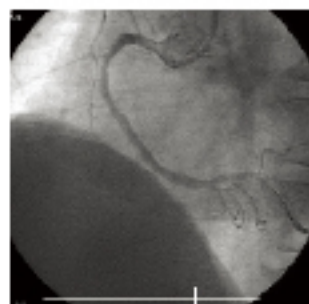


图13 RCA结果

2007年4月患者胸痛复发，造影提示前降支支架内再狭窄。



图14 造影LAD支架内90%再狭窄



图15 LAD 球囊扩张

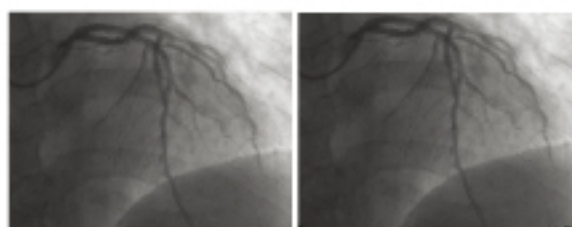


图16 Cypher 3.0x18mm 支架22 atm



图17 LAD 结果

术后患者阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗一年，2008年5月停止服用氯吡格雷。2009年6月14日突发胸痛，心电图提示急性前壁心肌梗死。入院急诊造影提示前降支支架内血栓形成。LAD 再次置入支架。

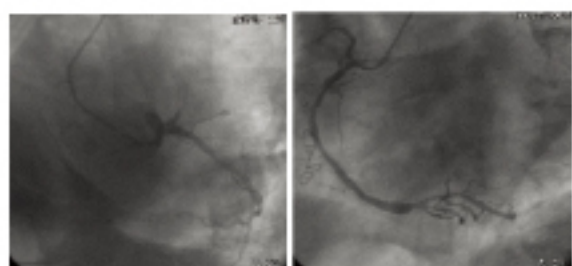


图18 左冠造影前降支支架血栓

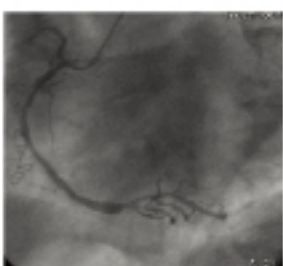


图19 右冠造影近中段弥漫狭窄

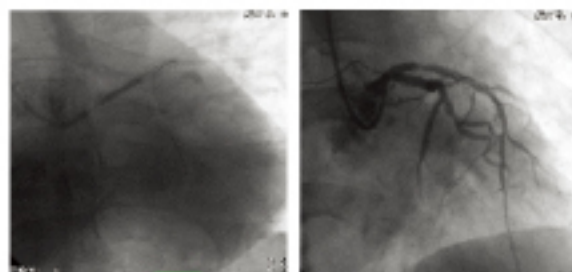


图20 球囊扩张12 atm

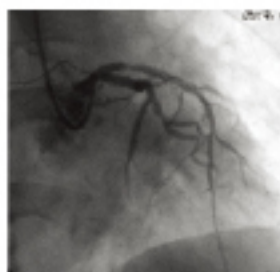


图21 LAD 结果

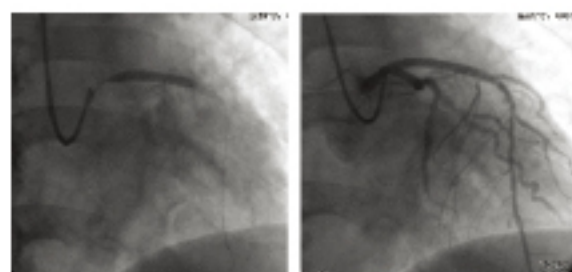


图22 Excel 3.5x18mm 支架18 atm

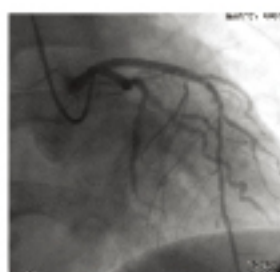


图23 结果

二、讨论

药物洗脱支架迟发血栓是药物洗脱支架的重要危及生命的严重并发症，可能和内皮延迟愈合、持久性多聚物涂层炎症刺激，和DES 相关的临床因素包括提前停止双联抗血小板药物、长冠状动脉支架、肾功能不全等有关。

本例患者2004年置入Cypher 支架，2006年因LAD Cypher 再狭窄再次置入Cypher 支架，服用氯吡格雷和阿司匹林一年后停氯吡格雷，停药一年后2009年发生LAD 支架内血栓，患者发生过支架永久性的再狭窄和支架血栓，考虑可能和多聚物涂层炎症刺激有关，因此本次PCI 选择可降解涂层的Excel 支架。该患者住院期间查血小板聚集率34%，考虑可能存在抗血小板药物抵抗，而且LAD 近端已经置入三枚DES，再次发生支架血栓的危险性较高，因此我们将氯吡格雷剂量增加到150mg/d，阿司匹林剂量为200mg/d，并继续监测血小板聚集率，建议患者终生双联抗血小板治疗。

药

物洗脱支架迟发血栓引起了人们的密切关注，尽管发生率不高，但临床后果严重，被认为是支架置入术的一个主要的危及生命的严重并发症。阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗是冠状动脉支架术后的标准治疗，DES 置入后氯吡格雷推荐应用一年，阿司匹林终身服用，尽管如此，常规临床实践中即使采取标准治疗后DES 血栓的发生率每年仍以0.6%的增加率递增。临床发现有部分患者对氯吡格雷反应欠佳，即实验室测定血小板活化和聚集功能，接受抗血小板治疗的个体不能产生预期的血小板抑制反应，这种现象称为“氯吡格雷抵抗”。

研究氯吡格雷抵抗主要是通过检测血小板聚集功能来实现，常用血小板功能检测方法包括：①光学聚集仪检测血小板功能，通过不同诱导剂检测不同抗血小板聚集药；②血小板功能分析仪（PFA-100）；③VASP 磷酸化水平的检测，被认为是氯吡格雷抵抗较为特异的检测方法。但目前抗血小板药物抵抗的标准都是经验性的，一般定义是基线

值与应用氯吡格雷后血小板聚集率的差值 $\leq 10\%$ 。也可以根据不同血小板聚集抑制程度分为氯吡格雷敏感、氯吡格雷低反应和氯吡格雷抵抗。

多数研究都表明氯吡格雷反应性差或氯吡格雷抵抗是DES 置入后主要心脏不良事件的独立危险因素，这些患者发生支架血栓事件危险明显增加，尤其如果合并有其他的支架血栓因素，比如极长冠状动脉支架、肾功能不全、射血分数降低、既往有过血栓事件等情况时，更应引起注意。目前PCI 患者是否需要常规监测血小板聚集功能，以及氯吡格雷抵抗的发生机制和预防措施并不明确。我们自己在临床中的经验是支架血栓事件高危的患者要常规监测血小板聚集功能，如果服药后血小板聚集率 $>50\%$ ，则认为存在抗血小板药物抵抗，如果血小板聚集率为 $30\% \sim 50\%$ 则为抗血小板治疗低反应。对这些患者我们采用的策略首先是增加抗血小板药物剂量（氯吡格雷150mg/d），调整可能影响阿司匹林和氯吡格雷药效的因素，或者加用西洛他唑治疗。

氯吡格雷抵抗定义 临床意义和对策



武警总医院 林玮

冠心病介入治疗能缓解患者的心绞痛症状，最终目的是想尽可能延长患者的生命，但千万不要因为支架内血栓而缩短了患者的生命。所以，我们要全面地了解冠心病介入的知识，因为它不仅仅是一门技术，更是使抗栓药物合理应用的一门“艺术”。

——吕树铮教授

（责任编辑 郑君）

多入路介入治疗的发展历程

北京安贞医院 周玉杰 杨士伟



作者简介

周玉杰，医学博士，心血管博士后，主任医师，教授，博士生导师。现任中华心血管病杂志编委、中国介入心脏病学杂志编委、中华老年心脑血管病杂志编委、中国生物工程青年委员会常委、中国老年保健协会心血管病专业委员会副主任委员兼秘书长、美国心脏病学会会员和美国心律协会会员。

一、冠状动脉介入治疗与入路选择发展历史

中世纪之前，人们对心脏病的了解还仅仅限于对现象的描述和对病因的推理，许多当时不能解释的现象往往归结为神的力量。欧洲文艺复兴的晚期，1628年William Harvey 以其卓越的开创性工作证明了循环系统的存在，从而为现代心脏病学奠定了坚实的基础。但在此后近300年时间里，心脏病学的发展依然步履踟躇。叩诊和听诊的应用(Auenbrugger & Laëmke, 1761)、洋地黄治疗肺水肿(William Withering, 1785)成为那个时代的里程碑。直至1902年Einthoven将心电图引入到临床心脏病学领域，才开创了人类活体心脏病学研究的先河。1929年，刚刚大学毕业通过执业医师资格考试、年仅25岁的德国医生Forssmann在柏林大学医学中心做了一件不可思议的事情——他亲手将一根65厘米长的导尿管从自己的左肘前静脉插入送入了右心房，并拍下了医学史上第一张心导管胸片(图1)。这件事在当时引起了极大的轰动，因为之前人们一直认为心脏是生命的禁区，Forssmann的行为无论在法律上还是伦理上都是被禁止的，肘前静脉穿刺成功以后，护士竟不敢帮他推送导管，所以他只好亲手将导管送入了自己的心脏。Forssmann

先后17次在自己身上进行了右心导管术，他这种无畏的行为在当时非但没有受到鼓励，反而遭到了众多的非议和谴责，迫于压力他离开了医院，并终止了该项研究，转行泌尿外科工作。直到27年以后，1956年Forssmann的工作

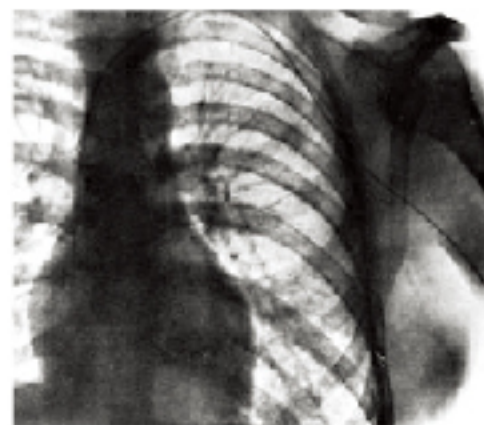


图1 人类首例右心导管胸片(Forssmann, 1929)

作终于得到了承认，他与美国人Cournand和Richards共同获得了诺贝尔医学奖，以表彰其对现代心脏病学巨大贡献。在领奖的那一时刻，Forssmann不无感慨地说：“心导管术是打开未知大门的一把钥匙，但在这之前的20多年里没有人理解我！”纽约时报曾经撰文指出：Forssmann是超越他所生活的那个时代的科学家，他拉开了人类心导管检查的序幕。

1958年，美国医生Sones在给1例风湿性心脏瓣膜病患者进行主动脉造影时，无意中将30ml造影剂注入其右冠状动脉后，患者安然无恙。由此Sones“意外”地造就了人类首例选择性冠状动脉造影(图2)。1976年11月，另一名德国医生Gruentzig在美国心脏协会(AHA)年会上进行冠状动脉血管成形术动物实验报告时被不少人批评为不现实，不具有科学性，甚至有人嘲讽他为“精神病”。面对阻力，Gruentzig依然执著地进行着探索。1977年5月，Gruentzig与Myler、Hanna医生合作，在

美国San Francisco进行了人类首例开胸冠状动脉血管成形术。4个月后，Gruentzig在瑞士Zurich完成了医学史上具有划时代意义的首例经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)。患者是一名叫Bachmann的38岁男性，频繁发作的心绞痛使其痛苦不堪。Gruentzig发现，Bachmann的左冠状动脉前降支狭窄85%。1977年9月16日，Gruentzig准备了3根球囊导管，其中2根在术前检测中爆裂，Gruentzig用仅剩的一根导管成功地为Bachmann开通了阻塞的血管。1985年，Gruentzig驾驶自己的飞机时不幸罹难，而经他治疗的Bachmann一直活到今天。在随访23年间Bachmann始终拥有一个健康的前降支，2007年美国TCT 30周年时请到了Bachmann，当时已经68岁的Bachmann走上讲台说：“谁能想象得到经过Gruentzig医生富有想象力的介入手术30年后，我还能健康地活着？”Gruentzig成为新的分支学科——介入心脏病学鼻祖，开辟了冠心病非外科手术治疗的新纪元。20世



图2 人类首例冠状动脉造影(Sones, 1958)

纪80年代以来，由于器械的不断更新、经验的日趋丰富和新技术的开发，PTCA术被广泛地应用于冠心病的治疗中。1987年，瑞士医生Ulrich Sigwart首次在冠状动脉内置入支架，成为介入心脏病学新的里程碑。

早期PTCA是在采用Seldinger经皮股动脉

穿刺技术和Judkins导管的基础上开展起来的。由于股动脉内径大,定位明显,穿刺容易,因此成为常规途径。但随着介入治疗病例的增加,伴随出现的并发症例数也相应增加,严重出血问题使人们认识到经股动脉途径存在一定的缺陷。为了克服这一缺陷,曾有人采取切开肱动脉作为入路途径,但是这种方法有损伤正中神经和影响前臂血供的危险,经皮穿刺肱动脉或腋动脉也未得到普遍接受。1989年,加拿大医生Campeau报道了首例经皮穿刺桡动脉进行冠状动脉造影,发现与股动脉途径相比可以显著降低并发症的发生率。入路的改变不仅提高了手术的安全性,患者术后可以立即下床活动成为巨大的优势。但由于当时器械的限制和学习曲线较长,这一技术没有被广泛采用,仅在部分研究中用于冠状动脉造影。1992和1993年荷兰医生Kiemeniji(图3)相继报告了首例经桡动脉途径开展PTCA及支架置入术,引领介入心脏病学进入了又一个发展阶段。

二、经桡动脉介入治疗现状

自1992年Kiemeniji开展首例经桡动脉介入治疗16年来,这一技术取得了长足发展。各大医疗器械公司纷纷研制出了桡动脉介入治疗专用穿刺器械(如Terumo和Cordis穿



