

· 临床研究 ·

EXCEL 雷帕霉素药物洗脱支架临床应用安全性及近期疗效评价

程芮 卢才义 刘玲玲 薛桥 刘鹏 张玉霄 吴兴利 马守国 陈瑞 王士雯

【摘要】 目的 评价国产 EXCEL 雷帕霉素药物洗脱支架临床应用的安全性及疗效。方法 对 90 例冠心病患者 161 处病变分三组分别植入 EXCEL 药物洗脱支架、Cypher 药物洗脱支架及普通金属支架共计 195 枚,观察了 EXCEL 支架的安全性、即刻及临床近期疗效,并与 Cypher 及普通支架进行了比较。结果 与普通支架相比,EXCEL 及 Cypher 药物洗脱支架组患者年龄大,合并高血压、高脂血症、糖尿病、不稳定性心绞痛、急性心肌梗死及陈旧性心肌梗死例数多(均 $P < 0.05$),EXCEL、Cypher 及普通支架三组狭窄程度及病变长度无明显差别,分别经 (12.9 ± 2.1) 、 (13.4 ± 3.3) 、 (13.0 ± 4.2) atm 扩张支架膨胀完全,均可完成对吻扩张,总的植入成功率为 99.5%,直接支架 81 处(41.5%),残余狭窄分别为 $(4.1 \pm 0.4)\%$ 、 $(3.2 \pm 0.6)\%$ 和 $(3.5 \pm 0.1)\%$,EXCEL 支架组三支病变明显多于 Cypher 及普通支架组($P < 0.05$, $P < 0.01$),EXCEL 支架与普通支架组各有 1 例穿刺部位的血管并发症,与支架本身无关。EXCEL 及 Cypher 药物支架术中及住院期间主要不良心脏事件(MACE)发生率为 0%。75 例患者随访超过 3 个月,随访率 83.3%;普通支架组 1 例猝死,1 例进行了靶血管重建,普通支架 MACE 发生率为 2.7%,两种药物洗脱支架随访 MACE 发生率均为 0%;心绞痛复发 5 例(5.5%),普通支架组 4 例,1 例为同时植入 EXCEL 和普通金属支架,尚不能明确病变部位。冠脉造影随访计划经皮冠状动脉介入(PCI)术后 6 个月进行,尚未完成。结论 国产 EXCEL 雷帕霉素药物洗脱支架临床应用安全,近期疗效与 Cypher 药物洗脱支架相似,PCI 后近期主要不良心脏事件的发生率明显低于普通金属支架。

【关键词】 冠状动脉疾病;雷帕霉素药物洗脱支架;主要心脏事件

The clinical safety and short-term therapeutic efficacy of EXCEL drug-eluting stent

CHENG Rui, LU Caiyi, LIU Lingling, et al

Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of EXCEL drug-eluting stents. Methods Ninety patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and 195 EXCEL sirolimus coated stents, Cypher drug-eluting stents and bare metal stents were implanted. The instant and short-term efficacy and safety of EXCEL drug-eluting stents were observed and compared with Cypher drug-eluting and bare metal stents. Results Compared with the patients receiving bare metal stents, the patients receiving EXCEL and Cypher-eluting-stents were older and had more complications of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, unstable angina pectoris, AMI and OMI ($P < 0.05$). There were no differences in stenosis degree and length of lesions between the three groups and all the stents could be fully dilated by (12.9 ± 2.1) , (13.4 ± 3.3) and (13.0 ± 4.2) atm respectively. Total success rate of stent implantation was 99.5% and 81 (41.5%) were direct stents. The remaining stenosis was $(4.1 \pm 0.4)\%$, $(3.2 \pm 0.6)\%$ and $(3.5 \pm 0.1)\%$ respectively, with no differences. The number of cases of triple vessel disease was higher in EXCEL stent group than in the Cypher and bare metal groups ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). One patient each was found to have puncture vessel complication not related to stent itself in EXCEL and bare metal groups. The major adverse cardiac event(MACE) of EXCEL and Cypher stents was 0% during operation and hospitalization. Seventy-five cases were followed up for more than 3 months and the follow-up rate was 83.3%. One sudden death occurred, and reconstruction of the target vessel was performed in one case in bare metal group. The MACE rate during following-up period was 2.7%, while 0% in two drug-eluting stent groups. Angina pectoris re-occurred in 5 cases (5.5%), including 4 cases received bare metal stent and 1 patient received implantation of both bare metal and EXCEL stents. The angiographic follow-up at 6 months was not accomplished. Conclusion EXCEL drug-eluting stent is safe and effective in clinical use and provide similar efficacy to Cypher drug-eluting stent. The short-term MACE rate reduced obviously as compared with bare metal stents after PCI.

