论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201501072

可降解涂层与永久性涂层药物洗脱支架治疗冠心病合并糖尿病患者的有效性及安全性研究

罗远林,王玉清,王芳娟,黄 岚,赵晓辉 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院心血管内科,全军心血管研究所)

[摘要] **目的** 比较可降解涂层与永久性涂层药物洗脱支架治疗冠心病合并糖尿病患者的远期疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2008年1月至2012年12月我院确诊为冠心病合并糖尿病并行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)的患者364例,男性261例,女性103例,145例植入可降解涂层药物洗脱支架,219例植入永久性涂层药物洗脱支架;对比术后两组患者主要不良心血管事件(main adverse cardiac events,MACE)的发生情况。**结果** 两组患者在临床一般基线资料、冠脉病变特征等方面均无统计学差异($P>0.05$)。可降解涂层组与永久性涂层组相比,两组在心源性死亡(1.4% *vs* 1.9%)、非致死性心肌梗死(0.7% *vs* 0.9%)、支架内血栓(2.1% *vs* 2.3%)、靶血管血运重建(2.8% *vs* 2.8%)方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 永久性涂层药物洗脱支架和可降解涂层药物洗脱支架治疗冠心病合并糖尿病患者均有效,且两者安全性无明显差异。

[关键词] 冠心病;糖尿病;冠状动脉介入治疗;药物洗脱支架;可降解涂层
[中图法分类号] R197.39; R541.405; R587.1 [文献标志码] A

Efficacy and safety of biodegradable polymer and durable polymer drug-eluting stents in treatment of coronary heart disease patients with diabetes

Luo Yuanlin, Wang Yuqing, Wang Fangjuan, Huang Lan, Zhao Xiaohui (Center of Cardiovascular Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the long-term efficacy and safety of biodegradable polymer and durable polymer drug-eluting stents (DES) in the patients with coronary heart disease and diabetes. **Methods** A total of 364 diabetic patients (261 males and 103 females) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) in our center from January 2008 to December 2012 were recruited in this study. In the cohort, 145 patients were implanted with biodegradable polymer DES and 219 patients with durable polymer DES. Major adverse cardiac events (MACE) were observed and compared between the 2 groups. **Results** There were no significant differences in the baseline data and coronary artery lesion between the 2 groups ($P>0.05$). Compared with the biodegradable polymer group, the permanent polymer group had similar safety and efficacy in cardiac death (1.4% *vs* 1.9%), non-fatal myocardial infarction (0.7% *vs* 0.9%), stent thrombosis (2.1% *vs* 2.3%) and target vessel revascularization (2.8% *vs* 2.8%, all $P>0.05$). **Conclusion** Biodegradable polymer and durable polymer DES have the similar long-term efficacy and safety in the patients with coronary heart disease and diabetes.

[**Key words**] coronary artery disease; diabetes mellitus; percutaneous coronary intervention; drug-eluting stent; biodegradable polymer

Supported by the Key Project of Clinical Scientific Research Foundation of Xinqiao Hospital of Third Military Medical University (2014ylc02). Corresponding author: Zhao Xiaohui, Tel: 86-23-68774569, E-mail: zxhwn@tmmu.edu.cn

[基金项目] 第三军医大学校新桥医院临床科研基金重点项目(2014ylc02)
[通信作者] 赵晓辉,电话:(023)68774569,E-mail:zxhwn@tmmu.edu.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150410.1511.018.html(2015-04-10)

药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)能够显著降低金属裸支架(bare metal stent,BMS)植入后再狭窄的发生率[1],被认为是冠状动脉疾病介入治疗领域的第3个里程碑。但冠心病合并糖尿病患者行经皮冠状动脉支架植入(percutaneous coronary intervention,PCI)后的支架再狭窄率仍高达30%以上,预后较非糖尿病患者差[2]。如何进一步改善糖尿病患者冠脉介入治疗效果一直是心血管疾病研究的热点问题。