图3 Kiemeniji与周玉杰教授共同进行手术演示

刺套装)和指引导管(如Barbeau、Kimny和Fajadet等),同时对其他介入治疗器械做了进一步改进,使其更加符合经桡动脉介入治疗的需要。近年来,大量经过严格设计的多中心、大样本、前瞻、随机、对照临床试验为经桡动脉介入治疗的应用和普及积累了坚实的循证医学证据。经桡动脉介入治疗不仅适用于简单病变,对无保护左主干病变、慢性完全闭塞(CTO)病变、分叉病变、严重钙化或迂曲病变、急性心肌梗死等复杂病变同样可以顺利完成。2008年Jolly发表在美国心脏杂志(Am Heart J)上的荟萃分析显示,与股动脉途径相比,经桡动脉介入治疗无论严重出血并发症还是主要心血管事件(MACE,包括死亡、心肌梗死和卒中)均有显著优势。最新完成的OASIS-5试验进一步证明,各类出血并发症的减少将显著提高患者的生存率。

与经股动脉途径相比,经桡动脉介入治疗主要是入路的改变,实际操作过程中在指引导管到位以后并没有明显区别。因此,二者在未来既要面对共同的问题如支架内再狭窄、晚期血栓、分叉病变的完全覆盖等,也无法回避各自的挑战。在器械方面,我们期待有更加符合前臂动脉走行特点、更好支撑力的指引导管。在技术层面,进一步完善、精炼现有的各种操作技巧,减少不必要的X线曝光时间;摸索新的方法解决前臂动脉、锁骨下动脉走行异常情况下的介入操作问题,提高手术的成功率。在临床试验方面还需要对经桡动脉介入治疗后桡动脉的损伤及修复情况进行深入研究等。

三、保护桡动脉研究

随着TRI开展的日益增多,迫切需要对介入治疗术后桡动脉内膜的损伤和修复情况进行研究。我中心自2006年开始进行这方面的临床研究,TRI前后常规进行桡动脉超声检查,

评价桡动脉直径与血流,术中对部分患者使用IVUS检查评价桡动脉内膜损伤情况(图4~6)。

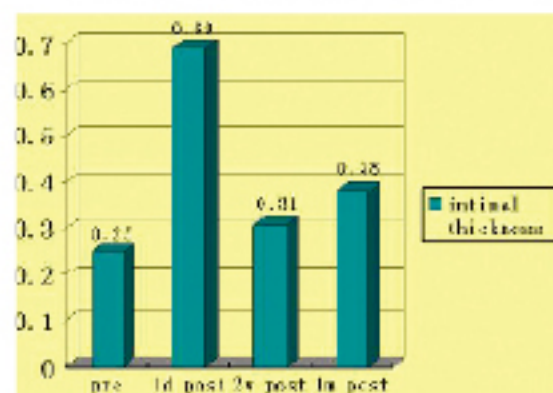


图4 TRI术前后桡动脉内膜厚度

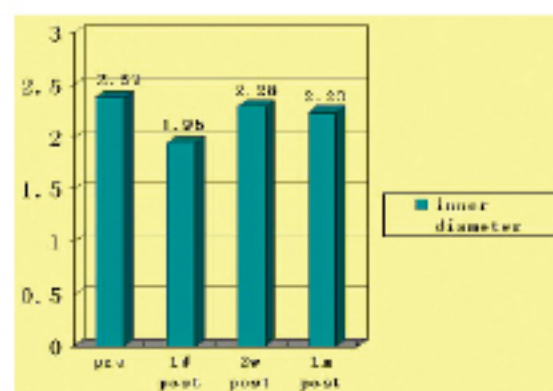


图5 TRI术前后桡动脉直径

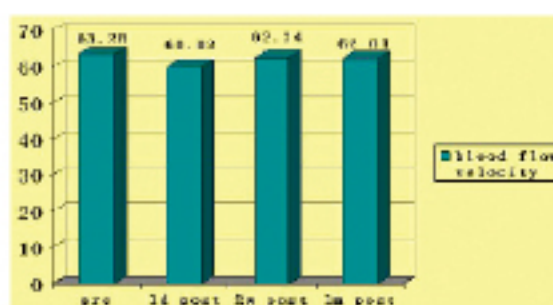


图6 TRI术前后桡动脉血流速度

四、拓展桡动脉研究

近年来,除桡动脉以外,尺动脉也成为介入治疗途径之一,并取得了满意的效果。多数人尺动脉血管较桡动脉略粗或内径相近,男性为2.6mm左右,女性较男性为细,为2.3mm左右,均可通过6F(2.33mm)的指引导管行介入治疗。

经尺动脉介入治疗应用的鞘管、导管和操作方法与经桡动脉介入治疗相似。

五、经桡、尺动脉开展复杂病变介入治疗

目前,经桡、尺动脉途径使用6F指引导管可以完成几乎所有复杂的介入操作,包括final kissing、crush、IVUS、OCT、旋磨或旋切等。

六、门诊冠状动脉介入治疗

在国外的一些大型介入治疗中心已经成为现实(图7),但在我国还存在法律、医保支付等非技术问题。

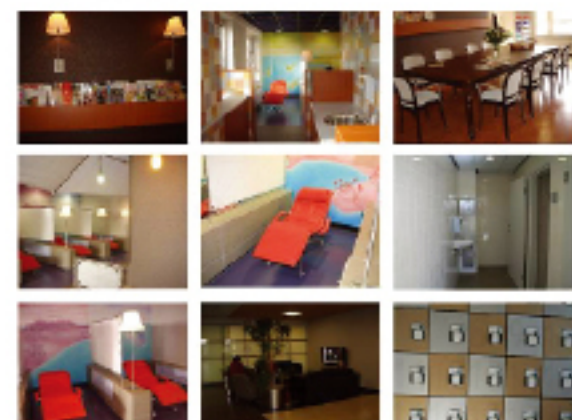


图7 荷兰门诊开展TRI治疗

中国有近1.5亿老年人,其中11%患有老年性疾病且为多脏器疾病,对老年人关爱的具体表现之一为规范老年心血管病的诊治,这是群众的要求,也是社会发展的必然。经桡动脉介入治疗住院周期短、恢复快、节省医疗费用,为缓解“看病难、看病贵”的现状作出新的医疗模式的探索和实践。任何一项技术从探索、成熟到完美总要经历一个发展过程,作为冠状动脉介入治疗的不同入路,股动脉途径和桡动脉途径各有优势,我们不必刻意追求相互替代。以最低的代价、最小的痛苦完成复杂心血管介入手术是我们的总目标,根据患者的实际情况选择最完美的路径。在未来的发展中我们需要秉持推广、普及、规范、提高的宗旨,共同推动我国介入心脏病学事业的发展。

血流储备分数 在冠脉介入治疗中应用价值的认识现状

哈尔滨医科大学附属第一医院 杨树森

虽然一直以来冠脉造影及冠脉内超声均被认为是诊断冠心病的“金标准”，但它们只能对狭窄程度进行影像学评价，而狭窄到底对远端血流产生了多大影响（功能评价）却不得而知。1993年 Pijls^[1]提出了通过压力测定推算冠脉血流的新指标——血流储备分数（fractional flow reserve, FFR）。经过长期的基础与临床研究，FFR 已经成为冠脉狭窄功能性评价的公认指标，其在冠脉介入治疗中的重要指导价值日益凸显。

FFR 是指存在狭窄病变的情况下，该冠状动脉所供心肌区域能获得的最大血流与同一区域理论上正常情况下所能获得的最大血流之比。FFR < 0.75，提示狭窄具有功能意义，有必要进行介入治疗，否则只需药物治疗。

一、FFR 在 PCI 中的应用

1. 临界病变

介入治疗中经常会遇到病变狭窄在 40%~70% 的情况，这种狭窄是否具有临床意义？能否诱发心绞痛？与保守治疗哪个更获益？Verna 等^[2]的研究具有重要的启示作用，入选了 112 名患者（175 处狭窄），其中多支病变 71 名（63%），不稳定心绞痛 30 名（27%），根据 FFR 结果分成两组接受不同治疗方案，54 名（64 处狭窄）FFR > 0.75 的患者暂不接受 PCI（I 组），58 名（108 处狭窄）患者对 FFR < 0.75 的病变进行 PCI（II 组），

经过平均 34 个月的随访，I 组与 II 组 MACE 的发生率分别为 12.9% 和 24.1%，TVR 分别为 5% 和 12.6%。这说明对于 FFR > 0.75 的病变暂时给予药物治疗是安全有效的。因此，欧洲心脏病学会（ESC）发布的 PCI 指南^[3]中提出了这样的建议：对于临界性狭窄，FFR < 0.75 需行 PCI，而 FFR > 0.80 可以推迟 PCI。

2. 多支病变

虽然通常情况下识别罪犯血管并不困难，但对于严重多支病变患者，找出罪犯血管就不是那么轻而易举了。Fame 研究^[4]告诉我们在这种情况下 FFR 测定具有重要指导意义。Fame 研究是一项大规模、多中心、随机试验，共入选 1,005 例多支血管病变患者，首先根据造影结果确定拟处理病变（狭窄 ≥ 50% 并且根据影像学 and 临床资料认为有必要处理的病变），一组患者直接对拟处理病变进行 PCI（造影指导的 PCI 组，造影组），另一组进一步行 FFR 测定，仅当 FFR ≤ 0.80 时进行 PCI（FFR 指导的 PCI 组，FFR 组）。主要终点是 1 年时的死亡、非致死性心肌梗死、再次血



运重建发生率。造影组与 FFR 组人均置入支架数分别是 2.7 ± 1.2 和 1.9 ± 1.3 ($P < 0.001$)，1 年的事件发生率分别是 18.3% 和 13.2% ($P = 0.02$)。81% 的 FFR 组患者无心绞痛发作，而造影组为 78% ($P = 0.20$)。因此，对于多支病变进行 FFR 测定不但能够明确罪犯血管，而且能够减少不必要的支架置入，提高疗效。

3. 左主干病变

目前认为 FFR > 0.75 的左主干病变可以延迟处理，药物治疗的效果好于血运重建。Bech 等^[5]根据 FFR 将 54 例左主干病变患者分为两组，≥ 0.75 者采取药物治疗，否则外科手术治疗，结果发现药物治疗组和手术组 3 年生存率分别是 100% 和 97%，药物治疗组无事件生存率为 76%，手术组为 83%。Lindstaedt 等^[6]将冠脉造影左主干狭窄 40%~80% 的 51 名患者根据 FFR 进行分组，> 0.80 者采取药物治疗并可以 PCI 处理其他部位病变，< 0.75 则外科手术治疗，对于 ≥ 0.75 且 ≤ 0.80 者增大扩张冠脉药物剂量、重测 FFR 并结合其他标准将其区分至药物治疗组和外科手术组，平均随访 29 ± 16 个月。药物治疗组 4 年估计生存率与无事件生存率分别为 100% 和 69%，外科手术组为 81% 和 66%。不难看出根据 FFR 制定左主干病变的治疗策略安全可靠，效果优于仅依据冠脉造影结果。

4. 弥漫病变

De Bruyne 等^[7]对 10 名无动脉硬化的受试者（37 根动脉）进行 FFR 测定，其结果为 0.97 ± 0.02 （范围 0.92~1.0），而对 62 名冠脉单支病变而其他血管造影正常的患者（106 根动脉）进行测定，发现 FFR 为 0.89 ± 0.08 （范围 0.69~1.0），其中 8% 的患者 < 0.75。这提示冠脉造影对于弥漫性病变的严重性估计明显不足，而 FFR 却能够正确判断。另外，为了量化评价冠脉弥漫性病变的严重程度，可以在冠脉最大充血状态下获取压

力回撤曲线，曲线代表了动脉全长压力梯度的变化，而压力梯度明显下降的部位即为血流限制性病变所在的部位，这为采取“点支架”策略进行治疗提供了重要指导。

5. 分叉病变

目前认为分叉病变应尽量采取单支架策略，多数情况下单支架不但操作简单而且远期疗效优于双支架，因此只有在必要时才考虑置入双支架。那么怎样才是“必要时”呢？最近 Koo 等^[8]对此进行了研究，FFR 组中的 110 名患者按必要时双支架策略首先于主支置入药物支架，其中的 91 人同时完成了边支 FFR 测定，对于 ≥ 0.75 的 65 个病变未予处理，< 0.75 的 28 个边支病变中有 26 个完成了球囊成形术，虽然残余狭窄仍达 $(69 \pm 10)\%$ ，但 92% 的病变 FFR ≥ 0.75。传统治疗组边支干预与否及干预的方法完全取决于术者的判断。随访 9 个月发现，两组均无心肌梗死和心脏性死亡发生，临床预后无差异，提示 FFR 检查能够在不影响疗效的前提下减少边支支架的置入。

6. 对支架疗效的评价

正常冠状动脉由近及远血液动能丢失很少，因此压力几乎不衰减，显然支架放置后越是接近上述状态则疗效越好。许多研究都发现 FFR < 0.95 是支架置入术后 MACE 发生的重要预测因子。Pijls 等^[9]测定了 750 名置入裸金属支架且造影结果理想患者的 FFR，随访 6 个月结果发现在 FFR 趋于正常（> 0.95）的患者，MACE 发生率为 4.9%；FFR 介于 0.90~0.95 的患者 MACE 发生率为 6.2%，FFR < 0.90 的患者 MACE 发生率为 20.3%，FFR < 0.80 的患者 MACE 发生率为 29.5% ($P < 0.001$)。这说明仅以造影结果判断支架置入术终点并不可靠，测定支架远端 FFR 是必要的。

7. 支架内再狭窄

再狭窄一直是困扰冠脉介入治疗的难题，即

使是广泛应用药物洗脱支架的今天,再狭窄率仍可达10%左右。但是并非所有的再狭窄病变都需要积极干预。Lopez-Palop等^[10]研究表明只有当再狭窄的FFR < 0.75才影响血流而需要处理,否则可以推迟处理。冠脉造影结果与FFR相关性差,尤其是对于40%~70%的支架内再狭窄有必要行FFR,这将很大程度上避免不必要的再血管化治疗。

