

文章编号 1006-8147(2014)01-0021-04

论著

涂层可降解与不可降解药物洗脱支架在冠状动脉疾病治疗中的对比研究

李时乐, 徐延敏

(天津医科大学第二医院心脏科, 天津 300211)

摘要 目的:比较涂层可降解药物洗脱支架(Excel)与涂层不可降解药物洗脱支架(Partner)在冠状动脉疾病治疗中的近期疗效及安全性。方法:将1315例接受药物洗脱支架治疗的冠心病患者纳入此回顾性对照研究,其中Excel组498例,Partner组817例。观察术后1年内两组患者主要不良心脏事件(MACE)及支架内血栓事件发生情况。结果:两组患者在基线资料、冠脉病变特征等方面均无统计学差异($P>0.05$);两组患者平均置入支架直径 $[(2.97\pm 0.39)\text{mm}$ vs $(3.03\pm 0.46)\text{mm}]$ 及置入支架长度 $[(25.37\pm 7.39)\text{mm}$ vs $(24.57\pm 7.11)\text{mm}]$ 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。尽管Excel组患者平均置入支架直径较小且支架长度偏长,但随访结果显示两组患者1年内主要不良心脏事件及支架内血栓事件发生情况差异均无统计学意义(2.41% vs 2.69%, $P>0.05$; 0.60% vs 0.86%, $P>0.05$)。结论:涂层可降解与不可降解药物洗脱支架在冠状动脉疾病治疗中的近期疗效及安全性相似。

关键词 冠状动脉疾病;药物洗脱支架;涂层可降解;对比研究

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Comparative study of using biodegradable polymer drug eluting stents and durable polymer drug eluting stents in the treatment of coronary artery disease

LI Shi-le, XU Yan-min

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To compare the short-term effect and safety of biodegradable polymer drug eluting stents (Excel) and durable polymer drug eluting stents (Partner) in the treatment of coronary artery disease. **Methods:** A cohort of 1315 consecutive patients with coronary arterial disease who underwent drug eluting stents implantation was carried out. The patients were divided into Excel group ($n=498$) and Partner group ($n=817$). The incidence of main adverse cardiac event (MACE) and stent thrombosis (ST) were followed up within one year. **Results:** Two groups were similar in main baseline clinical information and major angiography characteristics. While the stents of the Excel group had a smaller diameter $[(2.97\pm 0.39)\text{mm}$ vs $(3.03\pm 0.46)\text{mm}]$ and a longer length $[(25.37\pm 7.39)\text{mm}$ vs $(24.57\pm 7.11)\text{mm}]$ than the those of Partner group on average, the difference was statistically significant. During the period of follow-up, the incidence of MACE was 2.41% in Excel group and 2.69% in Partner group, with no significant difference ($P>0.05$); and the incidence of stent thrombosis was 0.60% in Excel group whereas 0.86% in Partner group, indicating no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** The short-term effect and safety of biodegradable polymer drug eluting stents(Excel) and durable polymer drug eluting stents (Partner) in the treatment of coronary artery disease are similar.

Key words coronary artery disease; drug eluting stent; biodegradable polymer coating; comparative study

药物洗脱支架在临床中的应用被医学界认定为冠状动脉疾病介入治疗领域的第三个里程碑。与裸支架相比,药物洗脱支架通过缓慢释放药物于冠脉病变局部,抑制新生内膜增殖,从而有效降低再狭窄率^[1]。尽管药物洗脱支架可明显降低经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后支架内再狭窄,但晚期血栓风险增高等迟发性不良心脏事件,引发了医学界对第一代药物支架长期疗效和安全性的广泛关注。Virmani等^[2]认为支架表面持续残留的不可降解载药涂层材料是导

致局部血管壁炎症、过敏、内皮化延迟和诱发血栓的主要原因之一。本研究结合我院冠心病患者真实治疗情况,对比分析了涂层可降解(Excel)与涂层不可降解(Partner)药物洗脱支架在冠状动脉疾病介入治疗中的近期疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续选取2010年1月-2012年4月期间,于我院行冠状动脉药物洗脱支架置入术的患者1315例。所有患者根据置入支架品牌的不同分为Excel组($n=498$)和Partner组($n=817$)。排除标准:(1)冠脉管腔狭窄 $<70\%$;(2)术中及术前1年内置入其他品牌支架者;(3)合并心源性休克或合并有

