

# 解读致命的"凝集"

华法林抗凝治疗面临的挑战 完全生物可降解药物支架的现状和未来







### 迎接全新的时代

经历介入心脏病学蓬勃发展二十年后,从冠脉疾病到心脏瓣膜疾病都迎来了它们的全新时代。

作为威胁人类健康最常见、最严重的疾病之一、冠脉疾病诊疗的发展一直以来都是我们关注的重点。 现在它也即将在中国进入一个新的时代。在药物洗脱支架替代裸金属支架成为冠心病介入治疗的主导器材 之后,大大改善了支架内再狭窄等并发症和预后问题,但由支架长期滞留在管腔之内而造成的不良结果似 乎已经成为了制约冠脉介入领域发展的掣肘。几年前,欧洲和美国分别推出全降解药物支架,其中,多聚 乳酸为载体的全降解药物支架凭借其良好的径向支撑力、代谢吸收能力、更合理的设计结构等优势,最大 程度地规避了如支撑力不足、晚期血栓形成、慢性炎症、金属丝断裂等风险,于2011年在欧洲获准上市。 相信其不久便会为中国冠心病患者带来佳音。于此同时,随着中国本土工业技术水平的不断发展,国产药 物洗脱支架也在厚积薄发的状态中找到了自己前进的方向和道路,并且形成了诸多的自主知识产权品牌。

冠脉技术的不断发展也带动了其他学科技术创新的兴起, 并且迅速形成了国产平台, 前不久, 国家心 血管病中心阜外医院成功经导管置入了首个国产主动脉瓣装置并启动了该装置的相关临床试验,标志着主 动脉瓣疾病的微创治疗技术正在中国蓄势成长。

Editorial Advisory Committee 编辑顾问委员会 (按姓氏拼音排序)

Honorary Director 名誉主任 高润霖 胡大一 王方正

Director of Compiling Committee 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 杨延宗 杨跃进 张澍 朱国英

Members of Compiling Committee 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 刘少稳 刘旭 马坚 钱菊英 乔树宾 曲鹏 商丽华 唐艳红 王东琦 王海昌 王乐丰 王雷 王伟民 温尚煜 颜红兵 杨新春 于波 周旭晨 周玉杰

Planners 策划 康瑞 徐波(特邀)

Contributing Writers 特约主笔 窦克非 高立建 高展 葛雷 韩玮 杭靖宇 胡奉环 蒋雄京 金泽宁 李崇剑 李建平 李浪 李妍 李怡 李悦 李真 林运 刘健 刘小青 刘兴鹏 刘学波 龙德勇 钱杰 邱洪 宋现涛 谭宁 王贵松 王吉云 王新华 王禹 夏云龙 徐迎佳 杨东辉 杨伟宪 殷跃辉 俞荣辉 苑飞 张奇 张树龙 张晓星 张宇晨 赵继义 赵新然

Executive Editor in Chief 执行主编 康瑞

Art Director 美术设计 冯松丽 郭悦 刘琼

Publisher 出版者 永铭诚道(北京)咨询有限公司

Printing 印刷 北京文海彩艺印刷有限公司

Beijing Office 中国大陆联络处 北京市朝阳区工体北路世茂国际中心1号楼806室(邮编: 100027)

Reader Service 读者服务

Telephone 电话 010-84059198 Email 电子邮件 ccheart@ccrfmed.com

Web Site 网址 www.ccheart.com.cn

ISSN 国际刊号 ISSN 2225-0379

Price 港澳及海外零售价 港币30元/册(港澳) 美元6元/册(海外)



**声明:** 《医心评论》是免费赠予中国内地读者的。本公司拥有 <mark>医礼</mark>®(CCheart)、<mark>医礼闻</mark>®(www.ccheart.com.cn)及 <mark>医礼评记</mark>® 的商标、知识产权 以及所有内容的独家拥有权,非经本公司书面同意,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





CCRF专注于心血管领域,其核心业务为临床研究管理服务(CRO),并同时提供媒体、会务、信息系统服务。CCRF作为CRF(美国心血管研究基金会)在中国的战略合作伙伴,将不断提高其在临床研究管理服务、媒体服务、信息系统技术上的专业优势,致力于提供更高效、更高品质的专业化服务,与行业专家、行业伙伴建立紧密的合作伙伴关系,共谋发展。



### 06 医心资讯

#### 介入技术创新专题

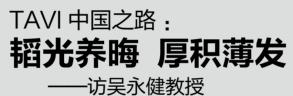
- 12 完全生物可降解药物支架的现状和未来 沈雳 葛均波
- 16 完全可降解支架
  ——冠脉介入治疗领域的新星
  雅培血管仪器部产品部
- 20 药物洗脱支架创新的机遇与挑战:企业观点 罗七一 唐智荣
- 23 TAVI中国之路: 韬光养晦 厚积薄发 ——访吴永健教授 池晓宇 本刊编辑部
- 28 经皮介入人工心脏瓣膜系统的现状及展望 警振军 雷荣军 吕守良
- 32 我国外科微创室间隔缺损封堵术发展方兴未艾 ——访潘湘斌教授 池晓宇 本刊编辑部
- 35 室间隔缺损介入治疗的现状与问题 秦永文 白元

#### 药物学专题

**38** 解读致命的"凝集" 沈桦 本刊编辑部

### 完全生物可降解药物支架的

现状和未来



### 房颤抗凝治疗

实际问题

### **2011 ESC/EAS 血脂指南** 留空 : 立









### **CONTENTS**

- 41 房颤抗凝治疗实际问题 马长生
- 45 华法林抗凝治疗面临的挑战 田力 杨艳敏
- 48 氯吡格雷与个体化医疗: 山雨欲来还是杞人忧天? 张晓星

#### CHC 2012 专题

- 51 2011 ESC/EAS血脂指南解读 刘梅林 王茜婷
- 55 稳定性冠心病和斑块稳定性 高传玉
- 57 如何进一步降低冠心病残余风险 李淑梅 李波
- 60 内科专家的建议: 合理选择瓣膜病的介入治疗 马翔
- 64 特殊类型肾动脉狭窄的病因诊断和治疗 贾楠 陶波 李晓波

#### 经典病案

医心资讯 Information Salvete

医心网 V. #CHC2012# 北大人民医院任景怡医生带来他汀耐受不良高脂血症患者一例,高龄冠心病患者受合并多种慢性疾病以及肾功能等器官代谢问题的影响,他汀类药物联合用药需特别注意,或引起常见他汀耐受不良肌肉损伤及鲜见的本症,或以减少剂量,转换他汀类药物如以水溶性他汀或中成药替代解决,未来或出现抗体治疗方式。

<u>小白物</u>. 药物耐受与不耐受都是让人头疼的事情,不知道这例患者耐受不良的原因是什么? 因为一般临床多见耐受不良除了合并用药的药物相互作用之外,基因水平的问题也很常见。我认为只有搞清耐受不良的原因,才能更好的指导用药。

医心网 V. 《心房颤动抗凝治疗中国专家共识》发布会上,朱俊教授指出,尽管欧洲新发布的指南中已经将 CHA2DS2-VASc 评分纳入体系,然而由于该评分重点在于避免抗凝药应用过度,加上美国仍以 CHADS2 作为评分标准,因此本次专家共识仍使用 CHADS2 作为评分标准。

<u>长城国际心脏病学会议</u>.《心房颤动抗凝治疗中国专家共识》还是用 CHADS2 作为评分标准,没有将 75 岁以上的老龄人 算 2 分。

<u>神仙 donparty</u>:需要口服抗凝药的患者比例,两个评分分别为 50% 和 90%,但对于中国不到 3% 的现状,CHADS2 已经足够了。

医心网:目前我国在房颤抗凝治疗中,仍处于抗凝药物应用不足的状况。

医心网 V . 《心房颤动抗凝治疗中国专家共识》要点:1. 房颤卒中风险评估,推行 CHADS2 评分系统;2. 加强华法林药物的使用,确定国际标准化比值(INR)范围;3. 新型抗凝药物优点评估;4. 共同参与制定《全球心房颤动患者公约》。

吕平在北京:第一三共与礼来联合宣布 TRILOGY-ACS 对不稳定心绞痛 NSTEMI 患者,普拉格雷未能在疗效与安全性得出优于氢吡格雷的结果。@ 医药市场研究 @ 医药代表那点事 @ 医药代表微刊 @ 医心网

狼行天下之许文成:非常理解这种失落。付出这么多心血希望我们的研究能成功!

我叫 KeeganV. 看遍全文,在总样本里面唯一有统计学差异的是 Major or Minor TIMI 出血,而有效性终点普拉格雷略好,致死性/主要出血略差,但都无统计学差异。我唯一的疑问是,为什么没有糖尿病亚组?

<u>硬木花道</u>:目前的医疗环境,缺血出血的权衡出于责任的权衡,有医生道缺血是患者机体因素,而出血是用药因素,这种对赌本身是不对等的。

<u>郭艺芳 V</u> . 再次强调两个老问题:1. 高血压患者的门诊病历中不应书写危险分层,我国高血压指南中已有明确建议;2. 若无冠心病或心衰,高血压患者不应联合使用 ACEI 与  $\beta$  阻滞剂,或 ARB 与  $\beta$  阻滞剂,其降压作用不会有效相加。

<u>郑潘 1314</u> 近十年国人有滥用 β 受体阻滞剂的倾向,和洋人比起来,国人对其更敏感,用量宜小。 Leon 小医酱 : 对于 β 受体阻滞剂的敏感性,是否与基因有关?

#### 指南提升替卡瑞洛为 UA 一线治疗

美国心脏病学会基金会(ACCF)/美国心脏学会(AHA)工作组发布了 "2012 不稳定性心绞痛(UA)/非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者管理指南的要点更新"。新指南指出 UA/NSTEMI 患者,除阿司匹林以外,还可选择 P2Y12 受体抑制剂替卡瑞洛及普拉格雷和氯吡格雷进行抗血小板治疗。据悉,支持两种新型药物的数据来自 TRITON-TIMI 38 试验(研究普拉格雷)和 PLATO 试验(研究替卡瑞洛),两个试验都将新药与氯吡格雷进行对比用于治疗 ACS 患者,结果显示普拉格雷和替卡瑞洛可减少临床事件,但有可能增加出血。(译自:http://www.tctmd.com/show.aspx?id=113024)

#### FAME II 研究全部数据公布

欧洲心脏病学 (ESC) 2012 会议上,研究者公布了 FAME II 研究的全部数据。结果显示,对于冠脉血流受限 患者,紧急再次血运重建是单纯优化药物治疗组和 PCI 组 的唯一显著差异 (9.5% vs. 0.7%,HR 0.7,P<0.001),两 组患者的死亡和 MI 发生率都很低。整体上,单纯药物治疗组的主要终点事件率为 12.7%,PCI 组为 4.3%。这表明,功能学显著改变的稳定型冠心病患者置入支架,比单纯药物治疗的紧急再次干预率更低,但是其他结果(包括死亡率)均相似,该研究结果的意义仍受争议。下一个即将开展的同类研究是"药物治疗与介入治疗效果的国际对比研究(ISCHEMIA)",由国立卫生研究院(NIH)发起,计划从 30 多个国家 150 个中心纳入 8000 例稳定型缺血性心脏病患者。(译自: http://www.theheart.org/article/1439977.do)



#### ESC2012 公布第三个全球心肌梗死定义

欧洲心脏病学会 2012 会议上,奥胡斯大学医院的 Kristian Thygesen 医生公布了第三个全球心肌梗死定义共识,以上一版定义为基础,确立了不同情形下诊断心肌梗死的心肌肌钙蛋白水平。最新数据使心肌梗死的定义更加完善和明确,过去,由于缺乏不同情形下的心梗定义,使得医生很难比较来自不同临床实践、管理数据库、注册研究和临床试验的数据。新共识包括不同操作相关的急性心梗诊断标准。PCI 相关的心梗定义为,肌钙蛋白水平正常的患者,PCI 术后心肌肌钙蛋白水平升高到第 99 百分位点参考上限 5 倍,或肌钙蛋白水平升高 20%。CABG 相关的心梗定义为:基线肌钙蛋白水平正常的患者,CABG 术后 48 个小时内,肌钙蛋白值升高到第 99 百分位点参考上限 10 倍以上。共识文件还定义了支架血栓相关的心梗。Fonarow 推测:"新定义可能会被 FDA 采纳,用于 FDA 许可的临床试验方案中,有助于统一临床试验、注册研究和临床实践心肌梗死的定义,使得不同试验和实践的对比更加有意义。"(译自:http://www.theheart.org/article/1440607.do)



#### IABP 对 AMI 休克无生存获益

《新英格兰医学杂志》最近公布的一项研究显示,主动脉内球囊反搏(IABP)的使用不具备 30 天死亡率获益。尽管应用 IABP 可改善左室射血,使 PCI 更安全,但没有生存获益、对研究二级终点也没有任何改善。IABP SHOCK II 试验随机入选了 600 例 AMI 心源性休克患者,分为接受 IABP 和不用 IABP 两组,所有患者都接受早期 PCI 和最佳药物治疗。30 天,IABP 组死亡率39.7%、对照组死亡率41.3%(P=0.69),两组在护理措施、住院时间、儿茶酚胺类药物的剂量和用药时间、肾功能方面没有明显差异。重要的是,安全性评估如出血、外周缺血并发症、脓毒病或卒中方面没有差异。另外一个主动脉球囊反搏试验 BCIS-1——选择性地应用 IABP 给低射血分数行高危血管成形术的患者——也没有发现 28 天内获益,但是在中位随访 51 个月后,也就是今年年初,研究者惊讶地发现,死亡率曲线似乎偏离了,开始支持 IABP 组。(译自:http://www.theheart.org/article/1438263.do)



#### 3D 心肌灌注 MRI 有助预测功能显著 CAD

2012年7月18日《美国心脏病学会杂志》(JACC)发表论文称,FFR和3D心肌灌注(心脏MRI)具有高度一致性。3D心肌灌注磁共振显像(MRI)可准确预测血流储备分数(FFR)测定的致缺血狭窄,冠心病患者无创诊断和危险分层具有可行性。伦敦国王学院的 Sven Plein 研究组检查了53 例患者(平均63 岁)3D心肌灌注 MRI 对比血管造影期间测量的 FFR 诊断血流受限冠脉狭窄的准确性。研究人群总发病率64%,159 支冠脉中的64 支进行了 FFR 测量,39 支FFR<0.75。共47 支血管有严重狭窄:24 例单支血管病变、7 例二支血管病变、3 例三支血管病变。患者3D心脏 MRI 检查时间平均为51±4分钟/例,影像质量好。7 例(13%)有心内膜下暗边相关伪影,8 例(15%)有呼吸运动伪影,但影像总质量足以诊断疾病。MRI 影像具有良好敏感性、特异性和阳性及阴性预测值,每例患者和每个区域诊断准确度分别是90.6%和88.1%。心脏 MRI 评估的杜克危险评分和缺血容量呈强相关(r=0.82;95% CI:0.70~0.89)(P<0.0001)。(译自: http://www.tctmd.com/show.aspx?id=113051)



#### TAVR 术后输血与死亡率增加有关

《美国心脏杂志》(AHJ) 2012 年 8 月 13 日在线发表的一项回顾性研究显示,经导管主动脉瓣置换术后(TAVR)常发生出血事件,多由血管并发症引起。输血与 1 年死亡率增加有关。法国 Didier Tchetche 等人评估了 2005.11 ~ 2011.08 连续 943 例 TAVR 手术后出血和输血的临床影响。分析数据来自 4 个有经验欧洲中心合作发起的"PRAGMATIC Plus 倡议"。研究分为需要输血(367例) 和不需要输血(576例) 两组,输血患者输入 4 单位以上浓缩红细胞(111例)或者 1 ~ 4单位红细胞(256例)。大多数病例(84.1%)经股动脉完成,并采用经皮入路封堵策略。92.3%病例成功置入器械,输血组器械成功率低于非输血组(89.9% vs. 93.8%;P=0.03)。两个队列的致命出血和严重出血发生率分别是 13.9% 和 20.9%,输血组多于非输血组(29.2% vs. 4.2%、28.3% vs. 16.1%;P<0.001),1/3 以上患者(38.9%)需要输入红细胞;血管并发症发生率 23.2%,输血组更多见。另外,排除 TAVR 术后 30 天内死亡患者的界标分析显示,不输血和少量输血相比,大量输血具有 1 年生存优势(91% vs. 85% vs. 77%;不输血 vs. 1 ~ 4单位输血 log rank P=0.03,1 ~ 4单位 vs. 4单位以上输血 log rank P=0.07)。(译自 http://www.ictmd.com/show.aspx?id=113197)



### 国家心血管病中心首次成功经导管置入 国产主动脉瓣装置

#### ——我国国产经导管置入主动脉瓣装置的临床试验正式启动

近日,国家心血管病中心阜外医院成功为两例严重主动脉瓣狭窄而不能进行外科手术治疗的患者通过"不开胸"的方式置入了国产主动脉瓣装置。此前,我国还没有经导管置入的主动脉瓣上市,也尚未有针对国人的临床研究。 据悉,国外只有美敦力和爱德华公司生产的同类产品,价格昂贵,目前均未进入中国市场。国产器材的研发必将为广大患者造福,并将大幅度提高我国精密医疗器材的研制水平。 据国家心血管病中心高润霖院士介绍,此次置入的装置是杭州启明医疗公司生产的 Venus A-Valve,这种装置是一种自膨式的生物膜叶瓣。与欧美同类产品比较,在设计上更加合理,在操作长更加简便。另外,在操作过程中,一旦发现位置偏移,可以收回并重新定位,是第一款应用于临床的可回收的导管瓣膜系统。启明医疗是国家 863 瓣膜项目的产业化单位。以高评分获得国家中小企业创新基金扶持,该瓣膜研制成功并进入临床试验是我国大力倡导产学研结合,促进科技创新

2012/08 第4期 总第61期 **9** 



政策所取得的成果。 国家心血管病 中心吴永健教授介绍了这两例患者的 基本情况,患者的年龄分别为84岁 和 79 岁。手术是在清醒状态下, 经股 动脉插入导管,持续了1.5小时。患 者术后第二天就开始下地活动,症状 消失, 术后一周出院, 心脏超声检查 发现置入的人工瓣膜工作状态良好。 高润霖院士还介绍了国家心血管病中 心牵头的针对国产经导管主动脉瓣装 置的临床研究,研究将入选严重主动 脉瓣狭窄但不适于外科手术治疗的患 者。目的是确定国产经导管主动脉瓣

装置的安全性和有效性, 术后将连续 观察 12 个月, 计划在 2~3 年完成研 究。该研究将完全按照国际临床研究 的规范进行,全国4家顶级医疗中心 参与。 国家心血管病中心杨跃进教 授指出,我国人口老龄化趋势明显,心 血管危险因素流行,发生瓣膜退行性 病变的患者有逐年增多的趋势。根据 国外的资料,年龄大于65岁的老人中, 有2%~7%的人存在瓣膜病。对于严重 主动脉瓣狭窄以往只能外科换瓣手术 治疗, 但在高龄患者多合并其他系统 脏器的严重疾病, 因不能耐受外科手

术, 而失去治疗机会, 药物治疗效果 差,死亡率高。欧美已经从2002年就 开始推进经导管置入的主动脉瓣,这 项技术堪称心血管介入领域的第四次 革命。据国外进行的对不能外科换瓣 手术的严重主动脉瓣狭窄患者的随机 对照研究, 经导管主动脉瓣置入治疗 与标准治疗相比, 一年死亡危险降低 46% (死亡率绝对值降低 20%)。目前 全球已有超过5万例患者从该治疗中



### 完全生物可降解药物支架的现状和未来

文/沈霏 葛均波 复日大学附属中山医院上海市心血管病研究所

#### 前言

目前, 冠心病已成为危害人类健 康最常见、最严重的疾病之一, 经导管 冠脉支架置入的介入治疗是其有效的 治疗方法之一。冠脉支架经历了从金 属裸支架到金属药物涂层支架 ( Drug Eluting Stent, DES)的发展历程,尤其 是 DES 通过释放抗增殖药物抑制血管 平滑肌增生显著降低了靶血管再狭窄 及再次血运重建率,从而成为目前最 为广泛的冠心病介入治疗手段。然而, DES 并未消除支架本身长期存留体内 所导致的血管局部炎症反应, 支架的 长期存留影响了血管自身功能恢复。 理想的支架系统应是具有与冠脉生理 结构和功能相容的支架系统,其置入 后不仅能改善冠脉的局部血供, 而且 可以保持血管原有的结构和功能。

为了克服 DES 的缺陷, 使支架在 完成抗再狭窄的使命后"融入体内"而 不影响血管本身的功能, 完全生物可 降解支架系统(biodegradable system, BDS)的设想便应运而生,其理念是: 支架平台在防止血管壁负性重构完成 优势在干:(1)支架吸收后可恢复血管 (PLGA)是较为常用的聚合材料。PLA、 的正常舒缩性,可避免金属支架置入 后所致的血管动力消失:(2)减少支架 及其涂层永久存留于血管中所导致的 炎症反应,可进一步降低再狭窄率和 支架内血栓发生率;(3)可在同一病变 处进行多次介入干预。BDS 技术不仅 可以完成血运重建, 更能使血管的完 整性和功能得以恢复至自然状态,以 其为核心的治疗——"血管功能恢复 治疗"(Vascular Restoration Therapy, VRT),被认为是继球囊扩张、金属裸 支架、药物涂层支架后冠脉介入治疗 的第四次技术创新。而寻找具有优异 力学性能、适宜降解速度的材料成为 发展可降解支架的关键,目前国际上 已有数种生物可降解支架开展临床试 验,近十种支架正在开展临床前动物 实验。

#### 完全可降解支架的研发现状

#### (一)高分子可降解聚合支架

PGA 其牛物相容性良好、降解速度可 调,降解产物最终经由三羧酸循环转 化成水和二氧化碳。PLA 相对干聚羟 基乙酸 (PGA) 具有疏水性大、结晶性 低和降解速度慢等特点,通过改变无 定形共聚物中PLA 和PGA 的配比关系 可调节共聚物的降解速度。虽然最初 的高分子聚合物支架还存在力学性能 不足造成支架早期弹性回缩,X线可视 性差等缺陷,但该类支架仍是目前研 究最多的可降解支架。

#### 1. Igaki-Tamai 支架

Igaki-Tamai 支架 (Kyoto medical planning Co., Ltd, Kyoto, Japan)作为 全世界最早用于临床试验的完全可降 解支架已有十余年历史,由PLLA(左 旋多聚乳酸)单纤丝 "Z" 字形缠绕的螺 旋形自扩张支架, 虽然作为最早问世 的可降解支架有其固有缺陷, 当时存 在很大争议,但最近公布的其10年 防访结果显示:在1998年至2000年 4月,63处病变50例患者置入84枚 Igaki-Tamai 支架治疗。全因死亡,心源 性死亡和主要不良心脏事件 (MACE)



的生存率分别为 87%, 98%和 50%, 分别累计 1 年 TLR(TVR)分别为 16% (16%), 5年18%(22%)和10年 28%(38%)。两例明确的支架血栓发

生,其中一例与雷帕霉素洗脱支架置 入相关 (为 Igaki-Tamai 支架近端病变 处置入)。从血管内超声(NUS)数据 分析:支架骨架基本在3年内消失。该 支架10年的MACE和支架血栓率证实 其长期安全性。目前第二代 Igaki-Tamai 支架经过改进已准备进行临床试验。

聚乳酸(PLA),聚羟基乙酸 后逐步开始降解并最终"消失",其 (PGA),聚乳酸、聚羟基乙酸共聚物

#### 2. BVS 支架

BVS ( Bioabsorbable vascular scaffold, Abbott Vascular, Santa Clara, CA,USA)是目前相对较为成熟和临床 试验数据最多的可吸收支架。由PLLA 做为支架骨架,涂层为 PDLA, 控释抗 增殖药物依维莫司,支架2~3年完全 降解。第一代 BVS1.0 进行的 ABSORB Cohort A的临床试验(入选30名稳 定或不稳定心绞痛患者)显示:随访 期内仅有一例非Q波型心梗发生,晚 期管腔丢失 0.43±0.37mm (6 个月), 0.48±0.28mm (2年), 同时在2年 时保存了原有的血管功能。第二代 BVS1.1 通过支架骨架材料及支架环的 形态设计进一步增加了支架的径向支 撑力, 在 BVS1.1 的 ABSORB Cohort B 的多中心临床试验中,该试验入选 101 名患者,按随访时间(6个月和2年 vs.1年和3年)分为2组。在第一组 中,6个月时仅1例需要TLR,该组 晚期管腔丢失为 0.19±0.18mm, 2年 时为 0.27 ± 0.20mm。第二组的 1 年随 访也是类似结果 · 2 例非 Q 波型心梗 发生,2例需要TLR,晚期管腔丢失 0.27 ± 0.32mm。ABSORB CohortA,B 试 验为 BVS 的安全性和有效性提供了初 步的数据基础, 随之开始的 ABSORB extend 试验, 为入选 1000 名患者的注 册研究, 并有 2.5mm 直径的小支架入 选研究:同时ABSORB || 将是随机前 瞻和对照研究,入选501名患者,对 照组为 XIENCE Prime 支架. 上述两项 研究若完成将极大丰富 BVS 在临床安 全性和有效性方面的参数,为其最终 进入临床应用奠定基础。