支架内血栓形成是永久性涂层DES的潜在并发症,其机制可能与支架植入后内皮化延迟、聚合物过敏反应以及涂层药物促血栓作用相关[3]。在此基础上,生物可降解涂层DES问世,这种支架表面涂覆了可降解涂层,该涂层在体内经过一段时间最终被降解为二氧化碳和水,被人体代谢和排出体外,可降解涂层DES从理论上能降低多聚物涂层的不良影响,从而降低晚期血栓形成(late stent thrombosis, LST)的发生[4]。那么,对于糖尿病患者是否亦有更好疗效,目前还不清楚。本研究回顾性分析比较可降解涂层与永久性涂层药物洗脱支架治疗冠心病合并糖尿病患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2008年1月至2012年12月,于我院行PCI植入DES的冠心病合并糖尿病患者364例,男性261例,女性103例,年龄(65.01±9.95)岁,根据植入支架类型,将入组患者分为可降解涂层支架组[Excel,山东吉威,(2.0~4.0)mm×(10~36)mm]和永久性涂层支架组[Partner,北京乐普;TAXUS Liberte,波士顿科学公司;Xience V,雅培;Endeavor,美敦力;Cypher,强生;Firebird 2,上海微创;(2.25~4.0)mm×(8~38)mm]。排除由于操作原因导致手术并发症(如穿孔),血管闭塞的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 术前给药方式 常规术前口服阿司匹林100 mg/d,氯吡格雷75 mg/d,服用3 d以上;术中给予肝素抗凝;口服氯吡格雷75 mg/d至少12个月,长期口服阿司匹林100 mg/d。

1.2.2 基线病变和操作特点 查阅患者病例,介入手术记录,记录患者冠状动脉病变类型与特征,植入支架的数目、尺寸,术中并发症及术后即刻造影结果。

1.2.3 随访 通过电话随访、门诊随访或再次住院等方式收集随访数据,随访内容为主要不良心血管事件(main adverse cardiac events,MACE)包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、支架内血栓形成和靶血管血运重建(target vessel revascularization, TVR)。

1.2.4 定义

1.2.4.1 非致死性心肌梗死 胸痛症状再发,或再次出现心电图动态变化,伴有肌酸肌酶(CK)和肌酸肌酶同工酶(CK-MB)水平再次升高超过既往值的1.5倍(48 h内再发)或超过正常值上限的3倍(48 h后再发)。

1.2.4.2 支架内血栓 根据美国学术研究联合会(ARC)定义进行界定[5]。

肯定血栓:造影或病理证实的支架内血栓闭塞。极有可能血栓:支架植入术后30 d内发生的无法解释的死亡;支架植入术后任何时间发生的支架植入血管供血区域的心肌梗死。可能血栓:冠脉支架术30 d后任何时间内发生难以解释的死亡。

急性血栓:介入术中或24 h内发生的血栓;亚急性血栓:介入术后24 h至30 d内发生的血栓;晚期血栓:介入术后30 d至1年发生的血栓;极晚期血栓:介入术后1年以上发生的血栓。

1.2.4.3 靶血管血运重建 术中被干预的血管再次接受血管化治疗,包括PCI和冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting,CABG)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0进行统计学处理,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较行t检验;计数资料比较行χ^2检验。

2 结果

2.1 临床基线资料比较

入组患者364例,其中可降解涂层组145例,永久性涂层组219例。可降解涂层组随访成功142例(97.9%),永久性涂层组随访成功215例(98.2%)。两组共植入支架995个。两组基线临床资料均无统计学差异($P>0.05$,表1)。

2.2 冠脉病变情况和操作特点比较

两组患者手术操作成功率均为100%,两组冠脉病变情况和操作特点均无统计学差异($P>0.05$,表2)。

2.3 可降解涂层组与永久性涂层组MACE比较

可降解涂层组共有10例患者(7.0%)发生MACE,永久性涂层组共有17例患者(7.9%)发生MACE。根据随访结果进行统计学分析,可降解涂层组与永久性涂层组相比,MACE事件发生率均无统计学意义($P>0.05$,表3)。

表1 两组患者临床基线资料比较

项目	n	年龄(岁)	性别[男性,例(%)]	吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]	高血压[例(%)]	高脂血症[例(%)]	射血分数(%)
可降解涂层组	142	65.04±9.65	103(72.5)	71(0.50)	52(36.6)	72(50.7)	51(35.9)	61.65±8.60
永久性涂层组	215	64.97±10.25	151(70.2)	102(47.4)	79(36.7)	106(49.3)	84(39.1)	61.19±8.64
t值或χ^2值		0.069	0.221	0.224	0.001	0.067	0.362	0.490
P值		0.945	0.638	0.636	0.981	0.795	0.547	0.624

