

## 血管内超声在当代介入治疗中的应用

张倩, 邹彤, 于雪

(卫生部北京医院心内科, 北京 100070)

**[摘要]** 血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 是目前在经皮冠脉介入治疗 (PCI) 中广泛应用的一项技术. 与传统的冠脉造影相比, IVUS 的分辨率、可重复性更高, 而且可以显示血管壁结构, 包括动脉粥样硬化斑块的形态、构造. 多数研究显示, IVUS 技术的应用, 可以帮助术者选择最佳支架型号, 发现支架膨胀不全、贴壁不良等并发症, 从而进一步指导临床决策, 降低 PCI 的合并症, 改善临床预后. IVUS 被广泛应用于关于 PCI 的并发症相关研究中, 多数将研究焦点集中在支架内再狭窄和支架内血栓形成两个方面.

**[关键词]** 血管内超声; 经皮冠脉介入治疗; 支架内再狭窄; 支架内血栓形成

**[中图分类号]** R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 08-0160-06

## Applications of IVUS in Modern PCI Procedure

ZHANG Qian, ZOU Tong, YU Xue

(Dept. of Cardiology, Beijing Hospital of Ministry of Health, Beijing 100070, China)

**[Abstract]** Intravascular ultrasound (IVUS) is a commonly used technology in percutaneous coronary intervention (PCI) procedure. It has higher resolution and repeatability, and more importantly, it can make the vascular structure visible which shows the plaque morphology and component, compared with traditional coronary angiography. Most researches indicated that IVUS can help doctors find out the optimized stent size, stent malapposition, stent disexpansion, and procedure complication, thus reduce the incidence of restenosis and stent thrombosis. IVUS has been widely applied in research about the predictors of PCI complication, these results benefit us to make better decision on PCI procedure. In this article, we reviewed the studies based on IVUS technology during the last 10 years and summarized according to restenosis and stent thrombosis with BMS (bare metal stent) and DES (drug eluting stent).

**[Key words]** Intravascular ultrasound; Percutaneous coronary intervention; Restenosis; In-stent thrombosis

血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 诞生于 20 世纪 80 年代, 90 年代末开始应用于临床, 目前已是介入治疗的常用工具. 与传统的冠状动脉血管造影相比, IVUS 分辨率更高, 可以准确测量病变管腔狭窄度, 可重复性强; 更重要的是, 它能够显示血管壁结构, 包括动脉粥样硬化斑块形态、构造及成分, 识别易损斑块, 评价血管重构等, 为我们了解动脉粥样硬化的病理生理发展过程提供了丰富的信息. 多数研究结果显示, IVUS 指导下的介入治疗有助于准确选择支架尺寸, 判断支

架贴壁膨胀情况以及术中血管并发症处理结果等, 从而减少再狭窄和血栓形成的几率. 然而这些研究的规模比较小, 尚不能显示应用 IVUS 可以减少远期心血管事件; 而且, 药物洗脱支架 (drug eluting stent, DES) 的应用使支架再狭窄率从裸金属支架 (bare metal stent, BMS) 时代的 20% ~ 30%<sup>[1]</sup> 降至 10% 以下<sup>[2]</sup>, 似乎也削弱了 IVUS 的应用优势, 但 DES 同时又带来晚期支架血栓发生率增加等问题. 人们开始重新认识 IVUS 在 DES 时代的临床地位.