#### 3. REVA 支架

Reva 支架 (Reva Medical INC,San Diego, CA, USA) 由酪氨酸衍生物 聚碳酸酯构建支架骨架,与其他高 分子聚合物支架不同,由于其采用共 价形式结合了碘原子,从而使支架具 有X线下的可视性。同时因为采用了 特殊的 "Slide and lock"设计使其柔 性和强度相平衡, 该支架完全降解需 18~24个月。第一代 Reva 支架开展 的 FIM (First in man) 研究 RESORB 研究,入选了27名患者,虽然随访期 内 IVUS 显示没有明显的血管回缩(内 弹力膜内面积 15.5±4.0mm² 基线 vs. 事件较高.18例TLR,其中3例导致 非Q波型心梗。通过对第一代Reva 支架改进——ReZolve 支架,比如支架 环间的 "Slide and lock"设计的改讲, 使支架的径向支撑力提高从而减少了 血管弹性回缩。目前以此支架开始了 RESTORE 研究,入选50 例患者, 随 访时间为5年。

#### 4. IDEAL 支架

IDEAL 支架 (Xenogenics, Canton, MA, USA) 骨架由聚乳酸酐构成,涂 层由水杨酸构成,可以释放雷帕霉素, 水杨酸本身具有抗炎作用。该支架的 FIM 研究 (Whisper study) 入选 11 名 患者, 随访 18 个月, 尽管没有明显的 支架弹性回缩,但管腔面积减少,主 要因为涂层药物的释放周期讨快和药 量不足所导致的内膜增生。而其第二 代已将药物控释时间延长,目前已开 始了新的临床试验。

#### 5. DeSolve 支架

该支架采用 PLLA 为基础的高分 子材料为支架骨架,并采用了两种抗 增殖药物 · Novolimus 和 Myolimus。其 FIM 研究(15 名患者)的初步结果提 示6个月随访期内具有较低的内膜增 殖和支架回缩。其更大规模的 DeSolve NX研究将开展 150 人的临床试验验证 其安全性和有效性。

#### 6. 其它正在进行临床前试验的 支架

目前国内外尚有近十种可降解高 分子聚合物支架正在进行临床前或即 将开始临床试验。如Acute 支架(Orbus Neich, Fort Lauderdale, FL, USA)该支 架由三种可降解聚合物组成:PLLA, PDLA 以及丙交酯和己内酯的共聚物) 以增加支撑力,该支架延续了其核心 技术——内皮祖细胞捕获 CD34+ 抗 体,以利支架置入后的早期内皮化,同 时也增加了雷帕霉素涂层抑制内膜增 殖。但目前尚没有其安全性和有效性 完整的动物实验数据公布。Xinsorb™ 支架(华安生物科技有限公司,山东, 中国)是目前国内唯一正式报道的可 降解支架 (TCT2011), 其支架由 PLLA 构成,以雷帕霉素为释放药物,通过 小型猪冠脉置入动物实验与国产可降 解涂层支架 EXCELTM 相比较, 在30 天和90天随访期内,两支架置入后的 管腔狭窄面积及炎症积分均无显著性 差异, 其长期的动物实验随访(1年 ~2年)正在进行中,并已开始SFDA 临床前动物实验。

#### (二) 金属可降解支架

金属可降解支架金属支架具有类 似传统金属支架(如不锈钢、钴铬合金 支架等)的优点,如支撑力较强、术 中造影可视性好。目前在研发的有两 种可吸收金属支架,镁支架和铁支架。

#### 1 镁合金支架

镁合金支架主要由镁制成,含有 少量的锆(<5%)、钇(<5%)及稀十 元素 (<5%), 可以通讨调节合金含量 调节其降解时间。使用镁支架的优点 在干.1)镁作为人体必需的营养元素, 在人体内含量仅次干 Ca、K、Na 排第 四, 支架降解产生的镁远小干人体正 常含量,不会产生不良影响,甚至镁剂 本身亦可作为抗心律失常药物:2)镁 支架具有较高的机械支撑力和类似其 他传统支架的特性:3) 在动物实验中 发现镁因为其表面有一定的负电荷具 有抗血小板凝聚作用。世界上第一个 镁合金支架(Absorbable metallic stent, AMS )是由德国 Biotronik 公司采用激光 雕刻技术对WE43(Mg-4wt%Y-3wt%RE) 镁合金管进行加工而成。多中心的、 前瞻性的、连续非随机的 PROGRESS-AMS 研究了人类冠脉中 AMS 的可 行性:1年后总TLR 率为45%, 术 后 4 个月 QCA 评价晚期管腔丢失为 1.08 ± 0.49 mm。IVUS 提示支架与血管 壁贴合良好、扩张充分,4个月时 NUS 提示支架大部分降解,仅少量残留物 为内膜包绕。支架吸收过快使其支撑 力下降过快,缺少药物抑制内膜再狭 窄可能是第一代 AMS ( AMS1 ) 临床结 果不理想的原因。经讨改讲 AMS2 的

降解速率减缓了 2~3 倍, AMS3 则在 并可控。 此基础上加以紫杉醇药物涂层(Drug eluting AMS, DREAMS ), BIOSOLVE-I 的 临床试验显示 · 6 个月的 TLR 为 9.1%, 晚期管腔丢失为 0.68 ± 0.57 mm, 其抑 制再狭窄能力较 AMS1 显著改善。同 时该研究采用冠状动脉内注射内皮依 赖性血管活性剂乙酰胆碱 (ACH), 用 以评估血管舒缩功能。置入支架段的 血管舒缩能力显示, AMS3 置入 6 个月 后,治疗段血管恢复了血管收缩功能。 这一观察结果提示, 生物可吸收支架 能够恢复血管功能。

#### 2 铁基合金支架

铁同样是人体内极为重要的微量 元素,铁元素广泛参与人体的新陈代 谢讨程, 具有良好的生物相容性。相 对干镁合金较快的降解,铁基合金较 慢的降解速度能够保证在血管重塑期 内力学性能的完整性。纯铁的力学性 能最接近 316L 不锈钢, 并具有良好的 可视性和磁共振兼容性。

Waksman 等将纯铁支架置入 8 头 幼年家猪的冠状动脉内 28 天, 并采用 钴铬合金支架作为对照。组织形态分 析结果显示,所有支架均完整存在,支 架边缘无过度内膜增生, 无血栓形成。 而且,铁支架无论是在内膜厚度、内 膜面积还是在闭塞程度上均小干钴铬 合金支架。总体结果表明,纯铁支架 安全有效。然而目前铁基支架的较大 规模的临床前研究仍较少。目前铁基 支架的主要问题在于降解速度过慢, 从而失去了可降解支架本身存在的意 义,目前科学家正在通过加入特殊合 金结合特殊工艺以使其降解速度增快

目前完全生物可降解支架治疗 技术虽然预示着第四次介入治疗的来 临,但在短期内仍无法取代传统金属 药物洗脱支架。还有许多核心技术亟 待改进:支架本身的材料筛选和优化, 支架的特殊结构设计, 药物的控释涂 层技术等。而其中最关键的是材料创 新,目前无论高分子聚合物还是金属 合金,均有其自身缺陷,而要找到一 种即具有较强径向支撑力,又具有一 定柔韧性, 同时降解速度适中的材料 将直接推动可降解支架的研发及其临 床应用。

同时可降解支架的体内生理及病 理学特征的探索将有助于支架技术的 改进:1)支架的支撑力维持与血管 重构的最佳时间平衡点仍有待明确, 支撑力需要维持多久最有利干血运重 建? 2)支架在降解过程中对局部血管 内皮/平滑肌细胞增殖的长期影响仍 待明确。支架降解中间是否造成局部 炎性反应及内皮损伤, 其降解速率如 何与内皮修复相匹配? 3)支架完全降 解后,"完整血管"是否能恢复完全血 管功能? 支架消失后, 原先消褪的斑 块是否还会重新进展? 因此以后的临 床研究在评价支架的安全性和有效性 同时, 更加关注"血管功能恢复"的 各项参数评价,如内皮功能和血管舒 缩能力等。 🕾 责编/康瑞 (Tel: 010-84094350

Email: rkang@ccrfmed.com)

# 完全可降解支架 ——冠脉介入治疗领域的新星

文/雅培血管仪器部产品部



图1 A代BVS

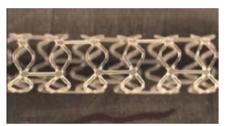


图2 B代BVS

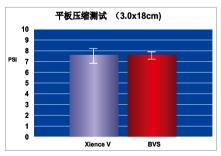


图3 径向强度



图4 支架顺应性

自 1977 年 Gruentzig 在世界上完成第一例经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA) 后,冠脉介入治疗在短短30多年间经历了三个阶段,即单纯球囊扩张时代、金 属裸支架时代和药物支架时代。冠脉介入治疗术后再狭窄也从 40% 以上降低到 10%以下,介入治疗技术日臻成熟。但医学工作者们并未沾沾自喜、止步不前, 为了患者享受到更完美的治疗效果,科学家们向完全可降解支架发起了挑战。

完全可降解支架的设计理念是在介入术后的一段时间内,支架使血管得到 机械性支撑,并借助洗脱出的药物,防治再狭窄。之后支架即缓慢降解,并完 全被组织吸收,血管结构以及舒缩功能完全恢复至自然状态,避免了因金属支 架和聚合物永久存在而导致的诸如极晚期支架血栓、慢性炎症、金属支架断裂 等潜在风险。

谈到完全可降解支架,人们最担心的就是支架的径向支撑力。人们往往不 能想象,一个塑料(多聚物)支架怎么能具有和金属支架一样的径向支撑力。其 实, 随着材料科学的迅猛发展, 聚合物的强度已经完全可以和金属媲美。当然, 若想证明完全可降解支架的疗效,最有说服力的还是临床研究数据。

目前,多个公司都在研发完全可降解支架,如 Abbott Vascular (BVS)、 lgaki Medical ( Igaki-Tamai ), Biotronik ( AMS ), REVA Medical ( REVA ), Cordis, Orbus Neich、ART······等,但绝大多数都遭遇了各种问题,居高不下的再狭窄率、不 能在一定时间内保持足够的径向支撑力、药物不能很好的控释、支架设计不能 有效的批量生产等等。目前已经开始进行临床研究并取得可喜结果的只有Abbott Vascular 的 BVS (Bioresorbable Vessel Scaffold)支架,该支架已经于 2011 年在 欧洲获得上市许可,这也是世界上第一个获得批准上市的完全可降解支架。

BVS 由多聚乳酸 (Poly Lactide Acid)制成,可在置入体内 2 年间逐渐降解 为水和二氧化碳。支架的花纹设计已经发展至第二代,为 Abbott Vascular 的金属 支架一直采用的、经过临床验证的 MULTI-LINK 设计 (如图 1~2)。经测试,径 向支撑力与 Abbott Vascular 的金属药物支架 XIENCE V® 相似 (图 3),但输送性 和顺应性更佳(图4)。支架上带有的药物与 XIENCE V® 相同,即雷帕霉素的衍 生物——依维莫司,药物释放曲线亦与 XIENCE  $V^{0}$  相似,药物在约 120 天内完 全释放,可覆盖再狭窄的整个病理过程,有助于充分抑制新生内膜增生,进而 防治再狭窄。

为了验证 BVS 的有效性和安全性, Abbott Vascular 开展了 ABSORB 研究。这是一个前瞻性、开放标签、两个阶段的 临床研究,在欧洲和澳洲的多个中心收录了 131 名患者,主要研究者是 Patrick W. Serruys。主要终点包括 MACE 和支架血 梓, 随访时间点设在术后 30 天和 6、9、12、18、24 个月, 之后为每年随访共 5 年。其它终点还包括器械成功率, 以及 造影、IVUS和OCT 随访指标等。该研究的第一个阶段(Cohort A)入选了30名患者,置入A代BVS,继其2年随访数据 干 2009 年 3 月在《柳叶刀》杂志上发表 后, AHA 2009 又公布了其 3 年随访结果, 2011 年 TCT 公布了其 5 年结果。

表 1 为临床随访结果, 30 名患者置入 A 代 BVS, 临床随访 5 年, MACE 发牛率仅为 3.4% ( 其中术后 6 个月至 5 年无 新发 MACE 事件), 未发生支架血栓事件。

表 1. ABSORB 5 年临床随访结果

	6 Months	12 Months	36 Months	5 Year
Hierarchical				
	30 Patients	29 Patients*	29 Patients*	29 Patients*
Ischemia Driven MACE	1 (3.3%)**	1 (3.4%)**	1 (3.4%)**	1 (3.4%)**
Cardiac Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
MI				
Q-Wave MI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non Q-Wave MI	1 (3.3%)**	1 (3.4%)**	1 (3.4%)**	1 (3.4 %)**
Ischemia Driven TLR				
by PCI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
by CABG	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

<sup>\*</sup>一名患者术后6个月退出研究

表2为血管内超声随访,提示术后2年内,斑块面积显著下降,最小管腔面积在6个月至2年间有明显增长。

表 2. ABSORB 2 年 IVUS 随访结果

	Post-PCI	6-month F/U	2-year F/U	% Diff (6M to 2Y)	p-value
	n=16	n=16	n=16		
Vessel (EEM) area (mm²)	13.17*	13.11*	12.56*	-4.89	0.055
Lumen area (mm²)	5.99	4.92	5.60	+11.53	0.034
Plaque area (mm²)	7.17*	8.15*	6.96*	-14.00	< 0.001
Minimal Lumen area (mm²)	5.05	3.76	4.54	+18.32	0.005

\*n=15 o P-values per Wilcoxon's signed rank test

<sup>\*\*</sup> 该患者接受了 TLR, 但是不符合 ID-TLR(DS=42%) 术后 888 天死于非心源性死亡

图 5 为 OCT 随访,提示 BVS 置入两年后,支架壁完全 消失。

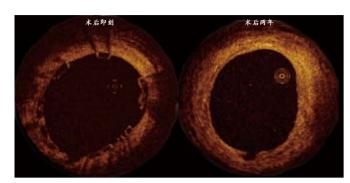


图5 OCT随访

因为 ABSORB Cohort A 研究取得令人振奋的结果, Abbott Vascular 继续进行第二阶段(ABSORB Cohort B)的研究,以进一步验证 BVS 的安全性和有效性。ABSORB Cohort B 在欧洲和澳洲的 12 个中心共入选 101 名患者,置入 B 代 BVS。

2012年ACC学术会议上,公布了该研究第一组的101名患者的24个月随访结果:如表3所示,术后两年无支架血栓事件。

图 5 为 OCT 随访,提示 BVS 置入两年后,支架壁完全 表 3. ABSORB Cohort B 6 months clinical result (Group 1 only)

Hierarchical	30 days N=101	12 months N=101	24 months N=100*
Cardiac Death%	0	0	0
Myocardial Infarction%(n) Q-wave MI%(n) Non Q-wave MI% (n)	2.0 (2) 0 2.0(2)	3.0 (3) 0 3.0 (3)	3.0 (3) 0 3.0 (3)
Ischemia Driven TLR%(n) CABG PCI	0 0	2.2 (1) 0 4.0 (4)	2.2 (1) 0 6.0 (6)
Hierarchical MACE%(n)	2.0 (2)	6.9 (7)	9.0 (9)
Hierarchical TVF%(n)	2.0 (2)	6.9 (7)	9.0 (9)

<sup>\*1</sup> 例患者错过 2 年随访。MACE: cardiac death, MI, ischemia-driven TLR; TLF: cardiac death, MI, ischemmia-driven TLR, ischemia-driven TVR

6个月造影随访结果显示(图 6)B版BVS的晚期管腔 丢失为0.19mm,较A版BVS明显改善,与XIENCEV近似。

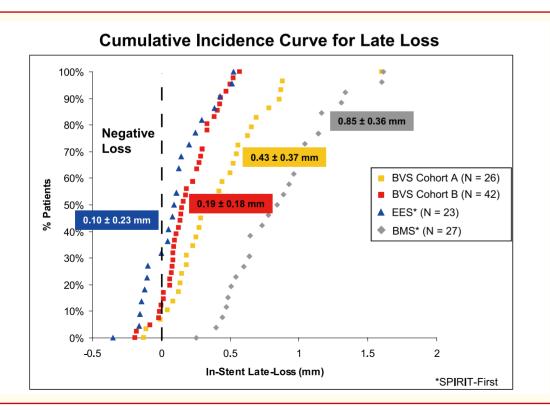


图6 6个月造影随访,晚期管腔丢失

6 个月 OCT 随访显示(图7)最小管腔面积较术后即刻有所增加。

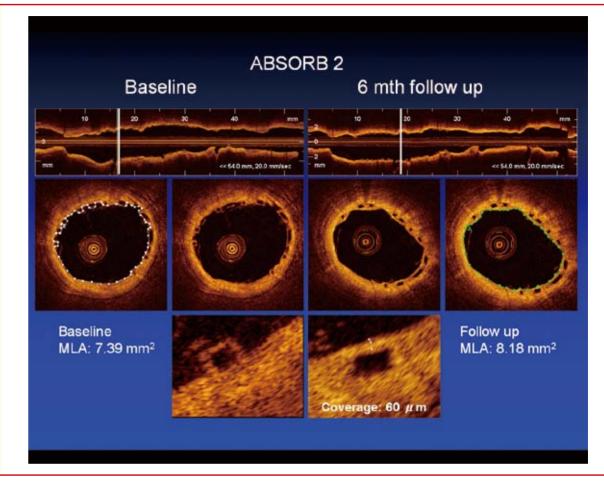


图7 6个月OCT随访

该研究的主要研究者 J Ormiston MD 做出如下结论: ABSORB Cohort A 随访 5 年仅有 1 例 MACE 事件,且无支架血栓事件,BVS 继续保持着良好的疗效。ABSORB Cohort B 已经证实,置入 BVS 后不良事件发生率处于低水平,无支架血栓事件,6 个月时的晚期管腔丢失与金属 DES 类似。

如果生物降解支架技术能使血管的完整性和功能得以恢复至自然状态,将为患者提供独特的生理收益,包括没有永久性植入物,降低血栓形成的可能;没有支架内再狭窄,减少将来的复杂再干预;能接受多层螺旋 CT 的非创伤性成像随访;冠脉血容量增加可能改善运动期症状等。Patrick Sweeruys 教授特别提及部分 ABSORB Cohort A 患者在术后 2 年即观察到病变血管管腔增大,随访可见管腔增大保持至 5 年,"BVS 将晚期管腔丢失变成了晚期管腔获得"。

为了积累更多的循证医学证据,Abbott Vascular 已经启动 ABSORB Extend 研究。该研究将在欧洲、澳洲、拉美和亚洲(包括中国)收录 1000 名患者,患者病变情况也比 ABSORB Cohort A 和 Cohort B 更为复杂。6 个月初步结果显示,在有复杂患者及复杂病变入组的情况下,全吸收式生物血管模架的表现与 Cohort B 保持一致 (MACE=3.0%)。

另外,雅培公司还宣布准备进一步探索全吸收式生物血管模架在外周血管治疗中的应用,将发起 ABSORB BTK 研究,该研究将在欧洲及新西兰进行,为前瞻性、单臂、多中心研究,预计入组约 100 名患者。

随着循证医学证据的不断积累和技术的不断改进,相信在不远的将来,完全可降解支架将成为冠脉介入治疗领域中一颗冉冉升起且熠熠生辉的新星。 责编/康瑞(Tel: 010-84094350 Email: rkang@ccrfmed.com)

**18** 2012/08 第4期 总第61期 2012/08 第4期 总第61期

## 药物洗脱支架创新的机遇与挑战: 企业观点

文/罗七一 唐智荣

据世界卫生组织统计,全世界每年约有1700万人死于冠心病,占疾病死亡总人数的50%以上,中国的冠心病死亡人数已列世界第二位。国家统计年报资料显示,最近8年内,冠心病死亡率城市升高了53%,农村升高了40%,患者群也正逐渐由老年人向中青年过渡,由于惯性作用的存在,冠心病作为人类健康头号杀手的称谓在未来很长一段时间内难以改变。

冠心病的介入治疗经过 35 年的发展,已经逐步为广大医生和患者接受,由于创伤小,恢复快等优点,相关器械的不断改进 (特别是支架、药物洗脱支架的出现),以及循证医学的推动,介入治疗已经取代冠脉搭桥成为手术治疗冠心病的首选。2011 年中国介入治疗超过 30 万例,超过日本成为全球第二大介入手术国,但获得介入治疗的患者相比于需要治疗的患者不足 5%。显然,包括中国在内的冠脉介入治疗的潜在发展空间依然巨大。

#### 一、临床需求推动药物洗脱支架的创新

自 1977年世界上完成第一例 PTCA 后,35年间,冠脉介入治疗术已历经了单纯球囊扩张时代、金属裸支架时代(BMS)和药物洗脱支架时代(DES)。回顾支架发展历史,金属支架的出现是冠状动脉介入术的一个飞跃,而金属药物洗脱支架 DES 更是冠状动脉介入发展史的一个里程碑。自 2002年 Cordis 首推了 Cypher 雷帕霉素药物洗脱支架,随后 Taxus 紫杉醇药物洗脱支架,Endeavor Zotarolimus 药物洗脱支架等相继面世后也证明能显著降低血管再狭窄率,其明显优势极大刺激了 PCI 技术的发展。市场上药物洗脱支架主要以西罗莫司(雷帕霉素)和紫杉醇为主流,其疗效在多个临床试验中得到证实。但随之而来的药物支架安全性问题也逐渐浮出水面,在 WCC2006 Hot Line 专题会议 I 中,两个不相关、独立的荟萃分析结果初步显示药物洗脱支架可能会增加死亡率、心肌梗死发生率(支架内血栓形成)、癌症发病率,DES 患者支架血栓的风险在 1 年以后仍然平均以每年 0.2%~0.4%的速度增加。

目前认为如下现象或假设与支架内晚期血栓的发生有关:某些 DES 不可降解涂层的存在,在支架置入后可能会引发血管壁表面出现炎症和过敏反应从而延迟了支架表面内皮化的进程、晚期支架贴壁不良等现象;支架疲劳断裂,在支架断裂处反复刺伤血管而不癒;支架杆厚度影响内皮化速度;雷帕霉素和紫杉醇等药物在抑制平滑肌细胞的同时,也抑制了内皮细胞的修复。



新型 DES 的改进都试图回答上 述假设。在涂层材料方面, Firebird 2、 Xience V 等选用了牛物相容性更好的 不可降解涂层材料, Biomatrix、易生 支架等采用了可降解涂层材料, 垠艺、 乐普等甚至采用了无载体的技术。支 架断裂一方面与支架材料有关、也与 支架结构有关,目前报道的支架断裂 主要发生在316L的支架、闭环设计 的支架, 所以 Cypher 系列支架断裂的 报道比例较高,改进型支架采用钴铬 合金以及铂铬合金作为支架材料,提 高了支架的疲劳性能,并且多采用开 环设计,较好的解决了支架断裂的问 题。同时由于新的支架材料更好的力 学性能和术中的可视性, 在不牺牲支

撑性能和可视性的情况下,能降低支架厚度,有利于提高内皮化速度。在提高内皮化速度方面,OrbusNeich还曾采用内皮始祖细胞捕捉技术。选择性抑制平滑肌细胞的药物目前还没有进展,Firehawk、Synergy等支架都致力于通过物理性选择解决这一选择性问题。

从临床需求来看,血管中并不需要一个永久的植入物。能提供与 DES相同的疗效并能在完成治疗后消失的生物可吸收支架无疑给企业提供了新的创新思路与挑战。可以预见的是,支架完全可再吸收,保证疗效的同时不在体内留下"痕迹"等特点将是未来支架的一个重要发展方向。雅培公司研

发的 ABSORB™ 依维莫司药物洗脱生物可吸收支架已于 2011 年获得了 CE标志,成为首个获准用于治疗冠脉疾病的生物可吸收支架。此外,德国百多力公司在研的由一种新的专利镁合金制成的 DREAMS 生物可吸收支架也正步入 3 年临床随访阶段;美国 REVA公司第二代产品以西罗莫司为药物涂层的 ReZolve 生物可吸收支架已于今年启动临床试验; Elixir 公司以 PLLA 原材料的 DEsolve 支架也已计划在最近启动临床研究。

回顾冠脉介入过去 35 年的发展 规律,每一次爆发式成长都伴随着新 产品、新技术的运用:金属支架的出 现,解决了单纯球囊扩张术并发症的 不可预期性,也使介入医生摆脱了在手术过程中对外科医生的依赖;药物洗脱支架的出现,解决了支架 内再狭窄的问题。而每一次瓶颈期都伴随着需要解决的新的临床问题:支架内再狭窄问题曾经制约了金 属支架的大规模应用:对第一代药物洗脱支架安全性的担心目前正在影响着药物洗脱支架的进一步推广。