组别	n	术前用药[例(%)]				病变部位[例(%)]				随访时间(月)
		β受体阻滞剂	硝酸酯	钙拮抗剂	他汀类	左主干	前降支	回旋支	右冠状动脉	
可降解涂层组	142	101(71.1)	134(94.4)	51(35.9)	127(89.4)	4(2.8)	85(59.9)	20(14.1)	33(23.2)	29.46±10.79
永久性涂层组	215	147(68.4)	202(94.0)	71(33.0)	184(85.6)	3(1.4)	122(56.7)	30(14.0)	60(27.9)	30.38±9.66
t值或χ^2值		0.306	0.026	0.318	1.132		1.726			−0.837
P值		0.580	0.871	0.573	0.287		0.631			0.403

表2 两组患者冠脉病变情况和操作特点比较

组别	n	平均支架数量	支架长度(mm)	支架直径(mm)	病变范围[例(%)]		
					弥漫性长病变(>20 mm)	管状病变(10~20 mm)	局限性病变(<10 mm)
可降解涂层组	142	2.72±1.56	18.96±5.09	3.16±0.40	119(83.8)	18(12.7)	5(3.5)
永久性涂层组	215	2.83±1.52	19.12±5.96	3.13±0.41	187(87.0)	20(9.3)	8(3.7)
t值或χ^2值		−0.688	−0.249	0.738		1.024	
P值		0.492	0.804	0.461		0.599	

组别	n	病变形态[例(%)]		成角病变[例(%)]			病变外形[例(%)]	
		同心性	偏心性	不成角(<45°)	中度成角(45°~90°)	重度成角(>90°)	管壁光滑	管壁不规则
可降解涂层组	142	130(91.5)	12(8.5)	135(95.1)	6(4.2)	1(0.7)	25(17.6)	117(82.4)
永久性涂层组	215	202(94.0)	13(6.0)	211(98.1)	3(1.4)	1(0.5)	28(13.0)	187(87.0)
t值或χ^2值		0.759			2.817		1.420	
P值		0.384			0.245		0.223	

组别	n	钙化程度[例(%)]			病变部位(开口病变)	病变分型[例(%)]			支架/血管的比值	支架释放的压力(atm)	支架释放的时间(s)
		无	轻度	中重度		A型	B型	C型			
可降解涂层组	142	119(83.8)	13(9.2)	10(7.0)	5(3.5)	14(9.9)	8(5.6)	120(84.5)	1.01±0.04	11.04±2.24	4.37±1.41
永久性涂层组	215	177(82.3)	19(8.8)	19(8.8)	12(5.6)	12(5.6)	15(7.0)	188(87.4)	1.01±0.04	11.11±2.46	4.50±1.45
t值或χ^2值		0.371			0.800	2.474			−0.132	−0.270	−0.833
P值		0.831			0.371	0.290			0.895	0.787	0.405

表3 两组患者MACE比较[例(%)]

组别	n	心源性死亡	非致死性心梗	支架内血栓	急性/亚急性血栓	晚期血栓	极晚期血栓	靶血管血运重建	MACE
可降解涂层组	142	2(1.4)	1(0.7)	3(2.1)	0(0)	1(0.7)	2(1.4)	4(2.8)	10(7.0)
永久性涂层组	215	4(1.9)	2(0.9)	5(2.3)	1(0.5)	3(1.3)	1(0.5)	6(2.8)	17(7.9)
χ^2值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.009	0.132	<0.001	0.091
P值		1.000	1.000	1.000	1.000	0.925	0.716	1.000	0.762

3 讨论

糖尿病已被认为是冠心病进展的独立危险因素[6],合并糖尿病的冠心病患者冠状动脉病变多复杂且严重,具有受累范围广,弥漫病变多,狭窄程度重等特点。糖尿病患者PCI术后发生MACE事件的风险较非糖尿病患者显著增高[7]。研究证实,与金属裸支架(BMS)相比,冠心病患者植入DES能显著减少支架内再狭窄和靶血管血运重建(TVR)[8-9]。糖尿病患者PCI术后更易发生再狭窄,所以该类人群倾向于选择DES。