二、FFR的局限性

首先FFR测定时扩血管药物的用量还值得进一步研究^[11],既要获得冠脉最大充血效应又要尽量避免不良反应的发生,只有这样FFR测定才会既准确又安全。第二,目前临床试验结论大都基于裸支架时代的数据,药物洗脱支架时代FFR的指导价值尚需进一步评估。第三,左室肥厚患者对药物的充血反应欠佳,这将使FFR被高估,因此左室肥厚患者FFR > 0.75也不能完全排除病变致缺血的可能。第四,对于冠脉微循环评价必须结合冠脉血流储备(CFR)测定,FFR值正常而CFR减低常提示存在微血管病变。第五,FFR在0.75~0.80之间属于功能评价的“灰色区域”,这时往往需要增加扩血管药物的剂量或加用肾上腺α受体阻滞剂,其临床意义的解释还须进一步研究。最后,冠脉肌桥有别于固定性狭窄,即使FFR明显减低,也不建议PCI治疗,因为后者导致再狭窄及冠脉破裂的风险很高,PCI有可能使患者面临更大的风险^[12]。

总之,作为冠脉狭窄功能性评价指标,FFR测定在冠脉介入中的应用价值日益受到重视,它与冠脉造影、冠脉内超声共同构成了冠心病的现代确诊体系,FFR在PCI治疗中的应用一定会越来越广泛。

参考文献

- [1] Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental Basis of Determining Maximum Coronary, Myocardial,

and Collateral Blood Flow by Pressure Measurements for Assessing Functional Stenosis Severity Before and After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Circulation*, 1993;87:1354-1367

- [2] Verna E, Lattanzio M, Ghiringhelli S, et al. Performing versus deferring coronary angioplasty based on functional evaluation of vessel stenosis by pressure measurements: a clinical outcome study. *J Cardiovasc Med*, 2006, 7:169-175
- [3] Silber S, Albertsson P, Aviles EF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 2005, 26:804-847
- [4] Tonino PA, Bruyne BD, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2009, 360:213-224
- [5] Bech GJW, Droste H, Pijls NHJ, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*, 2004, 110:2831-2836
- [6] Lindstaedt M, Yazar A, Gernig A, et al. Clinical outcome in patients with intermediate or equivocal left main coronary artery disease after deferral of surgical revascularization on the basis of fractional flow reserve measurements. *Am Heart J*, 2006, 152:156.e1-156.e9
- [7] De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NHJ, et al. Abnormal Epicardial Coronary Resistance in Patients With Diffuse Atherosclerosis but "Normal" Coronary Angiography. *Circulation*, 2001, 104:2401-2406
- [8] Voo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J*, 2008, 29:726-32
- [9] Pijls NHJ, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary Pressure Measurement After Stenting Predicts Adverse Events at Follow-Up: A Multicenter Registry. *Circulation*, 2002, 105:2950-2954
- [10] Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, et al. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J*, 2004, 25:2040-2047
- [11] Koo BK, Kim CH, Na SH, et al. Intracoronary continuous adenosine infusion. *Cir J*, 2005, 69:908-912
- [12] Singh IM, Subbarao RA, Sadanandan S. Limitation of fractional flow reserve in evaluating coronary artery myocardial bridge. *J Invasive Cardiol*, 2008, 20: E161- E166

(责任编辑 毛新亚)

作者简介:杨树森,医学博士,博士后,主任医师,教授,哈尔滨医科大学附属第一医院心内科一病区主任,主要从事冠心病的研究和介入治疗工作。
如对本文有任何评论,发信至:review@ccheart.com.cn 或者登录“医心网”:www.ccheart.com.cn



拥有超长36mm支架
为生命争取更多阳光!

乐普医疗
北京乐普医疗器械有限公司
BEIJING LEPU MEDICAL DEVICE, INC.

同心协力共筑健康长城

ACCP-8 指南解读

北京大学第三医院 郭静萱



2008年7月1日美国胸科医师学会(ACCP)颁布了第8版抗栓和溶栓指南(ACCP-8),该版指南与2004年颁布的ACCP-7相比在内容上发生了很大的变化,是迄今为止关于预防、治疗及长期管理血栓栓塞性疾病最全面的建议,也是目前血栓栓塞性疾病诊断和治疗最权威的指南,ACCP-8与4年前的ACCP-7相比,变化主要有以下几个方面。

首先,指南本身的结构发生了变化:ACCP-8冠心病部分按ACS疾病谱最新命名划分章节,对疾病治疗策略的阐述更为实用和系统化,分为NSTEMI-ACS的抗栓治疗、STEMI-ACS抗栓治疗和冠心病的一、二级预防三个部分。其中,冠心病一、二级预防章节是在ACCP-8中新辟的

章节。ACCP-8提高了抗栓治疗在冠心病预防中的地位,促进临床更加关注抗栓治疗,明确其与控制血压、血脂、血糖等具有同样的重要性,其一大亮点是对氯吡格雷抗栓价值的再认知,强调了长期双联抗血小板治疗对冠心病二级预防的作用。

其次,ACCP-8的具体章节的内容发生了变化:在NSTEMI-ACS抗栓治疗章节中强调,对于缺血事件(持续胸痛、血流动力学不稳定、肌钙蛋白阳性或心电图动态改变等)中度或更高风险的NSTEMI-ACS患者,拟行早期有创性治疗、早期保守治疗以及延迟有创性治疗的患者的上游治疗均推荐给予氯吡格雷300 mg负荷剂量,继以75 mg/d口服(I A);接受PCI治疗的NSTEMI-ACS患者,推荐氯吡格雷联合静脉GP II b/III a受体拮抗剂治疗(I A),并且强调至少在PCI术前2小时给予氯吡格雷600 mg负荷剂量,继以75 mg/d口服(I B),阿司匹林不耐受者,建议PCI术前至少24小时给予氯吡格雷600 mg(II C)。新的抗凝药比伐卢定、磺达肝癸钠进入新指南推荐。ACCP-8推荐对于所有NSTEMI-ACS患者应使用普通肝素、低分子肝素、比伐卢定或磺达肝癸钠抗凝治疗(I A),对于拟行早期介入治疗(如诊断性导管术后根据病情情况进行血运

重建)的NSTEMI-ACS患者,推荐普通肝素(联合GP II b/III a受体拮抗剂),优于低分子量肝素或磺达肝癸钠(I B);拟行极早期(6小时内)冠脉造影的中高危NSTEMI-ACS患者,建议噻吩唑啉类药物联合比伐卢定作为初始治疗优于联合普通肝素(II B);对于拟行早期保守治疗或延迟介入治疗的NSTEMI-ACS患者,推荐磺达肝癸钠优于依诺肝素(I A),推荐低分子量肝素优于普通肝素(I B),对于上游抗凝治疗应用低分子肝素的患者,PCI治疗过程中推荐继续应用该药(I B)。若最近一次给予依诺肝素与PCI间隔时间 $\leq$ 8小时,术中无需追加抗凝治疗(I B)。若最近一次给予依诺肝素与PCI间隔时间为8~12小时,推荐在PCI时给予静脉推注依诺肝素0.3 mg/kg(I B)。

在STEMI-ACS抗栓治疗章节中,ACCP-8强调尽早对患者进行再灌注,直接PCI和溶栓治疗一样是理想的再灌注方法。在抗血小板治疗方面,ACCP-7仅把氯吡格雷作为阿司匹林过敏的替代药物(II C),而ACCP-8充分肯定氯吡格雷的抗栓价值,指南建议,对于急性STEMI患者推荐在阿司匹林治疗同时加用氯吡格雷(I A),对于 $\leq$ 75岁的患者推荐氯吡格雷负荷剂量为300 mg,对于>75岁的患者,如果接受溶栓药物或未接受再灌注治疗者,负荷剂量为75 mg,继之75 mg/d至28天(I A),对于急性STEMI没有置入冠脉支架者,建议氯吡格雷75 mg/d口服28天以上至1年(II B),对接受直接PCI的患者,建议联合使用阿司匹林与氯吡格雷,氯吡格雷的初始剂量至少为300 mg(I B),继之75 mg/d口服,置入裸金属支架者至少服用4周,药物洗脱支架者不应短于12个月。ACCP-8推荐普通肝素仍是STEMI-ACS患者抗栓治疗的辅助性抗凝标准治疗,与此同时,新增更多可以替代普通肝素的药物推荐,例如依诺肝素,瑞

维肝素,磺达肝癸钠。

ACCP-8还新增易化和补救PCI部分,对于接受直接PCI的急性STEMI-ACS患者,不推荐溶栓治疗,无论是否合用血小板糖蛋白GP II b/III a抑制剂(I B);对于已接受溶栓治疗但ST段持续抬高(起始治疗90分钟后心电图ST段回落<50%)的患者,推荐行补救PCI,而非重复溶栓或不再进行再灌注治疗(I B),建议尽早(在2小时内)判定有无ST段回落(II C)。

冠心病一、二级预防章节是ACCP-8新辟的章节,该版指南提高了抗栓治疗在冠心病预防中的地位,奠定ACS双联抗血小板治疗地位,无论是STEMI-ACS还是NSTEMI-ACS的患者,都推荐阿司匹林和氯吡格雷的双联抗血小板治疗,推荐阿司匹林(75~100 mg/d)联合氯吡格雷(75 mg/d)治疗12个月(I A)。ACCP-8新增三联抗栓治疗的新观点,推荐对于行支架置入术同时存在维生素K拮抗剂(VKA)应用强适应证的患者,如合并心房颤动、机械瓣置换术后或其他适应证需长期口服VKA者,建议应用三联抗栓治疗(II C)。

对于缺血性卒中患者的抗血小板治疗,ACCP-7和ACCP-8均推荐:对于非心源性栓塞的卒中/TIA患者,阿司匹林、缓释双嘧达莫(200 mg bid)与阿司匹林(25 mg)复方制剂、氯吡格雷(75 mg qd)仍然是首选的抗血小板药物。但是ACCP-8强调伴有近期急性心梗、急性冠脉综合征或近期冠脉支架置入术者,推荐氯吡格雷和阿司匹林(75~100 mg)联用(I A),大多数非心源性栓塞的卒中/TIA患者,推荐避免长期使用阿司匹林和氯吡格雷联合治疗(I B)。

(责任编辑 毛新亚)

作者简介:郭静萱,主任医师,教授,博士生导师,擅长冠心病、高血压病、冠心病介入治疗,从事血管再狭窄、血管新生机理的研究,享受国务院颁发的政府特殊津贴待遇。如对本文有任何评论,发信至:review@ccheart.com.cn或者登录“医心网”:www.ccheart.com.cn



通讯作者: George P. Noon, 医学博士,

美国休斯顿贝勒医学院移植和辅助装置部。

外科治疗 冠状动脉闭塞疾病的发展

原始摘要

通过隐静脉移植行主动脉冠状动脉搭桥术: 七年随访
一名 42 岁的男性出现冠状动脉广泛闭塞性疾病并发生心绞痛。1964 年 11 月 23 日在升主动脉和冠状动脉前降支之间行自体隐静脉搭桥术。手术期间患者发生无症状的前壁心肌梗死, 但是顺利恢复。手术七年后, 桥血管仍维持左室血流动力学正常, 然而闭塞进展为冠状动脉左主干闭塞和右冠状动脉的几乎完全闭塞。据我们所知, 这是首例成功的隐静脉-冠状动脉搭桥术最长时间随访有功能的冠状静脉桥血管的病例。

述评

在 1937 年, Ochsner 和 DeBakey^[1] 发表了《外科治疗冠脉疾病》一文, 其间他们评述了外科间接治疗心绞痛三条主要途径: 交感神经系统、甲状腺和心脏侧支供血的发展。

Jonnesco^[2] 在 1916 年开始间接外科治疗心绞痛患者, 当时他采用的是交感神经切除术, 而后这个方法被很多外科医生所采用, 使用各种不同的操作技术, 结果也各不相同。随后, 出现了甲状腺全切除术, 通过降低甲状腺功能亢进患者的代谢率来减轻心脏症状。而在 1934 年 Weinstein 等^[3] 报道了对 50 例患者行甲状腺切除术治疗心绞痛的边缘结果。1937 年 Parsons 和 Purks^[4] 也报道了 133 例患者相似的边缘结果。

在 1935 年, Beck^[5] 报道了很多促进侧支循环的操作。其他医生-研究者继续研究在实验上和临床上能够用来增加侧支循环的操作, 但其结果尚有疑问。

冠状动脉搭桥治疗闭塞疾病的观念最初是由 Carrel^[6] 提出的, 他于 1910 年报道犬冠状动脉搭桥术试验, 结果表明对于人类心绞痛这是一个可能的治疗方法。1961 年 DeBakey 和 Henley^[7] 公布了他们的试验, 在大心脏左前降支、回旋支或两支血管均使用编织涤纶移植片。1957 年, Bailey 等^[8] 首次报道了对患者行冠状动脉内膜切除术。冠状动脉内膜切除术仍然偶尔在选择的患者中使用。

自从直接血运重建的观念开始发展以来, 医生需要诊断性试验来验证冠状动脉解剖结构。1959 年, Sones 等^[9] 报道了在冠脉内使用不透射线对比剂。与此同时, Crawford 等^[10] 报道了使用自体静脉修补移植成功修复犬开通冠状动脉。1962 年, Sabiston^[11] 实施了首例从升主动脉到右冠状动脉的搭桥术, 但该患者在几天后死亡。

重要的历史意义

Garrett 等^[12] 那篇经典文章非常重要,

因为它记载了自 7 年前冠状动脉搭桥术 (CABG) 开始实施以来, 首例成功的 CABG 术。作者为获得可靠的数据随访了 7 年。有趣的是, 外科医生们不相信术后的桥血管仍是开通的。患者手术中心电图显示严重的可逆性 ST 段压低, 表明可能发生心肌梗死。术后 1 个月, 选择性冠状动脉造影和主动脉造影片没有显示桥血管开通。直到 7 年后的一次常规检查中行选择性冠脉和桥血管造影, 才证实桥血管是开通的。外科医生们对这一发现欢欣鼓舞, 尽管有冠脉疾病进展, 但它证实了桥血管的长期开通和心室功能的维持。它也不断减轻心绞痛症状。

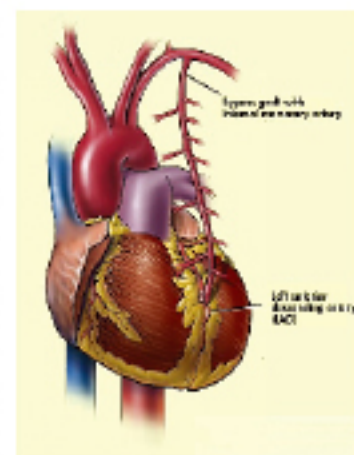
这篇文章在外科治疗粥样硬化性冠状动脉

疾病的发展历史上有里程碑式的意义。它证明了一例成功的隐静脉冠脉搭桥术伴随长期桥血管开通, 减轻先前顽固性心绞痛, 并能维持心室功能。该报道开创了外科治疗冠状动脉疾病的新纪元, 意味着以往的同接外科手术操作已经过时了。CABG 手术逐渐成为最常用的心脏外科手术操作。在很多时候, DeBakey 称 CABG 是

一种“天赐”。最初手术操作的成功并不是计划好的, 直到以后才意识到它对冠状动脉粥样硬化闭塞性疾病具有肯定的疗效, 并将它作为一种“拯救手段”广泛应用于临床。

在外科历史性^[12] 发展的这一时期, 心脏病在美国是头号死亡原因^[13], 需要优先治疗和预防。国立卫生研究院和其他单位筹集了资金来研究冠心病。广泛开展临床研究来评估内科和外科治疗效果、改良诊断方法、解释发病机制和预防。

在回顾了大规模的临床试验后, 冠脉血运重建术和内科治疗的适应证都已经确定。由于



Michael E. DeBakey, M.D.