在临床需求和市场卖点的双重推动下,各家企业可谓各显神通,但新型 DES 支架置入术后支架内血栓是否降低、甚至消除,常规双联抗血小板治疗的时间上能否缩短,均有待大规模临床试验加以回答。可以想象,支架内血栓解决之日,必将是介入治疗再次爆发之时,我们期待这一天早日到来。

#### 二、公正、合适的法规门槛有利于净化药物洗脱支架的创新氛围

药物洗脱支架属于最高风险的第三类医疗器械,但在美国和中国情况迥异。

在美国有极其严格的监管体系,长期以来,在美国销售的药物洗脱支架品牌仅有 3~4 种,企业可获得充足的利润,以保证后续包括质量体系维护以及产品创新的投入。当然,在美国从事药物洗脱支架创新的小企业多如牛毛,小企业考虑如何证明他们的设计优势,以寻求大企业收购,或建立合作关系,如Cordis 收购 Conor,Boston 收购 Labcoat 等。看来严格的法规,不会成为阻碍创新的借口。

而在中国开发效率"极高",已有13个药物洗脱支架品牌在市场上激烈竞争,但有的支架,由于临床效果不佳,正在边缘化。像药物洗脱支架这样的高风险医疗器械是通过市场淘汰、还是在审批时淘汰,值得思考。2010年《冠状动脉药物洗脱支架临床试验指导原则》开始试行,标志着公正、合适的药物洗脱支架法规在中国正在形成,根据该指导原则,临床研究将分为可行性、随机对照以及大规模确认阶段,上市前临床总规模达 1000 例以上。该法规的实施,将有利于净化药物洗脱支架的创新环境,由强调市场卖点的创新回归到由临床需求推动的创新,真正让有洞察力,质量体系完整、规范的企业从恶性竞争环境中摆脱出来。另外,竞争对手的减少,将有利于企业通过生产规模的扩大来获得规模利润,从而补偿降价对企业利润的影响,在最终减轻患者的支出和国家医保资源的支出的同时,获得足够的利润对创新持续投入。

#### 三、总结

尽管与过去相比,以药物洗脱支架为代表的介入手术取得了长足发展,但未来发展空间更加巨大。支架内血栓是药物洗脱支架进一步推广的障碍,但也是增加了企业获得突飞猛进发展的机会,各式创新的药物洗脱支架能否解决支架内血栓问题,仍需要通过大规模临床来回答。

药物洗脱支架的创新,不能以市场淘汰、以在患者身上试错为代价。合适的监管,能让符合临床需求的创新代替肤浅的市场卖点。合适的监管,减少了药物洗脱支架创新的数量,但提高了创新的质量。

大浪淘沙出真金,对于有洞察力,质量体系完整、规范的企业,未来的机遇将大干挑战。

责编 / 康瑞 (Tel: 010-84094350 Email: rkang@ccrfmed.com)



**吴永健** 国家心血管病中心、中国医学科学院卓外心血管病医院22病区主任兼7病区副主任,主任医师,教授,硕士研究生导师。《中华心血管病杂志》、《中国循环杂志》、英国《BMJ》杂志中文版审稿人,北京市医疗事故鉴定委员会成员。

文 / 池晓宇 本刊编辑部

### TAVI 中国之路:

# 韬光养晦 厚积薄发

### 一访吴永健教授

编者按,从认为不可思议、到尝试其可能性、再到为成功通过导管将瓣膜置入心脏而振奋、直至如今将其总结为结构性 心脏病学研究领域的焦点,人们思维上的这些变化反映了经导管主动脉瓣置换术(TAVI)近20年的发展历程。这期间, TAVI 已逐渐从最初的尝试性治疗策略发展成为一项被全球众多国家认可的成熟手术模式。相对于传统的主动脉瓣狭窄的 主要治疗手段 —— 外科手术, TAVI 无需开胸的微创技术特点为众多不符合接受外科手术, 尤其是老年、高龄的主动脉瓣 狭窄高危患者带来了生的希望。自 2002 年全球首例 TAVI 手术成功实施至今 10 年来, 全世界接受该手术的患者已近 5 万 例。在中国、随着人口老龄化日趋突出、TAVI 的发展前景也被日渐看好。相较于国外、我国开展 TAVI 手术的时间较晚、 目前对它的大规模推广尚未展开。尽管如此,通过近年来国内一些大型心血管病中心进行的临床实践结果显示, TAVI 手 术能有效改善患者预后及生活质量,这为患者和术者带来了希望与信心,也为我国今后大规模推广 TAVI 手术奠定了一定 的实践基础。目前,国际上有关 TAVI 的学术研究、器械研发及临床试验等较初期已经有了长足发展与讲步,相比之下。 我国在这些方面还需迎头赶上。纵观国际, 度势自身, 如何能让 TAVI 这一技术在各个方面更好地在我国实现"软着陆", 成为目前国内专家、学者共同面对和关注的一个课题。

谈及这一话题,参与我国 TAVI 手术开展并一直活跃在 这一领域一线的国家心血管病中心、中国医学科学院阜外 心血管病医院吴永健教授接受了我刊专访。吴教授认为: "TAVI 技术的发展在中国有着广大的患者基础,它在国内 的广泛发展将是一个必然的趋势。但在这个新时代到来之 前,我们仍需紧跟 TAVI 发展脚步,在扎实掌握 TAVI 技术的 同时,做好自己的循证医学工作以及建设好有中国自己特 色的 TAVI 团队,从而为它在全国的广泛推广夯实基础。作 为中国的介入医生,我们同时也希望通过 TAVI 在我国的开 展,能对世界 TAVI 的发展起到推进作用,做出我们特有的 贡献。"

#### 全面了解 紧跟发展

吴永健教授介绍, 主动脉瓣狭窄是一种主要由瓣膜钙 化引起的病变,属于退行性钙化病变,随着年龄的增长,发 病率也逐步增加。他指出,临床实践证实,保守药物治疗对 钙化性病变治疗效果不明显,尤其是对重度狭窄病变,药物 治疗几乎无能为力。以往治疗主动脉瓣狭窄唯一行之有效 的方法就是外科开胸换瓣手术。但是, 由于此类病变的患

者往往为高龄患者,常伴随其他老年高龄合并症,例如心、 肺、肾功能不全及脑血管疾病等,因而这类患者对外科手 术承受能力低,术后死亡率及各类并发症发生率高。鉴于 以上外科手术的局限性, TAVI —— 这一针对老年退行性主 动脉瓣狭窄病变的微创治疗技术逐渐孕育而生。国外一些 专家和科学家干上世纪90年代初开始以动物实验研究TAVI 技术的可行性, 直到 2002 年法国人 Cribier 等医生为医治一 名严重主动脉瓣狭窄的心源性休克患者而采取了全球首例 经导管主动脉瓣置换术(TAVI)并获得成功后,此项技术得 以广泛开展。吴教授谈到:"此后十年是 TAVI 大踏步发展的 十年,它在世界范围的临床应用以及在循证医学研究领域 均取得了令人瞩目的结果,逐步发展成为外科手术有效的 补充治疗手段。"

我国首例 TAVI 手术干 2010 年成功实施。据不完全统 计,我国每年需要接受主动脉瓣置换术的患者约有20万人 次, TAVI 在中国的成功实施成为我国介入心脏病领域发展 的又一个里程碑。可以说,"TAVI 在中国的发展是伴随着时 代的需求孕育而生的,"吴教授这样描述他所经历TAVI在国 内起步的过程,"早在2009年阜外医院着手准备但尚未开 展 TAVI 手术临床应用期间, 我院介入医生接触到大量无法

他有效替代治疗策略, 这些患者预期生命往往不超过半年。 作为医生,只能眼睁睁看着患者死亡而束手无策的境况使 我们迫切地感到开展 TAVI 手术的必要性。"

据吴永健教授介绍, TAVI 技术在国内的引进也经历了 从不熟悉到成熟的一个过程。如果说冠脉介入是通过导管 将一根细小的支架放置到相应位置还比较容易接受,但 是把如此大的瓣膜通过导管而非开胸精确地置放到固定位 置,对国内患者甚至许多介入医生来讲起初都是一项不可 思议的手术。但随后,通过交流、学习、摸索和筹备,自 2010年,我国在阜外医院,301 医院,上海中山医院,长 海医院以及华西医院等中心成功开展了 TAVI 手术, 目前全 国共实施 TAVI 手术 10 余例。通过近 2 年的随访观察,其结 果显示患者心功能良好,能够参与常规活动,生活质量有 显著改善。

吴教授表示,就TAVI技术而言,目前在国内它已是一 项成熟的手术。但从手术推广来讲,鉴于这一技术难度大, 操作复杂, 置入器械昂贵等原因, 因此 TAVI 现阶段还不能 像冠脉介入治疗那样在全国广泛开展。吴永健教授同时还 强调, TAVI 在国内的发展需要的既是技术的攻坚和经验的 累积, 也是围绕 TAVI 所展开的学术、行政、经济等各方面 的协调发展。吴教授说:"今后,全国其它一些有条件的大 型中心将有望逐步开展 TAVI 手术, 而累积了足够经验的大 型中心将带动其他医院发展。这将是未来TAVI在全国普及 的健康方式。"为此,吴教授也就目前国内围绕 TAVI 展开的 部分焦点讨论分享了一些他的经验与心得。

#### 关于适应症与禁忌症

目前普遍认为的TAVI话应症人群是指不耐受外科手术 的主动脉瓣狭窄患者,随着手术操作日臻娴熟以及瓣膜产 品更新换代,关于 TAVI 是否也适用于低危患者的讨论随之 升温。对此,吴永健教授表示,正确筛选符合 TAVI 指征的 患者对手术安全性及预后结果十分重要,也有助于 TAVI 更 稳步地在国内发展。目前全球通用的 TAVI 风险评分系统— 欧洲心脏手术风险评分标准(EuroSCORE)≥20%和美国 胸外科学会危险评分标准(STS)≥10%仍然是使用外科

承受外科手术治疗的主动脉瓣严重狭窄患者,因为没有其 手术评估系统评价病变,因此对 TAVI 手术高危、低危患者 的界定并非绝对准确。吴教授强调,这就需要术者不只是 关注 TAVI 的适应症,同时也要重视它的禁忌症,例如应充 分考虑到诸如造影剂过敏、严重脑血管事件如脑出血和脑 血栓、严重心功能不全以及严重肾功能及呼吸系统不全等 等因素引起的手术风险,以真正确保 TAVI 的有效性和可行 性。据吴永健教授介绍,目前全球正在针对 TAVI 开发一项 新的风险评分系统并有望在近期完成, 与外科评分系统不 同的是,这一评分系统将结合内科手术风险评估对患者进 行评分,它将能够显示 TAVI 手术特有的适应范围及安全范 围。"这一消息令人振奋,值得我们共同期待,它将为TAVI 术前的患者筛选提供更加科学准确的依据。"吴教授说。

#### 关于手术风险、难点与围术期护理

尽管 TAVI 已成功"落户"我国, 但吴永健教授表示, "与国内业已广泛开展的冠脉介入治疗相比, TAVI 手术操作 相对复杂,加之患者多为高龄、高危,因此手术仍面临术 中高风险和远期预后的考验。"对此吴教授建议国内医师应 谨慎应对以下技术难点:第一,穿刺入路。由于 TAVI 手术 通常需要使用 16F 以上导管, 日患者多为带有多种合并症 的老年患者,多数还伴有主动脉系统严重弯曲和钙化,因 此致使导管推送困难,因而无论选用经动脉逆行法(股动 脉-主动脉路径), 或经静脉顺行法(经静脉穿刺房间隔, 再进入左心房 - 二尖瓣 - 左心室 - 主动脉)还是经心尖法, 均难免造成入路损伤、出血以及严重并发症,因此术前准确 评价患者血管入路状况以及术中谨慎操作均十分重要。"相 对于穿刺入路, 术后封堵也不容小觑, 失败的封堵将造成 患者大出血甚至死亡,再成功的手术也将因此功亏一篑," 吴教授强调。第二,瓣膜定位。TAVI瓣膜置入定位不准可 造成主动脉瓣返流或瓣周漏, 而瓣膜移位至心脏或升主动 脉的情况在严重时将会造成患者术中死亡,这些难点需要 通过手术操作经验的积累以及定位系统的改进与发展得到 改善。第三,并发症。在 TAVI 并发症中,吴教授强调,瓣 膜定位后左主干闭塞造成的急性心脏性死亡以及术中从瓣 膜脱落的碎屑掉进脑血管造成的栓塞均属于致命性的并发 症,前者较不常见但发生即是致命性的:后者较常见但目

前仍无很好的方法村绝,因此均需术者谨慎应对。

吴永健教授同时指出,TAVI 复杂的手术操作增加了患者的术中及预后风险,因此围术期的术后护理对预后恢复也就显得尤为重要。吴教授介绍,瓣膜的开通使患者整个身体的内环境发生改变,术后常出现低血压状态,包括感染、出血等症状,因此 TAVI 术后管理,尤其恢复时的管理比常规介入治疗要求高很多,甚至需要学习外科 ICU 管理经验,而并非常规内科的管理手段可以完全解决。TAVI 开展2年来的经验显示这是一项原本属于外科性质的手术,因此吴教授呼吁:"全国的介入医生一定要虚心向外科学习护理手段。"吴教授介绍,目前患者的术后恢复仍是他们团队面临的一大挑战,原本非常顺利的手术有时很可能会因为没有经验的护理出现严重预后问题,这是非常令人惋惜的。"因此,我们正在尝试对 TAVI 重症患者进行回到外科恢复的管理工作,希望通过一段时间的外科重症护理学习与实践,介入科室将真正有实力再做接手管理。"吴教授说。

#### 关于学习曲线与团队建设

谈到学习外科护理,吴永健教授指出它只是整个 TAVI 学习曲线中的一部分。在吴教授看来,国际经验要求的术 者需实行20~25例TAVI手术的标准也只是学习曲线中的量 化数字,只能说明学习曲线的重要性,却不能代表这一曲 线的深度。"吴教授说:"如果从介入治疗的角度来讲,我 们对于瓣膜病的知识还远远不够,必须'重新学习'。"吴永 健教授指出, TAVI 术者大多是长时间从事心脏介入手术的 医生,因此手术基本操作理念、知识和手感对他们并不是 难题。但是瓣膜病过去长期是外科医生的工作对象,因而 目前国内大部分内科医生对于瓣膜病的知识了解相对比较 表浅和有限,因此要想开展 TAVI,内科医生还需重新学习 瓣膜病知识和瓣膜病发展进程。对吴教授的TAVI工作组来 说,"重新学习"是一个新挑战,也是一个必经的过程。吴 教授说:"我讨去用2年的时间重回病理科学习相关知识。 并去外科手术室跟随手术台做实体学习,这些学习使我在 实施 TAVI 治疗时获益匪浅。"

不仅如此,吴教授强调,对 TAVI 的学习不是某个医生 个人的事情,它还需要许多科室的相互协作,因此团队建设

十分重要。阜外医院是全国开展 TAVI 的排头兵, 在胡盛寿 院长和高润霖院士的高度重视与支持下, 医院得以建立了 多科室协作的 TAVI 诊疗团队,除了心内科,还包括 CT 室, 超声科,麻醉科,心脏外科,术后恢复室,杂交手术室等 协作部门,它们在整个 TAVI 诊疗过程中环环相扣, 为手术 的成功及预后起到至关重要的作用。吴教授举例说:"我们 医院很重要的一个经验是拥有影像学专家组成的固定影像 科室小组,开展 TAVI 影像学习,为诊断把关。小组不仅为 介入医生提供一般常规治疗瓣膜狭窄程度的诊断报告,而 且会从介入治疗角度对瓣膜进行详细描述,包括瓣环大小, 瓣高高度, 窦宽宽度, 窦管结合处宽度, 冠动脉开口情况, 钙化是否均衡,升主动脉根部情况等等的描述,帮助介入 医生提高诊断准确度,进而制定最佳治疗策略。欣慰的是, 今后这些专家的经验还将通过传帮带的方式过渡到整个影 像科的年轻医师中去。另外一个重要团队建设经验则是在 治疗策略出台后,以往向导管室报告诊断结果的管理模式 改为同时向外科与麻醉科报告,以便在第一时间派相关人 员等候配合导管室进行手术, 目前我院 TAVI 团队正是以这 种全面协作,全院一条心的方式和态度展开工作的。"

#### 关于循证医学

近年来发布的有关 TAVI 的第一个大型、多中心、随机对照研究 PARTENER 研究结果令人鼓舞。其队列 A 结果显示,对高危主动脉狭窄患者采取经导管主动脉瓣置入(TAVI)治疗,其预后结果不劣于传统主动脉瓣置换手术(AVR)。在谈到这一备受瞩目的研究结果时,吴永健教授指出,我们应该一分为二去看待那些与 TAVI 相关的研究结果:既要看到这一治疗策略目前的优势所在,也要客观地看到其尚存的局限性。例如 PARTENER 试验有关血管并发症的一项最新分析结果(JACC,2012/08/08 在线发表)显示,经导管主动脉瓣置换(TAVR)患者每7例中有1例以上发生了严重血管并发症,这让我们对这一并发症仍不能掉以轻心;尽管如此,我们也要看到研究结果有受到目前医疗发展现状等诸多因素影响的可能性,例如与 TAVI 相关的 ADVANCE试验研究结果(ACC,2012/03/24 在线发表)就提示我们,更低的卒中发生率或与更优良的器械通过性有关。因此,吴

永健教授强调,尽管目前针对 TAVI 研究领域仍有许多未知 因素,但正因为有了这些在未来有可能进一步优化 TAVI 手术的未知因素以及那些已被证实的积极的研究结果以及临 床表现,TAVI 才成为如同 PARTNER 研究主要负责人 Martin B. Leon 所言的那样:"以 TAVI 为代表的结构性心脏病介入 治疗将成为今后心血管介入治疗创新发展的最重要方向。"

吴教授指出:"也正是有了这种在世界范围内对 TAVI 深入探索的氛围以及对它作为外科手术有效补充治疗手段的共识,才更坚定了我国开展 TAVI 的信心,但是要想使这一技术更加适用于中国患者,努力发展我们自己的循证医学是唯一的出路。"为此,吴教授介绍,我国在 2011 年 CIT 期间成立了中国 TAVI 联盟,由高润霖院士出任主席。目前全国已有 400 多家医院加入联盟,其中有 20 多家医院作为核心成员,它们也是未来很快能够开展这项技术的医院。 联盟同时开展了一个全国性注册研究计划,并将通过专门网站对研究项目进行注册。吴教授说:"可以说国内 TAVI 循证医学的道路已有序铺开,目前只等 TAVI 时代的到来。而中国特有的大样本量临床研究也必将为世界 TAVI 研究提供更加详尽的循证医学证据。"

#### 关于国产瓣膜的发展

吴教授介绍,受到瓣膜供应与准入制度的影响,目前 国家医药管理局还未正式批准瓣膜产品进入中国市场。他 说:"过去2年多时间,我们对主动脉瓣狭窄的重症患者主 要是本着人道主义救治原则实施 TAVI 手术。" 尽管如此,吴 教授指出,对于目前全球普遍使用的 CoreValve 与 Edwards 瓣膜支架,其25万元左右的昂贵价格也往往使患者无力承 担,从而错失最佳救治方案与时机。鉴于此,开展国产瓣 膜产品的研发与生产势在必行。吴教授说:"中国十二五科 技支撑计划已将主动脉瓣狭窄研究工作纳入其中,国产瓣 膜也将因此迎来有利的发展时机,由此预计今明两年就会 有更多患者得益于此项手术。" 事实上,据吴永健教授介绍, 中国这些年的瓣膜研发速度还是较快的,国内很多大型研 究机构能够非常及时地掌握相关信息并跟上国际步伐,甚 至是有所创新。几年前,国内已有公司完成瓣膜产品的动 物实验,而就在近期,阜外医院成功对国内两例患者首次 实施了经导管置入国产主动脉瓣装置手术,效果良好。对此吴教授难掩喜悦并不无欣慰地介绍说:"在十二五计划的促进下,国产瓣膜产品在不久的将来还将逐渐进入更广泛的人体临床实验阶段,以此进一步验证瓣膜的有效性和安全性。"

谈到发展国产瓣膜事业对卫生经济学的影响,吴永健教授指出,国产瓣膜的产生将能够解决几个问题:1,费用问题。国产瓣膜的出现,必将促使进口瓣膜在进入中国市场时做出必要的价格调整。同时随着瓣膜产量的增加、瓣膜市场整体费用的下降,TAVI整体治疗费用将走低,届时如能接近目前冠脉介入治疗费用的水平,则会有更多老百姓受益。2,解决医保负担。患者的需求永远是第一需要。我国现在正逐渐走向老龄化,老年人口占到了总人口的15%左右,老年性的主动脉瓣的狭窄患者将会越来越多,因此随着TAVI的广泛使用,手术费用被医保覆盖将是一个趋势。而技术的进一步成熟与价格的逐渐走低,将为未来的医保覆盖成为现实做好减轻政府财政负担的铺垫。

#### 韬光养晦 厚积薄发

在整个访谈中,如果说吴教授向我们展现的中国 TAVI 时代的蓝图令人备受鼓舞的话,那么他也用经验与现实告 诉我们对待 TAVI 的广泛开展,当下还须脚踏实地,严谨以 待,谨慎实施。吴教授指出,任何国家开展任何一项新技 术,都不是一蹴而就的。就TAVI的中国之路而言,除去技 术层面的与时俱进,还要明确几点:首先,国内大型中心围 绕 TAVI 展开的团队建设以及行政改革仍需积累更多经验: 其次,鉴于 TAVI 手术风险远高于冠脉介入手术,因此有它 必要的准入机制,其中需要装备齐全的杂交手术室,需要 整个外科与麻醉科的配合等,而目前很多国内医院硬件设 备及心脏外科手术水平尚未达到以上要求:第三,学习曲 线的"长度"与"深度"必须是随时间的累积而逐渐成熟 的。因此,吴教授强调:"我们现在进行的所有'铺垫'工 作都是必要与有价值的,它将为 TAVI 在中国的'爆发'打 下良好的基础,所谓韬光养晦,才能厚积薄发,为此,我 们一直在努力。"



**管振军** 杭州启明医疗器械有限公司共同创始人兼总经理,曾任微创医疗(香港上市)研发经理,先健科技共同创始人,副总裁,战略规划及新业务部总监。主要从事结构性心脏病的技术市场开发及新业务投资,涉及领域包括冠心病,外周血管疾病,中风,先天性心脏病,心脏瓣膜疾病,肺栓塞等,系26项国际国内专利主要发明人,主持并参与国家重大课题13项,曾获得广东省科技进步一等奖。

## 经皮介入人工心脏瓣膜系统的 现状及展望

文/ 警振军 雷荣军 吕守良

近年来,经皮介入人工心脏瓣膜置换术,包括介入肺动脉瓣的置换(TPVI)和主动脉瓣的置换(TAVR),已成为心脏瓣膜疾病的研究热点和发展趋势。目前,进入临床研究的已有几种瓣膜,但只有球囊扩张的 Edwards SAPIEN 瓣膜和自膨胀 Core Valve瓣膜置换系统得到欧盟认证,进入了临床使用阶段。

基于此,本文将重点介绍 Edwards SAPIEN 和自膨式 Core Valve 两大介入瓣膜系统,并比较分析国内首家进入临床试验的杭州启明医疗器械有限公司生产的 Venus 介入瓣膜系统与上述两种瓣膜的不同之处及其功能特点,然后简要描述目前可供使用或正在试验中的其他介入瓣膜系统,最后对经皮介入人工心脏瓣膜系统进行研究展望。

#### 一、国内外主要经皮介入瓣膜产品研发现状:

#### 1. Edwards SAPIEN 介入瓣膜

由美国加利福尼亚州欧文市 Edward Lifescience 公司研制生产的球囊扩张支架瓣膜,在进行大量的体外实验和动物实验的基础上,于 2002 年在法国由 Alain Cribier 首先应用于临床取得成功,于 2007 年末正式在欧洲上市,并于 2011 年 11 月获得美国FDA 的上市批准。该球囊扩张支架瓣膜由支架和瓣膜两部分组成:①支架:由不锈钢

丝焊接而成,圆柱形,可折叠;②生物瓣膜:材料为牛心包膜(初期)或马心包膜(目前),由三片面积均等的心包膜制成生物瓣膜,使用前将其折叠在球囊导管上,然后整体置入输送鞘管内置入到主动脉瓣区。目前有两种主流直径的瓣膜可用:23mm×14.5mm和 26mm×16mm,分别使用 22F和 24F导管输送。23mm 瓣膜适用的瓣环直径为 18mm~22mm,26mm 瓣膜的适用范围为 21~25mm。