【Key words】 coronary disease; sirolimus drug-eluting stent; major cardiac events

收稿日期:2005-04-28

作者单位:100853,北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:程芮,女,1966 年 10 月生,天津人,医学博士,副主任医师。E-mail:chengrui2017@163.com

药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)通过抑制血管内膜增生,降低经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的再狭窄发生率^[1-5],可以明显改善冠心病患者的远期预后。目前临床上应用的药物洗脱支架主要有雷帕霉素洗脱的 Cypher 支架(美国强生公司)和紫杉醇洗脱的 Taxus 支架(美国波士顿公司)。国内药物支架主要来自进口,费用昂贵,本研究观察了由山东吉威医疗制品有限公司生产的 EXCEL 雷帕霉素药物洗脱支架的临床应用安全性及近期疗效,并与 Cypher 支架及普通金属支架进行了比较。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2004 年 3 月至 2005 年 1 月,总共 90 例冠心病患者在 PCI 术中分三组分别植入了 EXCEL 药物洗脱支架、Cypher 药物洗脱支架及普通金属支架,其中男性 75 例,女性 15 例,年龄 49~81 岁,平均(62.5±4.6)岁。

1.2 观察项目 病变类型、部位及狭窄程度,植入支架的规格、扩张压力及扩张时间,可操作性评价如完成对吻扩张及重复多次扩张,术后残余狭窄,手术并发症包括介入并发症如主要分支血管闭塞,严重动脉夹层瘤或血栓形成,严重心律失常,休克,无复流或慢血流及外周血管并发症。即刻、住院期间及近期主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE):包括心肌梗死、心源性死亡及靶血管再次血运重建术的发生率。

1.3 用药情况 所有患者均在 PCI 术前 3 d 口服阿司匹林 300mg/d 及氯吡格雷 75mg/d,或术前 3h 前顿服氯吡格雷 300mg,根据病情 31 例(34.4%)术前皮下注射低分子肝素 5000IU, 1/12 h; PCI 术后口服阿司匹林 100mg/d 和氯吡格雷 75mg/d,持续 6 个月以上,术后 44 例(48.89%)皮下注射低分子肝素 5000IU, 1/12 h,连续 7d。

1.4 随访 采取门诊、电话及信访方式随访,内容包括 MACE,药物治疗情况,胸痛复发情况,对部分病例进行选择冠状动脉造影。

1.5 统计学处理 计量资料以均数±标准差表示,计数资料%表示,应用 SPSS10.0 软件进行 χ^2 检验或 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 一般情况 与普通支架组相比, EXCEL 及 Cypher 药物支架组患者年龄大,合并高血压、高血脂

症、糖尿病、不稳定性心绞痛、急性心肌梗死及陈旧性心肌梗死例数多($P < 0.05$), EXCEL 及 Cypher 药物支架组相比患者的一般情况差别不明显(表 1)。