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (81170171)

**[作者简介]** 张倩 (1983~), 女, 河北深泽县人, 医学博士, 住院医师, 主要从事心血管疾病临床和研究工作.

**[通讯作者]** 于雪. E-mail: yuxuemd@yahoo.cn

## 1 IVUS 仍然是冠脉介入术中强有力的诊断工具

大量研究表明,导致急性冠脉综合征的罪犯病变中,有70%~80%不是由于严重狭窄,而是由轻、中度狭窄的斑块破裂、血栓形成造成。IVUS显示这些病变的斑块负荷往往很大,而且多具有大脂质核、薄纤维帽等易损斑块的特点<sup>[3]</sup>,由于血管的正性重构(血管扩张),掩盖了斑块的进展,在冠脉造影中仅显示为轻、中度病变,甚至接近正常。IVUS空间分辨率稍高于冠脉造影(100~200  $\mu\text{m}$  vs 150~250  $\mu\text{m}$ ),重复性强,不同观察者对结果的判断差异小,可准确可靠地测量管腔面积、斑块负荷等指标,判断病变性质及严重程度<sup>[4]</sup>。这些数据与冠脉血流储备分数(fractional flow reservation, FFR)具有很强的相关性,管腔面积狭窄>70%和最小管腔横截面积(minimum lumen cross-section area, MLA)  $\leq 4.0 \text{ mm}^2$ 与FFR  $\leq 0.75$ 密切相关<sup>[5]</sup>,因此,管腔解剖结构在一定程度上可以反映血流的变化。这些优势在特殊病变(如左主干病变、分叉病变<sup>[6]</sup>)的治疗中显得尤为突出。近年在Kang等的研究中提出,MLA  $< 2.4 \text{ mm}^2$ 与FFR  $< 80\%$ 有更好的相关性,此新标准或可避免一部分病变的过度干预<sup>[7]</sup>。此外,在一项对TAXUS IV、V、VI试验的IVUS分析中得出,支架术后9个月支架内MLA  $\leq 4.0 \text{ mm}^2$  (BMS),  $\leq 4.2 \text{ mm}^2$  (PES)是3a无靶病变血管重建(target lesion revascularization, TLR)的最佳预测指标<sup>[8]</sup>,为随访中支架内再狭窄的处理提供了方向。

### 1.1 应用IVUS减少BMS再狭窄的研究

球囊扩张术后再狭窄的机制是血管向心性弹性回缩和内膜增生,但后者不是主要因素。而支架内再狭窄几乎无一例外是血管内膜过度增生的后果<sup>[9]</sup>。支架膨胀不全导致支架横截面积减少,是预示BMS术后再狭窄的重要指标<sup>[10]</sup>。因此,利用IVUS指导支架置入术能否减少因支架膨胀不全引起的再狭窄成为众多临床研究的目标。

最早,Albiato等<sup>[11]</sup>于1997年公布了一项回顾性病例对照研究,他们比较了173例IVUS指导的Palmaz-Schatz支架置入术和173例常规冠脉造影指导的Palmaz-Schatz支架置入术患者,IVUS组更积极地进行了支架后扩张(post-stent dilation)。结果发现,不论是早期(术后即刻)还是晚期(术后6个月),IVUS组的最小管腔直径(minimum lumen diameter, MLD)均大于冠脉造影组。早期

IVUS组的再狭窄率低于冠脉造影组(9.2% vs 22.3%,  $P = 0.04$ ),然而手术并发症也较多,可能与使用过大的球囊有关。但晚期两组的支架再狭窄率没有差异(22.7% vs 23.7%,  $P = 1.0$ )。尽管这只是个非随机的观察性研究,但为IVUS减少支架再狭窄提供了第一手证据,IVUS的应用可能会改变介入治疗策略,进而影响临床后果。

CRUISE研究<sup>[12]</sup>(常规使用IVUS能否影响支架扩张)是一个前瞻性、多中心、病例对照研究,共入选499例患者。IVUS组术后即刻MLD和MLA均高于冠脉造影组,这个差异导致了9个月后靶血管重建率(target vessel revascularization, TVR)的降低(8.5% vs 15.3%,  $P < 0.05$ ),但两组死亡、心梗及复合终点(死亡/心梗/TVR)没有统计学差异。CRUISE研究再次肯定使用IVUS可以优化PCI手术结果,并带来临床获益,接下来需要随机对照临床试验(RCT)进一步验证这个结果。