Edward-SAPIEN 介入瓣膜在置入前需要压缩在气囊导管上,经弹性引导导管通过主动脉,并在快速心室起搏下在冠状动脉开口稍下的位置展开。目前使用的 Retroflex 系统可顺行、逆行和经心尖到达病变瓣膜的部位,压缩后介入瓣的尺寸直接决定输送鞘的直径。Retroflex 系统经历了 4 代的发展,在减少输送鞘直径方面获得较大的进步,并增加了输送鞘的灵活性以免损伤动脉。最近正在研究的新一代 Edwards XT 介入瓣(SAPIEN XT, Edwards Lifesciences)和输送系统(Retroflex 4,Edwards Lifescience)使用了新型扩张性更强的钴铬合金支架,使其瓣膜设计上更加灵活,输送鞘管直径可削减至 18F。新一代 Edwards-SAPIEN 介入瓣膜系统的发展及应用,极大地提高了手术的成功率,减少了并发症。迄今为止,已经有数千例以上对比使用 Edwards-SAPIEN 介入瓣,进行药物保守治疗和传统手术治疗的随机临床试验,此项研究的结果,对于选择适宜的患者,对比 TAVR 和手术治疗的长期效果将提供重要的信息。





图1 A: Edwards XT介入辦系统; B: 18F Retroflex 4 (Edward Lifescience公司)

#### 2. Core Valve 介入瓣膜系统

由美国明尼苏达州美敦力公司研制,其人工心脏瓣膜主要来源于心包组织,置入并缝合于一自膨胀镍钛合金支架中, 用压缩装载系统压缩装入输送系统后传送置入病变主动脉瓣中。

2004年第一代 Core Valve 介入瓣膜系统使用 25F 输送系统,将牛心包缝合于自扩张支架上,适用于瓣环直径为 20~23mm 的患者。操作需全麻,体外循环支持,股-股动脉旁路循环辅助下实施。2005年第二代 Core Valve 介入瓣膜系统使用 21F 输送系统,将猪心包缝合于自扩张支架上,与牛心包相比,猪心包瓣膜可以使引导端更小,可承受更复杂的缝合,瓣膜形状稳定持久,展开能更好适应自体主动脉。2006年,第三代 Core Valve 介入瓣膜系统使用 18F 输送鞘管,适用于瓣环直径在 20~27mm 的患者。手术只需局部麻醉无需体外循环支持,在心脏不停跳的情况下完成,由此将开放式手术完全转变为经皮手术。第三代 18F 的 Core Valve 介入瓣膜系统由缝合在镍钛合金支架上的生物瓣膜,输送系统及压缩装载系统组成。

第一代 Core Valve 系统临床试验的研究表明,TAVR 即刻成功率为 68%,而最新的产品的即刻成功率得以大大提高,同时手术时间,住院时间以及 30 天内心脑血管事件发生率均明显下降。平均跨瓣压差,有效开口面积等血流动力学指标有明显改善。最新的报道结果表明手术成功率达到 97%,死亡率为 1.5%。据大多数研究报道,Core Valve 系统的 TAVR 较易发生高度房室传导阻滞,因而需置入永久心脏起搏器的患者占 18%~25%。今后 Core Valve 系统的主要发展方向为,如何增加定位准确性,提供更多的产品型号以扩大适用人群范围,更加方便和准确的可回收及调整位置设计,减小输送系统直径等。



图2 第3代CoreValve介入辦系统

#### 3. Venus 经皮介入人工心脏瓣膜与市场上现有产品的比较

Venus 经皮介入人工心脏瓣膜系统与 Core Valve 系统结构类似,都属于自膨式支架瓣膜,其相同点主要有:

- ① 自扩张镍钛合金支架由激光切割而成,呈管状结构。根据不同膨胀长度和直径设计成适用于三个层次的非圆柱形形状。支撑架截面的形状和设计使之能撑开原主动脉瓣或者其他置换的生物瓣并固定在流入位置处,且使流出位置固定在升动脉处;中间部分的直径缩小部分是瓣膜的瓣叶功能区,通过改变直径大小,与瓣膜工作的最佳状态匹配,保证瓣叶有效工作,避免干扰冠脉开口的血液流动;瓣环水平可以使主动脉瓣牢固地固定于主动脉瓣环以防移位,同时扩张状态的介入瓣膜可产生的径向支撑力可防止瓣周漏和瓣膜位移。
- ② 瓣膜采用单层手术缝合法,将猪心包用手术缝合线固定于支架中,位于支架的结合缘水平,支架下端的圆锥结构用猪心包覆盖,从而降低局部张力,减少支架尺寸,提供支架可折叠性。
- ③ 18F或 20F 输送器由包含推手、外鞘管、TIP 头(能够穿过导丝)的输送导管组成。管腔中间设计了一个直径 0.035"孔。导管的远端(也叫释放端)有一个特别设计的 TIP 头,能够保证其在血管中抽插时对血管不造成创伤。输送 器导管末端部分为手柄,手柄能够快速推进和微调,便于介入瓣精确释放。
- ④ 使用前通过加载系统把人工心脏瓣膜压缩到输送器端口的输送管内。瓣膜加载到输送器上后,外管完全覆盖生物瓣直到释放时。手柄移动后面按钮可以进行锁定以防过早释放。导管头部和中间部分有显影标记用来显示输送器和瓣膜的位置,便于精确定位。

Venus 介入瓣的 4 个尺寸适及 98% 的患者群体,其独特设计在于:对称分布的 3 个 T 型耳,使瓣膜压缩更加均匀,更易装载;底端收口,可使其避免对房室结的损伤;瓣膜形状采用吊桥锁链的原理,使瓣叶合面受力均匀,减小了支撑架因受载弯曲造成的疲劳损伤,同时产生的倾斜角度有效降低了瓣叶组织承受的应力强度,优化了瓣膜的开关运动;特有的猪心包处理工艺提高了瓣膜可折叠性能,加之带有便于压缩的菱形单元的支架设计,使瓣膜在释放 2/3 状态下实现可回收。是目前应用到临床阶段的第一款可回收的导管瓣膜系统。这一特性使术者将术中瓣膜释放定位失误而造成的患者死

**广风险明显大大降低。** 

使用 Venus 介入瓣产品,手术在 X 射线透视和血管造影辅助下完成,仅需局部麻醉即可,可大大缩短手术时间,降低手术复杂程度,并显著提高手术成功率。改造后的 Venus 介入瓣系统还可经升主动脉开口置入,以减小心尖介入的创伤。目前启明医疗已经获得 4 项发明专利授权,其在瓣膜控制释放技术,瓣膜使用耐久性,安全快速便利装载技术等方面拥有一定的技术优势。

2011年3月15日,一位年仅16岁患有严重复杂先天性心脏病的越南小姑娘,在接受使用Venus P-Valve产品的介入自膨胀式肺动脉心脏瓣膜置换术治疗后,迅速康复,且术后半年内身高增长了16cm;2012年4月8日,一位80岁患有严重主动脉瓣狭窄的男性越南患者成功置入了26mm的Venus A-VALVE产品,术后康复良好。来自德国Frankfurt Cardiovascular Center的 HorstSievert 教授在使用过Venus A-VALVE后认为其具有可以控制释放并具有再次定位的功能,为手术医生带来了更多的稳定安全性,且输送系统尺寸降低到16F,显著的降低了患者的器械入路并发症的风险。





图3 Venus介入辦系统

#### 二、其他新型介入瓣膜

目前研究结果显示,应用其他已在人体进行试验研究的新型介入瓣膜的手术成功率和安全性均令人满意。Sadra Lotus Valve 和 Jena Valve 等都具有可重复定位和可回收等特点,Symetis Acurate 置入过程不会影响血流动力学,无需减少血流。

#### 三、研究展望

从目前已临床应用的介入瓣膜到正在实验研究的新型介入瓣膜可以看出,未来介入瓣膜的发展目标是尺寸更小、长期有效、安全性高、并发症少、操作简单及定位精准。随着介入瓣膜置换术的推广,新型介入产品的研发,操作者经验的积累,经皮介入人工心脏瓣膜系统将具有更高安全性、精确度和控制力,使介入医生更方便复位或探查置入设备。另外,临床长期随访的开展将为介入瓣膜置换术提供更科学的病例选择标准,减少介入手术的相关并发症,提供更加安全有效的治疗效果,此项技术适用人群的范围也会随之逐步扩大。未来介入瓣膜置换术必将在心脏瓣膜病的治疗中占有重要的地位,成为替换传统外科瓣膜置换手术的治疗措施。图 责编/康瑞 (Tel: 010-84094350 Email: rkang@ccrfmed.com)

**30** 2012/08 第4期 总第61期 2012/08 第4期 总第61期 3**1** 

整理 / 池晓宇 本刊编辑部

# 我国外科微创室间隔缺损封堵术发展 方兴未艾

#### 一访潘湘斌教授

**潘湘斌** 中国医学科学院阜外心血管病医院小儿外科中心副主任医师,副教授。2009年赴欧洲学习,是我国第一批能够同时完成心血管疾病经皮介入、杂交技术及传统外科手术的医生。

CCheart: 请您从流行病学的观点分析一下我国目前 VSD 发病的主要群体,病因以及治疗方式? 潘湘斌: 室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)是一种最常见的先天性心脏畸形,多单独存在,亦可与其他畸形合并发生。本病的发生率约占成活新生儿的 0.3%,占先天性心血管疾病的 25% ~ 30%。由于 VSD 有比较高的自然闭合率,其约占成人先天性心血管疾病的 10%。目前的治疗手段有传统外科手术与常规经皮介入治疗,其各有优点,也存在不足。介入治疗创伤小、术后恢复快,但受到体重、外周血管直径、导管插入途径等因素的影响,可能产生严重的并发症,使介入治疗的应用受到一定限制;外科手术在方法学上更成熟、适应证更广,但手术创伤大,对于某些特定病变也受到手术途径的限制。因此,如何能将外科手术与介入技术结合起来,互相取长补短,成为心血管疾病治疗领域的新命题。近 10年来,兴起了在外科手术中或经外科切开途径进行介入治疗的新方法,该方法的特点是开胸后经心脏、大血管以及切开外周血管进行介入诊断和治疗,不受外周血管粗细,路径长短的影响,可以有效的减少经皮介入导致的重要脏器损伤,大大扩展了介入治疗的适用范围,使一些危重复杂的心血管疾病得到微创而高效的治疗。

CCheart: 请您谈谈我国外科微创室间隔缺损封堵术的现状与最新发展概况?

**潘湘斌**: 经胸微创介入室间隔缺损封堵手术,作为经外科途径进行心血管介入治疗当中的一种应用术式,经过近 10 年的发展,业已成为目前微创介入治疗常用方法之一,其规范化成为未来发展的必然趋势。为此,今年年初卫生部发文成立了"经外科途径心血管疾病介入治疗质量控制专家组",由胡盛寿院长担任专家组主任,我也有幸成为专家组的一员。目前,一项相关的技术规范正在等待专家组委员会通过,届时该规范将发往卫生部审核,有望成为将来这一技术的指导规范,用以指导医生如何选择患



者,选择封堵器以及怎样进行手术操作等,并将作为培训基地教材,对医生进行严格培训。该技术将采取严格的准入制度,将对培训合格且岗位合格的医生颁发执照,而拥有执照的医生才有资格开展此项介入治疗。

目前,我国外科微创介入室间隔 缺损封堵术发展十分迅速,全国几家 大型中心包括阜外医院,青岛儿童医 院,中南大学湘雅二医院等都在开展 这一封堵技术,且手术例数也很多。湘 雅二医院开展此项工作大概2年多时 间已经进行了1000多例手术。现阶段 手术大多是针对膜周型的肌部封堵,即采用目前国内比较成熟的双面伞通 过胸骨下面的小切口直接做封堵。它 保证了患者只需麻醉一次,并在封堵 失败时即刻可由外科医生顺切口延长 做常规外科手术的补救,因而完成"一 站式"治疗与救治。这一技术优势的突显也使其适应证随之扩大,例如我们现在已经能够开展主动脉瓣下的封堵术。但是,由于该封堵距离主动脉瓣很近,因此目前主动脉瓣下封堵也引起了国内外一些专家对其安全性的争论,其主要集中在以下几点:第一,瓣下封堵要比膜周型封堵发生并发症几率高,因此转为常规外科手术的几率也很高,因为有参与分流,容易有主动脉瓣反流的情况。因此,此类病例考虑采用常规外科手术还是外科微创介入治疗成为目前学术争论的一个焦点。

CCheart: 针对这一学术争论,目前国内如何明确外科微创室间隔缺损封堵术适应证,有哪些标准?

潘湘斌:目前比较公认的这一技 术的适应证,包括技术规范讨论稿上 比较明确的就是针对膜周部的室缺还 有肌部的室缺。这两种室缺有一个标 准就是距主动脉瓣 2mm 以上的距离。 因为主动脉瓣的每一次跳动都会与封 堵器有一个接触,如此来回摩擦可能 会导致主动脉瓣穿孔, 因此必须保证 封堵器放上去之后离主动脉瓣有一定 的距离。即使现在发展的零边型封堵 器,可直接在主动脉瓣底下实施封堵, 但是如果进行10~20年的长期随访, 瓣膜也有可能会反流。这也是之前我 们谈到的学术上的争论焦点之一。鉴 于一些标准以及不确定因素,目前我 国对干主动脉瓣下的缺失主要还是考 虑常规的外科手术。有关经胸骨下段 小切口室间隔缺损封堵术明确适应证 具体有以下几点:

1. 膜周部 VSD (1) 年龄:通常 ≥ 6月。(2) 体重大于 3 Kg。(3) 有血流动力学异常的单纯性 VSD,直径 > 3mm,< 14mm。(4) VSD 上缘距主动脉右冠瓣≥ 2mm,无主动脉右冠瓣脱入 VSD 及主动脉瓣返流。(5) 超声在大血管短轴五腔心切面 9 ~ 12 点位置。

- 2. 肌部 VSD > 3mm。
- 3. 合并其它畸形需要接受外科手术的患者,先在心脏跳动下封堵肌部室间隔缺损,再处理其它畸形。
  - 4. 外科手术后残余分流。

CCheart: 近年来才广泛推广的 外科微创介入封堵和其他术式相比具 体的优势体现在哪里?

潘湘斌:由于手术是通过胸骨下 面的小切口直接去封堵,第一个优势 是无放射线损伤,可完全在超声下引 导完成。第二:做常规外科手术时, 胸骨前的骨头是需要全部切开的, 而 且切口大小受体重影像。介入封堵术 的手术切口只需要到剑突就行, 是常 规手术治疗的 1/5~1/4, 切口变得非常 小,孩子将来留下的心理创伤也小了。 第三,万一出现封堵失败,包括封堵器 脱落,封堵器移位,放完之后二尖瓣或 三尖瓣有反流等情况,外科医生直接 就在切口上延长做常规的外科手术, 而不像经皮介入那样,如果封堵失败, 还要把患者转到外科手术室, 然后调 动外科医牛和体外循环麻醉师, 外科 医生也不是随时 standby 的,这中间至 少要花 1~2 小时, 患者存在很大的生 命危险。第四:常规外科治疗需要建 立体外循环, 使心脏停止跳动, 再使 心脏复跳。这是一个非常复杂也是非

常危险的过程。介入治疗避免了这一点,降低了危险性。第五:恢复比较快,常规外科手术治疗一般在术后一星期出院,而介入手术一般在术后3天就可以出院,这是一个很大的优势。

CCheart: 您认为目前我们外科 微创介入封堵术还存在一些什么样的问题,它发展的瓶颈在什么地方?

**潘湘斌**:主要就是适应证的问题,目前范围比较小,比较成熟的是膜周部的室缺,对于离主动脉瓣比较近的室缺仍存在很大的争议。我认为目前介入封堵术发展的主要瓶颈在置入体内的封堵器上,器材的材料和形状的设计上都需要进步。就像冠脉支架一样,从开始的裸支架发展为今天的药物洗脱支架再到现在正在研发的可降解支架。随着这个器材的每一次进步,它的适应证就会逐渐地扩大。

CCheart: 阜外医院使用的封堵器品牌主要有哪些? 您认为国产封堵器与进口封堵器有什么差别?

潘湘斌:市面上常用的封堵器我们医院都有。国产的有先健的、形记的、华医圣杰的等等。进口的有美国的AGA等。我认为国产的封堵器比进口的封堵器更好,因为国产的封堵器更好,因为国产的封堵器更近合室间隔缺损的解剖改变。其实进口封堵器早年在国内开展的时候,其房室传导阻滞的发生率很高。主要原因是它的双面伞高度不够,因此我们国产的封堵器对这个缺点进行了改良,把高度加长了之后对室间隔的压迫变小了。所以我们国产封堵器发生房室传导阻滞率很低。我们国内大部分中心在用的都是国产封堵器。

CCheart: 请谈一谈您对这项技术未来发展趋势的看法?

器械的不断进步,将来这种经胸小切

潘湘斌:从总体发展来讲, 随着

口封堵的方法会不断改善,就像当年 冠脉支架的发展对冠脉介入发展的推 动是一样的。现在国内有一部分新型 封堵器,包括瓣下型缺损封堵器已经 在进行设计专利申请, 动物实验的申 请也,在进行中,因此该治疗技术将来 发展前景还是非常广泛的。而随着器 械与技术的发展,将能更多地体现小 切口介入的优势。就像当年做冠脉支 架一样,刚刚上裸支架的时候再狭窄 率很高, 甚至连外科的静脉桥都比不 上, 当时类似选择做介入还是外科的 搭桥手术的争论, 到今天已经是不会 有人再问的"粗浅"问题了。目前大 家都在研发可以降解的封堵器,这种 封堵器堵上之后过了半年至一年即可 自己降解,完全靠内皮细胞生长而把 缺口堵上。如果这项研发能够实现的 话,它就不存在主动脉瓣跳动来回摩 擦导致穿孔等并发症的问题了。现在 国内有一部分新的封堵器包括干下型 的缺损都已经在做设计申请专利了。 今天我们在争论瓣下的室缺能不能做 封堵,但是随着这个技术的发展,将来 外科微创介入封堵术肯定能体现出它 更大的优势。而对患者来说外科微创 介入治疗的费用和常规外科手术的费 用差不多,都在2~3万元左右。这个 手术不需要建立体外循环, 相对技术 门槛比常规手术的技术门槛要低,对 医生的培训相对也比较容易。对比较 偏远、比较贫困的地区推广起来甚至 更有优势。



### 室间隔缺损介入治疗的现状与问题

文/秦永文 白元 第二军医大学附属长海医院

自 1988 年 Lock 首次采用 Rashkind 装置关闭室间隔缺损(Ventricular Septal Defect, VSD)以来,室间隔缺损的介入治疗已有二十余年的历史,所采用的封堵器械先后经历了动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)封堵器、房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)封堵器、Rashkind 双面伞封堵器、CardioSEAL 封堵器、Sideris 纽扣式补片、弹簧圈以及可脱卸球囊等多种装置,但均应操作复杂、并发症多、封堵效果不理想等多种原因未能在临床上广泛开展。1997 年 AGA 公司研制的 Amplatzer 双盘状超弹性镍钛合金封堵器在 ASD、PDA 和肌部室间隔缺损的介入治疗上获得成功,并广泛推广应用。但是,肌部室间隔缺损较少见,临床应用较少。 2002 年 Amplatze 研制了治疗膜周部室间隔缺损的偏心型镍钛合金封堵器,并在临床试用,2003 年引入我国,但因房室传导阻滞的发生率高,至今在国外未获准推广应用。2001 年 12 月国内上海长海医院率先研制出适合于膜周部室间隔缺损的对称双盘状镍钛合金的室间隔缺损封堵器,并临床应用。此后,在应用过程中为了满足不同解剖形态的室间隔缺损介入治疗的需要,又相继研发了治疗膜部瘤型、多孔型的室间隔缺损的细腰型封堵器和治疗靠近主动脉瓣膜的零边偏心型封堵器。具有中国特色的室间隔缺损封堵器在临床上的广泛应用,提高了室间隔缺损介入治疗的成功率和安全性。改变了国内室间隔缺损介入治疗方法的选择。在室间隔缺损介入治疗方面的主要进展和问题可以归纳为如下几点:

**34** 2012/08 第4期 总第61期 2012/08 第4期 总第61期

#### 一、室间隔<del>缺</del>损介入治疗数量逐年 递增

据不完全统计,国内可开展 VSD 介入治疗的医院已经增加至近 400 家。在全国 25 个先心病介入治疗培训基地已培训学员近 200 余名,室间隔缺损介入治疗技术正在国内稳步推进。根据卫生部心血管介入培训基地的统计结果,2009 年的 VSD 介入治疗例数为 3521 例,2010 年迅速增加至4252 例,而 2011 年该数量高达 5474 例。室间隔缺损介入治疗占全部先心病介入治疗总例数的 22.97%。与国际同行相比,我国累计采用介入治疗的VSD 病例数量为全球之首。

# 二、室间隔缺损介入治疗质量不断提高,并发症发生率明显下降

室间隔缺损的解剖毗邻关系复杂,缺损周围有较多重要心内结构,如主动脉瓣、三尖瓣及传导束。因此,室间隔缺损介入治疗的并发症种类相对较多,尤其是封堵器对心内传导束的影响会导致严重的房室传导阻滞,需安装永久性心脏起搏器。既往国外报道,Amplatzer 封堵器在早期的临床试用中,发生需要安置人工心脏起搏器的房室传导阻滞发生率高达3.8%,并且在术后多年迟发的房室传导阻滞更使医生对此介入方法持谨慎态度,正因此,目前美国FDA尚未批

准Amplatzer室间隔缺损封堵器在临床上正式使用。有中国特色的对称性、零边偏心型、小腰大边三种类型的封堵器的应用,使得室间隔缺损介入治疗的成功率逐年提高,严重并发症如房室传导阻滞的发生率明显降低。根据卫生部统计数据,2009年VSD介入治疗的成功率为97.24%,2010年为97.67%,2011年达到98.11%,而早期并发症的发生率从2009年的0.2%降低至2011年的0.12%。

非常值得注意的是,有些部位的 室间隔缺损靠近希氏束, 如隔瓣后室 间隔缺损,而有的部位,如嵴内型或靠 近肺动脉瓣的室间隔缺损,介入治疗 术后几乎不发生房室传导阻滞。另外, 而国内学者通过长期深入的研究后发 现, 封堵器的腰部高度, 封堵器释放 后腰部的外向张力是引起房室传导阻 滞的重要因素。国产封堵器据此进行 了结构上的改变和在应用中注意封堵 器大小的选择, 即选择更为合适封堵 器。从目前临床随访结果看,与国外 Amplatzer 室间隔缺损封堵器相比,国 产封堵器术后发生传导阻滞的比例明 显降低。以长海医院单中心的临床经 验来看, 封堵器腰部的高度和封堵器 的性能,直接与房室传导阻滞的发生 率相关, 在早期应用的相对长腰的封 堵器近200例患者中,无1例并发房 室传导阻滞,在2003年至2006年短 腰封堵器,300 例中发生一过性房室传 导阻滞的有 11 例, 1 例在 2 年后并发 三度房室传导阻滞。 而在 2007 年后 对封堵器腰部长度和性能改进后的连续 500 余例中,无 1 例并发三度房室传导阻滞。这些现象提示封堵器本身的结构和性能是介入术后并发房室传导阻滞的主要决定因素。在去年全国登记的 5000 多例室间隔缺损介入治疗病例中,仅 1 例发生一过性房室传导阻滞。

#### 三、室间隔缺损介入治疗的适应证 不断拓宽

与国外封堵器相比,国产室间隔 缺损封堵器适应范围更广,治疗中有 更多的选择,治疗效果也优于进口的 单一品种。随着经验的积累、技术的进 步和器材的改进, VSD 介入治疗适应 证正在不断拓宽。主要体现在如下方 面 . 1. 随着零边偏心型封堵器应用干 临床,对于有经验的术者,多数 VSD 上缘距肺动脉瓣大于 2mm, VSD 缺损 直径小于5mm,可以获得成功封堵。 对部分肺动脉瓣下型 VSD 也进行了尝 试,有获得成功的病例。但对此类室 间隔缺损的介入治疗应该相当谨慎。2. 膜部瘤型 VSD 解剖复杂,常有多个出 口,应用进口封堵器或对称型封堵器, 常常需要选择过大的封堵器,成功率 低,且容易并发后期的并发症。而选择 小腰大边型封堵器可覆盖左心室面更 大的范围, 封堵多个缺损孔, 腰部张 力小,可减少对传导系统的损伤,右 心室面盘片小, 可减少对三尖瓣的损 伤。因此,细腰型封堵器使既往难以

治疗的多孔型和膜部瘤型室间隔缺损 介入治疗变得容易和简单,成功率提高,并发症降低,安全性提高。3.外 科术后残余漏目前也可用介入治疗方 法治愈,可大部分患者避免二次开胸 手术。4. 嵴内型 VSD 成功封堵成为可 能。术前可凭借彩超从多切面多角度 观察嵴内型 VSD,尤其是大血管短轴 观可以测量其与肺动脉及肺动脉瓣的 距离,如大于 2mm,缺损直径小于 5mm 的大部分可以获得成功。