拥有了更多的长期随访数据,通过对比静脉血管桥和动脉血管的开通情况,显示了内乳动脉的优越性。

冠状动脉球囊血管成形术是 Gruntzig 等^[14]于 20 世纪 70 年代开始采用的,并且随后开始冠脉支架的发展。随着经验的积累和不断改良,这些经皮介入器械比 CABG 更广泛用于在梗阻的冠脉内建立血流。许多试验比较了球囊、支架和搭桥手术的疗效。适当选择患者行支架术的成功减少了 CABG 操作的数量。然而,总的来说 CABG 可以带来更好的长期疗效^[15]。

为了减少手术的创伤和并发症,外科医生开始评估新的手术技术。非体外循环手术被用来避免体外循环导致血液稀释和神经系统后遗症等不良反应。在适当选择的患者中,非体外循环手术取得成功并被广泛接受。

CABG 微创技术和机器人手术也得到了发展。这些手术需要新的暴露方法、技术和器械。现在冠脉支架术结合了 CABG 微创技术,成为杂交操作通常包括左内乳动脉搭桥到冠脉左前降支并在其他任何狭窄的动脉内置入支架。

DeBakey 常常谈到 1964 年的先驱性冠状动脉搭桥手术。他反复地指出不仅是简单的手术操作,还要保证患者术后恢复健康。他暗示发现治疗冠脉疾病的替代手术方法是幸运的。这一病例报道的发表和长期成功表明冠脉重建观念的可靠性。

这一里程碑式的手术成功操作 40 多年来,冠脉闭塞性疾病的治疗得到了广泛的研究和长足的发展,改善了诊断方法,增强了治疗效果。从学习外科医生成功尝试拯救患者生命开始,研究者已经在冠脉闭塞性疾病的诊断和治疗方面取得了显著的进展,结果使无数即将罹患残疾和死亡的患者的生命得到了延续。■

参考文献

- [1] Ochsner A, DeBakey ME. The surgical treatment of coronary disease. *Surgery*, 1937,2:428-455.
- [2] Jonnesco T. Traitement chirurgical de l'angine de poitrine par la resection du sympathique cervico-thoracique. *Bull Acad de Med*, 1920,84:93.
- [3] Weinstein AA, Davis D, Berlin DD, Blumgart HL. The mechanism of the early relief of pain in patients with angina pectoris and congestive failure after total ablation of the normal thyroid gland. *Am J Med Sci*, 1934,187:753.
- [4] Parsons W, Purks WK. Total thyroidectomy for heart disease. *Ann Surg*, 1937,105(5):722-732.
- [5] Beck CS. The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg*, 1935,102(5):801-813.
- [6] Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. *Ann Surg*, 1910,52(1):83-95.
- [7] DeBakey ME, Henley WS. Surgical treatment of angina pectoris. *Circulation*, 1961,23(1):111-120.
- [8] Bailey CP, May A, Lemmon WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *JAMA*, 1957,164(6):641-646.
- [9] Sones FM Jr, Shirey EK, Proudfoot WL, Westcott RN. Cine-coronary arteriography [abstract]. *Circulation*, 1959,20:773.
- [10] Crawford ES, Beall AC, Ellis PR Jr, DeBakey ME. A technique permitting operation upon small arteries. *Surg Forum Am Coll Surg*, 1960,10:671.
- [11] Sabiston DC Jr. The William F. Riehoff, Jr. Lecture: the coronary circulation. *Johns Hopkins Med J*, 1974,135:314-329.
- [12] Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. *JAMA*, 1973,223(7):792-794.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. Leading causes of death, 1900-1998. National Center for Health Statistics Web site. www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lead1900_98.pdf. Accessed January 5, 2009.
- [14] Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1979,301(2):61-68.
- [15] Hannan EL, Racz MJ, Walford G; et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*, 2005,352(21):2174-2183.

(责任编辑 毛新亚)

《医心评论[®]》稿约

《医心评论[®]》是心血管领域的专业学术月刊,创刊于 2006 年 7 月,在业内具有一定的影响力,并逐渐成为临床心血管界人士首选的专业读物。编委会成员均是行业内处于全国领导地位的专家。读者群包括临床心血管内科医师、介入科医师及心脏电生理医师等,单期发行量超过 5,500 册。应广大读者要求,现向临床医师及相关读者约稿。

一、来稿要求

1. 所有稿件均应为首发原创,内容新颖、论点明确、数据准确、统计学表述规范、有较高临床实用价值。

2. 来稿文责自负。本刊有权对稿件按编辑部的相关标准做一定的删改、并刊入相应栏目中(若不同意,请在来稿中特别声明,否则,视为作者同意本刊稿约)。未采用的稿件不退,请自留底稿。3 个月未收到本刊通知者可另投他刊。来稿请注明所投栏目,并附详细地址、电话,以便尽快与您取得联系。

3. 每篇 2,500 字或 5,000 字左右,来稿请附作者简历、参考资料、相关图片及照片(分辨率不低于 300 线)。

二、栏目设置

【冠心病介入】

就冠心病介入诊疗相关问题进行探讨,报道最新的临床试验结果、医疗器械及治疗经验。

【心脏起搏与电生理】

以心脏起搏与心脏电生理为报道内容,介绍国内外新的诊治方法及预防经验。

【影像学】

研究心血管疾病影像学诊断及影像新技术在临床上的应用。

【结构性心脏病】

介绍结构性心脏病国内外诊断及治疗方面的新动向。

【外周血管疾病】

探讨外周血管疾病国内外诊断及治疗领域的新成就。

【名家印象】

展示国内外心血管领域专家的风采,讲述他们的成长历程。

【经典病案】

征具有代表性或受关注的病例,若被本刊选中将会请国内外专家深入剖析并刊登。

【杏林札记】

医生自己的博客空间,记录工作和生活中的点滴思绪,交流经验,触发思考,唤起共鸣。

来稿请寄:北京市东城区东直门南大街 9 号华普花园 A 座 802 室《医心评论[®]》编辑部,邮编:100007

或 E-mail 至: review@ccheart.com.cn

或登录医心网: www.ccheart.com.cn 发表您的相关评论

(责任编辑 毛新亚)

经皮主动脉瓣置换术：



现状、前景与展望

徐迎佳，硕士，副主任医师。新加坡进修三年。主要从事心内科常见病、多发病的诊治，尤其是冠心病的综合治疗，且在心内科重症的处理方面积累了丰富的经验。

经皮主动脉瓣置换的需求不容忽视

经皮主动脉瓣置换的需求客观存在，随着人口的老齡化，严重主动脉瓣狭窄的发病率亦增高，且预后不佳。尽管手术置换是一种成熟的方法，但约三分之一患者由于左室功能失调及合并症的存在增加了手术风险。同时，主动脉瓣球囊成形术仅可短期缓解症状，而药物保守治疗的一年生存率仅为 60%。

经导管的瓣膜置换能否与外科置换术抗衡？

经皮主动脉瓣置换术的有效性逐步得到了认可，里昂教授介绍说，这种瓣膜至少不劣于外科瓣膜，最近在 JACC 发表的 Edwards 经皮主动脉瓣置换术与外科置换术（Edwards Perimount Magma 带支架瓣膜和美敦力 Freestyle 无支架瓣膜）的头对头比较的研究结果也支持这一结论。术后早期的心超检查

发现经皮途径的瓣膜置换术能更有效地降低跨瓣压差，获得的有效瓣口面积更大，这种优势在术后 6 个月到一年依然存在，且经皮途径置换术发生瓣口严重不匹配的概率较小。术后左室射血分数外科置换组无变化，经皮组较基线水平有改善（ $\Delta 5 \pm 10\%$, $P < 0.001$ ）。更为重要的是，经皮途径的主动脉瓣置换术虽然主动脉返流的发生率高达 65% 至 85%，但随访期瓣周漏的发病率很低。

从目前的心超随访结果看，经皮瓣膜一旦成功置入，即可正常运作，缓解狭窄症状。在

“经皮主动脉瓣置换术无疑是心血管介入领域的一大热点，人们从最初的坚决反对、不信服到慢慢接受这一概念是可行的，逐渐过渡到用其治疗特定范围的患者，发展到目前的越来越多的人认为这一技术是主动脉瓣狭窄患者的主要治疗方法之一，其转变验证了这一技术不断成熟的过程。”

接受这一手术的患者中，一年期的生存率取决于合并疾病的严重程度，而非瓣膜或冠脉病变。但相比外科置换术，经皮瓣膜术尚无中、远期疗效的数据，最长的随访期为五年，至今未见瓣膜失效的报道。

Edwards Lifesciences 公司副总裁 Wood 先生在介绍该公司的经皮瓣膜时提到，这一瓣膜与该公司的外科瓣膜一样是用牛心包组织制成，外科瓣膜的使用寿命可长达二十年，但经皮瓣膜在体外折叠，送入体内再释放，此过程对瓣膜耐用性的影响尚不清楚。里昂教授补充说，如果无法证明外科瓣膜与经皮瓣膜的使用寿命是相当的，经皮瓣膜将很难应用于相对年轻、低危的患者群。

两种主要的经皮瓣膜

获欧洲 CE 许可的经皮瓣膜有两种，一为 Edwards Lifesciences 公司的 Edwards Sapien 瓣膜，另一为美敦力公司的 CoreValve ReValving 系统，它们的研发与上市是多年不断探索、改进的结果。

Edwards Sapien 瓣膜是由牛心包组织制成的三叶瓣，装载在附带球囊的不锈钢支架系统内，输送鞘尺寸为 22F 和 24F。其最新的 Sapien XT 系统在多方面做了改进，NovaFlex 输送鞘为 18F，支架为钴铬合金框架，更薄，

瓣膜有多种尺寸供选择。这种新型瓣膜已成功置入 3 名患者体内。

CoreValve ReValving 系统由猪心包组织制成，装于自膨胀支架内，通过左室流出道到达主动脉根部释放系统，输送鞘有 21F 和 18F 两种尺寸。

经皮手术的手术安全性

既往的经皮置换术采用前向途径，通过股静脉至房间隔，穿房间隔后到达主动脉根部，技术要求高，并发症多，已被淘汰。现在广泛采用的逆向置入术，早期由于导管粗，周围血管的穿孔和夹层发生率较高，改进后的导管内径缩小，大大降低了血管损伤，同时，导管头

端可拍吸设计使得装置的正确定位更加容易。

在 2009 EuroPCR 上公布的 463 名置入 Edwards 经皮瓣膜的 SOURCE 注册研究结果显示, 经股动脉途径的手术即刻成功率为 95.6%, 30 天死亡率为 6.3%, 血管并发症发生率低。Webb 医生在 Circulation 的报道中指出, 术者经验的积累可使 30 天死亡率由 12.3% 降至 3.6% (Circulation. 2009;119:3009-3016)。

卒中的发生率早期报道在 3% 至 9% 之间, 随着技术的成熟, 栓塞保护装置的应用, 术前升主动脉的筛查及导管的改进, SOURCE 注册研究中的卒中发生率降至 2.4%。

在今年 EuroPCR 上报道的另一组置入 CoreValve 系统的结果中, 严重出血的发生率 11.6%, 30 天死亡率 15.2%, 卒中发生率 6.3%, 心梗发生率 3.6%, 26.9% 患者需植入永久起搏器, 总的 MACE 发生率 26.8%。一年期的死亡率增至 28.6%, 这主要源于合并疾患, 而非瓣膜病变本身。

最常见的瓣膜相关的并发症为瓣周漏及可能引发的主动脉瓣返流。随着瓣膜的精确定位, 瓣环尺寸的正确选择, 瓣周漏的发生亦逐年减少。一般选择比测量的瓣环尺寸大 10% 到 20% 的人工瓣膜可有效降低瓣周漏的发生, 相关技术尚需进一步改进以提高整体成功率。

另一个需关注的焦点是穿刺部位的修补, 早期是通过外科手术方法修补, 创伤较大, 现在多采用经皮技术修补, 但这些技术还有待完善。

介入医生的专项培训

经皮主动脉瓣置换术的手术风险高, 一旦

发生并发症后果严重, 因此, 这一技术的普及和推广需要专业培训的支持。两家经皮瓣膜公司的培训计划堪称典范, 使得初学者很好地掌握了技术要点, 这一技术也由此得以在更多的中心开展。里昂教授高度评价了这两家公司的专业培训队伍, 称他们的培训是迄今器械厂商提供的最完善的培训计划。

Edwards 公司认识到这一技术的推广很大程度上依赖于其手术的成功率, 临床试验中报道的成功率一旦低于某一节点, 该技术的发展将受到阻碍。目前, 在欧洲已有 125

个中心完成了 Edwards 公司的专项培训。该计划的学员通常包括两名心脏病学医师, 两名外科医师, 一名麻醉师和一名影像专家, 通过讲课和模拟器实践使学员初步了解该技术, 之后观摩实况手术, 最后进入实战阶段。Edwards

公司为每一个中心派驻了一名临床专员以指导技术的开展。

经皮瓣膜置换术最初在欧洲兴起并普及开来, 而第一例经动脉和经心尖主动脉瓣置换术是在加拿大进行的。目前, 美国、以色列、南美洲、澳洲、新西兰和新加坡均建立了培训中心。