表 1 各组病人一般情况比较

项 目	EXCEL 支架	Cypher 支架	普通支架
例数(例)	32	28	30
年龄(岁)	65.9±2.7*	69.1±4.2*	52.6±3.1
性别(男/女)	27/5	25/3	23/7
高血压(例, %)	22(68.8)*	20(71.4)*	12(40.0)
高脂血症(例, %)	20(62.5)*	18(64.3)*	10(33.3)
糖尿病(例, %)	17(53.1)*	15(53.6)*	9(30.0)
吸烟(例, %)	21(65.6)	20(71.4)	19(63.3)
不稳定性心绞痛(例, %)	15(46.8)*	14(50.0)*	9(30.0)
急性心肌梗死(例, %)	2(6.2)*	2(7.1)*	0(0)
陈旧性心肌梗死(例, %)	12(37.5)*	10(35.7)*	7(23.3)
既往 PCI(例, %)	1(3.1)	1(3.5)	0(0)
左室射血分数(%)	52.1±5.0	56.3±2.6	55.9±4.2

注:与普通支架组比较, * $P < 0.05$

2.2 病变及植入支架情况 EXCEL、Cypher 及普通支架组病变数分别为 63、50、48 处,共 161 处,植入支架数分别为 81、58、56 枚,共 195 枚;单支病变分别为 5 例(15.6%)、8 例(28.6%)、10 例(33.3%),双支病变分别为 11 例(34.4%)、10 例(35.7%)、14 例(46.7%),三支病变分别为 16 例(50.0%)、10 例(35.7%)、6 例(20.0%), EXCEL 支架组三支病变明显多于 Cypher 及普通支架组($P < 0.05$, $P < 0.01$),所有植入的 EXCEL 支架均由厂家免费提供。1 处回旋支中远端病变为一高龄患者,钙化明显,有侧支循环形成,预扩张后 EXCEL 支架仍不能通过病变,估计换用 Cypher 支架或普通金属支架通过的可能性不大,未再继续进行,其余支架均成功植入,成功率 99.5%。在植入的 195 枚支架中,直接植入支架 81 处(41.5%)。植入的普通金属支架包括 Helistent、Snapper、Zeta 支架等。左主干病变均植入药物洗脱支架,普通支架组回旋支病变多于药物支架组、狭窄程度略低于药物支架组,但无统计学差异。EXCEL 支架与普通金属支架组各有 1 例出现穿刺部位的血管并发症,分别为血肿和假性动脉瘤,与支架本身无关。其余情况详见表 2。

表 2 病变及植入支架情况

观察指标	EXCEL 支架	Cypher 支架	普通支架
前降支(处, %)	27(42.9)	20(40.0)	18(37.5)
回旋支(处, %)	21(33.3)	16(32.0)	22(45.8)
右冠(处, %)	13(20.6)	9(18.0)	8(16.7)
左主干(处, %)	2(3.2)	3(6.0)	0(0)
中间支(处, %)	0(0)	2(4.0)	0(0)
狭窄程度(%)	82.4±6.5	85.6±9.4	76.9±2.3
病变长度(mm)	18.1±4.4	17.2±6.0	19.6±5.1
支架直径(mm)	3.0±0.2 (2.5~4.0)	3.1±0.7 (2.5~3.5)	3.5±0.4 (2.5~4.0)
支架长度(mm)	20.3±5.5 (8~28)	22.5±3.2 (8~33)	24.1±6.5 (7~38)
扩张压力(atm)	12.9±2.1 (8~18)	13.4±3.3 (6~18)	13.0±4.2 (6~18)
扩张时间(s)	8.9±1.1	10.0±2.0	9.1±0.8
残余狭窄(%)	4.1±0.4	3.2±0.6	3.5±0.1
并发症(例, %)	1(3.1)	0(0)	1(3.3)

2.3 EXCEL 支架动物实验结果 EXCEL 药物支架是将雷帕霉素和它的衍生物洗脱至金属 S-支架上, 动物实验结果证实 28d 后, 药物洗脱支架比金属裸支架再狭窄发生率减少了 50%, 而且无论低剂量抑或高剂量的雷帕霉素及它的衍生物洗脱的 S 支架对防止再狭窄均有很好的疗效, 组织学分析提示低剂量雷帕霉素洗脱长支架和薄层高剂量雷帕霉素混合物(与聚合物混合)洗脱长支架(18.7mm)在 28d 后形成的新内膜量为最小, 因此最适宜用于人体临床试验。