#### 四、室间隔缺损介入治疗已形成 了规范、完整的实施体系

2009年9月中国医师协会颁布了 《常见先天性心脏病介入治疗中国专 家共识》,这为各个心脏中心规范地开 展室间隔缺损介入治疗,降低介入相 关的并发症提供了一定指导意见。目 前,术前筛选方法主要采用超声心动 图,术前准确的超声筛选起着决定性 的作用。术前超声检查可确定 VSD 的 部位、数目、大小、分流量、与主动脉 瓣、房室瓣、腱索等结构的关系。超 声检查至少有三个切面,即心尖五腔 心切面、主动脉短轴切面和左心室长 轴非标准切面,在这些切面上可清晰 显示 VSD 的大小, 缺损的形态, 缺损 与主动脉瓣和三尖瓣的关系。VSD直 径在2~10mm 范围内, 缺损距主动 脉瓣和三尖瓣 2mm 以上,一般均能封 堵成功。

# 五、VSD 介入治疗发明了一些有用的新技术和方法,减少了操作损伤和提高了成功率

常规的传统方法在操作中,一旦 封堵器选择不合适, 在更换封堵器时, 常需重复建立轨道操作,这既显著增 加了手术时间,同时也增加了瓣膜损 伤和心律失常等并发症的可能性。而 近年来针对部分病例选择封堵器大小 难以确定时,普遍采用了术中保留导 丝轨道的方法进行释放封堵器, 这不 仅简化了更换封堵器时需重建轨道的 程序,更缩短了操作透视时间,提高了 手术成功率高,而目可以选择更为合 适的封堵器,因此可减少后期并发症 的发生。另外,为了减少操作对传导 系统的接触性损伤, 国内有应用导引 钢丝直接漂讨室间隔缺损的方法,证 明有较高的成功率,是一项可以尝试 的技术,特别是小儿介入治疗术中。此 外,保留导丝行心血管造影技术,也 可减少再次血管穿刺的损伤。

#### 六、室间隔缺损介入治疗中存在的 问题

随着室间隔缺损介入器材的不断 改进、术者操作经验的积累及介入技术的逐步提高,室间隔缺损介入治疗 已成为室间隔缺损的一种常规治疗方 法。但室间隔缺损介入治疗中仍存在 不少尚未解决的难题。如室间隔缺损 介入治疗中三尖瓣损伤的预防以及迟 发性房室传导阻滞的预测。由于心腔 是一个立体结构,三尖瓣与缺损的距 离在目前的超声心动图切面上仍无法 精确地测量,故封堵器置入后,其右心 室盘面可能会对三尖瓣造成影响。如 何预防三尖瓣的损伤是目前亟需研究 的课题。而随着病例数的增多和随访 时间的延长, 迟发性房室传导阻滞也 日益成为临床上值得重视的问题。一 般认为封堵器的双盘对毗邻传导系统 的直接创伤性压迫以及由此引起的局 灶性水肿和炎症反应是术后早发性传 导阻滞的发生机制。而迟发性传导阻 滞的发生机制可能与局灶性炎症反应 诱发周围心肌纤维化、疤痕形成和软 骨性化生或过大封堵器置入后其腰部 持续膨胀对包括传导组织在内的缺损 边缘组织施以持续过度压力有关。目 前,对迟发性房室传导阻滞的预测指 标较少,对于已经发生的迟发性房室 传导阻滞,目前的建议包括给予皮质 激素、早期外科取出封堵器或直接置 入永久性人工心脏起搏器等。但如何 合理选择上述治疗方法仍无定论。

此外,室间隔缺损形态复杂,对医生的操作技术要求高,需要加强技术培训,交流,和规范化,以便更安全、有效的应用介入治疗技术造福室间隔缺损患者。 🕮 责编/池晓宇(Tel: 010-84094350 Email: xvchi@ccrfmed.com)

**36** 2012/08 第4期 总第61期 2012/08 第4期 总第61期

# 解读致命的"凝集"

文 / 沈桦 本刊编辑部

人类的自然寿命,是大自然赋予人类的最高寿限,是假如一个人能够永葆健康和平安,既不受到任 何疾病的损失,也不受到外界任何危及人体生命和健康因素的侵袭,所能最终存活的年限。科学的计算 方法表明,人类的自然寿命应当在120岁到150岁之间。然而,世界上各个国家人口的平均寿命仅仅只 有70岁左右,即使是在著名的长寿国家日本和瑞典,平均寿命也只有80岁。那么,是什么夺走了我们 另一半的人生路呢?

上个世纪七十年代末,世界卫生组织经过调查分析,发现有将近97%以上的老年人的主要死亡原因, 是由血栓类疾病(中风和心梗)、癌症和呼吸系统疾病这三大疾病所导致的,而其中70%的老人是死于 血栓类疾病,这就是现代人生命与健康的头号杀手! 血栓类疾病的治疗成为现代医学界的一大课题,而 抗柃药物的出现则是解决这一课题的重要手段之一。事实上,不仅原发的血柃类疾病需要抗柃药物治疗, 各种手术治疗的讨程中也都有着抗栓药物的身影。

将近一个世纪之前,约翰霍普金斯大学医学院二年级的学生麦克廉在豪厄尔教授指导下意外地发现。 了一种新能够强有力地对抗血液凝固的物质。当时由于认为此物质存在于肝脏,故取名为肝素。肝脏的 希腊文为 Heper,故肝素被命名为 Heparin,此名一直沿用至今。二十世纪三十年代,肝素作为抗凝药物 被正式的应用于临床治疗。此后,到了1948年,美国医生克莱文发现已经被发明了半个世纪之久且一直 作为解热镇痛药使用的阿司匹林同样具有抗栓的作用,并且能够应用于心肌梗死的预防。不同于肝素通 过对凝血酶的抑制实现抗栓的作用,阿司匹林是通过抑制血小板的活化和聚集实现抗栓的效果。紧接着, 迄今为止抗凝药物发展史中最为重要角色——华法林,闪亮登场。在做了十几年的老鼠药之后,一个偶 然的机会让人们发现这种药物可以使用维生素 K 拮抗, 并可安全的应用于人体, 三年后, 第一个高效的 口服抗凝药为抗凝药物历史揭开了崭新的篇章。

从那以后, 随着世界科技化水平的不断进步, 人民生活水平的不断提升, 各种生活物资的逐渐丰富, 人类由干意外伤害等外因死亡的比率不断降低,血栓类疾病也逐渐的成为了老年人致死的主要原因之一。 医学的发展追随着疾病的脚步,人们不断的研制出了各种新型的抗栓药物,包括作用靶点不同的多种抗 血小板药物和抗凝药物,以及血栓形成后用干消除血栓的溶栓类药物。

从原理上讲, 血栓的形成依赖于人体的凝血过程, 凝血是一系列酶解反应的过程。在这一过程中, 各

种凝血因子相继经酶解激活,由无活性前体变为活性形式,直至最终形成凝血酶,后者裂解纤维蛋白原使之形成纤维蛋 白凝块。这就是所谓的"凝血瀑布"。凝血系统的瀑布机制揭示了凝血因子间的酶促级联反应过程。抗栓药物就是在这一 级联反应的不同阶段中,通过对不同靶物质的竞争或者拮抗,最终达到抑制血栓形成的目的。

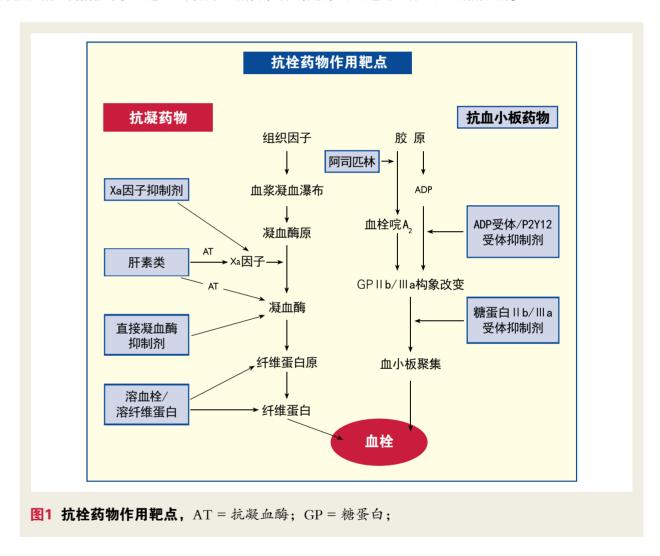


图 1 显示了部分抗栓药物的作用靶点。在抗凝药物中,目前市场中主要的几种常用药物根据其作用机理分为维生素 K.拮抗剂(华法林)、Xa.因子抑制剂(肝素等)、直接凝血酶抑制剂(水蛭素等)等几类。溶栓药主要通过对纤维蛋白或 者纤维蛋白原的破坏来对抗血栓形成。抗血小板药物则包括环氧合酶抑制剂(阿司匹林等)、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂类(阿 昔单抗)、ADP 受体 /P2Y12 抑制剂类 (氯吡格雷)等几类。其中阿司匹林和氯吡格雷的双联抗血小板治疗在缺血性疾病 的预防中有着重要的地位,这一点已经得到广大的专家学者的认可。

由于凝血过程有着相当的复杂性,在其级联反应的过程中可以进行药物干预的靶物质为数众多,因此相关的抗栓药 物的研制和开发也在逐渐的兴起阶段,仍然还有许多可以作为药物研发的切入点的靶物质未被开发。尽管如此,抗栓药

物家族迄今为止也已经有了近七十余个成员,如下表 1,表中涵盖了已经应用于市场的、被证明不适宜用于临床的以及目前正在进行临床实验的多种可以用于或者曾经用于抗栓治疗的药物,尽管并非所有的成员都活跃在临床应用中,这都足以表明人类与血栓这类老年性疾病对抗的决心。

#### 抗血栓药(溶血栓药、抗凝剂与抗血小板药)

	糖蛋白 llb/llla 扣	印制剂类	阿昔单抗·依替巴肽·替罗非班		
	ADP 受体 /P2Y12 抑制剂类		噻吩吡啶(氯吡格雷、普拉格雷、噻氯匹啶)·核苷酸/核苷类似物(坎格雷洛、依诺格雷、替卡格雷)		
	前列腺素类似物	物类(PGI2)	贝前列素·前列环素·伊洛前列素·曲前列环素		
抗血小板药	环氧合酶 1 ( C	COX1)抑制剂	乙酰水杨酸/阿司匹林·阿洛普令·卡巴匹林钙·吲哚布芬·三氟柳		
	凝血恶烷抑制剂	剂	血栓素合成酶抑制剂(双嘧达莫、吡考他胺)· 血栓素 - 前列腺素受体拮抗剂(Terutroban)		
	磷酸二酯酶抑制药		西洛他唑·三氟柳·双嘧达莫		
	其他		氯克罗孟·地他唑		
			香豆素类:醋硝香豆醇·双香豆素·苯丙羟基香豆素·华法林		
	维生素 K 拮抗剂 (抑制凝血因子 Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X 等)		1,3- 茚满二酮: 苯茚二酮		
	( )		其他:噻氯香豆素		
V2 EL Z 1014	xa 因子抑制	( bind antithrombin )	低分子量肝素(贝米肝素、舍托肝素、达肝素、依诺肝素、那屈肝素、帕 肝素、瑞肝素、亭扎肝素)		
抗凝剂类	剂		低聚木糖 ( 磺达肝癸钠、艾卓肝素 )		
	子抑制剂)		类肝素 ( 达那肝素、舒洛地特、硫酸皮肤素 )		
		Xa 因子直接抑制剂	xabans (阿哌沙班、贝曲西班、依杜沙班、奥米沙班、利伐沙班)		
	+ 15 /kg	ا احدا	二价:水蛭素(比伐卢定、来匹卢定、水蛭素)		
	直接凝血酶抑制剂		单价:阿加曲班·达比加群·美拉加群·希美加群		
	其他		REG1·去纤苷·雷马曲班·抗凝血酶·蛋白质 C ( Drotrecogin alfa )		
溶血栓药 / 溶纤维蛋白药			纤溶酶原激活药类:重组组织纤溶酶原激活物(阿替普酶、瑞替普酶、替奈普酶)·UPA(尿激酶、沙芦普酶)·链激酶·阿尼普酶·孟替普酶		
			其他丝氨酸内肽酶:安克洛酶:溶纤维蛋白酵素		
			纤维蛋白酶		
			·		

### 房颤抗凝治疗实际问题

文 / 马长生 首都医科大学附属北京安贞医院

马长生 首都医科大学附属北京安贞医院;主任医师,教授,博士研究生导师;现兼任中国医师协会心内科医师分会第二届委员会候任会长、中华医学会心血管病分会副主任委员兼秘书长、中华医学会心脏起搏与电生理分会副主任委员、中国生物医学工程学会常务理事兼心律分会侯任主任委员,Europace、JICE 等国内外30 余种学术期刊的编委,其中7 种杂志的副主编。



心房颤动 (房颤) 具有很高的致死率 和致残率, 血栓栓塞并发症是其致残、致 死的主要原因。房颤患者发生卒中的风险 是正常人的 5~6 倍, 年发生率约为 5%[1]。 口服抗凝药是目前预防房颤血栓栓塞并发 症最有效的方法, 调整剂量的华法林可使 卒中的相对危险降低 64%, 疗效优于单用 或双联抗血小板治疗。三期临床试验结果 表明新型抗凝药(达比加群、利伐沙班、阿 哌沙班)预防血栓栓塞的效果不劣于华法 林。目前,房颤抗凝治疗的选择主要是基 于卒中危险分层。但抗凝治疗不可避免会 带来出血风险, 华法林抗凝严重出血并发 症发生率为 1.3%/年~7.2%/年 [7]。临床实 践中,对房颤抗凝重要性认识不充分、担 心出血并发症、频繁监测国际化标准比值 (international normalized ratio, INR)等因素 使得目前华法林的应用严重不足。本文结 合具体病例重点讨论房颤抗凝治疗中常见 问题及危害。

#### 问题一:卒中高危,视而不见

患者,女性,62岁,持续性房颤,合 并风湿性心脏病、二尖瓣狭窄,曾因肢体 动脉栓塞及肠系膜动脉栓塞先后接受了动

脉拉栓、小肠切除、截肢等共 7 次手术, 曾发生过一次脑卒中。直至最近一次术前心内科会诊, 才开始用华法林抗凝。

该患者合并有多种卒中危险因素(脑卒中、外周动脉 栓塞、女性、二尖瓣狭窄)而未积极抗凝治疗是造成多次 血栓栓塞事件发生的主要原因。目前,大量临床研究为房颤 患者抗凝策略的临床应用提供了坚实的证据。一项荟萃分 析 [2] 发现,相对于安慰剂,调整剂量的华法林可使卒中相 对风险降低 64%, 抗血小板药物阿司匹林相对安慰剂仅降 低卒中风险 22%, 而调整剂量的华法林相对阿司匹林卒中 风险降低 38%。当前欧美房颤治疗指南均推荐卒中高危患 者优先应用华法林或达比加群抗凝治疗。临床实践中,房 颤患者未采取抗凝治疗往往是由于医生对房颤血栓栓塞风 险认识不足。欧美注册研究发现,临床上约有40%~50% 卒 中的中高危房颤患者未接受华法林治疗。在我国, 华法林 应用率则更低,不到10%,约40%~60%的患者选择使用 阿司匹林治疗,即使是急性缺血性脑卒中合并房颤的患者, 华法林使用率也仅20%。对出血并发症的担忧是华法林应 用不足的主要原因之一,其他还包括:起效慢,安全有效 窗口很窄需要长期监测并调整剂量, 代谢受药物或食物影 响等。

#### 问题二:因华法林"麻烦"改服阿司匹林

患者,男性,64岁,阵发性房颤,既往高血压病史,服用华法林1年后医生告之华法林需频繁抽血监测 INR"太麻烦",建议改用阿司匹林治疗,近1年内发生3次短暂脑缺血发作。

该患者的卒中高危因素为高血压,CHADS2 积分和CHA2DS2-VASc 积分均为 1 分,指南建议首选华法林抗凝治疗,对于拒绝或不适合抗凝治疗的患者可选择阿司匹林或氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗。ACTIVE-W(Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events)试验表明,在降低卒中风险方面,华法林抗凝治疗优于氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗(可使卒中相对风险降低 40%)。ACTIVE-A 试验表明,氯吡格雷联

合阿司匹林双联抗血小板治疗较阿司匹林单药治疗降低卒中的相对风险 28%。但前者严重出血事件发生率增加,患者获益有限。新近一项纳入 132372 例非瓣膜性房颤患者的大型队列研究发现,对于卒中风险高危者,阿司匹林治疗无效但出血风险并未降低。2006 年日本的一项多中心随机对照研究入选低危非瓣膜病房颤患者接受阿司匹林治疗或无抗栓治疗,结果显示,阿司匹林组终点事件发生率 3.1%/年,对照组终点事件发生率 2.4%/年,该研究最终因阿司匹林不可能优于无抗栓治疗而提前终止。阿司匹林在房颤卒中预防中的地位还存在争议。

#### 问题三:复律前未规范抗凝

病例 1:患者,男性,45岁,阵发性房颤,每次房颤发作持续 2~3天,无危险因素,近一周房颤持续,拟行电转复前经食道超声发现左房血栓。

病例 2:患者,男性,67岁,持续性房颤,高血压病史,2周前脑卒中后未留下严重后遗症。经食道超声排除左房血栓后成功行房颤导管消融(术中电复律一次),术中活化凝血时间 350~450s,从导管床移至平车时突然头昏,伸舌偏左,左侧肢体肌力降低;急诊磁共振排除脑出血,转外院治疗,脑血管造影示"小动脉栓塞",治疗后未留下严重后遗症。

这两个病例强调了房颤复律前后抗凝的重要性。RE-LY(Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)试验亚组分析发现,复律前无论服用达比加群(150mg组:0.8%,110mg组:0.3%)还是华法林(0.6%)常规抗凝至少3周,复律后继续抗凝30天内卒中和体循环栓塞的发生率均很低。Gallagher等发现,复律前华法林持续抗凝3周后INR 1.5~2.4者电复律时血栓栓塞发生率高于INR  $\geq$  2.5 者(0.93% vs. 0%,P=0.012),提示房颤复律前INR 应维持在治疗范围内。Berger等对32项研究进行回顾分析,发现98%血栓栓塞发生在复律后的10天内,72h内发生风险最高,与心房机械功能尚未恢复有关。2012年美国胸科医师协会第9版抗栓治疗与加栓预防指南(American

College of Chest Physicians, ACCP-9) <sup>[8]</sup> 建议:房颤持续时间未知或房颤持续> 48 h,需要用药物或电复律患者,复律前应服用华法林(INR 2.0~3.0)至少3周。复律后继续抗凝至少4周,然后根据卒中风险分层决定是否长期抗凝。复律前若明确房颤持续时间< 48 h,使用普通肝素或低分子肝素后即可复律。ACUTE(Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography)试验入选了1222例拟行电复律的房颤患者,随机对比了经食管超声介导下心脏电复律方案与常规抗凝的安全性,结果发现两组栓塞事件发生率(0.8% vs. 0.5%)并无差别,但经食管超声介导组复律前准备时间更短。复律前经食管超声检查排除左房血栓可作为常规至少3周抗凝的替代方案。

#### 问题四:INR 达标剂量就是维持剂量

患者,男性,79岁,体检时发现房颤,第一位医生建议他应用华法林抗凝治疗(3mg/d)并告之3天后查INR。该患者遵医嘱服药,3天后INR为2.3,患者请另外一个医生帮他看了化验单,医生看到INR在治疗范围后,告之继续按原来的方案服药,每月复查一次INR。半月后,患者出现昏迷,磁共振证实为颅内出血,当时INR为13.8,昏迷10天后死亡。

ACCP-9建议华法林抗凝者初始可给予负荷剂量 10mg/d,2天后检测 INR 并调整用量。但目前尚无研究证实这种给药方法是否适合亚洲人群。2010年,我国《心房颤动目前的认识和治疗建议》推荐的华法林初始剂量为 2.5~3.0 mg/d,2~4 d 起效,5~7 d 可达治疗高峰。因此,初始治疗时应每周监测 INR1~2 次,稳定后每月复查 1~2 次。该患者第 3 天 INR 即达标提示该剂量远高于其合适的维持剂量。定期 INR 监测是预防出血的重要措施。在美国,通常每4 周门诊测定一次,而在英国可延长至 3 个月。一些研究发现如果患者 INR 值稳定在治疗范围内(至少近 3 月 INR 值基本一致而不用调整华法林剂量),延长检测时间间隔至 8 周并不增加出血和血栓栓塞风险。Schulman 等发现,对于近 6 个月未调整华法林剂量的患者,每 12 周检测一次 INR

与每 4 周检测一次的治疗窗内时间、严重出血、血栓栓塞、死亡等终点事件之间并无差异。ACCP-9 建议 INR 长期稳定者可将监测时间间隔延长至 12 周。但需要强调的是,降低监测频率的前提是 INR 值长期保持稳定。Schulman 等发现华法林剂量至少稳定 3 月时,INR 偶尔超出治疗窗(波动在1.6~3.6 之间)的患者调整华法林用量后第 2 周 INR 值与未调整者并无差异。ACCP-9 建议 INR 长期稳定者,INR 偶尔波动在治疗窗外不超过 0.5 时可暂不调整华法林用量,但需在 1~2 周后复查 INR。

既往研究提示,INR4.5~10 而没有出血表现者,给予维生素 K 后 INR 可迅速降至正常范围,但严重出血与血栓栓塞发生率较安慰剂并无明显差异。一项队列研究入选了107 例口服抗凝药后 INR > 10 但无出血表现者,停用华法林的同时口服维生素 K 2.5mg,90 天时严重出血发生率仅为3.9%。另一项同样观察 INR > 10 但无出血表现的干预研究中,停用华法林的同时口服维生素 K 2mg 后至第3天,INR > 5 者的比例小于仅停用华法林者(11.1% vs 46.7%),提示加用维生素 K 可能更为安全。ACCP-9 建议,INR 4.5~10时,若无出血,仅需停华法林,不建议常规用维生素 K;INR ≥ 10 时,若无出血,停华法林同时加用维生素 K。若发生严重出血应首选凝血酶原复合物,维生素 K 5~10mg缓慢静注,并补充凝血因子。

另外需要注意的是,随年龄增大,抗凝治疗严重出血风险增加。年龄大于85岁房颤患者抗凝后颅内出血风险是70~74岁者的2.5倍。AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)试验中,严重出血者年龄平均为72.3岁,年龄每增加1岁,严重出血并发症的风险增加约5%。抗凝强度也是房颤抗凝出血重要的影响因素。INR > 3.0的严重出血事件发生率是INR 2.0~3.0的2倍。2006年,美国心脏病学会(American College of Cardiology,ACC)/美国心脏协会(American Heart Association,AHA)/欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)房颤指南建议年龄》75岁的患者可考虑将INR的靶目标定为1.6~2.5。ESC 2010指南则认为2006年房颤指南的这一建议主要是基于专家意见,缺乏相关循证医学证据。队列研

CCheart 2019

究提示,接受华法林治疗的房颤患者 INR 降至 1.5~2.0 范围时卒中风险增加 2 倍。BAFTA( Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged ) 试验显示与阿司匹林 75mg/d 相比,华法林(INR 2.0~3.0)可降低老年房颤患者致死或致残性脑卒中、颅内出血或症状明显的动脉栓塞的风险 52%,阿司匹林和华法林所致严重出血无显著性差异。鉴于老年房颤患者服用华法林获益,ESC 2010 指南不建议将老年人的抗凝强度调整为 INR<2.0,亦不建议阿司匹林替代华法林。最新的心房颤动抗凝治疗中国专家共识也推荐我国老年患者应与一般成年人采取相同的 INR 目标值(2.0~3.0)。不过,2011年美国心脏病学会基金( American College of Cardiology Foundation,ACCF ) /AHA/ 美国心律学会(Heart Rhythm Society,HRS)房颤指南仍建议年龄》 75 岁者 INR1.6~2.5。日本房颤指南建议年龄》 70 岁的患者 INR1.6~2.6。

#### 问题五:忽视影响华法林代谢的食物药物

患者,男性,35岁,持续性房颤,合并扩张型心肌病、心功能不全4年,经食道超声示左房内血栓。华法林抗凝治疗3mg/d,因肺部感染同时给予左旋氧氟沙星0.2 ivgtt,bid,6天后INR为3.5。停用左旋氧氟沙星,华法林仍以3mg/d口服,4天后INR逐渐降至1.56。随后将华法林调整至3.75mg,并以此剂量维持,INR控制在1.90。

诸多因素可影响华法林的代谢,包括遗传、饮食和环境。最常见的影响因素是药物和食物。临床医生应熟知这些干扰因素,尽量避免,如无法避免则需加强监测并及时调整华法林用量。

#### 问题六:合并稳定冠心病的房颤患者联用阿司匹林和华 法林

患者,女性,73岁,稳定性心绞痛,一直服用阿司匹 林。近期发现阵发性房颤,既往无溃疡病史。医生建议加 用华法林,服药3月后,发生上消化道大出血,出血时 INR 为23。

