

小型猪冠脉支架模型中即刻 OCT 检查评价支架贴壁不良的安全性和有效性

王天杰, 杨跃进, 唐 跃, 田 毅, 袁卫民, 张 骞, 董秋婷,
王 红, 金 辰, 李向东, 徐 辉

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 国家心血管病中心, 阜外医院 心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037)

【摘要】 目的 评价中华小型猪冠状动脉支架植入术后即刻行光学相干断层成像扫描(OCT)的安全性和有效性。**方法** 健康中华小型猪 22 只, 经股动脉途径行右冠状动脉西罗莫司药物洗脱支架植入术, 术后即刻行 OCT 检查评价支架贴壁不良情况, 同时记录 OCT 检查时间和相关并发症。**结果** OCT 共检查 25 段支架, 失败 3 例(1 例指引导丝断裂于支架内, 2 例发生冠脉痉挛导致阻断球囊送入困难未能成像), OCT 检查并发症包括一过性 ST 段抬高(5 例)和室颤(3 例), 死亡 1 例, 平均手术时间 49.7 ± 12.9 min, 其中 OCT 检查耗时 17.9 ± 4.9 min, OCT 共检测 522 mm 支架, 定量测量 4514 个支架丝, 其中 66 个存在贴壁不良, 即刻支架贴壁不良率 1.46%。**结论** 利用冠脉内 OCT 技术可以有效评价支架术后即刻贴壁不良情况, 安全性良好。

【关键词】 光学相干断层成像; 支架贴壁不良

【中图分类号】 R541.4 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)05-0060-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.005.013

Stent Malapposition Immediately after Stent Implantation: A Study from Optical Coherence Tomography Examination on Mini Pig Model

WANG Tian-jie, YANG Yue-jin, TANG Yue, TIAN Yi, YUAN Wei-min, ZHANG Qian, DONG Qiu-ting,
WANG Hong, JIN Chen, LI Xiang-dong, XU Hui

(State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, FuWai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease,
Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of immediately coronary optical coherence tomography (OCT) examination after stent implantation in the mini pig model. **Methods** Twenty-two health Chinese mini pigs were given percutaneous coronary stent implantation in right coronary artery. Stent strut malapposition was evaluated by OCT analysis. The duration and complication of OCT examination were recorded at the same time. **Results** OCT examination was performed on 25 stents and failed in 3 cases (1 pig had guiding wire fractured inside stent and 2 had coronary artery spasm and failed to deliver the occlusion balloon). Side effect contained 5 cases of temporarily ST segment elevation and 3 cases of ventricular fibrillation (2 pigs survived after successful electrical defibrillation and 1 dead). The mean duration of operation and OCT examination was 49.7 ± 12.9 minutes and 17.9 ± 4.9 minutes respectively. OCT detected 4514 stent

【基金项目】 卫生部部属(管)医院临床学科重点项目资助; 国家自然科学基金(81070169, 81170129); 中国医药卫生事业发展基金(2008-zhfj2, 2011-H25)。

【作者简介】 王天杰(1985), 男, 住院医师, 博士, 研究方向冠心病介入诊断及治疗。

【通讯作者】 杨跃进(1958), 男, 主任医师, 博士, 研究方向冠心病介入诊断及治疗。

struts and discovered 66 malapposition struts. And the rate of malapposition strut immediately after stent implantation was 1.46%. **Conclusion** OCT examination could be applied on mini pig stent implantation model with high quality and safety and was effective enough to evaluate the strut malapposition immediately after stent implantation.

【Key words】 Optical coherence tomography; Stent malapposition

近年来,冠心病介入影像学发展迅速,出现了多种新兴的血管内影像学技术,例如血管镜、血管内超声、光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)等,其中 OCT 集合光学成像、导管技术和计算机图像处理技术于一身,通过光的干涉原理进行成像,以其革命性的高分辨率和巨大的应用潜力备受关注。自 2001 年 Jang 等^[1,2]第一次将 OCT 应用于临床之后,经过近十年发展,OCT 在评价支架贴壁和内膜修复情况上正发挥越来越重要的作用,近年来国内也开始将其应用于冠心病患者的诊疗中。

小型猪由于冠脉解剖跟人相近,上市支架大都应用小型猪模型进行临床前期研究,检测和评价手段主要依赖冠脉造影,但冠脉造影仅能通过造影剂充盈情况粗略评价血管通畅程度和支架贴壁情况,准确性差,同时对术者经验要求较高。而 OCT 可以对血管的横断面进行成像,分辨率高达 10 μm ,能够清晰显示血管壁结构和支架位置,通过定量测量支架丝与血管壁的距离,准确判断支架贴壁不良情况。但目前国内应用的第一代时域 OCT 需要利用阻断球囊暂时阻断血流后才能成像。由于冠脉血流阻断,临床检查中可见一过性 ST 段抬高、胸痛、心动过速、心动过缓甚至室颤等缺血相关并发症^[3,4]。