多学科合作

这一技术的发展需要多学科通力合作, 尤其是经心尖主动脉瓣置换术需外科医师和介入医师共同完成。在术前评估和术后处理上也需要内、外科协作。另外, 影像学专家和麻醉师同样重要, 前者可帮助确定 CT 上的动脉钙化及心超检查中的主动脉瓣形态和瓣环大小。里昂教授指出, 外科医师在处理主动脉瓣疾病方

面有着丰富的经验, 在经皮技术的发展过程中, 外科医师和心脏介入医师互相取长补短, 将来有可能出现“瓣膜治疗师”, 他们将掌握治疗主动脉瓣狭窄的整套相关技术。

经皮主动脉瓣置换术的适宜人群

选择合适的患者施行经皮主动脉瓣置换术是改善患者预后的关键, 单纯从技术角度出发, 随着输送系统的改良, 绝大多数的主动脉瓣狭窄患者可采用此种术式, 然而, 考虑到外科置换术的成功经验, 目前经皮手术仅用于合并症多、外科手术风险高、有症状的严重主动脉瓣狭窄患者。

常用的手术风险评估工具如 EuroSCORE 和 STS 评分可用来筛选病人, 但这些评分必须与临床情况相结合, 综合评判手术是否有助于改善生活质量。对于那些评分不达标的患者, 我们需要其它更敏感的方法, 从中挑选出可从经皮置换术中获益者。

某些解剖学特征影响了治疗决策的选择, 如较小、扭曲或严重钙化的动脉不适合于经股动脉途径的置换术, 另外, 目前的技术要求接受经皮置换者的主动脉瓣环大小在 18 mm 到 26 mm 之间, 以减少术后主动脉瓣返流的发生。

非常规途径术式使经皮置换术适应证得以扩大

经心尖途径

由于血管条件的限制约四分之一的高危外科患者不适合经股动脉途径置换术, 同时, 高度钙化或粥样硬化斑块过大也使得导管无法顺利到达升主动脉, 对于此类患者, 经心尖途径置换术不失为一种选择。通过微创小切口穿刺左室心尖部便于人工瓣膜导管系统的通过, 通常无需人工心肺机支持, 瓣膜定位时要快速起

搏心室。这一手术在杂交实验室进行, 需外科医师和介入医师协作完成。

Edwards Sapien 人工瓣膜经心尖置入的早期结果令人振奋, 187 名患者的手术成功率为 92%, 30 天死亡率为 15% (Kodali S. Annu Rev Med. 2009;60:1-11)。欧洲 SOURCE 注册研究 (经心尖途径患者数超过了经股动脉途径) 的手术成功率为 92.9%, 30 天死亡率 10.3%, 其中 EuroSCORE 评分小于 20 者预后明显优于高评分者。

经皮主动脉瓣置换术的手术风险高, 一旦发生并发症后果严重, 因此, 这一技术的普及和推广需要专业培训的支持。

经锁骨下动脉途径

经锁骨下动脉置入术也已成为可能, 79 例经此途径置入的 CoreValve 瓣膜即刻成功率为 100%, 术后 24 小时内死亡率为 0, 30 天内 37.5% 患者需植入永久起搏器, 在这组平均 EuroSCORE 为 28.4 的高危患者中 30 天死亡率为 9.4%。

技术的不断革新

第一代的经皮人工瓣膜一旦释放, 就无法再次调整定位, 而第二代的瓣膜在这方面做了革新, 输送鞘的内径更小, 手术过程中瓣膜可调整位置, 且可根据需要回收至鞘内。新一代的 Direct Flow 瓣膜 (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA) 已应用于人体, 它为一无支架的可膨胀的管状装置, 允许术者在固定前评估血液动力学状况, 目前其输送系统为 18F。另一种新型的可调整定位的系统为 Sadra's Lotus 瓣膜 (Sadra Medical, Campbell, CA),

它采用较短的自膨胀支架,通过径向作用力把瓣膜锁定在位。

JenaValve 瓣膜 (JenaValve Technology, Wilmington, DE) 和 Ventor Embracer 瓣膜 (美敦力, Minneapolis, MN) 能钳夹在自身瓣膜的瓣叶上,其中 Ventor 瓣膜需通过心尖部置入。另一项临床前研究涉及 PercValve 瓣膜 (Advanced BioProsthetic Surfaces, San Antonio, TX),这是用纳米技术合成的人工瓣膜,一旦置入,瓣叶可迅速地被内皮覆盖。

输送系统的改进表现在鞘管尺寸上,目前为 18F,未来可能会更小,但值得提醒的是其变化的主旨是便于输送与安装,切不可因此影响瓣膜的功能和使用寿命。

关注 PARTNER 研究

两种获 CE 许可的经皮人工瓣膜在上市前未进行随机临床研究,其数据均来自小型、注册研究,且随访期较短,里昂教授认为这种现象并非偶然,说明目前对经皮主动脉瓣置换术的评估尚缺乏统一的标准,因而,第一项比较经皮与外科置换术的随机临床试验成为了关注的焦点。

这项称为 PARTNER 的研究 (Placement of Aortic transcatheter Valve) 涉及到 23 个中心,大部分位于美国,研究包括了两个平行的部分。第一部分为非劣效性研究,高危外科患者 (STS 评分大于等于 10 或预计手术死亡率大于等于 15%) 随机分入外科置换组或经皮置换组,计划入选 690 名患者,年底前完成入组。第二部分为优效性研究,无法耐受外科手术者随机分入经导管置换术组或保守治疗组 (内科药物和/或球囊成形术)。计划入选 350 名患者,已于 3 月底完成入组,但公司决定继续入选合适的患者,以确保试验的平衡性。

研究的一级终点为 1 年死亡率,二级终点包括左室功能改善、生活质量的变化、MACCE 发生率等。里昂教授预计研究的初步结果可在 TCT2010 上公布。

CoreValve 瓣膜的随机临床研究相对滞后,但他们正迎头赶上,里昂教授指出,随机临床研究会带给我们更多的数据和证据,而公司间的竞争是一种良性循环,会加速技术的变革和进展。

介入医师面临的新挑战

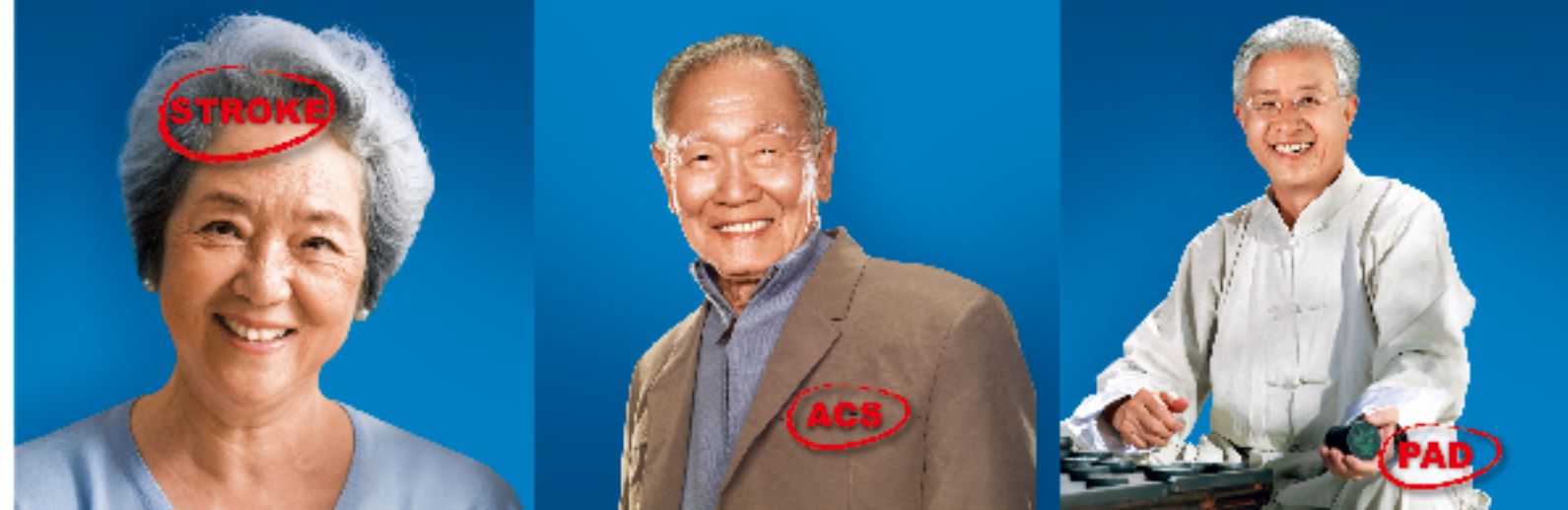
经皮主动脉瓣置换术的出现要求介入医师迅速掌握新的技术要点,如何操纵大血管导管,熟悉新的解剖路径等,但其中最关键的是综合处理这群患者,正如里昂教授指出的,这是一组病情非常严重,平均年龄大于 80 岁,伴多种合并症,极度虚弱的人群,这使得介入医师要谨慎对待每一步骤,每一细节,它不同于以往的冠脉介入,甚至瓣膜成形术,一个细小的偏差可能导致无法挽回的后果。介入医师在学习这种新技术的时候,必须牢记他们即将面对的是接近终末期、急需帮助的患者群。

以清醒的头脑面对未来的发展

非外科手术主动脉瓣置换术在经历了七年的曲折发展历程后,迈入了稳健前进的阶段,随着技术的成熟,将有更多的患者选择这一治疗,但我们必须清醒地认识到,在我们还没有证据说明这一技术可以应用于年轻、病情较轻的主动脉瓣狭窄的患者时,我们不能随意地扩大治疗的入选标准,同时,术后患者需要密切、长期地随访,以掌握更多的资料为技术的不断更新提供依据。

(上海胸科医院 徐迎佳 编译)

(责任编辑 刘瑞琦)



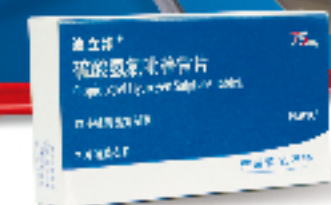
波立维®

PCI患者手术成功的长期保障

生命的力证
LIVING PROOF

确切疗效源自:

- 全球超过10万患者的临床证据
- 中国超过4万5千名患者的临床证据



【用法用量】 口服,每次75mg,每日一次。

【不良反应】 出血。

【禁忌】 对本品过敏者禁用。

【注意事项】 1. 本品为强效血小板聚集抑制剂,可增加出血风险,如手术或创伤后出血时间延长。

2. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

3. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

4. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

5. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

6. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

7. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

8. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

9. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

10. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

11. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

12. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

13. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

14. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

15. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

16. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

17. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

18. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

19. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

20. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

21. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

22. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

23. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

24. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

25. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

26. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

27. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

28. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

29. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

30. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

31. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

32. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

33. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

34. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

35. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

36. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

37. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

38. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

39. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

40. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

41. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

42. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

43. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

44. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

45. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

46. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

47. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

48. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

49. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

50. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

51. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

52. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

53. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

54. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

55. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

56. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

57. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

58. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

59. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

60. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

61. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

62. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

63. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

64. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

65. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

66. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

67. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

68. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

69. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

70. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

71. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

72. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

73. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

74. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

75. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

76. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

77. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

78. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

79. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

80. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

81. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

82. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

83. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

84. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

85. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

86. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

87. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

88. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

89. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

90. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

91. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

92. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

93. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

94. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

95. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

96. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

97. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

98. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

99. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

100. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

101. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

102. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

103. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

104. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

105. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

106. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

107. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

108. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

109. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

110. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

111. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

112. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

113. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

114. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

115. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

116. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

117. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

118. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

119. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

120. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

121. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

122. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

123. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

124. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

125. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

126. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

127. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

128. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

129. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

130. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

131. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

132. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

133. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

134. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

135. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

136. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

137. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

138. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

139. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

140. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

141. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

142. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

143. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

144. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

145. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

146. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

147. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

148. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

149. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

150. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

151. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

152. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

153. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

154. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

155. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

156. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

157. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

158. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

159. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

160. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

161. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

162. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

163. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

164. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

165. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

166. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

167. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

168. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

169. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

170. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

171. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

172. 本品与华法林合用可增加出血风险,应密切监测凝血功能。

173. 本品与阿司匹林合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

174. 本品与氯吡格雷合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

175. 本品与替格瑞洛合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

176. 本品与依替巴比合用可增加出血风险,应密切监测出血情况。

作者简介

杭靖宇，博士，心内科主治医师，从事心脏介入诊疗工作10年，熟练掌握各种经路的冠状动脉疾病的有创诊断技术，发表论文多篇。



NEVO-RES-Evolution-I (RES-I) 研究

Christian Spaulding 教授介绍了 NEVO RES-I 研究的背景和试验设计。NEVO™ 西罗莫司涂层冠脉支架是第一种采用 RES 技术的药物洗脱支架。RES 是一种独特的储药技术，它包括了上百个小储药点，每个储药点都装载着药物和多聚物的混合物。

按照设计，该支架表面的 75% 为裸金属，置入伊始药物就被逐步释放。到 3 个月后随着药物的释放和多聚物的生物重吸收该支架彻底成为裸金属支架。NEVO™ 所装载的药物为西罗莫司，和 CYPHER® 支架涂有的药物相同。

NEVO RES-I 是一项随机多中心研究，在未经治疗的原位冠状动脉病变中对 NEVO™ 和 TAXUS®-Liberté® 支架进行了比较。研究的主要终点是 6 个月血管造影中的晚期支架内管腔丢失。次要终点包括靶病变失败、靶血管失败、严重心血管不良事件 (MACE)、支架内血

栓形成、靶病变血运重建 (TLR)、靶血管血运重建 (TVR) 以及 6 个月时支架内和支架节段内的界定再狭窄。在 6 个月随访时，两组中的部分患者接受血管腔内超声 (IVUS) 评价。

该研究在欧洲、南美、澳大利亚和新西兰的 40 个中心进行，共入选 394 名患者。在 30 天和 6 个月时进行临床随访，在为期 5 年的研究过程中每年都会进行随访。

NEVO™ 西罗莫司洗脱冠脉支架的支架内晚期管腔丢失显著降低。与 TAXUS®-Liberté® 组相比，NEVO™ 组的晚期管腔丢失减少了 64% (0.13mm 和 0.36 mm, $P<0.001$)。