OPTICUS是一项大型随机临床试验<sup>[13]</sup>,550例患者被随机分入IVUS指导和冠脉造影指导的支架置入术组,6个月后复查造影,两组支架内再狭窄发生率、MLD、狭窄百分比均无明显差异。12个月的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)和再次PCI也无差异。研究者就此得出结论,IVUS指导下的支架置入术并不比传统方法占优势。面对这个令人沮丧的试验结果,IVUS在临床的接受程度开始下降。

TULIP试验<sup>[14]</sup>入选了144例冠脉长病变患者(病变 $> 20 \text{ mm}$ ),参考血管直径 $\geq 3.0 \text{ mm}$ ,随机分入IVUS组和冠脉组。6个月结果表明,IVUS组MLD高于血管造影组[(1.82  $\pm$  0.53) mm vs (1.51  $\pm$  0.71) mm,  $P = 0.042$ ];MACE也降低(23% vs. 27%,  $P = 0.026$ )。该试验研究者认为,易发生再狭窄的病变(如大血管内的长病变)可以从IVUS指导的支架置入术中获益。

上述试验没有明确回答使用IVUS是否能有效降低BMS的再狭窄率,一方面是因为各个试验的研究人群、试验方法均有所不同,另一方面,当时支架后扩张技术在临床已经广泛应用,这项操作在控制再狭窄中起很关键的作用,因此可能掩盖了IVUS的潜在优势。尽管如此,多数试验仍显示出IVUS优于血管造影指导PCI的趋势,这可能源于IVUS在小血管、长病变和大隐静脉桥血管等高危病变的介入治疗中,使患者临床获益更多<sup>[15]</sup>。

### 1.2 IVUS研究DES再狭窄

DES与BMS相比的明显优势在于DES可以明显减少支架内再狭窄(In-Stent Restenosis, ISR)

发生率和靶病变血管重建率 (target lesion revascularization, TLR)<sup>[15,16]</sup>。尽管如此, ISR 并没有消失, 术后两年 TLR 仍可达 10%<sup>[10]</sup>。基于 IVUS 在 BMS 置入术中的积极作用, 人们开始将 IVUS 的应用扩展到 DES 置入术中。支架所载药物可以明显抑制内膜增生, 因此支架膨胀不全成为 DES 再狭窄的首要原因<sup>[7]</sup>。一项 449 例患者 (543 个病变) 置入雷帕霉素洗脱支架 (SES) 并随访 6 个月的研究显示<sup>[18]</sup>, 术后即刻 IVUS 测得的最小支架面积 (minimum stent area, MSA) 和支架长度是 SES 再狭窄的重要预测因子。如果支架 MSA < 5.5 mm<sup>2</sup> 或长度 > 40 mm, 再狭窄发生率明显增加。在一项应用 IVUS 研究 SES 术后再狭窄的试验中, 82% 的再狭窄病例术后支架面积 < 5.0 mm<sup>2</sup>, 而对照组中只有 26% ( $P = 0.003$ )。类似结果也见于紫杉醇洗脱支架 (PES) 和 zotarolimus 支架的研究中。由此看来, 一定程度上支架膨胀后的横截面积越大, 再狭窄发生率越低。

病变覆盖不全也是导致 DES 支架内再狭窄的原因之一。在 SIRIUS 试验 IVUS 亚组中<sup>[9]</sup>, 分析了 167 个支架的边缘部位。在 8 个月的随访中, 共发现 18 处支架边缘狭窄。与未发生边缘狭窄的血管相比, 病变参考血管斑块面积较大, 支架边缘横截面积 / 参考血管 MLA 比值也较大。由此说明, 支架未完全覆盖病变导致边缘部位狭窄, 应用 IVUS 指导支架置入可以避免该情况发生。