2.4 不良反应 EXCEL 支架组无明显不良反应, 未发生过敏反应、疼痛、皮疹、呼吸道症状、瘙痒、发热及血压下降等。普通支架组有 1 例术后 32h 出现胸痛, 急性心肌梗死, 造影显示支架内亚急性血栓形成。住院期间总的 MACE 发生率为 1.1%, EXCEL 和 Cypher 药物洗脱支架组住院期间总的 MACE 发生率为 0%。

2.5 随访结果 90 例患者中 75 例接受了至少 3 个月的随访调查, 平均(4.9±0.5)个月, 随访率 83.3%, 主要为门诊或电话随访, 三组目前均未出现急性心肌梗死, 普通支架组 1 例猝死, 1 例进行了靶血管重建, 为普通金属支架术后 1 个月胸痛复发, 2 个月左右时造影显示前降支支架内再狭窄达 90%, 病人行冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass grafting, CABG), 术后 10 个月随访未再出现胸痛等症状。本组接受随访的患者普通支架 MACE 发生率为 2.7%, 两种药物洗脱支架均为 0%; 心绞痛复发 5 例(5.5%), 其中普通支架组 4 例, 1 例为同时植入

EXCEL 和普通金属支架, 目前不能明确病变部位, 均用药物治疗控制。冠脉造影随访计划 PCI 术后 6 个月进行, 尚未完成。

3 讨论

PCI 术后近期出现的诸如死亡、急性心肌梗死和再次血管重建的心脏事件主要原因为支架内再狭窄, 与术中血管损伤, 支架内血栓形成, 支架不能完全覆盖病变, 金属异物刺激引起局部血管平滑肌细胞过度增生等有关。雷帕霉素作为免疫抑制药物主要作用于平滑肌细胞有丝分裂的 G₁~S 期的转化, 从而抑制平滑肌细胞的增生和迁移^[3], 大规模临床试验已证实携带雷帕霉素的 Cypher 支架可明显降低金属裸支架内再狭窄发生率, 8 个月时分别为 3.2% 和 35.4%。近年我国药物洗脱支架在冠心病介入治疗中的应用正不断推广, 少数医院已超过 80%, 特别是对于左主干、分叉及慢性完全闭塞等再狭窄发生率高的复杂病变的应用, 必将使越来越多的冠心病患者得到更佳的治疗, 冠脉药物洗脱支架的国产化应运而生。去年上海微创医疗器械有限公司研制成功国产第一代含药缓释血管支架, 并通过国家食品药品监督管理局审批, 获准上市, 其售价明显低于进口产品。

本临床研究应用的 EXCEL 支架长度为 8~28mm, 结果显示 EXCEL 雷帕霉素药物洗脱支架植入即刻及近期无明显不良反应, 可操作性与 Cypher 支架及普通金属支架无明显差异, 支架植入后均可获得满意的造影结果。由于新近的研究表明, 药物洗脱支架可以明显降低冠脉复杂病变介入治疗后急性和近期支架内再狭窄的发生率^[6,7], 因此, 为使病人获得最大的收益, 本组患者左主干病例均采用雷帕霉素药物洗脱支架, 其中 2 例左主干分叉病变使用了 EXCEL 支架, 支架植入顺利, 同样可以成功进行对吻扩张, 残余狭窄 0%, 左主干及分支无撕裂, 但由于例数少, 尚无法进行统计学分析。另外, 观察期间内 EXCEL 支架心绞痛及心血管事件发生率明显低于普通金属支架, 且与 Cypher 支架差别不明显, 说明 EXCEL 支架临床应用安全有效, 初步的观察结果表明该支架也可用于冠脉复杂病变的介入治疗。由于目前本组患者造影随访率低, 随访期限短, 支架内再狭窄发生率、支架内和病变节段内冠脉管径丢失情况以及远期疗效尚需进一步比较证实, 特别是该支架在冠心病复杂病变中应用的近远期疗效, 尚待积累更多的临床病例。

参考文献

- 1 Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2002, 346:1773-1780.
- 2 Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 2003, 349:1315-1323.
- 3 Ruygrok PN, Muller DW, Serruys PW. Rapamycin in cardiovascular medicine. *Intern Med J*, 2003, 33:103-109.
- 4 Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 2003, 362:1093-1099.
- 5 Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus eluting stents in human coronary arteries. *Circulation*, 2003, 107:381-383.
- 6 Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:351-356.
- 7 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. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59:94-101.