目前国内的支架动物实验尚未有应用这一新兴技术的报道,因此在小型猪模型中应用 OCT 检查的安全性和效用性未知,本实验中心率先将 OCT 应用于小型猪支架植入模型中,积累了一定手术经验并对其安全性可靠性进行了评价,同时通过对 OCT 采集图像的定量检测,分析评价了支架释放后的即刻贴壁不良情况。

1 材料和方法

实验方案通过北京协和医学院阜外医院动物伦理审查委员会批准,所有操作在阜外医院动物实验中心完成。

1.1 材料

实验动物:健康中华小型猪 22 只,贵州封闭群,雌雄不拘,10~13 月龄,体重 20~25 kg。动物来源

北京爱克普养殖中心,合格证号 110114010578147。支架型号:西罗莫司药物洗脱支架(火鸟支架,上海微创公司),根据造影结果选择直径 2.75 或 3.0 mm 支架植入。介入手术所需器材同目前临床使用器材一致。OCT 设备:主机为时域 OCT, M2 系统(美国乐普公司);OCT 成像导丝总长 202 cm,包括顶端长 15 mm 不透射线弹簧末梢,其成像部分位于弹簧末梢后 5 mm 处,可插入部分外径最大值 0.48 mm;Helios 阻断球囊;LID-1 球囊加压计,压力范围 0~1.0 atm,精确度 0.05 atm。

1.2 手术方法

支架植入:术前一晚给予 300 mg 氯吡格雷和 300 mg 阿司匹林,术中常规静脉给予肝素。全麻,呼吸机辅助通气,解剖游离右侧股动脉,穿刺置入 6F 动脉鞘,利用指引导管(6F JR-4.0)送至右冠状动脉开口,根据冠脉造影结果选择适合直径支架植入右冠状动脉近段,输送指引导丝(BMW 超滑导丝)到达右冠状动脉远端,再送入带支架球囊,9~14 atm 扩张 30 s,撤出球囊。注意保留 BMW 导丝在右冠状动脉远端以便进行 OCT 检查。

OCT 成像:术前准备过程包括体外利用术者手指校准 OCT 成像导丝、连接 Helios 阻断球囊和 LID-1 球囊加压计并排空球囊气体。随后将阻断球囊通过 BMW 导丝送入右冠并使球囊前端不透射线标记到达支架远端,撤出 BMW 导丝并送入 OCT 成像导丝。导丝头部到达支架远端后,再回撤阻断球囊至支架近端,0.5 atm 扩张球囊,同时以乳酸林格氏液冲洗,流速 1~2 mL/s,待冠脉内残余血液冲净后开始成像,成像导丝回撤速度 2 mm/s,扫描频率 20 帧/s。成像结束后立即抽瘪球囊并撤出球囊及成像导丝,复查冠脉造影确认冠脉通畅,撤出引导导管并结扎右股动脉。

1.3 实验观察指标

术中观察指标包括手术时间,OCT 成像时间,检查并发症,例如 ST 段抬高、室速室颤等。

1.4 OCT 图像数据分析

术后通过 OCT 软件定量测定支架贴壁情况,间隔 1 mm(10 帧)检测一帧图像,统计贴壁不良的支架丝数目。当支架表面距离血管内壁距离超过支

架丝厚度时判定为贴壁不良,支架丝厚度 $130\ \mu\text{m}$, OCT 分辨率 $10\ \mu\text{m}$, 因此本研究将测量距离超过 $140\ \mu\text{m}$ 判定为贴壁不良。

1.5 统计学方法:所有实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS16.0 软件分析。

2 结果

2.1 22 头小型猪成功植入 25 枚火鸟支架(右冠 22 枚,前降支 3 枚),3 例因阻断球囊输送困难导致 OCT 检查失败(一例支架植入后误将 BMW 导丝撤出,再次输送 BMW 导丝时折断在支架内,另两例支架释放后经冠脉造影证实发生冠脉痉挛),后转行前降支冠脉支架植入术,并成功进行前降支 OCT 检查。总手术时间 $49.7 \pm 12.9\ \text{min}$, OCT 检查时间 $17.9 \pm 4.9\ \text{min}$, 平均扫描支架长度 $20.3 \pm 5.9\ \text{mm}$ 。

2.2 OCT 检查不良反应主要包括一过性 ST 段抬高(5 例)和室颤(3 例),均发生在阻断球囊阻断血流之后。阻断球囊撤出后 15 min 内,心电监护显示抬高的 ST 段基本恢复至正常水平。2 例室颤成功电复律后完成 OCT 检查,1 例反复发作室颤,除颤无效死亡,其余动物术后造影复查证实冠脉通畅,术后均存活,死亡率 4.5% (彩插 9 图 1)。

2.3 OCT 成功检查 22 例支架,其中右冠支架 19 例,前降支支架 3 例。OCT 扫描总长度 522 mm,成像清晰长度 503 mm (96.3%), OCT 共分析 542 帧图像,定量检测 4514 个支架丝,发现 66 个支架丝即刻贴壁不良,占总数 1.46%。贴壁不良支架丝与血管内壁平均距离 $174\ \mu\text{m}$ (彩插 9 图 2)。