但 2011 年, Kang 等通过 IVUS 对 DES 置入术后的支架内再狭窄发生机制进行系统研究<sup>[20]</sup>, 将管腔狭窄定义为支架内 MLA < 4 mm<sup>2</sup>, 将 ISR 分为局灶、多灶和弥漫三类, 典型内膜增生定义为内膜增生面积 > 支架的 50%。结果显示, 内膜增生仍是 ISR 的主要机制, 支架膨胀不全及支架长度较长也是 ISR 形成所不可避免的重要因素。因此, 介入术中使用 IVUS 指导治疗, 对降低 ISR 发生有明显益处。

不同药物涂层, 对冠脉内膜增生的抑制程度会有不同。IVUS 技术在介入相关研究领域也发挥了重大作用。Kang 等同年也对 ZEST 试验进行了亚组分析<sup>[21]</sup>, 对 162 例 DES 置入术后患者即刻和术后 9 个月进行 IVUS 随访, 发现 ZES 和 PES 的内膜生长速度类似, 均低于 SES 支架的内膜增长速度, 而且 ZES 组无晚发支架贴壁不良情况。但不同药物支架术后 ISR 发生率是否有区别, 该研究尚未涉及。

支架断裂和支架膨胀不均匀使到达局部管壁的药物浓度降低, 抑制内膜增生作用减弱, 导致

支架内局部再狭窄<sup>[22,23]</sup>。相关研究表明, SES 置入术后靶血管重建主要由支架局部问题造成, 而与机体抗药性没有关系<sup>[24]</sup>。IVUS 提供的这些信息有利于未来支架结构设计、聚合物涂层、药物代谢动力学以及支架的置入技术的改进。

IVUS 指导的 DES 支架置入术与传统的 DES 置入术相比能否降低远期 MACE, 相关研究寥寥无几。在一项 58 例左主干病变患者置入 DES 的观察性研究中<sup>[25]</sup>, 未发现这两种手术方法的临床结果有差异。另一项前瞻性研究试图发现 IVUS 在高危病变和高危患者介入术中的优势<sup>[26]</sup>。为保证充分发挥 IVUS 作用, 该组术后 MSA 需 > 5.0 mm<sup>2</sup>。结果显示, IVUS 组支架扩张压力和球囊直径均大于传统手术组 [(16.4 ± 1.7) Atm vs (15.7 ± 1.5 Atm),  $P < 0.001$ ]; [(3.1 ± 1.1) mm vs (3.3 ± 0.4) mm,  $P < 0.001$ ], 但两组术后最小管腔直径 (MLD) 相似 (2.87 ± 0.24 mm vs 2.94 ± 0.31 mm,  $P = \text{NS}$ )。18 个月时, TVR 和 MACE 没有统计学差异 (6% vs 6%,  $P = 1.0$ ; 12% vs 11%,  $P = 0.7$ )。2011 年, 一项左主干病变研究有了可喜的成果<sup>[27]</sup>。该研究入选 403 例置入 1 枚或 2 枚支架 (crushing 及 T 型支架) 患者, 并于支架后及术后 9 个月行 IVUS 检查。支架后的 IVUS 分别测量了以下四个节段的 MSA: 左前降支开口 (ostial left anterior descending, OsLAD), 左回旋支开口 (ostial left circumflex, OsLCX), 交汇区 (polygon of confluence, POC) 及 POC 近端左主干 (proximal left main coronary artery, pLM)。结果显示, 最好的预测 ISR 的 MSA 值在上述四个节段分别为: 5.0 mm<sup>2</sup> (OsLCX), 6.3 mm<sup>2</sup> (OsLAD), 7.2 mm<sup>2</sup> (POC), 8.2 mm<sup>2</sup> (pLM)。由此标准, 至少有一处存在支架膨胀不全的病变组发生 ISR 的几率明显高于无支架膨胀不全组 (24.1% vs 5.4%,  $P < 0.001$ ), 且两年的无 MACE 生存率显著低于无支架膨胀不全组。此外, 结果还显示, 支架膨胀不全是 MACE 的独立预测因子。由此可见, 在左主干病变支架术中使用 IVUS 或可改善临床预后, 降低 MACE。