对于合并稳定性心绞痛的房颤患者是否需联用华法 林和阿司匹林? SPORTIF (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation) 试验发现联用华法林 (INR 2.0~2.6)和阿司匹林使严重出血风险增加了近2倍, 但卒中和心肌梗死复合终点却未较单用华法林有所减少。 ACCP-9 建议房颤合并稳定性冠心病患者应单用华法林。 房颤患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后一定时期内二联抗血小板的主要目的 是预防支架内血栓形成,能够有效地降低 PCI 术后非致死 性心肌梗死、再血管化和严重出血发生率。但房颤患者 PCI 术后是否应该继续抗凝呢? 需慎重考虑以下因素: 1. 房颤 卒中、体循环栓塞和死亡风险, 2. 支架内血栓导致心肌梗 死和死亡风险,3. 抗栓的出血风险。一项荟萃分析 图 发现, 三联抗栓为卒中高危房颤患者带来了显著获益 (CHADS2 积分≥2者非致死性卒中减少35例/1000人年,非致死性 心肌梗死减少21例/1000人年,体循环栓塞减少2例/1000 人年)。ACCP-9建议:卒中高危的房颤患者PCI后,可短期 联合应用阿司匹林、氯吡格雷及华法林。其中,置入金属 裸支架者三者联用1个月,药物洗脱支架者至少联用3~6 个月。然后可采取华法林联合一种抗血小板药物治疗至1 年。1年后若无冠脉事件应长期华法林抗凝治疗。

综上所述,抗凝预防血栓栓塞并发症是房颤治疗的重要内容,目前在抗凝治疗的认识或临床实际中依然存在不少问题。临床实践中,我们应遵循指南精神,规范房颤抗凝治疗以最大限度地避免这些问题以降低卒中率、改善房颤患者生活质量及预后。

参考文献(略) 题 责编/沈桦(Tel: 010-84094350 Email: hshen@ccrfmed.com)

# 华法林抗凝治疗面临的挑战

文/田力 杨艳敏 阜外心血管病医院



田力 北京阜外心血管病医院;科学博士,主治医师。

华法林是从腐败的三叶草中分离出的具有抗凝作用的化合物香豆素的衍生物,于上世纪四十年代开始应用于临床。

华法林是近几十年来口服抗凝药物治疗的主力军,广泛应用于心房颤动的血栓预防、卒中、静脉血栓栓塞症、机械瓣植入术后抗栓治疗等领域。华法林的有效抗栓作用已经得到公认,研究显示与安慰剂相比,华法林可使非瓣膜病性房颤患者的卒中风险下降 62%;与阿司匹林相比,可使卒中风险下降 39%。但由于其本身的代谢特点及药物作用机制等原因使得华法林具有很多局限性。随着新型口服抗凝药物的研发及陆续上市,华法林抗凝治疗面临着巨大挑战,长久以来口服抗凝药物华法林一枝独秀的局面也将发生改变。

为了更好地理解华法林的局限性及面临的挑战,首先回顾一下华法林的药 物作用特点:

#### 1. 华法林的药代动力学特点

华法林具有两种不同活性的消旋异构体—R和S型华法林异构体的混合物。S型异构体的抗凝活性是R型的2.7~3.8倍。华法林有很强的水溶性,经胃肠道迅速吸收,生物利用度100%。口服给药后90分钟达血药浓度峰值,半衰期36~42小时。在血液循环中与血浆蛋白结合(结合率98%~99%)。储积于肝脏的两种异构体通过不同途径代谢。大约90%S型华法林发生氧化代谢反应,主要被肝脏细胞色素P450系统的CYP2C9酶催化,少部分由CYP3A4催化。大约60%R型华法林发生氧化代谢反应,主要被肝脏细胞色素P450系统的CYP1A2和CYP3A4酶催化,少部分由CYP2C19催化。华法林的量效关系受遗传和环境因素(例如药物、饮食、各种疾病状态)影响,这些因素对其吸收、药物动力学及药效学产生影响。

#### 2. 华法林药理作用特点

华法林通过抑制环氧化维生素 K 还原酶从而抑制环氧化维生素 K 还原为维生素 K,并抑制维生素 K 还原为还原型维生素 K,而使凝血因子前体部分羧基化或脱羧基化受到影响而发挥抗凝作用。凝血因子 II、VII、IX、X 前体需要在还原型维生素 K 作用下其 N-末端谷氨酸残基发生 r- 羧化后才具备促凝生物活性,羧化作用使凝血因子发生钙离子依赖性构象改变,从而大大提高凝血辅因子结合到磷脂表面的能力。因而加速血液凝固。此外华法林还可因抑制抗凝蛋白调节素 S 和 C 的羧化作用而具有促凝血作用。因此,当开始使用华法林治疗使活化抗凝蛋白 C 和 S 水平减少并且在促凝血因子未发生下降以前,血液中的促凝和抗凝平衡被打破从而发生短暂的凝血功能增强。维生素 K 的应用可拮抗华法林的抗凝作用。

正是由于华法林本身的代谢特点及药理作用使其具有 局限性,加之很多因素也会影响到华法林的抗凝作用,而 使其临床应用较为复杂,需要密切监测凝血指标、反复调 整剂量等。华法林存在的局限性及面临的挑战主要表现在 如下几方面:

#### 1. 剂量反应变异性大(受到种族、基因多态性等影响)

华法林在不同种族、年龄、性别人群的剂量不同。维生素 K 环氧化物还原酶主要受 S 型华法林抑制,而 S 型华法林的代谢主要由细胞色素 P450 ( CYP2C9 ) 催化。大量研究证明细胞色素 P450 ( CYP2C9 ) 和维生素 K 环氧化物还原酶复合体亚单位 1 ( VKORC1 ) 是两个重要基因,两个基因决定了华法林的代谢及抗凝效果。两个基因中主要有三个位点的多态性,基因多态性影响华法林的起始剂量和维持剂量。华法林维持剂量在不同人群中存在差异,亚洲人剂量较低。CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3 的基因多态性导致对 S 型华法林的代谢减弱,进而引起对华法林的清除下降,半

衰期延长。以上两种突变较 CYP2C9\*1\*1 患者需要更低的 华法林剂量。基因多态性研究显示于 VKORC1-1639 多态位 点在中国人以A基因型为主,而西方人以G基因型为主。 VKORC1 基因多态性导致维生素 K 环氧化物还原酶对维生 素长的敏感性发生改变。中国换瓣术后患者基因多态性与 华法林剂量评价提示: VKORC1-1639A 纯合子较常见, 并 且应用华法林的维持量明显低于其他基因型。CYP2C9\*3和 VKORC1-1639A 是危险等位基因。携带此等位基因的患者需 要更低的华法林剂量,同时面对更高的出血风险。因此基 因多态性影响了华法林的代谢清除和维持量。以往研究显 示 VKORC1 1639G>A 和 CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3 遗传背景 可以解释约50%的华法令剂量的变异。2007年美国FDA对 华法林的基因多态性增加信息提示: CYP2C9 和 VKORC1 的 基因多态性影响了药物的清除及稳态时的药物剂量,对于 存在基因多态性的患者建议华法林起始应用较低剂量。目 前 CYP2C9 和 VKORC1 基因检测已经商品化。但第九版的 ACCP 抗凝指南中并不建议常规进行基因多态性检测指导 华法林剂量。

#### 2. 治疗窗窄

华法林的有效治疗窗窄,国际标准化比值(INR)需要维持在2~3之间。INR<2.0,卒中风险增加起不到有效的抗凝作用,INR>3.0,出血的风险增加。为了使INR维持在有效的治疗窗,首先需要频繁的凝血检测;其次需要频繁调整华法林的剂量。但即使如此,也难以维持稳定的治疗水平INR。有研究显示每周检测凝血指标能保证85%的INR处于目标范围,每月检测一次仅50%的INR在目标范围。大型随机临床对照试验也显示在密切监测或应用华法林经验丰富的患者,INR的达标率也只能维持在60%左右。新近进行的国际多中心房颤注册研究中中国人群接受华法林抗凝治疗人群中仅有36%的患者INR在目标范围。

#### 3. 药物、食物及疾病状态对华法林 的影响

多种食物、药物以及患者的疾病 状态可干扰华法林的抗凝作用。酒精 (如合并肝脏疾病), 胺碘酮, 西米替 丁, 普罗帕酮, 阿司匹林, 氟哌酸, 头 孢菌素, 先锋霉素 V. 吉非罗齐, 肝 素, 消炎痛, 磺胺异恶唑等可增强华 法林的抗凝作用:巴比妥酸盐,立痛 定,利眠宁,消胆胺,灰黄霉素,乙 **室**萘(胺)青霉素,利福平,硫糖铝, 富含维牛素 K 的食物, 大量食用鳄梨 等可减弱华法林的抗凝作用。另外,一 些疾病状态也可影响 INR 水平。肿瘤、 心衰、腹泻、体温升高、肝功能不全、 甲亢等可使INR升高,加强了华法林的 抗凝作用:水肿、遗传性香豆素抵抗、 甲减、高脂血症、肾病综合征等可使 INR 降低,减弱华法林的抗凝作用。

合并应用上述药物或食物时或存在上述疾病状态时应注意调整华法林 剂量,避免抗凝不足或过度。

#### 4. 起效及作用清除慢

华法林是通过抑制凝血因子 W 、 IX 、X、II的活化而发挥抗凝作用。对已经合成的凝血因子无抑制作用,需要等待凝血因子浓度降低才会发挥抗凝作用。凝血因子 W 、 IX 、 X、II半衰期分别约 6h、24h、40h、60h,因此服用药物后需 2~3 天开始发挥抗凝

作用。华法林停药后待活化凝血因子 浓度恢复正常才能恢复正常的凝血作 用,因此作用消除也慢,需2~5日。

#### 5. 出血的风险

华法林在有效抗凝的同时会增加出血的风险。来自美国的资料显示:导致致死性出血及需住院治疗的非致死性出血年发生率:华法林为 4.3%,氯吡格雷 4.6%,阿司匹林 2.6%。联合应用华法林及其他抗血小板药物则出血的比率更高。在中国进行的非瓣膜病性房颤患者比较阿司匹林与调整剂量华法林的前瞻性、随机、对照研究显示调整剂量的华法林较阿司匹林引起出血的发生率明显增多,但仍可使联合终点事件下降 36%。

#### 6. 药物依从性差

基于华法林的上述局限性,无论住院还是社区调查均显示华法林的使用率偏低。国外的研究显示: CHADS2评分2分的患者中仅有50%接受抗凝治疗。我国人群调查显示在应该接受抗凝治疗的患者中仅有2%接受抗凝,住院患者中为9.6%。国际多中心房颤注册研究显示,中国房颤患者卒中风险评分CHADS2>2的人群中华法林的使用率仅为10%。即使接受了抗凝治疗的患者,在其后的随访中中途停药率很高。国外的研究显示1年停药率

30%。在ACTIVE A研究中不适用华法林的原因分析排名前三位是:患者不愿接受口服抗凝药;医生判断患者不宜使用口服抗凝药:无法保证 INR 监测。

#### 7. 新型口服抗凝药的问世

新型口服抗凝药物在抗血栓治疗 与华法林同等疗效或优效,但出血减 少或相当,并且起效快、不需要监测 等,与华法林相比具有明显优势。随着 新药陆续上市将会改变抗凝治疗的格 局,部分取代华法林是一种趋势,但 新型口服抗凝药的价格昂贵、上市后 的安全性评价尚缺乏、缺乏有效的监 测手段及拮抗剂、尚无机械瓣植入患 者的评价等局限,目前尚不能完全取 代华法林。

**46** 2012/08 第4期 总第61期 2012/08 第4期 总第61期 47

文 / 张晓星 阜外心血管病医院

### 氯吡格雷与个体化医疗:

# 山雨欲来还是杞人忧天?



**张晓星** 中国医学科学院阜外心血管病医院临床药理中心; 医学博士,主治医师。

血栓栓塞性疾病是严重危害人类健康的常见病和多发病,血小板的活化与聚集是其中一个重要的病理生理过程。现有的多种药物通过作用于该过程的不同阶段,发挥抗血小板作用,以改善疾病的进程及患者的预后。氯吡格雷属于第二类噻吩并吡啶类药物,通过选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与它的血小板膜受体 P2Y12 的结合,阻止后续阶段糖蛋白 GP IIb/IIIa 复合物的活化,从而发挥抑制血小板聚集作用。这种药物有助于减少血小板在动脉血液中的聚集和血栓的形成,可以降低心脏病发作和卒中的风险,因此被批准用于治疗近期心脏病发作或卒中,也可用来治疗动脉部分或全部堵塞的外周动脉疾病。

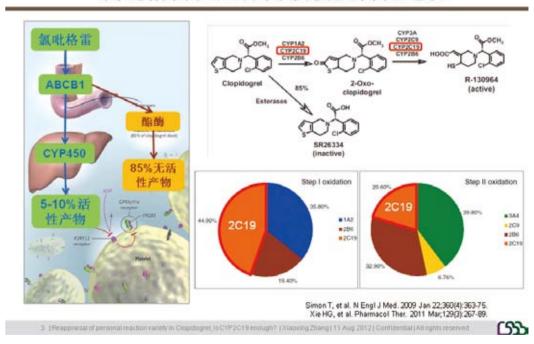
CAPRIE 研究首次证实了氯吡格雷具有至少与阿司匹林相当甚至更优的抗血小板聚集作用,并于 1997 年被美国食品与药品监督管理局 (FDA) 批准上市应用。考虑到其与阿司匹林抑制血小板聚集途径的不同,CURE 研究进一步尝试了在急性冠状动脉综合征 (ACS)以及接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)的患者中将氯吡格雷与阿司匹林联合应用的价值,并最终确立了心脏介入治疗领域中具有里程碑意义的双联抗血小板治疗策略,也使得氯吡格雷成为位列阿托伐他汀之后,全球年销售额第二名的处方药物。

近年研究发现, 氯吡格雷在人群中存在着一定的个体差异, 表现为部分患者服用该药之后未能达到预期的药效学作用,包括血小板聚集活性抑制不足,或是依然存在较高的临床缺血事件发生风险,如支架内血栓形成以及主要不良心血管事件 (MACE),即所谓的"氯吡格雷抵抗"。究其原因,主要与该药在人体内发挥疗效的作用机制有关。由于氯吡格雷为不具备活性的前体药物,口服后需要在体内通过肠道吸收,并经过肝脏内的两步代谢,才能够转化为活性药物发挥抗血小板作用。多种因素均可能对氯吡格雷原药转化为活性代

谢产物的这一途径进行干扰,进而对药物疗效以及临床预后产生影响。

在氯吡格雷经肝脏的两步代谢过程中,CYP2C19基因编码的代谢酶均发挥了重要的作用,其中第一步约占 45%,第二步亦有 21%,如图 1。目前发现的 CYP2C19基因变异位点已有 33 个,CYP2C19\*1 是功能正常的野生型基因,较为普遍的基因多态性包括 \*2(681G>A)和 \*3(636G>A),可导致氯吡格雷反应性下降。其中 \*2 在高加索人以及非裔美国人中的发生率分别为 13% 和 18%,而在中国人中的变异率则高达 50%。与不含基因缺陷的快代谢者(\*1/\*1)每日服用 75mg 氯吡格雷所提供的血小板活性抑制相比,杂合基因缺陷的中间代谢者(\*1/\*2)需要每日服用 150mg~225mg 氯吡格雷才能达到相应疗效,而对纯合基因缺陷的慢代谢者(\*2/\*2)而言,即使每日服用氯吡格雷 300mg,亦不能达到足够的血小板活性抑制。

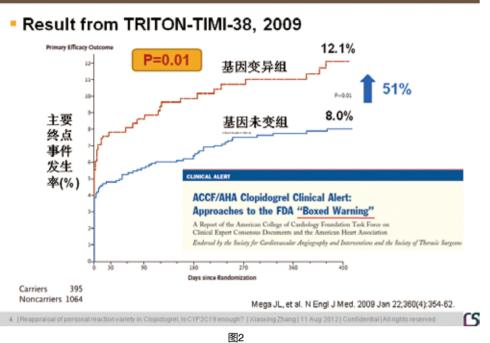
#### 氯吡格雷在人体内吸收及转化途径



图

2009 年发表的 TRITON-TIMI38 亚组研究显示,携带至少一个 CYP2C19 基因缺陷的患者与非携带者相比,其血浆中氯吡格雷活性代谢产物含量较低,血小板聚集率下降幅度较低,并且心血管性死亡,心肌梗死或卒中的发生风险升高了 51% (12.1% vs. 8.0%,HR=1.53,95%Cl: 1.07~2.19,P=0.01),如图 2。基于该研究结果,FDA 于同年 5 月在氯吡格雷的说明书中加入黑框警告,并在 2009 年 11 月及 2010 年 3 月先后进行修订。该警告指出,氯吡格雷代谢不良者,其在体内不能有效转化为发挥药物作用的活性形式,药物疗效因而显著降低。医生可以对 CYP2C19 基因进行检测,对于已经证实的氯吡格雷代谢不良者,建议调整氯吡格雷的治疗剂量或换用其他抗血小板药物治疗。从某种意义而言,该警告其实是对氯吡格雷个体化差异的存在以及个体化医疗的必要性给予了肯定。

#### CYP2C19 variant: a curse from Devil?



截至目前,尽管氯吡格雷 的个体化差异已经为大多数人 所接受,但针对该差异进行的 个体化医疗策略却始终未有定 论。CURRENT-OASIS7 研究表 明,对接受 PCI 术的患者短期内 非选择性给予双倍于常规剂量 的氯吡格雷,与常规剂量相比, 可以降低心血管事件的发生风 险,但同时增加患者的出血风 险,这一结果亦在ARMYDA-4 RELOAD 研究中的 ACS 亚组人 群中得以证实。然而,晚近发表 的 GRAVITAS 研究结果却显示, 以血小板聚集程度作为指标对 氢吡格雷进行选择性剂量上调 可进一步降低患者的血小板活

性,但对于预后改善并无显著益处,提示血小板聚集程度可能仅作为一种危险因素的表现形式存在,而并非影响预后的根源性因素。这一研究结果使得氯吡格雷的个体化医疗在无论是人群选择或处理策略方面依然悬而未决。尽管如此,在2011年ACCF/AHA发表的非ST段抬高急性冠脉综合征治疗指南中,仍然加入了在患者中进行CYP2C19基因型检测以及血小板聚集率测定的相关建议,显示出这两种检测手段在氯吡格雷个体化医疗中的重要作用。

此外,亦有研究证实,同样需要在肝脏进行代谢的脂溶性他汀类降脂药和质子泵抑制剂(PPI),特别是阿托伐他汀和奥美拉唑,因其代谢途径中包含与氯吡格雷代谢途径相同的CYP2C19与CYP3A4基因编码的关键酶,均可对氯吡格雷的体内代谢过程产生影响,并降低后者的血小板抑制能力。尽管远期的随访结果显示,这种药物间的相互作用并未给患者带来明显的预后差异,但目前多部指南仍对这种可能的影响持审慎态度,不建议在接受氯吡格雷治疗的患者中常规预防性应用PPI,或建议在必要时选用对氯吡格雷代谢影响较小的泮托拉唑。

由于氯吡格雷在体内转化过程中的先天不足以及不容忽视的个体反应差异,新一代血小板 ADP 受体抑制剂的研发则显得备受关注。作为新一代的 P2Y12 受体拮抗剂,普拉格雷与替格雷洛均已先后在美国和欧洲通过审批上市。与氯吡格雷相比,前二者起效更为迅速,受基因多态性以及联合用药等各种因素影响较小,血小板抑制活性更高,但也伴随着严重出血及致命性出血发生率的风险增加。普拉格雷甚至在上市后不久便因此被 FDA 在药品说明书中加入了相应的黑框警告,对其适用人群进行了非常严格的限定。

对于 CYP2C19 基因变异率超过 50% 的中国患者而言,如何对氯吡格雷低反应性的患者进行甄别,进而采取相应的个体化医疗措施则显得尤为重要。就我国目前的状况而言,仍有血小板聚集率以及基因多态性的检测手段尚未普及,方法耗时较长,价格比较昂贵,未被医疗保险覆盖等诸多局限性存在。但不能否认的是,随着对氯吡格雷个体化差异认识的逐渐进展,如何对药物的剂量调整或是种类进行选择,以权衡药物的抗栓疗效与出血风险,从而制定最合理的用药方案,使患者达到最大程度的获益,是临床工作者必须正视的问题。氯吡格雷的个体化医疗道远而任重,千里之行,似乎已经到了应该始于足下的时候。题 责编/沈桦 (Tel: 010-84094350 Email: hshen@ccrfmed.com)

### 2011 ESC/EAS 血脂指南解读

文 / 刘梅林 王茜婷 北京大学第一医院

**刘梅林** 北京大学第一医院老年内科主任,主任医师,教授,博士研究生导师,中国医师协会心血管内科医师分会副会长兼总干事,中华医学会心血管病学分会委员、副秘书长,擅长老年人心血管疾病的临床及冠心病的介入治疗,主持二项国家级科研课题,在国内外发表论著多篇,主编中华医学会国家级继续教育教材〈老年心血管病学〉。



美国国家胆固醇指南(NCEP ATP Ⅲ)<sup>[1]</sup> 及 2007 年中国成人血脂异常防治指南 <sup>[2]</sup> 对推动我国血脂异常患者的治疗和心血管疾病预防发挥了重要作用。基于更多临床证据,2011 年欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)共同发布了欧洲首部血脂管理指南 <sup>[3]</sup>(以下简称 "2011 ESC/EAS 血脂指南"),本文对本指南的特点及变化进行解读。

#### 一、更明确的调脂目标, 更低的目标值

2011 ESC/EAS 血脂指南仍强调以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作为主要调脂治疗目标(证据级别 I/A);建议如缺乏其他血脂指标,总胆固醇(TC)可做为调脂治疗目标(证据级别 IIa/A)。对于合并混合型血脂异常、糖尿病、代谢综合征或慢性肾脏病(CKD)的患者,非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)和 ApoB 是调脂治疗的次要目标。不推荐高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和 ApoB/ApoAl、non-HDL-C/HDL-C等作为调脂治疗目标(证据级别 II/C)。

2011 ESC/EAS 血脂指南较 2004 NCEP ATP III 修订版建议的调脂目标值更积极,建议极高危患者 LDL-C<1.8mmol/L (70 mg/dL), 若不能达到上述目标,应使 LDL-C 较基线下降 ≥ 50% (证据级别 I/A); 高危患者 LDL-C<2.5 mmol/L (100mg/dL)(证据级别 IIa/A); 中危患者 LDL-C<3.0 mmol/L (115mg/dL)(证据级别 IIa/C)。对于低危患者并未设定降脂目标值,详见表 1。在达到调脂的主要目标后,建议调脂的次要目标为:极高危患者 non-HDL-C<2.6 mmol/L (100 mg/dL)、ApoB<80 mg/dL,高危患者 non-HDL-C<3.3 mmol/L (130 mg/dL)、ApoB<100 mg/dL(证据级别 IIa/B)。

表 1 2011 ESC/EAS 血脂指南冠心病危险分层及治疗目标值

危险分层	患者类型	LDL-C 目标值	证据等级
极高危	心血管疾病、2 型糖尿病、1 型糖尿病伴靶器官损害、中重度 CKD 或 SCORE 评分≥ 10%	<1.8mmol/L (70mg/dL) 和/或LDL-C下降≥50%	I/A
高危	单个危险因素明显升高,5% ≤ SCORE 评分 <10%	<2.5mmol/L( 100mg/dL )	lla/A
中危	1% ≤ SCORE 评分 <5%	<3.0mmol/L( 115mg/dL )	lla/C
低危	SCORE 评分 <1%	未描述	

#### 二、重视心血管风险评估, 扩大极高危人群范围

2011 ESC/EAS 血脂指南更加重视评估心血管病危险因素,推荐应用 SCORE 系统对患者进行心血管风险评估,分级为极高危、高危、中危和低危,建议根据不同的危险分层制定相应的治疗措施。与过去的指南比较,2011 ESC/EAS 血脂指南扩大了极高危人群范围,界定极高危患者包括明确诊断的心血管疾病(如冠心病、既往心肌梗死、急性冠脉综合征(ACS)、接受过经皮穿刺冠状动脉介入术、冠状动脉旁路移植手术或其它血管再造手术、缺血性卒中、外周动脉疾病等)以及2型糖尿病、1型糖尿病伴靶器官损害、中重度 CKD 或 SCORE 水平≥ 10%的患者。

#### 三、用药更积极,强调安全性

2011 ESC/EAS 血脂指南建议在使用调脂药物之前,应首先进行生活方式的调整,充分评估患者的总体心血管疾病风险,根据不同的风险水平确定合适的 LDL-C 的降脂目标值。提出对于高危和极高危人群应更为积极地进行他汀类药物治疗。指南强调使用他汀类药物应关注安全性及药物间的相互作用。各种他汀的吸收、生物利用度、血浆蛋白结合率、排泄等不尽相同,大部分他汀类药物及多种其它药物均通过肝脏细胞色素 P450 同工酶代谢,药物相互作用可能会增加药物的不良反应或影响疗效。他汀的副作用呈剂量依赖性,随剂量增加不良反应增加。建议他汀类药物由低剂量起始,根据个体对治疗的反应调整药物用量以期尽早达到目标值,详见表 2。对于特殊人群如老年、急性冠脉综合征、伴 CKD 的血脂异常患者以及伴血脂异常的肾移植患者,更应谨慎用药以避免药物间的相互作用。