3 讨论

OCT 技术是近年来新兴的冠脉内影像学检查技术,具有极高的分辨率和良好的组织学相关性,许多临床研究已将 OCT 作为评价支架的重要手段。国内有关支架的动物实验尚未应用过 OCT 技术进行评价,本实验中心首次将 OCT 应用于小型猪支架植入模型,并通过以上前期研究,对 OCT 在小型猪模型中应用的安全性和效果进行了评价。

本实验利用 OCT 对健康小型猪支架植入效果进行了评价,发现 1.46% 的支架丝存在即刻贴壁不良,这一数据要大大低于相关临床研究的结果,主要因为临床患者存在复杂的动脉粥样硬化斑块,钙化或者血栓等都可以增加贴壁不良的发生。HORIZONS-AMI 研究 13 个月后 OCT 随访发现仍有

$0.9 \pm 2.1\%$ 的紫杉醇支架丝存在贴壁不良,明显超过金属裸支架贴壁不良发生率 $0.1 \pm 0.2\%$ [5,6]。而支架贴壁不良可以影响支架术后的内膜修复,导致支架持续裸露,与支架内血栓的发生密切相关 [7,8]。HORIZONS-AMI 研究的一个血管内超声亚组研究发现 34.3% 的植入紫杉醇支架的急性心肌梗死患者存在贴壁不良,由于分辨率限制 ($150\ \mu\text{m}$) [9], 该研究主要评价了发生贴壁不良的支架数目,而 OCT 分辨率为 $10\ \mu\text{m}$, 明显高于前者,能够定量检测贴壁不良的支架丝数目以及支架丝和血管内壁的距离。

同时本研究发现小型猪 OCT 检查的并发症主要和阻断血流有关,包括室颤和暂时性 ST 段抬高。其中室颤危害较大,严重者可导致动物死亡,而 ST 段抬高常发生在阻断球囊充盈之后,当冠脉血流恢复后数分钟内可迅速回落,不会引起严重后果。健康动物对冠脉缺血耐受性较差,当阻断球囊到位时间过长或者阻断血流时间过长时(数分钟),动物常发生室颤,3 例室颤的发生均因为对首次阻断血流后成像效果不满意,反复阻断血流进行成像导致。室颤发生时如果除颤及时则会避免动物死亡,因此建议进行 OCT 检查的动物手术室最好配备除颤器以备迅速复律,其次需要准备利多卡因帮助复律的药物,以及硝酸甘油解除球囊扩张引起的冠脉痉挛。本研究 OCT 检查的总体性良好,仅有 1 例因反复发作室颤,电复律无效导致动物死亡。

本实验 OCT 检查操作方法跟临床检查一致,平均耗时 $17.9 \pm 4.9\ \text{min}$, 跟 Takarada 等 [10] 检查冠心病患者时间类似 ($16 \pm 3.8\ \text{min}$)。不过当冠脉下游存在较大分支时,林格氏液对冠脉主支的冲洗效果减弱,红细胞残留过多会导致成像质量下降。因此选择适合的部位扩张球囊十分重要,若有条件尽可能将阻断球囊定位在分支远端进行扩张,可以取得较好血流阻断和成像效果,减少反复成像导致严重的并发症。如若效果不佳,可以考虑增大球囊压力以及林格氏液冲洗速度以改善成像质量。

通过本研究我们证实 OCT 在小型猪支架模型中的应用是安全和有效的,可以了解活体支架贴壁和内膜覆盖情况,不必处死动物,更有利于支架植入术后的随访,同时节约了实验所需动物数目,也更符合动物伦理的要求,在支架的临床前期研究中有着广泛的应用前景。

参考文献:

- [1] Jang IK., Tearney G., Bouma B. Visualization of tissue prolapse

- between coronary stent struts by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound [J]. *Circulation* 2001; 104(22): 2754.
- [2] Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis [J]. *Eur Heart J* 2010; 31(4): 401 – 15.
- [3] Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Regar E, et al. Virtual histology and optical coherence tomography: from research to a broad clinical application [J]. *Heart* 2009; 95(16): 1362 – 74.
- [4] 王天杰,赵杰,杨跃进. 冠状动脉内光学相干断层成像技术的临床应用 [J]. *中国循环杂志* 2011; 26(1):72 – 74.
- [5] Guagliumi G, Costa MA, Sirbu V, et al. Strut coverage and late malapposition with paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction; optical coherence tomography substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial [J]. *Circulation* 2011; 123(3): 274 – 81.
- [6] Guo N, Maehara A, Mintz GS, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial [J]. *Circulation* 2010; 122(11): 1077 – 84.
- [7] Cook S, Wenaweser P, Toqni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation [J]. *Circulation* 2007; 115(18): 2426 – 34.
- [8] Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization [J]. *Circulation* 2007; 115(18): 2435 – 41.
- [9] Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, et al. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography [J]. *Heart* 2003; 89(3): 317 – 20.
- [10] Takarada S, Imanishi T, Liu Y, et al. Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion [J]. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75(2): 202 – 6.

〔修回日期〕2012-03-15