此外，NEVO™ 的血管造影结果优于 TAXUS®-Liberté® 支架，其 6 个月时的再狭窄即支架的再次堵塞减少。血管造影的再狭窄减少了 86% (NEVO™ 组为 1.1%，TAXUS®-Liberté® 组为 8.0%， $P<0.002$)。

同时，与 TAXUS®-Liberté® 支架相比，NEVO™ 使 MACE 降低达 40% 以上 (分别为 4.1% 和 7.0%， $P=0.226$)。出院后至 6 个月时的 MACE 事件在 TAXUS®-Liberté® 支架组为 4.8% 而 NEVO™ 支架降低至 1.6%，降幅达 67% ($P=0.08$)。

NEVO RES-I 研究的设计并不在于观察临床事件的差别。然而，与 TAXUS®-Liberté® 支架组相比，NEVO™ 支架组的 TLR 发生率 (NEVO™ 1.6%，TAXUS®-Liberté® 为 3.2%， $P=0.33$) 和死亡以及心梗的复合终点发生率 (分别为 2.6% 和 4.3%， $P=0.26$) 在数值上更低。

根据支架内血栓的 ARC 定义，置入 NEVO™ 支架的 202 名患者没有发生支架内血栓，而在接受 TAXUS®-Liberté® 支架治疗的 192 名患者中发生了 2 例。事件发生时他们都在接受双联抗血小板治疗。

“在该项研究中，NEVO™ 在一些主要安全性和有效性指标上要优于 TAXUS®-Liberté® 支架，其中包括晚期管腔丢失这个主要终点”，NEVO RES-I 研究 3 个主要研究者之一 Spaulding 教授说：“我们还发现 NEVO™ 支架不断显示出的安全性特点，这增加了我们在冠心病患者中使用药物洗脱支架的热情。”

TYPHOON 研究的 4 年随访

Spaulding 教授同时介绍了 CYPHER® 支架在接受血管成形术治疗的急性心梗患者中的作用 (TYPHOON 研究)。

TYPHOON 是在急性心梗 (MI) 患者中评价 CYPHER® 支架安全性和有效性的第一项大型随机多中心研究。该研究将 CYPHER® 支架和金属裸支架 (BMS) 进行了对比。研究的主要终点是靶血管失败 (TVF，由靶血管血运重建、再次心梗和心源性死亡构成)。随访 1 年时 TVF 降低了 50% (7.3% vs. 14.3%， $P=0.004$)。

根据原有的试验设计，TYPHOON 研究在

2006 年完成 1 年的随访后就可以结束。但出于对支架内血栓的顾虑，研究被再次开放以了解 4 年的随访数据。TYPHOON 研究在欧洲、以色列和澳大利亚的 48 个中心进行。

在支架置入后的 4 年中，CYPHER® 组靶病变血运重建发生率比 BMS 组降低了 53%。CYPHER® 支架组的 TLR 发生率为 7.2%，而 BMS 组为 15.2% ($P=0.005$)。同样，在 4 年的随访中 CYPHER® 支架的靶血管血运重建 (TVR) 比 BMS 降低了 44%；两组分别为 9.6% 和 17.2% ($P=0.013$)。在 4 年随访中，两组的主要安全性指标如心源性死亡、心梗和支架内血栓没有差别。

这些令人安心的结果不支持人们早期对于 CYPHER® 支架应用于急性心梗直接 PCI 术中时长期安全性和有效性的顾虑。在长期随访过程中，CYPHER® 支架在急性心梗患者中的再次血运重建发生的降低，同时没有增加不良事件。

ENDEAVOR-II

David Kandzari 医生介绍了 ENDEAVOR-II 研究的结果。ENDEAVOR-II 是一项比较美敦力 Endeavor® 药物洗脱支架 (DES) 和 Driver® 金属裸支架的随机对照研究。

在为期 5 年的临床随访中，Endeavor® DES 始终显示出较低而且平稳的 TLR 发生率。TLR 是显示冠脉支架有效性的标准方法。在 5 年的随访中，TLR 发生率为 7.5%，与 3 年和 4 年的发生率相比只有 0.3% 的差异。

Kandzari 医生评论道，Endeavor® 支架的长期表现让人刮目相看。尤其在晚期 TLR 方面表现出独特的一致性和持久性，这有别于其它 DES 项目的结果。

比较其它一些采用类似设计的研究结果发现，Endeavor® 药物洗脱支架的患者在 5 年后的再次手术率要低于许多专家的预计。研究结

公布最新临床试验

EuroPCR 2009

果显示出 Endeavor 支架在原已证实的长期安全性基础上具有长期的有效性。

直接 PCI (PPCI) 患者中机械后适应的心脏保护作用

Thomas Engström 医生报道了采用心脏核磁共振成像 (CMR) 评价后适应对于接受直接 PCI 术患者的心脏保护作用。后适应在再灌注的即刻施行, 方法采用 4 次球囊阻塞, 每次持续 30 秒, 随后有 30 秒的再灌注时间。

研究入选了 118 名 ST 段抬高的急性心肌梗死 (STEMI) 患者, 这些患者分别接受常规直接 PCI 或者后适应直接 PCI 治疗。后适应组的梗死面积相对减少了 19% (濒危面积分别为 $51 \pm 16\%$ 和 $63 \pm 17\%$, $P=0.007$)。这一降低最后转化成 31% 的挽救率增高。同时, 后适应组

心衰发生也更少 (27% 和 46%; $P=0.048$)。此外还发现后适应和罪犯病变的部位或濒危心肌的范围之间没有相互作用。

Engström 医生总结说: “机械后适应能缩小接受直接 PCI 治疗的 STEMI 患者的梗死面积”, 他同时还指出, “其影响独立于濒危心肌的范围”。

TITAX-AMI

正在进行的随机前瞻性多中心 TITAX-AMI 研究的最新结果由试验的共同主要研究者 Pasi Karjalainen 医生报道。这项研究没有制造商的资助。它在 STEMI 和非 ST 段抬高心肌梗死 (NSTEMI) 患者中比较了钛-氮化物-氧化氮涂层支架 (TiTAN2® Bio Active Stent) 和紫杉醇洗脱支架 (TAXUS®-Liberté®) 的疗效。

共有 245 名患者随机接受 TiTAN2® 或

TAXUS®-Liberté® 支架治疗。两组患者的基线特征、手术和病变特征相似。研究的主要终点是 12 和 24 个月时的 MACE 发生率。

TiTAN2® 和 TAXUS®-Liberté® 的累积 MACE 发生率在 12 个月时分别为 10.3% 和 12.8% ($P=0.5$), 在 24 个月时分别为 11.2% 和 21.8% ($P=0.004$)。其中 24 个月时的临床随访率达到 100%。两组结果的差异主要来源于 TiTAN2® 支架组心梗 (5.1% vs. 15.6%, $P<0.001$) 和心源性死亡 (0.9% vs. 4.7%, $P=0.02$) 的减少。TiTAN2® 确定的支架内血栓发生率为 0.5% 而 TAXUS®-Liberté® 为 6.2% ($P=0.001$)。在 24 个月的随访过程中, 两组的 TLR 发生率没有显著差别。因此, TITAX-AMI 研究为证实 TiTAN2® Bio Active 支架在 NSTEMI 和 STEMI 患者中的有效性和安全性提供了证据。

Karjalainen 医生说: “有趣的是, NSTEMI 和 STEMI 的随访结果相似, 说明尽管 NSTEMI 和 STEMI 被认为是不同类型的疾病, 但它们的预后相似。”

由法国 Hexacath 公司生产的 TiTAN2® Bio Active 支架是采用钛-氮化物-氧化氮涂层的新一代支架。这种化合物表现出一些独特的作用, 如抑制血小板和纤维蛋白沉积, 促进再内皮化和减少炎症反应等。心肌梗死患者置入西罗莫司洗脱支架和金属裸支架后 5 年的临床随访, Carlo Penzo 医生公布了在使用糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂的 STEMI 患者中比较西罗莫司涂层支架 (SES) 和传统 BMS 安全性和获益的 5 年随访结果。该项研究是对单个转诊中心

175 名 STEMI 患者进行预先设定的单盲随机对照研究分析的一部分。

在 5 年的随访中, SES 组中由死亡、心梗、脑卒中和界定再狭窄组成的主要终点发生率更低 (30% vs. 51%, $P=0.006$)。SES 组中累积的死亡、心梗和 TVR 的发生率具有更低的倾向。SES 和 BMS 组的全因死亡以及死亡和心梗的复合终点发生率相似 (分别为 $P=0.70$ 和 $P=0.58$), 而 SES 组 TVR 发生率显著减少 (10.3% vs. 26.1%, $P=0.007$)。SES 和 BMS 组中累积的确定、很可能以及可能的支架内血栓发生率分别为 6.9% 和 7.9% ($P>0.99$)。

Penzo 总结说, “5 年的随访中, STEMI 患者中置入 SES 的策略在梗死相关动脉的再次介入方面与 BMS 相比显示出了优势, 同时没有安全性方面的顾虑。”

无保护左主干狭窄多中心随机比较西罗莫司洗脱支架 PCI 和冠脉旁路移植术 (CABG) 的研究

Enno Boudriot 医生公布了 2003 年起在 4 个德国中心进行的研究结果。研究的主要终点是无保护左主干狭窄患者在置入西罗莫司洗脱支架 (SES, $n=83$) 或 CABG ($n=84$) 后 1 年的 MACE 发生率。研究假设 PCI 疗效不劣于 CABG。

采用 SES 治疗的 PCI 术并没有显示其与 CABG 相比的非劣效性。PCI 组累积的 MACE 发生率为 18.1%, 而 CABG 组为 14.3% ($P=0.15$)。两组的死亡率 (2.4% 和 4.8%, $P<0.001$) 和 MI 发生率 (2.4% 和 3.6%, $P=0.002$) 相似。但 PCI 组中再次血运重建的发生率高于 CABG 组 (13.3% 和 6.0%, $P=0.31$)。

两种手术方法都能有效减轻患者的症状, 同时都具有很低的并发症发生率。对于左主干狭窄的处理策略的制定需要多个学科的参与,

同时还要考虑到个人的手术成功率、围手术期风险、桥血管闭塞风险、再狭窄风险以及病变形态和患者的伴随疾病。

SYNTAX-LE MANS 研究: 左主干远期 (15 个月) 血管造影亚组分析

SYNTAX-LE MANS 研究比较了 263 名左主干病变患者 (其中 149 例接受 TAXUS 支架治疗, 114 例接受 CABG 术) 的远期血管造影和临床结果。研究设计评价 15 个月的通畅率 (血管通畅程度) 以及在高危人群中支架和桥血管的安全性。对于不同的治疗组, 研究采用了不同的主要终点。对于 PCI 组, 研究的主要终点是治疗病变的长期通畅率 (定义为狭窄 $<50\%$)。而对于 CABG 患者, 研究的主要终点是阻塞或闭塞的桥血管 (定义为狭窄 $\geq 50\%$) 占总的桥血管数的比例。由于采用的主要终点不同, 因此对于两组的结果分别报道, 并且没有进行正式的统计学分析。对于左主干不同部位病变, 包括远端和非远端病变的结果也进行了分别报道。

在置入 TAXUS 支架的患者中, 经治病变的通畅率为 92%。与非远端病变 (98% 通畅率) 相比, 远端病变的再狭窄更多见 (通畅率为 90%)。非远端病变的支架内管腔丢失为 0.2 mm。TAXUS 支架组的 15 个月 MACCE (全因死亡、脑卒中、心梗和血运重建) 发生率为 13%, 主要由 9% 的再次血运重建率所驱使。

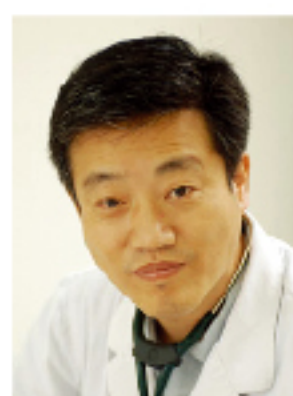
对于 CABG 患者而言, 15 个月的总体阻塞或闭塞率为 16%, 其中 6% 的桥血管阻塞程度 $\geq 50\%$, 但小于 100%。另有 10% 的桥血管 100% 阻塞。根据每个患者分析, 阻塞或闭塞率为 27%, 其中 9% 的桥血管阻塞程度 $\geq 50\%$, 但小于 100%。另有 18% 的桥血管 100% 阻塞。报道的 CABG 组患者的 15 个月 MACCE 发生率为 9%。

(上海交通大学附属第六人民医院 杭靖宇 编译)

(责任编辑 刘瑞琦)



葛均波



杨跃进

让“复杂”的事情变得“简单”

评SPIRIT V 登记研究1年临床结果

2009年5月21日EuroPCR 2009年会上公布了Everolimus洗脱支架SPIRIT V登记研究1年随访数据,这是继SPIRIT V 30天结果于ESC 2008年会公布后的第1年随访数据。因该登记研究患者人群包括794名(30%)糖尿病患者、1,068名小血管(≤ 2.75 mm)患者、1,118名(42%)多支血管病变患者、911名长病变(≥ 20 mm)患者以及29%的严重钙化病变的复杂病例,充分反映Everolimus洗脱支架在“真实世界”的临床疗效,因此,本次1年登记研究结果的公布引起了众多介入医生的关注。

SPIRIT V研究是第一个在美国以外进行的针对Xience V在即刻手术安全性和成功率的大型临床研究。SPIRIT V研究分为两个部分:(1)近100个研究中心入组2,663例患者的前瞻性、单组多中心登记研究。登记研究主要终点为30天的死亡率、MI和TVR发生率。其中有63名患者

(2.4%)入选来自北京阜外医院和上海中山医院两个中心。(2)30个中心入组300例糖尿病患者按照2:1的比例随机入组Xience V组($n=200$)和Taxus® Liberté™组($n=100$)。糖尿病组研究终点为9个月时支架内晚期管腔丢失(LL)(图1)。