### 1.3 IVUS 对 BMS 支架内血栓形成的研究

应用 IVUS 有可能减少 PCI 的另一个并发症是支架内血栓形成 (stent thrombosis, ST)。在 BMS 年代初期, 亚急性 ST (术后 1 ~ 30 d) 的发生率为 15% ~ 20%<sup>[28,29]</sup>。随着双重抗血小板药物 (阿司匹林和噻氯匹啶) 的使用和高压释放支架技术的应用, 这一事件发生率已降至 0.9%<sup>[30]</sup>。另外, BMS 术后 ST 大多发生于 1 个月内, 1 个月后极少发生。

POST 研究 (支架内血栓形成的预测因子和转归)<sup>[31]</sup>是一个多中心的注册研究,旨在探究与传统的血管造影相比,IVUS 预测 ST 的价值. 在 53 例发生 ST 的患者中,94%患者至少有一项 IVUS 异常表现,如支架膨胀不全、贴壁不良、流入/流出病变 (inflow/outflow disease)、血管夹层、血栓,而冠脉造影只发现 32%患者有异常. 因此,IVUS 比血管造影更能发现与 ST 相关的病因. 与此相似,Cheneau 等报道<sup>[31]</sup>,在发生亚急性 ST 的 23 名患者中,78%术后 IVUS 检查有异常发现,如管腔直径减少 ( $< 80%$ 参考血管直径)、夹层、血栓、斑块组织脱落. 这些研究表明,BMS亚急性ST与支架置入的机械因素相关,IVUS可以帮助诊断. 虽然没有临床研究证明常规使用IVUS指导介入术可以降低ST发生率,但依据上述结果,如对这些IVUS异常表现予以干预,可能降低BMS亚急性ST的发生率.

#### 1.4 IVUS 对 DES 支架内血栓形成的研究

在一项早期病例对照研究中,15例SES置入后早期ST的患者与45例未发生ST的患者相比较,发现支架膨胀不全和参考血管段狭窄程度是ST的独立预测因子<sup>[32]</sup>. Okabe 等也进行了类似研究<sup>[33]</sup>,13例DES术后ST患者与27例无ST患者对比,发生ST患者的MLD小于对照组 [(4.6 ± 1.1) mm<sup>2</sup> vs (5.6 ± 1.7) mm<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ],近端参考血管的斑块负荷也明显增加 [(66 ± 8%) vs (56 ± 10%),  $P = 0.002$ ]. 对于稳定性心绞痛患者,IVUS检测有支架面积小和残存慢血流问题是早期ST的强预测因子. HORIZON-AMI 试验的一个亚组研究,提供了关于急性心梗患者的早期支架内血栓的IVUS相关预测因子<sup>[34]</sup>. 该研究在急性心梗患者中,对比了12例有30天内ST的患者和389例无30天ST的患者,发现ST患者至少具备以下一项特征: MLA  $< 5$  mm<sup>2</sup>, 边缘 dissection, 有残余狭窄或组织 (斑块或血栓) 突出 (过内径中线并使管腔狭窄至  $< 4$  mm<sup>2</sup>), 而早期贴壁不良并未影响早期ST的发生.

对于DES,除了亚急性ST,更值得关注的是晚期ST (术后30d~1a)和很晚期ST (术后1a以上). 在Daemen等3a的观察中,PCI术后ST以每年0.6%的速度稳定增长<sup>[35]</sup>. 晚期ST的发生机制还不甚明了,可能与内皮化延迟,血管壁对支架涂层过敏或产生局部炎症反应等因素有关. 与亚急性ST相比,晚期ST的影响因素更复杂. 亚急性ST相关的IVUS异常表现似乎不能解释晚期ST. 在一项单中心病例对照研究中,Cook等发现支架贴壁不良现象在极晚期ST患者中比较普遍<sup>[36]</sup>. 他