作者简介 李时乐(1987-),男,硕士在读,研究方向:心血管疾病;通信作者:徐延敏, E-mail: xuyanminphd@aliyun.com。

严重心力衰竭症状;(4)合并恶性肿瘤或肝肾功能严重异常者;(5)不能耐受长期抗血小板药物或对抗血小板抗凝药物过敏者;(6)临床资料不完整者。

1.2 方法

1.2.1 基线资料 基线资料通过查阅患者住院病历获得,包括患者一般人口学特征、病史、临床诊断等。

1.2.2 给药方式 常规术前口服阿司匹林 100 mg/d,氯吡格雷 75 mg/d,3 d 以上,服药不足天数的患者,术前给予负荷量阿司匹林和氯吡格雷各 300 mg;术中给予肝素抗凝;术后予以低分子肝素皮下注射 5~7 d;嘱术后口服阿司匹林 100 mg/d 终生,氯吡格雷 75 mg/d 至少 12 个月;其他药物如他汀类、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂及硝酸酯类等,均由医生根据患者临床情况选择应用。

1.2.3 冠状动脉介入诊疗 查阅患者的介入手术记录,记录患者冠状动脉病变类型与特征,置入支架的数目、尺寸,术中并发症及术后即刻造影结果。冠脉病变类型参照美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)标准分型。

1.2.4 随访资料的采集 随访数据在术后 1 年通过电话随访、门诊随访或再住院等方式获取。其中主要不良心脏事件(major adverse cardiac event, MACE)包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶病变血运重建、靶血管血运重建。支架内血栓事件根据美国学术研究联合会(ARC)定义进行界定^[9];靶病变是术中被干预的病变;PCI 操作成功指管腔残余狭窄直径减少 20%以下,TIMI 血流 3 级且住院期间无严重临床并发症(如死亡,心肌梗死,急性靶血管血运重建)。

1.3 统计学分析 应用 SPSS17.0 软件处理包处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采取两独立样本 t 检验;计数资料用百分比表示并以 χ^2 检验进行比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较 Excel 组与 Partner 组患

者在临床基线资料等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 冠脉病变情况及介入治疗情况 两组患者手术操作成功率均达 100%,手术过程中无支架脱落,且两组患者住院期间均无严重不良临床事件发生。Excel 组和 Partner 组在冠脉病变特征及人均置入支架数量等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。Excel 组平均置入支架直径为(2.97 \pm 0.39)mm,平均置入支架长度为(25.37 \pm 7.39)mm;Partner 组平均置入支架直径为(3.03 \pm 0.46)mm,平均置入支架长度为(24.57 \pm 7.11)mm,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 临床随访结果 两组患者在术后 1 年内均完成了随访。其中,Excel 组患者共有 2 例(0.40%)发生心源性死亡;6 例(1.20%)发生非致死性心肌梗死,其中与靶血管相关的心肌梗死为 2 例(0.40%),与非靶血管相关的心肌梗死 3 例(0.60%),与靶病变相关的心肌梗死 1 例(0.20%),行冠脉造影示支架内血栓形成;1 例(0.20%)患者因为支架内再狭窄进行了靶病变血运重建;3 例(0.60%)患者进行了靶血管(非靶病变)血运重建,共有 12 例(2.41%)MACE 发生。Partner 组患者共有 4 例(0.49%)患者发生心源性死亡;8 例(0.98%)发生非致死性心肌梗死,其中与靶血管相关的心肌梗死为 3 例(0.37%),与非靶血管相关的心肌梗死 2 例(0.24%),与靶病变相关的心肌梗死 3 例(0.37%),行冠脉造影示支架内血栓形成;4 例(0.49%)患者因为支架内再狭窄进行了靶病变血运重建;6 例(0.73%)患者进行了靶血管(非靶病变)血运重建,共有 22 例(2.69%)MACE 发生。根据随访结果进行统计学分析,两组患者各种临床事件发生率及总 MACE 发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见表 3。ARC 定义支架内血栓事件发生率两组比较差异亦无统计学意义($P>0.05$),结果见表 4。

表 1 2 组患者的临床基线资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

Tab 1 The comparison of the basic clinical features in two groups[n(%), $\bar{x}\pm s$]

组别	例数	年龄/岁	男性	高血压史	糖尿病史	血脂异常	吸烟史
Excel 组	498	64.55 \pm 10.81	323(64.86)	294(59.04)	132(26.51)	198(39.76)	174(34.94)
Partner 组	817	64.56 \pm 11.47	528(64.63)	441(53.98)	245(29.99)	367(44.92)	323(39.53)
t 或 χ^2		-0.015	0.007	3.211	1.834	3.364	2.779
P		0.99	0.93	0.07	0.18	0.07	0.10