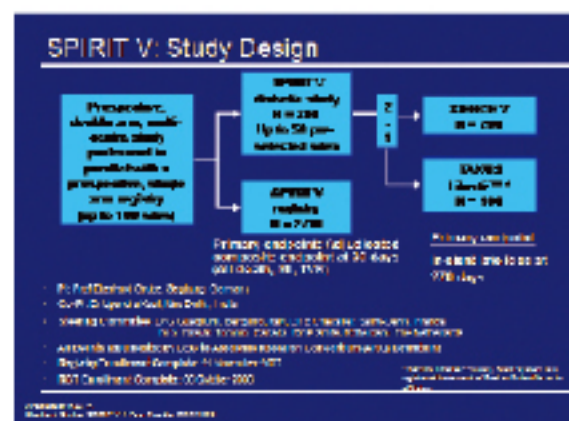


图1 SPIRIT V 研究设计

在2008年ESC公布的SPIRIT V 30天主要终点结果显示Xience V支架的心源性死亡(0.4%)、MI(2%)、急性血栓(0.15%)和亚急性血栓(0.26%)的低发生率证实了Xience V在“真实世界”中的安全性,此外,出色的器械成功率(99%)和手术操作成功率(98%)亦证实了Xience V优异的输送性和操作性。

本次EuroPCR 2009年会上发布的Xience V洗脱支架登记研究1年随访数据证实了Xience V药物洗脱支架针对复杂病例的安全性和有效性。

SPIRIT V 登记研究1年随访数据显示:

- 靶病变血运重建(TLR)发生率极低,仅为1.8%(非分级)。
- 1年时的累积支架血栓发生率为0.66%、晚期支架血栓发生率为0.23%(ARC定义确诊和可能)(图2)。



图2 1年时MACE、心源性死亡和TLR不良事件发生率

- 1年时MACE发生率为5.1%(分级)。
 - 1年时心源性死亡发生率为1.1%(图3)。
- “这些来自真实世界的研究数据是极具价值的,因为它们反映了广泛的患者人群因而更具有代表性,SPIRIT V研究成果可以视为一次典型的介入心脏病学实践”。SPIRIT V主要研究者、来自德国的Eberhard Grube教授指出:“一年时的

SPIRIT V结果表明,即使对那些复杂病变的患者群,Xience V的不良事件发生率仍然非常低,与既往的SPIRIT研究的结果保持一致。”

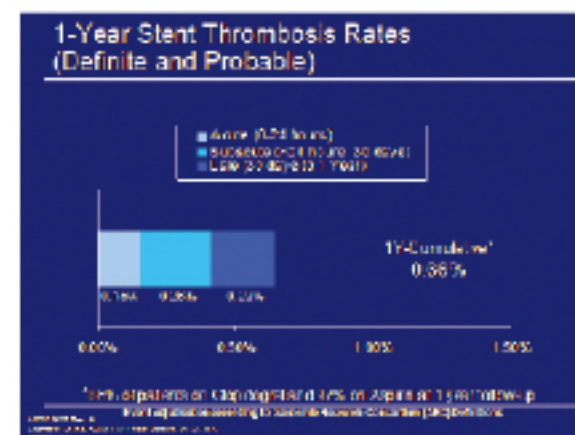


图3 1年时累积支架血栓发生率仅为0.66%

值得关注的是,SPIRIT V登记研究中国数据表明,30天随访结果未发生主要心脏不良事件,包括总死亡、MI和TVR的复合事件发生率为0,无支架血栓的报告。除此之外,临床器械成功率和手术成功率均为100%。1年时数据继续证实了Xience V在真实世界临床应用中的安全性和有效性。包括心源性死亡、MI和TLR的复合事件发生率为1.59%(1/63);支架血栓发生率为0(0/63);血运重建率为3.17%(2/63)。此外,还得到下列重要的临床结果:无死亡事件、无MI事件、无出血并发症、血管并发症或CVAs/TIAs。

总之,目前已经公布的一系列SPIRIT临床试验数据证实,Xience V支架在安全性和有效性方面均可与目前临床上使用的DES相媲美,某些方面可能甚至更优。SPIRIT V 登记研究1年随访结果支持Xience V在真实世界复杂病例的临床应用,同时该研究也反映了Xience V对中国患者的安全性和有效性。相信通过SPIRIT V研究,Xience V支架的出色临床优势可以让广大介入医生面对复杂的病例时更加充满信心。

(责任编辑 毛新里)

临床试验——研究的终止

——来自“The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research”

当一项研究在研究中心结束，它必须要正式的终止。在这一章我们将关注研究终止的原因和终止研究我们都需要做什么。

研究终止的原因

首要的一个原因就是研究已经完成：入选已经停止，所有的受试者完成了与研究相关的活动而且实验数据完整准确。这当然是最好最理想的结果。

在研究完成前也有一些终止研究的理由。研究也许会因为积极的或消极的原因提前终止。以下列出了一些原因。

研究提前终止的积极原因

■ 研究治疗的受益太大以至于进行试验的受试者可能不会接受积极的治疗而不符合伦理。

■ 试验要求的入选总数已经达到，即使有的中心没有达到入选量，但所有的中心都要终止。

■ 统计的终止标准已经提前在方案中成立，并且达到标准。这意味着到达了终点（无论研究治疗是否积极），那么试验将结束。无论结果是否是预期的，都没有理由再在试验中花费额外资源。

研究提前终止的消极原因

■ 研究治疗被发现不安全。

■ 研究治疗无效。

■ 不可能找到和入选足够的受试者。

■ 申办者认为当前产品不存在上市可能。

■ 申办者由于其他原因终止项目。

■ 公司资金用完（在冒着极大风险的小的刚起步的公司中常常看到）。

■ 方案太难执行。

■ 研究者对试验失去兴趣。

■ 研究者死亡、退休、调动等情况，并且没有替代的研究者。

■ 化合物稳定性和生产引发的问题。

■ 研究中心的依从性或者其他问题。

从以上两个表的长度可以推断，因消极的原因提前终止的研究多于积极原因的。

一项试验可以在所有的研究中心同时终止或是每个研究中心分别终止。无论时间定为哪一个，该做的都是每个独立的中心必须做的事，即每个中心都必须做而无需考虑其他中心的活动。

警告：如果试验突然终止时受试者仍然服用研究药物，就应有序地终止每位受试者。这个计划将由申办者制定并会与每一个研究者交流。CRA应该准备对每个中心解释该计划并且保证他们正确的执行。研究中心也必须准备立即通知每位受试者并且确保他们接受合适的治疗，并在试验外继续跟进。

大多数情况下试验因为其已经完成而终止。

这样也是最容易处理的。研究中心工作人员通常会很高兴试验的结束，希望得到好的结果，并希望将来能参加申办者更多的研究。

如果研究因消极原因而终止，它可能会影响所有的或者仅一个研究中心。在这种情况下，研究中心的工作人员不会乐于研究的终止。无论什么原因造成研究的终止，必须遵循同样的程序。在这一章的剩余部分我们将论述在终止研究时我们需要做什么。

终止程序

一名CRA必须在研究中心做一个终止访视。没有亲自到达研究中心就想终止是很不正常的。在终止访视期间主要的检查项目有：病例报告表，药物说明，研究者的研究文件夹和行政条款。

病例报告表

如果病例报告表还没有被审查，提交和更正，那么现在必须去做。如果研究是自然结束的，这些活动可能已经完成了。如果研究是突然或提前终止的，这些可能就没完成。最好在病例报告表都已递交并审查后再进行最后的终止访视，以免需要做最后的更正。

CRA必须确保所有的病例报告表、连同更正和疑问表都已完成，井然有序以备存档。

药物说明

如果在研究中心依然有药物的供应，必须在最后的终止访问中完成最后的药物详细目录。药品必须按照公司的政策打包归还申办者。一份药物详细目录的复印件必须放在研究者的研究文件夹中。

药品对账应在研究期间做好，而不要留到结束时再做。否则，药品的核对就会成为研究终止活动中最费时的工作。

研究者的研究文件夹

在访问中CRA必须彻底的检查研究者的研究文件夹。用一个清单来保证没有忽略的项目是个明智的方法。所有的文件夹必须存在，包括IRB的重审批文和信件。如果在研究中有方案的更正或是知情同意书的更正，所有的版本都应当在文件夹中，包括其应用日期。

每个受试者的知情同意书必须存在。必须再三检查保证其签署了相应的姓名和时间。

任何方案的变化都将被存档，无论是否以前经过同意，研究者手册也应在文件夹内或是放在一起。

如果文件夹中缺失任何文件，CRA应该帮助研究中心获得复印件。记住一个建议，就是CRA应在自己的文件夹里存放各个研究中心的重要文件的复印件，此时它就会很有用的。当文件夹已经完成并井然有序，就可以储存了。

研究者对申办者和IRB的最终报告

研究者被要求做一个最终研究报告给申办者。这项报告必须包括一个入选概要，包括参加的受试者人数、完成者、退出者以及退出原因。还要包括这个研究中心对于试验的不良事件和其他相关信息。

研究者也要向IRB做一份最终报告。除了包括以上信息，还有一些IRB要求的其他信息。可能的话，研究者还应通知机构研究已经完成。

管理问题

如果在研究中心有没用完的研究材料（病例报告表、没有用完的实验室用品等等），它们将会按照申办者的指导进行回收或销毁。

一些在过去访视中突出的问题，或者在申办者审阅时出现的问题，都将在研究中心的研究终止前解决。如果在别处没有存档，一个

详细解决方法的记录必须放在研究者的研究文件夹中。

CRA 应该与研究者探讨记录的保管问题。不仅是需要保留的记录,而且还要记录他们在哪里保存。按照规范,记录必须在 NDA 批准上市后保存两年,或者,如果没有被 NDA 批准,在研究终止和 FDA 通知后保存两年。然而,大部分申办者希望研究者保留所有的研究记录,直到申办者通知他们可以处理。通常这些经常会在研究开始前研究者和申办者签署的合同中。CRA 必须确保研究者和研究中心工作人员意识到并理解保管期限。

研究中心总是不会按时的保存研究记录。时间流逝,各事频出——他们缺少存储空间,或是转移到新的设备或只是认为没必要仍旧“保存所有的原始资料”。不幸的是,这些资料在研究结束几年后可能会用到。例如,申办者决定根据过去研究的一部分建立新的研究申请;当 FDA 按照 NDA 审查程序对研究中心进行访视时,他们希望查看所有相关档案,即使试验已经在很多年前以前完成了。如果研究者把它扔了就会陷入窘境,而且对申办者新药上市申请也有负面影响。

需要向研究中心强调,记录的保存是很重要的,并且由于要保存所有文件而不能轻易带走。记录应该被保存,直到主办者以书面形式通知研究者对其进行销毁。建议在箱子外部有“禁止毁坏”的标志,并附有研究者和申办者的名字,以便于有问题及时联络。如果由于某种原因研究中心不再保留记录,研究中心应该联系申办者。大多数情况下,申办者将安排这些文件的保存,因为它们不能被毁坏。

这也是提醒研究者研究的发表和通知申办者紧迫的 FDA 稽查的时间。当所有的事情已经完成和解决,要感谢研究中心的参与,确定已

包括在研究中心工作的所有人。随后写一封感谢信就更好了。

最终访视报告

和其他的访视一样,CRA 必须在这次研究中心访视之后完成访视报告。许多公司对终止访视都有特别的访视报告。这些报告都是对研究正式终止的存档。

在最终报告中,CRA 应该核实所有的事情都已被检查,形式完整并且准备好储存。如果对于以前的访问有突出的问题,这些问题的解决方法将保存在这次的访视报告中。CRA 必须确信报告的清晰并且没有留下未解决的突出问题。

重点回顾

■ 由于完成或者是一些其他原因——包括积极和消极的,研究都可以被终止。

■ CRA 是研究中心终止研究的人。

■ 所有的研究文档,包括病例报告表,知情同意书,药品说明和研究规范文档都应当在研究结束后完成并存档。

■ 在研究结束后所有的研究药物和其他供给品都应该在返还给申办者或在研究结束时处理掉。

■ 在研究结束后研究者必须准备给申办者和 IRB 最后的研究报告。

■ 在研究结束后研究者必须知道保管记录的要求。

■ CRA 必须在最终访问报告中核实研究终止得当。

(未完待续)

(译者:北京怡和智策咨询有限公司 CRO 部)

(责任编辑:毛新亚)

如对本文有任何评论,发信至:review@ccheart.com.cn
或者登录“医心网”:www.ccheart.com.cn


Firebird²
冠脉雷帕霉素洗脱钴合金支架系统

流畅顺滑,
绽放无限生机

生产商:微创医疗器械(上海)有限公司

产品名称:Firebird2冠脉雷帕霉素洗脱钴合金支架系统

广告审批号:沪医械广审(文)第2008040090号

注册号:国食药监械(准)字2008第3460108号

销售商:微创医疗器械(上海)有限公司

Firebird2支架系统对雷帕霉素(Rapamycin)及其衍生物过敏者禁用,其他相关禁忌症请参考Firebird2支架系统说明书。

联合使用逆行导引钢丝技术及 Channel Dilator导管治疗右冠慢性完全闭塞病变



复旦大学附属中山医院 葛均波 葛雷 黄浙勇

病史摘要

患者，男，72岁，反复胸闷胸痛气促10余年，2009-3-13外院冠脉造影，显示前降支近中段狭窄75%，左回旋支多发狭窄30%，锐缘支发出后右冠完全闭塞，于前降支置入药物支架1枚。此次为开通右冠入住我院。

入院诊断：冠心病、PCI术后、心功能I级

造影结果

左主干未见明显狭窄；左前降支近中段原支架置入处未见再狭窄，左回旋支多发病变，狭窄30%左右，左冠向右冠提供侧枝血流。右冠第一转折处狭窄65%，中段最狭窄处狭窄90%，锐缘支发出后完全闭塞，双侧造影显示闭塞两端明显错位。