们将13例发生极晚期ST的患者与144例无ST患者对比,两组参考血管面积相似,但极晚期ST患者的支架横截面积明显大于对照组;支架贴壁不良的发生率分别为77%和12% ( $P < 0.001$ ). 虽然但该项研究缺乏术后即刻IVUS的资料,不能确定支架贴壁不良是术后的延续还是随访期间发生,但至少强调了支架贴壁在晚期ST中的重要性. 然而,Hong等<sup>[37]</sup>在一项反映真实世界DES晚期支架贴壁不良现象的研究中发现,DES术后支架贴壁不良现象很普遍 (12%),多见于置入长支架,急性心肌梗死急诊支架置入术后和完全闭塞病变,而与10个月的MACE发生率无关. 2010年,在HORIZONS-AMI 试验的一个对于贴壁不良的IVUS亚组分析中得出,急性支架贴壁不良的发生率在PES (paclitaxel-eluting stents) 和BMS中类似,但是PES支架组的晚期支架贴壁不良的发生率更高<sup>[38]</sup>. 尽管支架贴壁不良与晚期ST的关系仍有争议,但术中以IVUS作指导可避免贴壁不良现象,有可能减少晚期ST发生.

Roy等近期报道<sup>[39]</sup>,认为常规使用IVUS指导DES置入术对减少ST有潜在益处. 他们连续纳入884例应用IVUS的介入治疗病人,与同期血管造影下介入治疗的884例病人进行匹配对比,发现IVUS组30d时ST明显低于造影组 (0.5% vs 1.4%,  $P = 0.046$ ),12个月ST累积发生率也较低 ((0.7% vs 2.0%,  $P = 0.014$ ),但晚期ST无明显差异 (0.2% vs 0.7%,  $P = 0.16$ ),12个月时两组MACE也没有统计学差异 (14.5% vs 16.2%,  $P = 0.33$ ). 该研究结果表明,DES介入手术中常规使用IVUS可以发现导致亚急性ST的一些机械因素,并可以予以相应治疗;但在降低晚期ST方面并未显示优势,说明机械因素并不是晚期ST发生的关键机制.

## 2 IVUS 在特殊患者和特殊病变中的应用价值

Mintz根据一系列研究结果对DES置入过程中的高危病人和高危病变进行总结并提出,当存在这些危险因素或者置入支架部位很关键时,应该使支架扩张到最优水平,而不仅限于MSA达到5.0~5.5 mm<sup>2</sup><sup>[40]</sup>. 在SES治疗左主干病变的一个研究中,86%患者应用IVUS作指导,平均MSA为9.6 ± 2.6 mm<sup>2</sup>,一年随访,只有2名患者进行了靶病变血运重建<sup>[41]</sup>. 与此相似,在一项SES治疗前降支开口病变的研究中<sup>[42]</sup>,平均MSA达到7.4 ± 1.4 mm<sup>2</sup>,如果

左主干远端受累则置入更长的支架。只有 5.1% 患者发生支架内再狭窄，没有一例需要进行靶病变血运重建。相反地，小血管病变术后 MSA 很难达到  $5.0 \text{ mm}^2$ （一个  $2.5 \text{ mm}$  的血管如果术后 MSA 达到  $5.0 \text{ mm}^2$ ，残余狭窄必须是 0；如果血管  $< 2.5 \text{ mm}$ ，则残余狭窄需是负数），但仍可以达到优化的管腔面积，小血管支架扩张程度（MSA/参考管腔面积）是日后保持理想管腔开放状态的最佳预测因子<sup>[43]</sup>。

在一项 Crush 技术治疗前降支 / 对角支病变的研究中<sup>[44]</sup>，IVUS 发现 44% 患者对角支开口处 MSA  $< 4.0 \text{ mm}^2$ ，82% 患者 MSA  $< 5.0 \text{ mm}^2$ 。DES 治疗分叉病变时应特别注意边支的开口，因为该处最容易发生再狭窄。支架前 IVUS 检查可以发现边支是否受累，支架释放后可以发现边支开口是否被挤压，边支支架是否充分扩张。