永久性涂层DES为对称分布的不可降解涂层,药物释放完毕后支架多聚物涂层长期存在于血管内导致慢性炎症,该涂层与血栓形成,尤其晚期血栓形成(LST)密切相关。在此基础上研发的新型DES为非对称可降解涂层,从理论上降低了永久性涂层的不良影

响,继而降低LST的发生[10]。

既往研究中,周妍卉等[11]回顾性分析240例行PCI置入DES治疗冠心病合并糖尿病患者,其中112例患者置入可降解涂层药物洗脱支架,128例患者置入永久涂层药物洗脱支架,术后随访患者的疗效及MACE的发生情况,随访(360±65)d,得出可降解涂层DES在冠心病合并糖尿病患者PCI后的近期疗效与永久性涂层DES相当的结论,但其远期疗效有待进一步研究。本研究回顾性分析我院冠心病合并糖尿病患者行PCI后的MACE发生情况,随访时间较长,可降解涂层组(29.46±10.79)个月;永久性涂层组(30.38±9.66)个月,排除失访患者,共入组357例患者,共植入支架995个,其中多支病变(75.9%)、弥漫性病变(85.7%)发生率高,符合糖尿病冠脉病变的特点,结果表明,可降解涂层组共10例(7.0%)患者发生MACE事件,与永久性涂层组相比,安全性与疗效相当。

本研究两组MACE事件发生率无明显区别,考虑与以下因素有关:①入组病例数偏少,难以检测出发生率极低的不良事件,如急性心肌梗死、再血管化等;②永久性涂层组中,第2代永久性涂层DES支架植入率高。已有研究表明,糖尿病患者使用第2代依维莫司DES可以显著降低PCI术后血栓形成以及总病死率,与第1代永久性涂层DES相比具有更高的安全性[2]。

本研究的局限性:①本研究为单中心回顾性研究,具有"先天性缺陷";②永久性涂层组使用了多种品牌支架,但是也更真实反映了临床应用现状。永久性涂层DES和可降解涂层DES治疗冠心病合并糖尿病患者均有效,且两者安全性无明显差异。本研究为真实的临床研究,与多种永久性涂层支架进行了比较,更加贴近临床,但病例数较少,且为单中心回顾性研究,有待于大规模、多中心前瞻性试验进一步验证。

参考文献:

[1] Sabate M, Cequier A, Iniguez A, *et al*. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9852): 1482-1490.

[2] Kedhi E, Gomes M E, Lagerqvist B, *et al*. Clinical impact of second-generation everolimus-eluting stent compared with first-generation drug-eluting stents in diabetes mellitus patients: insights from a nationwide coronary intervention register[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(11): 1141-1149.

[3] 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): 749-770.

[4] Gorla R, Loffi M, Verna E, *et al*. Safety and efficacy of first-generation and second-generation drug-eluting stents in the setting of acute coronary syndromes[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2014, 15(7): 532-542.

[5] 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): 2344-2251.

[6] Kip K E, Faxon D P, Detre K M, *et al*. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry[J]. Circulation, 1996, 94(8): 1818-1825.

[7] Sato T, Ono T, Morimoto Y, *et al*. Five-year clinical outcomes after implantation of sirolimus-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2012, 27(3): 189-195.

[8] Stone G W, Ellis S G, Cannon L, *et al*. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 294(10): 1215-1223.

[9] Mathew V, Gersh B J, Williams B A, *et al*. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial[J]. Circulation, 2004, 109(4): 476-480.

[10] Garg S, Serruys P. Biodegradable stents and non-biodegradable stents[J]. Minerva Cardioangiol, 2009, 57(5): 537-565.

[11] 周妍卉, 郝亚荣. 可降解涂层与永久涂层药物洗脱支架治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病合并糖尿病患者的近期疗效[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(11): 906-908.

(**收稿**:2015-01-10;**修回**:2015-01-30)

(编辑 王 红)