组别	例数	脑梗史	PCI 史	稳定型心绞痛	不稳定型心绞痛	急性心肌梗死
Excel 组	498	24(4.82)	77(15.46)	189(37.95)	218(43.78)	91(18.27)
Partner 组	817	41(5.02)	129(15.79)	311(38.07)	345(42.23)	161(19.71)
t 或 χ^2		0.026	0.025	0.002	0.303	0.410
P		0.87	0.87	0.97	0.58	0.52

表 2 2 组患者冠脉造影及介入治疗情况($\bar{x}\pm s$)Tab 2 The major angiography characteristics and PCI parameters in two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	单支病变/ <i>n</i> (%)	双支病变/ <i>n</i> (%)	三支病变/ <i>n</i> (%)	TapeB2/C 型/ <i>n</i> (%)	CTO 病变/ <i>n</i> (%)	支架个数/ <i>n</i>	支架直径/ mm	支架长度/ mm
Excel 组	498	98(19.68)	221(44.38)	179(35.94)	344(69.08)	23(4.62)	1.49±0.69	2.97±0.39	25.37±7.39
Partner 组	817	188(23.01)	326(39.90)	303(37.09)	542(66.34)	37(4.53)	1.54±0.69	3.03±0.46	24.57±7.11
<i>t</i> 或 χ^2		2.019	2.551	0.174	1.054	0.006	-1.397	-3.086	2.394
<i>P</i>		0.16	0.11	0.68	0.31	0.94	0.16	0.02	0.02

CTO 病变:慢性完全闭塞病变

表 3 2 组患者术后 1 年内 MACE 发生情况[*n*(%)]Tab 3 The incidence of MACE at one-year follow-up in two groups [*n*(%)]

组别	例数	心源性死亡	非致死性心肌梗死	靶病变血运重建	靶血管血运重建(非靶病变)	MACE
Excel 组	498	2(0.40)	6(1.20)	1(0.20)	3(0.60)	12(2.41)
Partner 组	817	4(0.49)	8(0.98)	4(0.49)	6(0.73)	22(2.69)
χ^2		0.000	0.150	0.132	0.000	0.098
<i>P</i>		1.00	0.70	0.72	1.00	0.75

表 4 2 组患者术后 1 年内支架内血栓事件发生情况[*n*(%)]Tab 4 The incidence of stent thrombosis at one-year follow-up in two groups [*n*(%)]

组别	例数	肯定血栓形成	可能血栓形成	可疑血栓形成	肯定+可能血栓形成	全部血栓形成
Excel 组	498	1(0.20)	1(0.20)	1(0.20)	2(0.40)	3(0.60)
Partner 组	817	3(0.37)	2(0.24)	2(0.24)	5(0.61)	7(0.86)
χ^2		0.000	0.000	0.000	0.014	0.035
<i>P</i>		0.99	1.00	1.00	0.91	0.85

3 讨论

大量研究表明,药物洗脱支架能显著降低 PCI 术后 MACE 发生率,且对于复杂病变同样有效,其主要原因是降低术后支架内再狭窄发生率及由此导致的靶血管再次血运重建率^[4]。但是近年来随着药物洗脱支架的大量应用,晚期支架贴壁不良和晚期支架血栓事件发生率的增加,引起了人们的广泛关注。病理学研究认为,这些致命性的不良后果与药物所致的血管内皮愈合延迟、不可降解聚合物永久残留导致的局部血管壁炎症反应和纤维素沉积有关^[5-6]。基于此,涂层可降解药物洗脱支架成为国内外研发热点且目前已广泛应用于临床。国外 LEADERS、ISAR-TEST3、ISAR-TEST4 等多项临床研究均验证了涂层可降解药物洗脱支架的临床效果,其有效性及安全性与传统涂层不可降解药物洗脱支架相当甚至更优^[7-8]。

本研究所纳入的 Excel 支架和 Partner 支架虽然均采用雷帕霉素作为药物涂层,但在支架其他结构上具有较大的差异性。其中 Excel 支架是国际上首次使用可降解聚合物聚乳酸作为药物载体,并且仅在接触血管壁一侧的支架撑杆上涂一层聚乳酸和雷帕霉素混合物的药物洗脱支架,作为药物载体的聚乳酸在体内经过 3~6 月降解为二氧化碳和水