IVUS 在判断病变严重程度方面优于冠状动脉造影，因此常被用于左主干病变、开口病变和临界病变的评估中。在某些情况下，IVUS 的应用改变了介入手术的治疗策略，例如减少单纯支架植入术、增加支架长度、选择旋磨术等。在 BMS 时代，可以看到 IVUS 指导的介入术有改善临床预后的趋势，但在 DES 时代的一系列研究结果尚缺乏说服力。尽管如此，目前仍认为 IVUS 对高危病变和高危患者中具有良好的诊断和治疗价值。

#### [参考文献]

- [1] FISCHMAN D L, LEON M B, BAIM D S, et al. The stent restenosis study investigators. a randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331:496 - 501.
- [2] SOUSA J E, SERRUYS P W, COSTA MA. New frontiers in cardiology. Drug-eluting stents: part II [J]. *Circulation*, 2003, 107:2 383 - 2 389.
- [3] FALK E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis, characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi [J]. *Br Heart J*, 1983, 50:127 - 134.
- [4] PALMER N D, NORTHBRIDGE D, LESSELLS A, et al. In vitro analysis of coronary atheromatous lesions by intravascular ultrasound; reproducibility and histological correlation of lesion morphology [J]. *Eur Heart J*, 1999, 20:1 701 - 1 706.
- [5] BRIGUORI C, ANZUINI A, AIROLDI F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87:136-141.
- [6] KIM S H, KIM Y H, KANG S J, et al. Long-term outcomes of intra-vascular ultrasound-guided stenting in coronary bifurcation lesions [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106:612 - 618.
- [7] PARK S J, AHN J M, KANG S J. Paradigm shift to functional angioplasty: new insights for fractional flow reserve-and intravascular ultrasound -guided percutaneous coronary intervention [J]. *Circulation*, 2011, 124:951 - 957.
- [8] DOI H, MAEHARA A, MINTZ G S, et al. Impact of in-stent minimal lumen area at 9 months poststent implantation on 3-year target lesion revascularization free survival: a serial intravascular ultrasound analysis from the TAXUS IV, V, and VI trials [J]. *Circ Cardiovasc Intervent*, 2008, 1: 111 - 118.
- [9] MINTZ G S, POPMA J J, HONG M K, et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 1996, 78:18 - 22.
- [10] KASAOKA S, TOBIS J M, AKIYAMA T, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32:1 630 - 1 635.
- [11] ALBIERO R, RAU T, SCHLUTER M, et al. Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided palmasch-schatz stent implantation in matched lesions [J]. *Circulation*, 1997, 96:2 997 - 3 005.
- [12] FITZGERALD P J, OSHIMA A, HAYASE M, et al. Final results of the can routine ultrasound influence stent expansion (CRUISE) study [J]. *Circulation*, 2000, 102:523 - 530.
- [13] MUDRA H, DI MARIO C, DE JAEGERE P, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS study) [J]. *Circulation*, 2001, 104:1 343 - 1 349.
- [14] OEMRAWSINGH P V, MINTZ G S, SCHALIJ M J, et al. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP study) [J]. *Circulation*, 2003, 107:62 - 67.
- [15] ORFORD J, LERMAN A, HOLMES D. Routine intravascular ultrasound guidance of percutaneous coronary intervention: A critical reappraisal [J]. *J Am Coll Cardio*, 2004, 43:1 335 - 1 342.
- [16] STONE G W, ELLIS S G, COX D A, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350:221 - 231.
- [17] MINTZ G S. Features and parameters of drug-eluting stent deployment discoverable by intravascular ultrasound [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100:26 - 35.
- [18] HONG M K, MINTZ G S, LEE C W, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27:1 305 - 1 310.
- [19] SAKURAI R, AKO J, MORINO Y, et al. Predictors of edge stenosis following sirolimus-eluting stent deployment (a quantitative intravascular ultrasound analysis from the SIR-IUS trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96:1251-1253.