• 会议纪要 •

《中华老年多器官疾病杂志》和《Journal of Geriatric Cardiology》 2005 年在京编委迎新年茶话会会议纪要

《中华老年多器官疾病杂志》、《Journal of Geriatric Cardiology》在京编委迎新年茶话会,于 2005 年 12 月 21 日在北京解放军总医院举行。杂志总编辑王士雯院士、副总编辑唐朝枢教授、顾问黄翠芬、余国膺、顾复生教授等及有关人士 33 人与会。首先由王士雯总编辑讲话,对于以热情关心和支持的专家、学者及有关人士表示由衷的谢意,并衷心期望各位编委尽量多地为杂志撰稿、组稿。

《中华老年多器官疾病杂志》编辑部周宇红、《Journal of Geriatric Cardiology》编辑部吴海云分别作 2005 年工作总结的报告。总结了两本杂志 2005 年来稿情况、被数据库收录情况、发行情况、存在问题及明年工作打算等。《中华老年多器官疾病杂志》已于 2004 年 6 月进入中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。并已被《中文科技期刊数据库(全文)》、《中国生物学文摘》、《中国学术期刊(光盘版)》收录并加入中国期刊网,万方数据库。据 2004 年报告,被引频次由刚创刊一年的 20 次增加到 52 次(他引总引比为 0.8654),影响因子由刚创刊一年的 0.1023 提升到 0.309。明年下半年将由季刊改为双月刊,《Journal of Geriatric Cardiology》于今年 6 月被美国化学文摘收录,并通过 PMC 的一期评审,可望于 2006 年被 Medline 收录。请求编委以后每年要为杂志撰稿 1~2 篇,组稿 3~4 篇。

与会专家畅所欲言,对如何提高两本期刊的学术水平,编辑质量以及开拓经营思路等方面展开了热烈的讨论。黄翠芬,唐朝枢,顾复生,许玉韵,李呈亿,李小鹰等教授纷纷发言。当讨论到《中华老年多器官疾病杂志》是否更改刊名时,王士雯院士阐述了“老年多器官疾病”的学术思想及《中华老年多器官疾病杂志》刊名的由来。人进入老龄,由于几十年的耗损,大多患有多个脏器疾病,多种疾病相互影响,增加了诊断与救治的难度;而应用的多种药物又可能相互影响。另一方面,现代医学分支越来越细,使对单一疾病的诊治日益精细,但各科医师往往只擅长或只专注于某一专科疾病,不善于对同时并存的多器官疾病的综合诊治,从而严重影响到老年病的诊治效果。不少专家认为,这是老年病诊治中一个常见的误区。需要明确的是老年多器官疾病并不是指的老年终末期,而是随着人类寿命的延长,在老年人群中常见现象。期望随着对老年多器官疾病临床经验的不断累积和深入探讨研究,“老年多器官疾病”可能会成为老年医学领域中一个新兴的学科分支。这也是我国学者对老年医学的一个贡献。王士雯院士等学者从上个世纪 80 年代提出“老年多器官衰竭”,引导对老年多器官疾病的探讨,创立《中华老年多器官疾病杂志》就是这一趋势的体现。

最后与会专家表示,要对杂志继续给以尽可能的支持和帮助,并对杂志的发展方向、风格、体裁以及如何与国际接轨等,提出了重要建议和期望。

《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
《Journal of Geriatric Cardiology》编辑部
二〇〇五年十二月二十一日