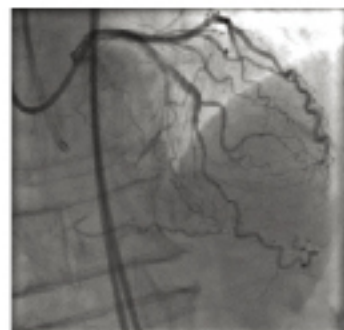


图1

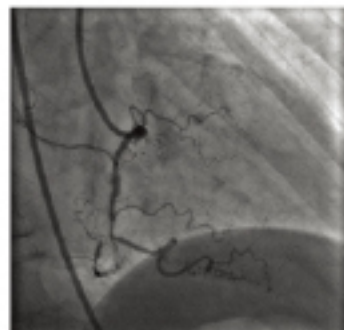


图2

手术策略选择及过程

穿刺双侧股动脉，7F EBU3.5指引导管至左冠口（图1），7F JR4指引导管送入右冠口（图2），鉴于右冠闭塞两端明显错位，前降支近段病变已置入支架，而且室间隔侧枝明显，拟直接采用逆行导引钢丝技术。通过Channel Dilator导管进行高选择性造影，寻找最佳的侧枝循环通路（图3、4）。经Channel Dilator导管送入0.014" Fielder FC导引钢丝经过间隔支侧枝血管至右冠后降支和右冠闭塞远端，但是该导引钢丝无法逆行通过闭

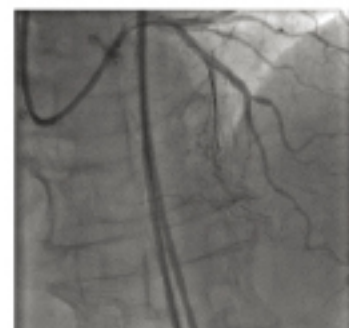


图3



图4

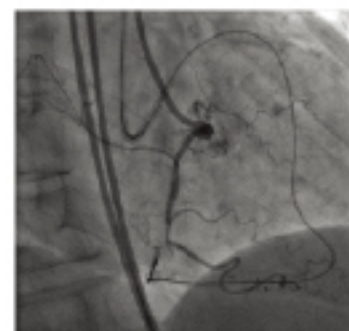


图5

塞病变。逆时针旋转Channel Dilator导管至右冠闭塞远端（图5），将Fielder FC导引钢丝更换为0.014" Crosswire NT导引钢丝，在Channel Dilator支撑下Crosswire NT导丝顺利通过闭塞病变至右冠近段真腔（图6），继续逆行送入该导引钢丝至主动脉根部（图7），逆时针旋转Channel Dilator导管将其送至指引导管内。撤出Crosswire NT导引



图6



图7

钢丝后，沿Channel Dilator导管逆行送入300 cm Fielder FC导引钢丝至右冠近段并逆行经右指引导管送至止血阀外（图8）。自右指引导管送入Sprinter 2.0×15 mm球囊4 atm扩张5秒闭塞病变（图9）。顺时针旋转Channel Dilator导管将其退至右冠远段，经右指引导管沿300 cm Fielder FC导引钢丝逆行送入2.0F Progreat微导管至右冠中远段（图10），撤出300 cm Fielder FC导

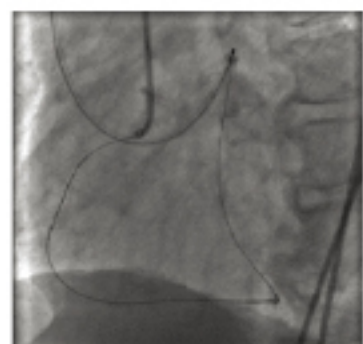


图8



图9

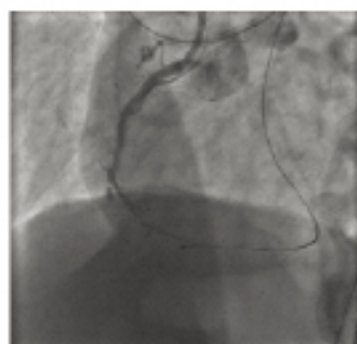


图10

丝和Channel Dilator导管，经微导管顺向送入Rinato导丝至后降支，多体位冠脉造影提示该导引钢丝位于血管真腔，撤出微导管（图11、12）。送入另一Rinato导丝至锐缘支，Sprinter 2.0×15mm球囊6atm扩张5秒锐缘支开口（图13）。Sprinter 2.5×15mm球囊6~8atm预扩张10秒右冠中段闭塞病变和远段狭窄病变（图14），复查造影提

示远段血管显影，残余狭窄70%（图15）。调整两根Rinato导引钢丝至左室后支加强支撑，但Firebird 2.75×33mm雷帕霉素支架无法到位。再送入Sprinter 2.5×15mm球囊至右冠远段加强支撑（图16），支架顺利至右冠中段病变处，12atm扩张10秒释放，复查造影示支架扩张满意，无残余狭窄，远段TIMI血流3级（图17、18）。

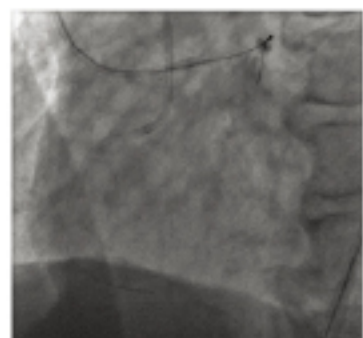


图11

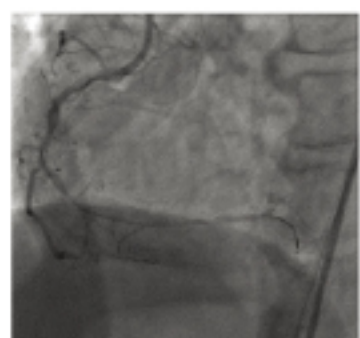


图12

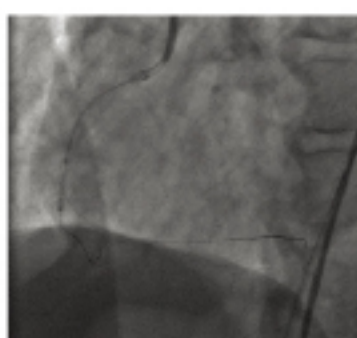


图13

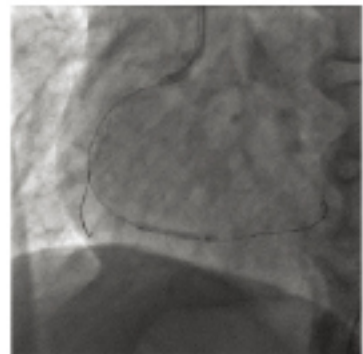


图14

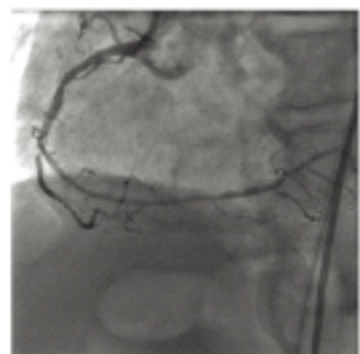


图15

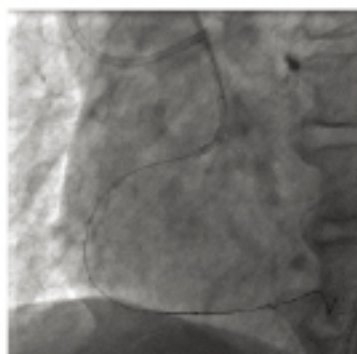


图16



图17



图18

术后总结

此病例一开始就采用逆向导丝技术的原因有：（1）尽管该例患者右冠闭塞段不长，但是在闭塞端有较大的分支血管，而且双侧造影显示闭塞两端明显错位，所以很难通过冠脉造影寻找前向导引钢丝的最佳穿刺点。（2）该患者前降支病变已施行支架置入术，室间隔侧枝血管明显。当前降支存在显著狭窄时，为防止在进行逆行导引钢丝技术时，非闭塞血管（侧枝血管的供体血管）供应的心肌部位出现缺血，所以首先干预前降支中远段狭窄病变，以期降低手术风险。必须指出的是，这种治疗策略在逆行导引钢丝技术问世之前，常常被视为禁忌，然而在进行逆行导引钢丝技术时，为了降低心肌缺血和恶性心律失常的发生，有时必须先对侧枝循环的供体血管病变进行治疗。

本例病例室间隔侧枝虽然丰富，但直径较小、严重迂曲，微导管或者OTW球囊导管很难随着逆行导引钢丝逆行至闭塞段附近，因此采用Channel Dilator导管，并获得成功。与微导管或OTW球囊导管不同，Channel Dilator导管有些类似于Tornus导管，其通过侧枝血管和闭塞病变的能力明显增加：逆时针旋转该导管即可前进，顺时针旋转则可退出，本例手术的成功在很大一方面应归功于使用了Channel Dilator导管，使用该导管大大简化了手术过程。

在本例病变的治疗过程中，除了上述逆向技术之外，在后期经右指引导管顺向操作中，我们还使用了微导管技术和双导丝加球囊导管支撑技术。在复杂的冠脉病变介入过程中，善于应势、熟练的联合使用各种技术是成功的关键。

（责任编辑 陆卫）

了解更多经典病案

请登录医心网：www.ccheart.com.cn

精致的美丽

——医心设计部

设计师的工作就是把艺术和商业完美结合
发现美丽
并将美丽融入工作与生活
医心的设计团队就是这样一群人的结晶
绝不流于平凡
力求有境界的设计品位



刘明
设计部主管
高级设计师
从业10年
擅长品牌视觉传达
及环境导视系统设计



刘明
设计部主管
高级设计师
从业10年
擅长品牌视觉传达
及环境导视系统设计

“我对团队设计的要求，从来设计不是说设计一个人的工作，而是和他人交流的结果。因此，我希望它来展现自己风格的同时也满足客户方方面面的需求，永不懈怠地追求，让作品超过客户的期待。”

“个体工作是为生活而设计，设计是基本工具，对于设计来说，创意，甚至创意都有极大的启发，这给了我很多灵感，但我想在生活中的东西运用。好的设计，它本身设计的东西，它还会不断改进，大家会看到它在不断的完善性的基础上视觉方面也会有质的变化，让设计更具生命力。”



刘明
设计部主管
高级设计师
从业10年
擅长品牌视觉传达
及环境导视系统设计

Creative - Graphic Design 平面设计创意服务

平面设计创意服务以CChant独有的专业视角为客户展示、宣传企业产品形象，提供专业的形象设计。

企业形象专题页面设计

会议活动（会议新闻/快讯）设计

CD、DVD包装设计

幻灯片背景设计

会议标识、专利、证书、宣传页、印章设计



Creative - Multimedia 多媒体创意制作

多媒体创意制作通过多种媒介工作，全面展示CChant的特色设计思维和综合的设计功底。

企业形象专题页面设计

在线推广专题页面制作

会议活动网站设计

产品专题页面设计

会议视频包装设计



希望继续连载 临床试验的文章

辽宁沈阳 某读者

编辑老师，您好：

我是《医心评论》的忠实读者，贵刊一直是我的良师益友。贵刊的“循证医学”栏目曾刊登过一系列关于临床试验的文章，是对很多从事临床的年轻医生和基层医生在临床试验上的普及教育和“扫盲”。近期贵刊却没有刊登这方面文章，请问以后还会有这样的内容吗？

读者朋友，您好：

感谢您对我们一如既往的支持与关注，我们也会以更优质的服务来回报您的关爱。“循证医学”是未来医学发展的方向，我们推出这个栏目也是帮助更多医生了解临床试验的相关信息。鉴于其他相关内容安排的考虑，近几期杂志没有继续连载指导临床试验的文章，我们将会在今后继续为广大读者提供这方面的内容，希望您能随时提出宝贵意见。

医心编辑：邢君

增加对指南分析解读的内容

黑龙江哈尔滨 某医生

编辑老师，您好：

我是一名年轻的医生，订阅贵刊有一段时间了，觉得贵刊从内容到形式都比较丰富，不拘泥于某种形式。比如“名家印象”栏目，可以多角度地反映医生的工作生活。贵刊5月刊登了一篇心衰解读的文章，我觉得非常好，可否增加类似对于指南分析解读的内容？

读者朋友，您好：

感谢您对于我们的支持与鼓励，我们也会用更丰富多彩的内容来回报广大读者。本期特设了“专家解读”栏目，邀请专家对 ACCP-8 抗栓治疗指南再次进行精彩解读，这也算是您的一种及时回复，希望您能满意，并从中有所收获。

医心编辑：陆卫

更加丰富“经典病案”栏目

浙江温州 某读者

编辑老师，您好：

贵刊一直是我和同事们非适用于学术期刊的必备读物，其中有很多值得我们学习的东西，像“经典病案”栏目就很有借鉴意义，但是贵刊提供的病例资料都是关于介入治疗方面的，可否增加其他治疗病例，比如射频消融方面？

读者朋友，您好：

首先感谢您提出非常中肯的意见和建议，《医心评论》是心血管领域的专业学术期刊，内容以冠心病介入治疗为主，也包括其他相关内容。我们力求使内容丰富完善，但是由于种种原因，目前还不能面面俱到，希望以后会逐步改进，增加更多内容。

医心编辑：刘瑞琦

想了解关于 EuroPCR会议的内容

福建省福州市 某读者

编辑老师，您好：

作为一名心内科医生，除了在日常工作中勤修业务技能，我还十分注重学术的交流，有机会经常参加一些学术会议。贵刊对会议专题的报道很不错，内容丰富翔实，对很多国内外的大型学术会议都有专题报道，近期 EuroPCR 会议进行的如火如荼，不知贵刊是否有相关的内容？

读者朋友，您好：

您的想法和我们不谋而合，由于内容所限，在本期杂志专题栏目之外，我们对 EuroPCR 会议中最引人注目的临床试验部分予以刊登，以使广大医生通过《医心评论》可对这一学术会议有一定的了解。同时《医心评论》对 EuroPCR 进行了更加全面的报道，敬请登录 www.ccheart.com.cn 浏览。

医心编辑：呼唤



与您一起
并肩开拓血管护理的未来



Abbott
vascular devices



Guidant
vascular intervention
endovascular solutions



Abbott Vascular

协作

创新

两家机构
联合组建新公司，
携手致力于同一目标
——开拓血管护理新技术。

Cordis Fire Star™

PTCA 快速交换球囊

更小的外径

卓越的通过性

成功的保障

预扩球囊

产品名：球囊扩张导管（商品名：FIRE STAR）
注册号：国食药监械（进）字2008第3771583号

Cordis

双星共闪耀

挑战复杂病变

卓越安全护航

Cordis Dura Star™

PTCA 快速交换球囊

高度精确扩张

更高的压力

优异的通过性

后扩球囊

Johnson & Johnson
MEDICAL

产品名：球囊扩张导管（商品名：DURA STAR）
注册号：国食药监械（进）字2008第3771582号