#### 表 2 2011 ESC/EAS 血脂指南针对不同危险分层治疗推荐

			LDL-C 水平		
心血管风险 SCORE 评分	<1.8mmol/L <70mg/dL	1.8~2.5mmol/L 70~100mg/dL	2.5~4.0mmol/L 100~155mg/dL	4.0~4.9mmol 155~190mg/dL	>4.9mmol/L >190mg/dL
SCORE <1%	无需血脂干预	无需血脂干预	生活方式干预	生活方式干预	生活方式干预,若未 控制考虑药物治疗
证据级别	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
1% ≤ SCORE<5%	生活方式干预	生活方式干预	生活方式干预,若未 控制考虑药物治疗	生活方式干预,若未 控制考虑药物治疗	
证据级别	I/C	I/C	∥a/A	∥a/A	I/A
5% ≤ SCORE<10% 或高危	生活方式干预,考虑 药物治疗	生活方式干预,考虑 药物治疗	生活方式干预,且立 即药物治疗	生活方式干预,且立 即药物治疗	生活方式干预,且立 即药物治疗
证据级别	∥a/A	∥a/A	∥a/A	I/A	I/A
SCORE ≥ 10% 或极高危	生活方式干预,考虑 药物治疗	生活方式干预,且立 即药物治疗	生活方式干预,且立 即药物治疗	生活方式干预,且立 即药物治疗	生活方式干预,且立 即药物治疗
证据级别	lla/A	∥a/A	I/A	I/A	I/A

#### 四、个体化的调脂治疗方案

2011 ESC/EAS 血脂指南对降脂治疗提出了个体化的建议,针对不同的患者,如家族性血脂异常、妇女、儿童及老年人、合并代谢综合征、糖尿病、急性冠脉综合征、接受经皮冠状动脉介入术、心力衰竭和瓣膜病、自身免疫性疾病、慢性肾脏病、器官移植、外周动脉疾病、卒中及 HIV 感染等多种情况提出了更为细化的降脂目标和要求。

#### 1. 急性冠脉综合征

对于急性冠脉综合征患者,指南提倡早期积极使用他汀类药物治疗,推荐在住院第 1~4 天内开始使用大剂量他汀,目标值为 LDL-C<1.8mmol/L(<70mg/dL)。强调对于易出现副作用的人群(如老年人、肝肾功能受损、或联合用药可能发生药物间相互作用等)使用小剂量他汀治疗。应在 4~6 周后复查,评估他汀疗效及安全性,根据具体情况调整他汀类药物剂量。

#### 2. 慢性肾脏病

2011 ESC/EAS 血脂指南将慢性肾脏病患者列入心血管 疾病的极高危人群,明确提出降低 LDL-C 为首要目标(证 据级别 I/A )。他汀可延缓肾功能下降速度,应作为 CKD 患 者的首选降脂药物(证据级别 ||a/C)。此外,他汀减少病理 性蛋白尿 (> 300 mg/d), 推荐用于 2~4 期 CKD 患者 (证 据级别 IIa/B )。对于中重度 CKD 患者,指南推荐可单用他汀 或联用其他降脂药物, 使 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) (证据级别 ||a/C)。强调首选主要经肝脏途径代谢的药物(如 氟伐他汀、阿托伐他汀等),应特别关注经 CYP3A4 代谢的 他汀类药物可能因药物间的相互作用而出现不良反应。对 干肾功能衰竭期(CKD 5 期, eGFR<15ml/min/1.73m<sup>2</sup>)的 患者,建议使用小剂量他汀,可联合使用 n-3 脂肪酸降低 TG 水平。

#### 3. 糖尿病

2011 ESC/EAS 血脂指南推荐对干所有 1 型糖尿病合并 微量白蛋白尿以及肾脏疾病的患者,无论基础 LDL-C 水平 如何,应使用他汀类药物使 LDL-C 下降至少 30%(证据级别 I/C )。对于患有 CVD 或 CKD, 或未患 CVD 但年龄 >40 岁, 具有一项以上 CVD 高危因素或靶器官损害的 2 型糖尿病患 者, 首要降脂目标为 LDL-C<1.8mmol/L (70mg/dL), 次要 目标为非 HDL-C<2.6mmol/L (100mg/dL)和 ApoB<80mg/ dL (证据级别 I/B)。对于所有2型糖尿病患者,均以LDL-C<2.5mmol/L (100mg/dL) 作为首要降脂目标, 非 HDL-C<3.3mmol/L (130mg/dL)和 ApoB<100mg/dL 为次要目 标(证据级别 I/B)。

#### 4. 卒中

血脂异常与缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)等

有明确的相关性。指南建议,对于高危人群,应使用他汀 类药物进行卒中一级预防(证据级别 I/A):对于发生非心源 性缺血性卒中或 TIA 的患者,推荐应用他汀类进行二级预防 (证据级别 I/A),但对于出血性卒中患者无效甚至有害。

#### 5. 老年患者

对于确诊心血管疾病的老年患者,2011 ESC/EAS 血脂 指南中推荐他汀的治疗目标与年轻患者相同(证据级别》 B)。由于老年人群通常存在多种合并症及伴随疾病,需同 时应用多种药物治疗,药代动力学和药效学可能发生变化, 指南建议他汀应从小剂量开始,以后谨慎提高剂量以达到 与年轻人相同的降脂目标值(证据级别 I/C)。对于未患心 血管疾病但存在至少1个心血管疾病危险因素的老年患者, 指南提出使用他汀治疗可能获益(证据级别 lb/B)。

#### 6. 混合型血脂异常的治疗

对干混合型血脂异常的患者,2011 ESC/EAS 血脂指南 仍把 LDL-C 作为首要的干预目标,建议在生活方式调整的 基础上首选他汀类药物治疗。对于 CVD 高危患者, 若 TG >150 mg/dL和/或HDL-C<40 mg/dL,可以联合使用他汀 与烟酸:贝特类药物(除了吉非贝齐)也与可他汀联合使 用,应监测肌酶:他汀联合 n-3 脂肪酸进一步降低 TG,安 全并容易耐受。代谢综合征患者 LDL-C 正常时,干预 TG、 HDL-C 进一步降低 CVD 风险。

#### 参考文献:

- [1] Grundy SM, et al. Circulation. 2004; 110(2):227-39.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中华心血管病 杂志.2007;35(5):390-419
- [3] Reiner Z, et al. Eur Heart J. 2011;32(14):1769-818.

责编/刘瑞琦 (Tel: 010-84094350 Email: rqliu@ccrfmed.com)

### 稳定性冠心病和斑块稳定性

文 / 高传玉 河南省人民医院

高传玉 河南省人民医院心脏内科主任,内科临床医学部主任,河南省心血管介入诊疗质量控制中心主任。医学博士,主任医师,博士生导师。河南省心血管专业委员会主任委员。曾干1996-1999年在澳 大利亚墨尔本大学SUMncent医院学习心脏病学: 2006年在法国冈城大学CHU学习心脏病学: 2006年在美国NH学习心脏干细胞学技术。



#### 稳定型冠心病概念

1954年 Medichen J 在英国医学杂志发表一篇论文,中心思想是阐明一个观 点:人一出生就开始了动脉硬化的过程,最终死于血栓性并发症。这个理论奠 定了内膜损伤是触发动脉粥样硬化的基础,导致动脉功能不全并逐渐形成斑块。 第七版内科学明确指出, 冠心病分为: 隐匿型冠心病(无症状心肌缺血)、心绞 痛、心肌梗死、心力衰竭和心律失常、猝死。稳定型冠心病应该包括:隐匿型 冠心病(无症状心肌缺血)和稳定型心绞痛两种类型。稳定型冠心病应是临床 诊断, 其特点是, 病史长、无明显临床症状或临床症状相对平稳, 服用的药物、 诱发因素、临床表现无明显变化,因此称为稳定型冠心病。

研究发现: ACS 患者常常有多个不稳定斑块, 稳定的患者斑块并不稳定。血 管造影和 IVUS 显示不稳定心绞痛患者常有多个不稳定斑块。斑块生物学特征决

定患者临床预后(图 1)。68%的AMI患者狭 窄程度小于50%。稳 定型心绞痛只是一个 临床诊断:近1个月 内症状稳定,发作次 数、诱发因素、活动 强度、劳动能力、持 续时间、缓解方法等 特点稳定。临床症状 稳定,并不意味着斑 块稳定。斑块的不稳 定和识别是一个值得 研究的问题。

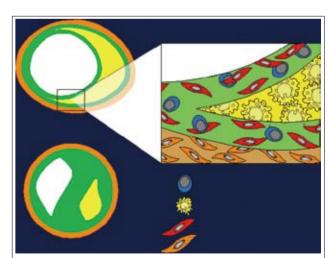


图1 斑块生物学特征决定临床结果

A 不稳定斑块:大脂质核心、薄纤维帽, 在肩部容易发生斑块破 溃,诱发急性冠脉综合症: B 小脂质核心、厚纤维帽,斑块不容 易发生破溃, 临床表现平稳, 多为稳定型冠心病。

#### 冠心病稳定性和斑块稳定性概念变化

研究发现 ACS 患者破裂斑块占 $\approx$  70% (狭窄性斑块占 $\approx$  20%, 非狭窄性 ACS 占 $\approx$  50%)。

非破裂斑块占≈ 30%(包括斑块糜烂、钙化小结、其它或未知)。近来有几种概念逐渐被人们所重视:**易损斑块**(是指易于形成血栓或可能迅速进展为罪犯病变的斑块)、**易损血液**(易于形成血栓的血液)、**易损心肌**(易于引起致命性心律失常的心肌)和**易损患者**(集上述易损因素于一身的患者)。动脉粥样硬化实际上就是"**从易损斑块到易损患者**"的一种累及全身的心血管疾病。易损斑块包括以下 7 种病理类型:

- A. 易破裂斑块, 脂质核心大, 薄纤维帽及巨噬细胞浸润
- B. 已破裂斑块—亚闭塞性血栓及早期机化
- C. 易糜烂斑块—富含平滑肌细胞的斑块内有蛋白多糖基质
- D. 已糜烂斑块伴亚闭塞性血栓
- E. 继发于血管滋养管泄漏的斑块内出血
- F. 钙化小结突入血管腔
- G. 慢性狭窄性斑块伴严重钙化, 陈旧性血栓及偏心性狭窄

#### 斑块稳定性和判断标准

斑块稳定性的主要影响因素包括:炎症-免疫反应、氧化-应激反应、细胞凋亡、血管正性重构、新生血管和淋巴管和斑块应力和剪切力。但如何识别斑块稳定性依然十分困难。一些探索可供参考。易损斑块的主要诊断标准有:急性炎症(单核/巨噬细胞以及有时下细胞浸润)、纤维帽薄伴大的脂质核、心内皮剥脱伴表面血小板聚集、斑块裂口、狭窄>90%。次要标准有:表面钙化小结、亮黄色表面、斑块内出血、内皮功能不全、外向重构。

#### 易损斑块的识别和筛查

临床医生如何识别不稳定斑块依然十分困难。可从以下几个方面考虑有利于临床判断,包括:高危人群的筛查、血清学标志物(异常脂蛋白谱如:高 LDL,低 HDL,异常 LDL 和 HDL 颗粒,脂蛋白 a;非特异性炎症标志物如:高敏 C 反应蛋白,CD40L,ICAM-1,VCAM-1,P-selectin,白细胞增高;代谢综合征的血清标志物如糖尿病或高甘油三酯血症;免疫激活特异性标志物如:LDL 抗体,热休克蛋白抗体;脂质过氧化标志物如:氧化 LDL 和氧化 HDL;半胱氨酸血症;妊娠相关血浆蛋白 A;循环细胞凋亡标志物如:Fas/Fas 配体;循环非酯化脂肪酸)、颈动脉超声、CT 检查、磁共振检查、冠状动脉造影(血流缓慢、斑块溃疡、表面不规则或有造影剂滞留)、血管内超声检查(需结合冠脉造影定位斑块和斑块成分的鉴别)、光学干涉断层显像(厚度 < 65 µ m 的纤维帽的敏感性与特异性均为 100%;纤维、纤维钙化和脂质型斑块检测的敏感性和特异性高;可对斑块内巨噬细胞的含量进行估测;对于钙化组织后方和分支处的斑块显示具有优势)。

#### 小结

稳定型心绞痛是临床诊断,临床表现是否稳定是由斑块的稳定性决定的。临床诊断为稳定型心绞痛的患者,冠状动脉内斑块并不一定稳定。识别和诊断易损斑块是了解易损患者的重要突破点。 54/266字(Tel: 010-84094350 Email: xychi@ccrfmed.com)

### 如何进一步降低冠心病残余风险

文 / 李淑梅 李波 吉林大学第二医院

李淑梅 吉林大学第二医院心内科主任,吉林省介入心脏病中心主任、吉林大学心血管疾病诊疗中心主任。教授,博士生导师。从事心内科临床与科研工作30余年,在心血管常见病及疑难病症的诊治有 丰富的经验及独到的见解。



血脂异常与动脉粥样硬化的发生发展密切相关,是心血管系统最重要的危险因素之一。目前已有大量临床试验证实应用他汀类药物降低低密度脂蛋白(LDL-C)水平可以降低心血管疾病的发病率及死亡率。然而,经目前治疗标准,在充分控制患者的危险因素后(调整生活方式、控制血压血糖及调节低密度脂蛋白胆固醇)等,血脂异常患者仍存在较高的心血管事件的风险,这部分风险被称为心血管疾病的残余风险(Residual Risk)。致动脉粥样硬化性血脂异常是心血管疾病的主要残余风险,主要包括甘油三酯(Triglyceride,TG)水平升高和高密度脂蛋白胆固醇(High Density Lipoprotein Cholesterol,HDL-C)水平降低。致动脉粥样硬化性血脂异常在2型糖尿病及代谢综合征患者中更加常见,也是他汀类药物降低LDL-C后,形成心血管残余风险的主要因素。此外,非脂类因素残余风险还包括其它一些因素,如尿酸、同型半胱氨酸、纤维蛋白原及C反应蛋白等。

#### 1. 致动脉粥样硬化性血脂异常

#### 1.1 高 TG 血症及低 HDL-C 血症的致动脉粥样硬化作用

近年一些研究结果如《甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识》中提到,在欧洲和加拿大共12个国家进行的血脂异常国际研究结果提示,经过他汀类药物治疗后,高危和低危患者中高 TG 血症患者的比例仍然高达 39.2% 和 34.4%。而强化应用他汀类药物治疗降低 LDL-C 水平仅能预防 22% 的心血管事件,研究结果显示随着 TG 水平的升高,男性及女性心血管事件的风险增大(TG 每升高1mmol/L, 冠心病风险分别增大 12% 和 37%)。IT-TIMI 研究结果(JACC, 2012/08,

**56** 2012/08 第4期 总第61期 2012/08 第4期 总第61期

REVIEW, 2012

在线发表)显示,即使他汀治疗可以达到最优控制LDL-C 水平 (<1.8mmol/L), TG升高 (>2.26mmol/L)的患者发生 心血管事件的风险仍较 TG<2.26mmol/L 的患者增高 50%。

TG 在血中以脂蛋白的形式运输。各种脂蛋白中,以极 低密度脂蛋白(VLDL)、乳糜微粒(CM)及乳糜微粒残粒 中TG含量较高,也被称为富含TG脂蛋白(TRL)。TG水 平的升高,实际上反映了极低密度脂蛋白、乳糜微粒及它 们的残粒水平的升高。由于这些残粒颗粒较小, 可沉积于 动脉管壁中,促进动脉粥样形成发展。TRL增多,还可导 致小而密的 LDL 增多, 其具有强致动脉粥样硬化形成作用, 同时还促进胆固醇逆向转运的大颗粒 HDL-C 水平的降低。

Münster (PROCAM) (Circulation, 2002, 在线发表)等多 项研究结果显示,高TG水平与冠心病及脑卒中发生独立相 关。同时,TG增高对糖尿病患者的微血管并发症密切相关。 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (ACC. 2002/05/09, 在线发表)研究结果提示, 高 TG 与 2 型糖尿 病患者发生微量蛋白尿及大量蛋白尿的风险独立相关。

HDL-C 水平同样也是血脂异常相关的心血管事件的残 余风险的重要因素之一。大量文献提示 HDL-C 降低是心血 管疾病的独立危险因素, 而升高有助干减少心血管疾病的 发牛发展。TNT (The Treating to New Targets) (Circulation, 2012/03/29, 在线发表 )研究结果显示LDL-C 水平 < 1.8 mmol/ L的患者中, HDL-C水平 >1.42mmol/L与 HDL-C水平 <0.96mmol/L 相比,心血管事件发生率降低 39%。日本一 项研究结果显示无论一级预防还是二级预防,心血管事件 动;⑤戒烟。 与 HDL-C 水平负相关: 他汀类药物治疗不能降低因 HDL-C 带来的心血管事件危险性。另外, HDL-C 降低也被认为是 微血管病变的重要危险因素,视网膜黄斑病变的严重程度 与 HDL-C 的血清浓度成负相关。UKPDS 和 DCCT ( Diabetes Control and Complications Trial )( ACC.2002/02/05, 在线发表) 研究结果也高度提示 HDL-C 降低在糖尿病眼病等小血管疾 病的发生发展中发挥重要作用。

HDL-C 降低导致心血管疾病发生发展的机制较多。血

管内皮细胞的慢性损伤启动粥样硬化过程, LDL-C 在血管 壁的聚集,炎症介质、内皮细胞、平滑肌细胞的参与完成 动脉粥样硬化过程。而 HDL-C 会从泡沫细胞中逆转运胆固 醇,运送至肝脏中代谢的行为可以减少损伤内皮处胆固醇 的聚集:此外,HDL-C 具有抗炎及抗氧化等作用,可以延 缓动脉粥样硬化形成:还有学者认为, HDL-C 还有助于血 管内皮细胞的自我修复,进而起到对抗血管粥样硬化的作 用。故 HDL-C 的降低会导致抗动脉粥样硬化的作用减弱。

#### 1.2 致动脉粥样硬化性血脂异常的治疗

试验的结果在揭示了高 TG 血症及低 HDL-C 血症在心 血管事件风险中的重要作用的同时, 也显示出了单独应用 他汀类药物控制血脂的局限性。对于合并多种血脂异常的 患者,对此进行强化干预是预防心血管事件发生的重要组 成部分。其中包括治疗性生活方式改善及联合药物治疗。

#### 1.2.1 治疗性生活方式改善

作为干预心血管事件风险的基石,须应用干所有具有 心血管事件风险的患者中。无论患者是否接受药物治疗,都 必须坚持控制饮食及改善生活方式的治疗。对于已用冠心 病、糖尿病或代谢综合征的患者, 应更加积极治疗。其中 包括:

① 控制体重:② 合理饮食:③ 限制饮酒:④ 有氧运

#### 1.2.2 药物治疗

经过生活方式干预后血脂仍未能控制满意者应考虑药 物治疗。LDL-C 水平达标仍然是降脂治疗的主要目标。他 汀类药物可以显著降低 TC 及 LDL-C 水平, 而其降低 TG 水 平及升高 HDL-C 水平的作用相对较弱。而贝特类、烟酸及 w-3 脂肪酸对 TG 具有显著地降低作用。

#### 各类药物对血脂参数的影响

药物	LDL-C	HDL-C	TG
贝特类	降低约 20%	升高约 5%~20%	降低 25%~50%
烟酸	降低约 20%	升高约 30%	降低约 35%
w-3 脂肪酸	轻微升高或无影响	升高或无影响	降低 25%~30%
依折麦布	降低 17%~23%	升高或无影响	降低 5%~20%
他汀类	降低 30%~40%	升高 4%~8%	降低 15%~20%

#### 1.2.2.1 贝特类药物

贝特类药物是一种过氧化物酶增生体活化受体a (PPARa)激动剂,可以刺激脂蛋白酯酶(LPL)基因的表 **达**,增加脂蛋白酯酶的脂解活性,有利于去除血液循环中 富含 TG 的脂蛋白而降低血浆 TG 水平,减少胆固醇酯转运 蛋白介导的脂质交换作用,使低密度脂蛋白亚型由小而密 颗粒向大而疏松颗粒转变,降低血浆小而密 LDL 水平。此 外, 贝特类药物还具有抗炎、改善内皮功能、改善胰岛素 抵抗等作用。联合他汀类药物使用过程中, 应注意联用导 致的肌病和肝病发生风险的升高。

#### 1.2.2.2 烟酸

烟酸属于 B 组维生素。降脂作用尚不十分明确,可能 与抑制脂肪组织的脂解和减少肝脏合成 VLDL 有关。烟酸可 以显著升高 HDL-C 水平。烟酸与他汀类药物联用时需监测 肝脏功能和血 CK。

#### 1.2.2.3 w-3 脂肪酸

通过调节 VLDL 和 CM 降低血清 TG 水平,效果与使用 剂量及基础 TG 水平相关。正常 TG 水平几乎无降脂作用, 当 TG>2.26mmol/L 时,应用 w-3 脂肪酸最高可使 TG 降低 30%

#### 2. 非脂类因素

脂类是至今为止发现的导致剩余血管风险的最主要因 素,但血脂异常并不能完全解释所有心血管事件。除此以 外,尿酸、高同型半胱氨酸血症及高 Fig 血症等因素也在动 脉粥样硬化等血管事件中起着推动作用。激素、感染、内 脂素等也可通过不同途径发挥作用,各因素之间相互影响, 相互促进, 最终导致心血管事件的发生。病毒、细菌、衣 原体等感染人体均可导致冠状动脉事件, 其发病机制可能 与炎症和内皮损伤有关,其机制至今尚未明了,但循证医 学的发展为人们对疾病的认知提供了重要线索。

综上所述,对于血脂异常相关性心血管事件残余风险 的控制,目前的治疗仍然是在治疗性生活方式改变的基础 上,以他汀类药物降低 LDL-C 水平作为首要目标,在他汀 治疗 LDL-C 达标后, 着眼于进一步控制其他致动脉粥样硬 化的血脂异常,治疗目标为非 HDL-C 达标,并最终达到血 脂水平的完美控制。然而,目前人们尚无法完全控制心血管 事件的风险因素。动脉粥样硬化的发生发展机制仍然有待 干人们进一步探索。 🔛 责编/池晓宇(Tel: 010-84094350 Email: xychi@ ccrfmed.com)

58 2012/08 第4期 总第61期 2012/08 第4期 总第61期 59

### 内科专家的建议:

## 合理选择瓣膜病的介入治疗

文 / 马翔 新疆医科大学第一附属医院

马翔 新疆医科大学第一附属医院冠心病二科副主任,博士,硕士研究生导师,卫生部心血管疾病介入诊疗技术冠心病介入培训导师,中华医学会内科学分会青年委员;独立完成冠心病PCI 300例年, DeBaky 3型主动脉夹层、主动脉瘤腔内封堵治疗50余例年,肥厚梗阻型心肌病化学消融术等介入诊疗技术。

传统的心脏瓣膜病介入治疗技术包括:二尖瓣球囊扩张、主动脉瓣球囊扩张和肺动脉瓣球囊扩张。新的心脏瓣膜病介入技术包括:经导管主动脉瓣置换术(Percutaneous Aortic Valve Replacement, PAVR)、经导管二尖瓣成形术(Percutaneous therapy of mitral requrgitation)、经导管肺动脉瓣置换术和经导管三尖瓣置换术。

#### 经导管主动脉瓣置换术

Alain Cribier 医生于 2002 年完成了首例人体经导管主动脉瓣置入治疗。该病例为 57 岁的男性患者,伴有严重主动脉瓣钙化狭窄伴心源性休克、下肢亚急性缺血和多种慢性疾病不能行传统瓣膜置换术。手术采用自制的负载牛心包片球囊扩张支架,经静脉途径置入主动脉瓣位置,经皮置入主动脉瓣后瓣膜功能良好并且在短期随访中(4个月)显示了良好的瓣功能,最终因非心脏因素导致死亡。

Cribier 临床研究纳入标准包括:患者年龄 > 70 岁;主动脉瓣口面积 < 0.7 cm²;主动脉瓣环直径:19~23 mm;心功能 NYHA class IV;外科手术高风险,并且有两名心脏外科医生判断。

但是,就目前而言,并不是所有的 AS 患者都适合介入治疗。有专家认为:目前已经开展该项工作的主要中心经验应当集中,新的中心实施该项操作应当严格监管。开展此业务的中心必须具备以下条件:经验丰富的心血管麻醉医生、心肺旁路移植小组、精确的影像学技术以及心脏 ITU/ 复苏场所。

经导管主动脉瓣置换术早期适应证:无法耐受外科手术的晚期 AS 患者。在北美及欧洲, PAVR 已开展了近万例, PAVR 量化的适应证如下:

- ① 有症状的严重主动脉瓣狭窄(瓣膜口面积 < 1cm²)
- ② 外科手术禁忌或高危:欧洲心脏手术风险评分(Euro SCORE) $\geqslant$  20% 或美国胸外科学会(STS)危险评分 $\geqslant$  10%,如高龄、慢性阻塞性肺病(COPD)、胸廓畸形、心脏外科术后等
  - ③ 无心脏血栓, 无流出道梗阻, 三叶式主动脉瓣
  - ④ 瓣环内径、主动脉瓣内径、外周动脉内径适宜;主动脉瓣瓣环直径在 20 ~ 27 mm 之间;升主动脉直径≤ 40 mm PAVR 的适应证呈拓宽趋势,随着技术改进和证据的积累,一些新的适应证也逐渐获得认可,包括:
  - ①先天性二叶式主动脉瓣狭窄;但是因为瓣膜口呈椭圆形且容易导致主动脉瓣关闭不全



②外科主动脉换瓣(尤其是生物瓣)术后、长时间使用的人工瓣膜出现退化,导致瓣膜狭窄或功能障碍("瓣中瓣"技术)

确定合适目标患者是 PAVR 至关重要的问题。现阶段 大多数研究者同意的目标患者是:有外科主动脉瓣置换指征,但其临床特点为对外科体外循环和开胸手术高风险的 人群。而高风险的定义在外科医生、介入医生、心血管内 科医生之间却远未能达成共识。所以,大多数研究者采用 大型外科数据库的定量风险预测模型筛选患者。

最常用的模型是欧洲心脏手术风险评分(European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, EuroSCORE)。如果EuroSCORE风险评分所预测的外科围手术期死亡率超过10%~20%则为高风险。但EuroSCORE风险评分不够全面,未包含一些重要的风险因素,如:胸主动脉钙化和既往的胸部放疗史。应该结合定量风险预测评分和有经验的外

科医生的主观评估意见来筛选目标患者。

PAVR 筛选目标患者存在的问题:

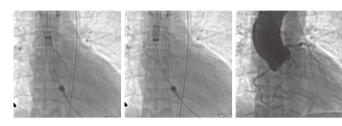
1. 目前尚缺乏合适的术前风险评分标准来对患者进行 手术风险评估及治疗方式的选择。 尚未制定 PAVR 专门的 标准;目前使用的是外科换瓣手术常用的 EuroSCORE 评分 及 STS 评分;患者手术风险评估存在一定的偏倚,应建立 更全面的评估系。

2. 目前 PAVR 主要适用于外科换瓣高风险或有禁忌证的患者。对于中、低危患者,外科手术已能取得比较满意的效果。PAVR 与外科手术对于此类患者在安全性和有效性上的优劣比较尚待进一步的临床研究来证实。

因此,需要随机对照的试验来全面、科学的评估疗效。正在进行的 PARTNER ( Placement of Aortic Transcatheter Valves Trial ) 试验,用于比较经导管主动脉瓣置换、传统外科手术以及药物保守治疗的结果,试验的结果将会提供循

证医学证据。瓣膜系统和操作技术还需更进一步的发展,来减少操作难度和重要并发症,改进置入后的疗效和瓣膜使用寿命。

可以预见,随着新的技术和人工瓣膜的发展,以及更 多病例经验的积累,我们有理由相信 PAVR 将会对今后 AS 的治疗产生革命性的影响。



经导管二尖瓣球囊扩张术 (PBMV)

#### PBMV 传统指征如下:

	患者条件	适应证与禁忌证	
	超声心动图积分 <8	适应证	
瓣膜超声 积分	超声心动图积分8~12	相对适应证	
, , , , ,	超声心动图积分 >12	相对适应证或禁忌证	
	>1.5 cm <sup>2</sup>	相对适应证	
二尖瓣瓣口面积	0.5~1.5 cm <sup>2</sup>	适应证	
	<0.5 cm <sup>2</sup>	适应证	
	轻度	相对适应证	
合并二尖	中度 瓣膜条件好	相对适应证	
瓣反流	中度 瓣膜条件差	禁忌证	
	重度	禁忌证	
	轻度返流或狭窄	相对适应证	
合并主动 脉瓣病变	轻 - 中度返流或狭窄	相对适应证	
755-77-17-52	中度以上返流或狭窄	禁忌证	
中度以上	左室舒张末内径≤ 35mm	相对适应证	
肺动脉高 压	左室舒张末内径 >35mm	适应证	
	抗凝治疗后血栓消失	适应证	
左心房血 栓	抗凝治疗后仍有左方耳部 机化血栓(LAT)	相对适应证	
	抗凝治疗后仍有其他部位 血栓	禁忌证	

	有栓塞史,TEE 无左房血栓	适应证
	外科闭式分离术后再狭窄	适应证
	风湿活动	禁忌证
其它情况	老年或未成年人	适应证
	妊娠 预测影响分娩	适应证
	妊娠 预测不影响分娩	禁忌证
	外科手术高危患者人群	适应证

#### 我中心对 PBMV 指征把握体会:

心脏超声对于 PBMV 手术指征、术中操作(尤其是房间隔穿刺定位)、即刻和远期疗效观察以及并发症的评估具有日益重要的价值。

一些联合瓣膜病患者可行心导管检查测压,如 MS 并中度主动脉瓣反流、MS 合并主动脉瓣狭窄。只要脉压差及左室无明显增大,即可列为适应证。MS 伴重度肺动脉高压,换瓣手术治疗危险性很大者,PBMV 可在一定程度上降低肺动脉压。

#### 我中心对特殊类型 PBMV 治疗经验:

急诊 PBMV: 适应证: 1) MS 合并肺水肿,内科治疗 无效; 2) 合并休克,不能在内科治疗下缓解; 3) 心肺复 苏后经内科积极治疗血流动力学仍难以稳定者。操作注意 事项: 1) 操作尽量减少不必要的程序; 2) 操作要准确; 3) 手术目的是解决肺水肿,扩张二尖瓣瓣口面积要足够大; 4) 必要时半卧位状态下完成操作。

合并左房血栓患者的 PBMV:应尽量应用华法林抗凝至血栓完全消失后再行 PBMV。操作可以采用 Inoue 球囊技术,操作过程中球囊导管不易进入左心耳部,房间隔穿刺点易偏低。

老年患者的 PBMV: 术前充分对患者心理、生理进行准备,做好各种抢救措施和应急处理。对老年患者术前必须常规行冠状动脉造影,如需冠脉介入治疗,应先行冠脉介入治疗。老年人瓣膜条件较差,PBMV 不宜追求过分完美,操作尽可能迅速、轻柔。

### 经导管二尖瓣反流介入治疗(Transcatheter Mitral Valve Repair)

经导管二尖瓣反流介入治疗(transcatheter mitral valve, TMVR)术的主要适应证是不能耐受外科手术的二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)患者,包括经冠状静脉窦二尖瓣瓣环缩环术和经导管二尖瓣瓣叶成形术。

经导管二尖瓣介入治疗术前冠状动静脉的成像对受试 者的选择至关重要。

对后瓣环成形术而言,20%的病例冠状窦解剖变异,使得冠状窦并非总是紧邻二尖瓣瓣环,特别是当心腔明显长大时,两者距离更远,而无法行经皮成形术。

对于钙化病变,经导管修复手术难度较大。通过二尖瓣后瓣瓣环的环缩,拉近后瓣与前瓣的距离,但不能阻止前瓣瓣环的继续扩大,从而患者 MR 可能会继续进展,相当数量的患者需要再次接受外科手术。

#### 经导管肺动脉瓣置换术

首例经导管肺动脉瓣置换术手术由 Bonhoeffer 医生在 2000 年完成。到 2009 年末,全世界已有超过 800 例患者 接受经导管肺动脉瓣置换术。经导管肺动脉瓣置换术已成 为继发性肺动脉瓣关闭不全和继发性右室流出道收缩功能 缺失的新型治疗手段。

不需要治疗的肺动脉瓣狭窄:一些狭窄程度比较轻的肺动脉瓣狭窄,超声测量跨瓣压差在30mmHg以下,没有明显右室肥大的,不会对患儿造成明显影响,可以不需要治疗;跨瓣压差在30~40mmHg之间的,可以门诊心脏超声、心电图随访;如果再继续加重,有明显右室肥大,且有症状如胸闷、胸痛、劳力性呼吸困难的,则需要治疗。

**经导管肺动脉瓣置换术适应证**:包括临床和解剖形态 学两个方面,临床标准经导管肺动脉瓣置换术证的适应选 择在临床方面与传统的外科肺动脉瓣置换术相似;经导管 肺动脉瓣置换术成功的关键之一,是右室流出道的形态。

**经导管肺动脉瓣置换术的解剖学适应证**:复杂的先天性心脏病外科手术后有明显右心功能不全;右室流出道手术后肺动脉瓣重度狭窄及重度关闭不全;肺动脉瓣缺如;

右室 - 肺动脉带瓣管道的瓣膜关闭不全。

经导管肺动脉瓣置换术的解剖学指征把握:肺动脉带瓣支架的成功安置必须有一个安全的锚定点。对于只进行过瓣膜切开、瓣膜切除或跨瓣补片的患者,由于缺乏良好的安置点,往往不适合于现有的带瓣支架的安置。若患者经初次手术已置入带瓣血管,即使这些血管已丧失原功能,其钙化管壁却可成为经皮移植瓣膜释放的最佳支撑点。

对于右室流出道的形态评价,可通过对既往外科手术记录及磁共振、增强 CT 或心血管造影等检查结果的综合判断得出。如果评估结果不能完全肯定,可在心血管造影时采用球囊测量以确定治疗方式。

经导管肺动脉瓣置换术的临床适应证:以曾经接受右室流出道修补成形术为前提;临床出现渐进性的活动耐力显著降低和/或心律失常;伴右心室肥厚(右室与体循环压力之比超过2/3)、右室流出道梗阻;明显的肺动脉瓣关闭不全伴右室容量负荷过重(右室舒张末期容积大于150 mL/m²);重的肺动脉瓣关闭不全,伴有进行性右心室扩大、明显的三尖瓣反流。

经导管肺动脉瓣置换术的临床指征把握: 经导管肺动脉瓣置换术主要适用于右室收缩压升高伴有明显右心衰症状、右心功能不全、右心室长大及活动耐量明显下降的患者,同时要求右心室流出道内径在14mm×14 mm~22 mm×22 mm×22 mm之间。由于现有的肺动脉带瓣支架所需的输送系统较大,因此受到年龄和体重的限制,目前只适用于年龄在5岁以上、体重在20 kg 以上的患者。

目前经皮肺动脉瓣置换术尚存在某些局限性。由于支架中的生物瓣来源于牛的颈静脉,其瓣膜的大小有限,不适宜于安置于右室流出道扩大的患者。

### 特殊类型肾动脉狭窄的病因诊断和治疗

文/ 贾楠 陶波 李晓波 上海交通大学医学院附属瑞金医院 上海市高加压研究所

要楠 上海交通大学医学院附属瑞金医院;留日博士,副主任医师,上海交通大学硕士研究生导师,中国高血压联盟青年理事,中国医师协会高血压专业委员会青年委员,上海市医学会心血管病分会青 年学组成员、中国心脏大会主席团成员、东方心脏病学会议学术委员会委员。



动脉硬化性肾血管病是肾动脉狭窄最常见的病因, 但随着影像学技术的 不断提高和精密影像学设备的不断普及, 越来越多非粥样硬化性肾血管病被发 现。对于特殊类型肾动脉狭窄的正确评估和最佳治疗的选择也成为目前亟待解 决的问题。

#### 一、病因分类与特点:

- 1. 纤维肌性发育不良:患者女性多见,此疾病是常染色体显性遗传。主 要累及中小动脉,可以发生于血管系统的任何解剖部位,肾动脉是常累及的部 位。组织学分为三类,内膜纤维增生、中膜发育不良、外膜纤维增生。中膜纤 维增牛占纤维肌性发育不良的 75% ~ 80%。可呈现典型的"串珠样"改变,常 累及肾动脉及其分支的中远 2/3 段。
- 2. 大动脉炎:好发于二三十岁患者,多伴发由肾血管病引起的高血压,病 变常常累及头臂动脉。大动脉炎血管病变的特征是急性炎性病变和慢性纤维病 变并存。
- 3. 肾动脉瘤:大多数肾动脉瘤没有症状,可能在怀疑肾血管疾病时行影 像学检查时被发现。高血压是肾动脉瘤患者的共同特征。高血压的潜在病因包 括伴发动脉粥样硬化或纤维肌性发育不良性肾动脉狭窄和阶段性缺血,后者主 要源于微血栓栓塞、肾实质萎缩及受累血管迂曲导致远端低灌注。
- 4. 肾移植后的肾动脉狭窄,髂动脉粥样硬化,肾动脉的进行性粥样硬化 及吻合口病变是移植后肾动脉狭窄和移植后肾血管病的潜在病因。
- 5. 多发性神经纤维瘤:儿童肾动脉狭窄要考虑此病因。为常染色体显性 遗传病,外显率各异,典型表现包括牛奶咖啡色斑、表皮或丛状神经纤维瘤以

及学习能力丧失。肾血管是此疾病最常累及的部位,患者 二、诊断: 表现为高血压。动脉腔受累导致血管壁纺锤细胞增生、退 化、愈合,并继发肌肉缺失和广泛纤维化。也可发生肾内 动脉瘤,和梗阳性病变潜在共存。

- 6. 川崎病:是一种脉管炎,主要累及中动脉,包括肾 动脉。动脉瘤是川崎病较常见的并发症, 也可观察到动脉 狭窄。川崎病是儿童血管疾病中最常见的, 年轻人的高血 压大多为继发的,因此在这类患者中值得考虑此疾病。
- 7. 结节性多动脉炎:是一种坏死性血管炎,累及小动 脉和中动脉, 肾动脉最常受累。结节性多动脉炎是小血管、 肾动脉微血管瘤综合症、肾坏死、肾内及肾周出血、肾功 能不全、蛋白尿的潜在病因。
- 8. 硬皮病: 也称为进行性系统性硬化, 是一种自身 免疫系统浸润紊乱性疾病, 临床上以皮肤弹性缺失为特征, 伴皮肤增厚、雷诺现象、肺纤维化、肺动脉高压、心肌纤 维化、食管浸润、肾脏受累。可以累及皮肤、胃肠道、肺、 心脏和肾脏的微动脉和小动脉。典型的硬皮病影响中型肾 动脉,并引起内膜和中膜增厚导致肾脏低灌注。大多数放 射线导致的肾血管损伤发生在肾内小血管,导致间质增厚、 增生,叶间动脉和弓状动脉纤维化。放射线暴露可在几十 年后才表现为高血压和肾功能不全。目前,因为肾脏恶性 肿瘤和淋巴瘤放疗量的减少和直接照射法, 所以这种损伤 并不常见。
- 9. 先天发育异常, 在传统教科书和文献中关于肾动脉 狭窄病因分类中并没有这一项。但在我们的临床实践中发 现越来越多的患者并没有以上提到的各种血管疾病, 而肾 动脉形态和走行异常甚至肾脏有很多条纤细血管供血,无 法找到肾动脉主干, 且肾脏供血血管也不是直接从腹主动 脉。患者的共同表现为十几或二十几岁就出现高血压,肾 功能损害不明显。考虑为先天肾血管发育异常,因为不能 象正常生长的肾动脉那样保证相应的供血量, 随着肾脏的 发育就会出现相对的供血不足,因为肾脏低灌注导致神经 内分泌系统激活使血压升高。

无论哪种病因引起的肾动脉狭窄, 在发病的早期都可 能没有任何典型症状。明确诊断主要依靠我们在诊疗工作 中对干临床线索的关注才能及时进行进一步检查。

下列临床线索适用干各种病因所致肾动脉狭窄的筛查 并不仅限于特殊类型的肾动脉狭窄。当然我们这里特别强 调对干年轻高加压患者包括儿童进行全面继发性高加压筛 香是必要的。

- 1. 30 岁以前或 55 岁以后发现的高血压, 特别是没有 家族史:
- 2. 出现顽固性高血压,包括一种利尿剂在内的至少三 种不同种类药物联合治疗不能控制,恶化性高血压:合并 靶器官损害如左心室肥厚、充血性心力衰竭、视力或神经 系统障碍、Ⅲ-Ⅳ级视网膜病变,急进性高血压:原先得以 控制的高血压突然恶化:
  - 3. 不明原因的肾衰、而尿常规正常、特别是老年人:
  - 4. 分侧肾脏 GFR 测定数值相差≥ 20% 时:
- 5. 抗高血压治疗时出现氮质血症,特别在使用 ACEI 或 ARB 时:
  - 6. 一侧肾脏萎缩或两侧肾脏长径相差 1.5cm:
- 7. 反复"突发"的肺水肿排除了左心室收缩功能损害 和不稳定型心绞痛因素:
  - 8. 不明原因的心力衰竭:
  - 9. 不明原因的顽固性心绞痛。

#### 主要检查手段:

- 1. 理论上讲肾动脉超声最为简便、安全、经济,但 由于受到操作者技术和耐心等多种因素干扰,实际诊断符 合率较低。除了少数著名中心的结果,大多数可信性较差。 尤其不建议只根据肾动脉超声结果排除肾动脉狭窄。
- 2. 核素肾动态显像检测分侧肾脏的 GFR 不仅可以根 据两侧检测值相差 20% 的阈值推测肾动脉狭窄的存在,更

能提供肾动脉狭窄造成 GFR 下降的功能学指标。作为检查手段有特殊价值。

- 3. MRA 检查被认为对于粥样硬化性开口病变较为敏感,而对于非粥样硬化性肾动脉狭窄多发生于中远段的病变诊 断符合率较低。因为肾脏损害小,建议用于老年肾功能较差患者的确诊。
- 4. CTA的清晰度比 MPA 明显高,但检查当中要使用大量含碘造影剂,对于肾功能恶化的担心影响了其在临床中的 应用。但近期的专业指南告诉我们,通过静脉使用造影剂造成肾功能恶化的风险明显小于动脉中使用。目前成为确诊肾 动脉狭窄最被重视的手段。
- 5. 造影是确定肾动脉狭窄的金标准。但由于存在费用高和发生并发症的风险,目前基本只用于前述影像学检查依然 无法确定诊断的疑难病列和介入治疗前的常规确认病变的操作过程。

#### 三、治疗:

治疗方法:基本分为药物治疗、介入治疗和外科手术治疗。

治疗原则:

- 1. 无论是粥样硬化性肾动脉狭窄还是特殊类型的肾动脉狭窄,针对原发病的治疗是一切治疗的基础。
- 2. 对于炎症和自身免疫性疾病所造成的肾动脉狭窄,介入治疗都要在充分的检验和药物控制之后,切忌在病变活动 期进行介入治疗。
- 3. 对于非粥样硬化性肾动脉狭窄的介入治疗原则上只需要球囊扩张,支架置入只作为球囊扩张治疗失败时的补救措 施。尤其对于炎症或自身免疫性疾病所致的狭窄病变尽量避免支架置入,否则支架置入后局部刺激使病变快速发展造成 血管闭塞的可能极大。
- 4. 外科手术依然适用于合并病变复杂,延伸至肾动脉节段的患者和合并有大动脉瘤者:累及多条肾小动脉或主肾动 脉的主要分支近端受累的肾动脉狭窄:因主动脉瘤或主动脉阴寒而致需行肾旁主动脉血运重建的肾动脉狭窄。

#### 四、预后

特殊类型肾动脉狭窄患者多数表现为高血压而肾功能损害相对较轻。能够成功进行介入治疗或外科手术治疗的患者 可能获得高血压痊愈和肾功能改善的效果。大多数患者可以见到血压控制更容易,降压药数量明显减少,肾功能得到保 护的治疗效果。年轻患者尽早发现尽早治疗的效果最好。所以我们要重视特殊类型肾动脉狭窄的诊断和治疗,从关注临 床线索加强筛查做起,才能保证患者及时被发现,从而得到最佳的治疗。 💹 责编/胡利红(Tel:010-84094350 Email: lhhu@ccrfmed.com)



### 逆向开诵右冠脉 CTO 一例

文 / 仇玉民 马列 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院

患者女性,62岁,主因"发作性胸痛1年半,加重半月"入院。患者入院1年半前 活动时出现胸骨中下段憋闷样痛,无后背及左臂放射痛,无气短,无头晕、乏力,无黑 朦、晕厥,无恶心、反酸、呕叶等不适,停止活动休息1分钟后症状可缓解,未予诊治, 此后症状反复出现,其诱因、性质、程度和缓解方式均无明显改变。近半月来,患者感 胸痛发作较前加重,轻微活动后亦有胸痛发作,持续时间较前明显延长,遂来我院就诊, 经门诊检查后以"冠心病不稳定型心绞痛"收住院。

- 既往史·高血压病史 5 年,最高时达 200/100mmHq,近期服用缬沙坦胶囊 80mg QD, 诉血压控制尚可,否认糖尿病史。
- 个人史:否认吸烟和饮酒史。
- 家族史:否认早发冠心病家族史。
- **入院诊断**•1、冠心病 不稳定型心绞痛 2、高血压病 (3级)
- 冠脉造影结论: 左主干粗、短,未见狭窄; 前降支近中段弥漫病变,最窄处 70% 狭窄; 回旋支远段 60% 管状狭窄: 右冠脉中段慢性闭塞, 远段由左冠脉逆灌供血显影。







图1(头位)

图2(足位)

图3(左侧位)

冠脉造影提示患者为三支血管病变, SYNTAX 评分 < 22 分, 与家属沟通后决定行 PCI 术尝试开通右冠脉。根据患者闭塞血管特点,决定先尝试前向开通,如前向开通困难,可 尝试逆向开通。

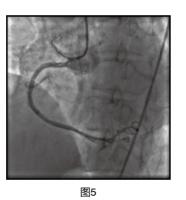
术者选择右侧桡动脉为入路,用6FSAL1.0指引导管,在Finecross微导管支撑下,尝 试前向开通右冠脉闭塞段,先后换用多款导丝,反复尝试未成功,导丝始终无法进入真 腔,决定采取逆向导丝技术。穿刺右侧股动脉,将 6F EBU4 指引导管置于左主于开口,在

66 2012/08 第4期 总第61期

2012/08 第4期 总第61期 67

Finecross 微导管支撑下,用 Filder FC 导丝穿过间隔支,逆向到达右冠脉远段,但微导管无法通 过间隔支,以此逆向导丝做"路标",同时尝试前向导丝通过闭塞段,两导丝在RCA中段重叠约 15mm,正向送入 MINI TREK 球囊(1.2mm×12mm)进行扩张(CART 技术,图 4),随后前向导丝 成功通过闭塞段到达 RCA 远段, 造影证实导丝在真腔内, 用 2.5mm×15mm 的球囊以 12~16atm 扩张 RCA 远段至近段多次,预扩满意后,于PLA 近段开始至 RCA 开口,串联置入 Xience V 支 架(2.75mm×23mm)、Xience Prime 支架(3.0mm×33mm)、Xience V 支架(3.5mm×23mm)、 Xience Prime 支架 (3.5mm×38mm), 释放压力分别为 10atm、12 atm、12 atm、14 atm, 最后选 用NC球囊(3.75mm×12mm)进行高压扩张,使支架充分贴壁,最终造影结果满意(图5)。术 后患者安返病房,无诉特殊不适。





#### 经验分享:

- 1、选用强支撑指引导管,最好选 7F 指引导管,否则微导管难以通过间隔支; AL1.0~2.0 做 右冠是一个不错的选择, 短头 AL 指引导管有时支撑力显得不足;
- 2、微导管穿过间隔支到达闭寒段远端,是导丝可以逆向进入前向指引导管的关键,否则无 法更换较硬的导丝;
- 3、如果微导管无法通过间隔支,可选用 300cm 的导丝,否则逆向导丝长度不够,无法逆向 进入正向的指引导管中:
- 4、MINI TREK 的头端外径和通过外径非常小,在复杂病变中推荐作为首选应用的球囊,尤其 是在 CTO 病变中。MINI TREK 的应用,增加了复杂病变中手术的成功。
- 5、血管开通后,在第一个支架没有到位前,不要早早撤出逆向导丝。 💹 责编/康瑞(Tel: 010-84094350 Email: rkang@ccrfmed.com)



### **HI-TORQUE PROGRESS**

系列导丝



心之所向,行之所至。





## irebird <sup>短脉雷的霉素说脱钴基合金支架系统</sup> 顺畅心脉 信而有证

- ◎ 全新结构设计的薄壁钴铬合金平台
- ◎ 雷帕霉素药物配合生物稳定高分子涂层材料SBS
- ◎ 柔顺性与支撑力的智慧和谐
- ◎ 兼顾侧支保护与病变覆盖
- ◎ 改进的输送系统利于推送轻松过病变
- ◎ FOCUS大规模注册研究 见证临床获益

#### 微创医疗器械(上海)有限公司

地址:上海浦东张江高科技园区牛顿路501号

邮编: 201203

电话: 86 (21) 3895 4600 传真: 86 (21) 5080 1305 免费服务热线: 800-820-8265 国食药监械(准)字2010第3460480号

本产品应由医生使用。使用之前,请仔细阅读包装盒内说明书,了解使用说明,注意事项等。