排出体外,在控制药物缓慢完全释放后变成金属裸支架,通过减少局部血管壁因聚合物不降解所致的炎性反应及血管内皮化延迟来实现预防支架内再狭窄和晚期支架内血栓形成的双重目的。CREATE 研究显示,置入 Excel 涂层可降解药物洗脱支架并在术后使用 6 个月双联抗血小板治疗,在长达 5 年随访期内,呈现出低的 MACE 和血栓事件发生率^[9]。而 Partner 支架亦为我国自主创新设计的一种药物洗脱支架,支架平台采用双螺旋结构,整个支架系统具有较好的支撑力和贴壁性能,雷帕霉素以 120 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 装载在多 PBMA/PEVA 聚合物涂层上,外表再覆盖一层表面涂层以控制药物释放速度。国内多中心 Partner 回顾性临床研究显示,Partner 支架在冠脉介入治疗中安全有效,随访 1 年主要不良心脏事件发生率(3.62%)及支架内血栓事件发生率(0.66%)明显下降,同 SPIRIT III 临床研究结果相似^[10-11]。

目前,Excel 支架与 Partner 支架已广泛应用于临床,但其对照研究相对较少,本研究的目的在于评价实际临床工作中 Excel 支架与 Partner 支架的近期疗效及安全性,并通过比较,分析支架多聚物涂层对 MACE 的影响。从本研究入选病例来看,糖尿病患者占 28.67%,2 支病变或 3 支病变占 78.25%,B2/C 型病变占 67.38%,长病变置入 2 或 3

枚支架占 48.75%，所以本研究病变总体复杂，反映真实世界中冠脉病变情况及治疗现状。另外，从本研究入选病例介入治疗情况看，Excel 组相比于 Partner 组平均置入支架直径偏小且置入支架长度较长，差异有统计学意义，理论上 Excel 组应有较高的 MACE 发生率及支架内血栓发生率，但 1 年内随访结果显示，Excel 组的 MACE 发生率(2.41%)及支架内血栓事件发生率(0.60%)均略低于 Partner 组的 MACE 发生率(2.69%)及支架内血栓事件发生率(0.86%)，推测 Excel 药物洗脱支架在安全性方面更具优势，不排除与其可降解聚合物涂层有关，但两组终点事件比较差异无统计学意义，与国外临床研究荟萃分析结果^[12]存有偏倚，考虑与本研究随访时间较短有关，其理论优势尚未能显现出来。另外，本研究为回顾性对照研究，虽然两组基线资料相似，但仍不能像前瞻性随机对照研究一样最大限度消除混杂因素，故仍需进一步观察、研究。

总之，本临床研究初步证实，涂层可降解药物洗脱支架与涂层不可降解药物洗脱支架在冠状动脉疾病介入治疗中的近期临床疗效相当，均有较高的安全性，与国内外临床试验结果相似。

参考文献：

- [1] Byrne R A, Sarafoff N, Kastrati A, et al. Drug-eluting stents in percutaneous coronary intervention: a benefit-risk assessment [J]. *Drug Saf*, 2009, 32(9): 749
- [2] Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: Should we be cautious[J]. *Circulation*, 2004, 109(6): 701
- [3] Cutlip D E, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end point in coronary stent trials: a case for standardized definitions[J]. *Circulation*, 2007, 115(17): 2344
- [4] Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, et al. A meta analysis of clinical trials of paclitaxel and sirolimus-eluting stents in patients with obstructive coronary artery disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59(1): 94
- [5] Slottow T L, Waksman R. Drug eluting stent safety [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(8B):10M
- [6] Cook S, Ladich E, Nakazawa G, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis[J]. *Circulation*, 2009, 120(5): 391
- [7] Stefanini G G, Kalesan B, Serruys P W, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1940
- [8] Stefanini G G, Byrne R A, Serruys P W, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual data from the ISAR-TEST3, ISAR-TEST4, and LEADERS randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(10): 1214
- [9] Han Y L, Zhang L, Yang L X, et al. A new generation of biodegradable polymer-coated sirolimus eluting stents for the treatment of coronary artery disease: final 5-year clinical outcomes from the CREATE study[J]. *Euro Intervention*, 2012, 8(7): 815
- [10] Stone G W, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2008, 299(16): 1903
- [11] 霍勇, 李占全, 何奔, 等. 国产 Partner 冠状动脉支架治疗冠心病的疗效及临床随访[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2008, 16(5): 243
- [12] Navarese E P, Kubica J, Castriota F, et al. Safety and efficacy of biodegradable vs. durable polymer drug-eluting stents: evidence from a meta-analysis of randomised trials[J]. *Euro Intervention*, 2011, 7(8): 985

(2013-09-03 收稿)

离心机转速的写法及相对离心力的正确表示

有的作者将离心机转速用“rpm”表示，这是非法定单位的写法。正确的写法是：当低速离心时用“ $r \cdot \text{min}^{-1}$ ”表示；当高速或超速离心时用相对离心力“ $\times g$ ”表示， g 是斜体，前面是乘号。

(本刊编辑部)