- [20] KANG S J, MINTZ G S, PARK D W, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent Implantation: Intra-vascular ultrasound analysis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4:9 – 14.
- [21] KANG S J, MINTZ G S, PARK D W, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: intimal hyperplasia and vascular changes assessed by volumetric intravascular ultrasound analysis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4:139 – 145.
- [22] LEMOS P A, SAIA F, LIGTHART J M, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases [J]. *Circulation*, 2003, 108:257 – 260.
- [23] TAKEBAYASHI H, MINTZ G S, CARLIER S G, et al. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation [J]. *Circulation*, 2004, 110:3 430 – 3 434.
- [24] LEMOS P A, SAIA F, LIGHART J M R, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases [J]. *Circulation*, 2003, 108: 257 – 260.
- [25] AGOSTONI P, VALGIMIGLI M, VAN MIEGHEM C A, et al. Comparison of early outcome of percutaneous coronary intervention for unprotected left main coronary artery disease in the drug-eluting stent era with versus without intravascular ultrasonic guidance [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95:644 – 647.
- [26] FRANCESCO P, CARLO D M, ISSAM M, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study [J]. *Circulation*, 1999, 99:1 011 – 1 014.
- [27] KANG S J, AHN J M, SONG H, et al. Comprehensive intravascular ultrasound assessment of stent area and its impact on restenosis and adverse cardiac events in 403 patients with unprotected left main disease [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4:562 – 569.
- [28] SCHATZ R A, BAIM D S, LEON M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study [J]. *Circulation*, 1991, 83:148 – 161.
- [29] SERRUYS P W, STRAUSS B H, BEATT K J, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324:13 – 17.
- [30] CUTLIP D E, BAIM D S, HO K K, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials [J]. *Circulation*, 2001, 103:1 967 – 1 971.
- [31] CHENEAU E, LEBORGNE L, MINTZ G S, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study [J]. *Circulation*, 2003, 108: 43 – 47.
- [32] FUJII K, CARLIER S G, MINTZ G S, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:995 – 998.
- [33] OKABE T, MINTZ G S, BUCH A N, et al. Intravascular ultrasound parameters associated with stent thrombosis after drug-eluting stent deployment [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100:615 – 620.
- [34] CHOI S Y, WITZENBICHLER B, MAEHARA A, et al. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI) substudy [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4:239 – 247.
- [35] DAEMEN J, WENAWESER P, TSUCHIDA K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study [J]. *Lancet*, 2007, 369:667 – 678.
- [36] COOK S, WENAWESER P, TOGNI M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation [J]. *Circulation*, 2007, 115: 2426 – 2434.
- [37] HONG M K, MINTZ G S, LEE C W, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up [J]. *Circulation*, 2006, 113:414 – 419.
- [38] GUO N, MAEHARA A, MINTZ G S, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2010, 122:1 077 – 1 084.
- [39] ROY P, STEINBERG D H, SUSHINSKY S J, et al. The potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29:1 851 – 1 857.
- [40] MINTZ G S, WEISSMAN N J. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era I [J]. *J Am Coll Cardio*, 2006, 48:421 – 429.
- [41] PARK S J, KIM Y H, LEE B K, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:351 – 356.
- [42] SEUNG K B, KIM Y H, PARK D W, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of ostial left anterior descending artery stenosis with intravascular ultrasound guidance [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 787 – 792.
- [43] SHIMADA Y, HONDA Y, HONGO Y, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in small coronary arteries: predictors of long-term stent patency and neointimal hyperplasia (abstr) [J]. *Circulation*, 2005, 112:11 736.
- [44] COSTA R A, MINTZ G S, CARLIER S G, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the “crush” technique: an intravascular ultrasound analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:599 – 605.