

• 临床研究 •

新型氮氧化钛生物有效支架与国产雷帕霉素 药物洗脱支架在老年冠状动脉血运重建 临床应用的对比研究

张孝忠, 张 晋, 张 军, 王 红, 原新茹

【摘要】 目的 对比研究氮氧化钛生物有效性支架(Titan2-BAS)与国产雷帕霉素药物洗脱支架(SES)在老年冠状动脉血运重建临床应用中的疗效。**方法** 共入选125例老年冠心病患者,男75例,女50例。根据植入的支架不同分为A组(Titan2-BAS)79例,B组(SES)46例,均采用经桡动脉或尺动脉途径冠状动脉血运重建。A组阿司匹林与氯吡格雷治疗1~3个月,B组至少12个月。计算A、B两组支架病变的通过率、早期支架内血栓发生率及随访主要不良心脏事件(MACE,指死亡、急性心肌梗死、靶血管重建等)发生率。**结果** (1)A组病变内径(3.1 ± 0.3) mm,长度为(25 ± 3.6) mm,B组病变内径(3.1 ± 0.4) mm,长度为(24 ± 4.2) mm,两组无显著差异。(2)A组129处>75%狭窄病变共植入Titan2-BAS 146枚,1枚支架未能通过病变(右冠状动脉),通过率99.3%;B组72处病变共植入SES 82枚,通过率100%,两组无显著差异。(3)随访1~17个月,平均5.3个月。两组均无死亡病例;A组无急、晚期血栓。B组1例术后2d出现支架内血栓;A组1例术后3个月行靶血管重建,B组无靶血管重建;综合以上,两组MACE发生率无显著差异(1.3%对2.2%)。**结论** Titan2-BAS与SES在老年冠状动脉血运重建方面的近期及远期疗效相近,Titan2-BAS不增加MACE发生率。

【关键词】 冠状动脉疾病;氮氧化钛生物有效性支架;雷帕霉素药物洗脱支架

【中图分类号】 541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)01-0031-03

Comparison of the effect of coronary revascularization between titanium nitric-oxide biological availability stent and sirolimus-eluting stent in elderly patients

ZHANG Xiaozhong, ZHANG Jin, ZHANG Jun, et al

Chinese PLA 307 Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

【Abstract】 Objective To compare the effect of coronary revascularization between titanium nitric-oxide biological availability stent (Titan2-BAS) and sirolimus-eluting stent (SES) in elderly patients. **Methods** One hundred and twenty-five patients with coronary artery diseases were enrolled, including 75 males and 50 females. The patients were categorized into Titan2-BAS group (group A, $n=79$) and SES group ($n=46$). All the stents were implanted through transulnar or transradial approach. Patients in group A received aspirin and clopidogrel for 1 to 3 months, while patients in group B received the same medications for at least 12 months. The success rate of stent implantation, incidence of in-stent thrombosis in early period and incidence of major adverse cardiac events(MACE)during follow-up visit, including death, acute myocardial infarction, and criminal artery reestablishment were observed in both groups. **Results** (1) The lesion was averagely (25 ± 3.6) mm long and (3.1 ± 0.3) mm internal diameter in group A, and (24 ± 4.2) mm long and (3.1 ± 0.4) mm internal diameter in group B, with no significant difference between the two groups. (2) In group A, 146 Titan2-BAS were implanted in 129 narrowed lesions, and 1 stent implantation failed. In group B, 82 SES were implanted in 72 lesions. The success rate of stent implantation were 99.3% in group A and 100% in group B, with no significant difference between the two groups. (3) All subjects survived, and were followed up for 1-17 months (average 5.8 months). One patient presented in-stent thrombosis on the second day after stent implantation in group B, whereas no thrombosis developed in group A. One patient was submitted to revascularization in the third month after stent implantation in group A, while no revascularization was performed in group B. In general,

there was no difference between group A and B in the incidence of MACE(1.3% vs 2.2%). **Conclusion** Concerning coronary revascularization, the short and long-term efficacy of Titan2-BAS is similar to that of SES in elderly patients with coronary artery disease. Titan2-BAS adds no extra risk of MACE.

【Key words】 disease, coronary; titanium nitric-oxide biological availability stent; sirolimus-eluting stent

氮氧化钛生物有效性支架(titanium nitric-oxide biological availability stent, Titan2-BAS)是在欧洲应用较多的涂层支架,但目前国内应用较少^[1,2]。由于 Titan2-BAS 具有药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)再狭窄率低^[3,4]、兼有金属裸支架(bare metal stent, BMS)支架内血栓发生率低^[5]的优点,已引起人们广泛关注。为研究 Titan2-BAS 与目前应用较多的国产雷帕霉素药物洗脱支架(sirolimus-eluting stent, SES)的疗效差别,笔者对2006年9月至2008年2月解放军307医院应用这两种支架的资料进行对比分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2006年9月至2008年2月在解放军307医院住院的冠心病患者121例,男73例,女48例,平均年龄(67±12)岁(65~82岁)。全部患者均符合 ACC/AHA 冠状动脉血运重建标准,其中 ST 段抬高型急性冠脉综合征 30 例,非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 58 例,稳定型心绞痛 33 例。合并糖尿病 75 例,合并轻度肾功损害 14 例。心功能 NYHA 分级 I~II 级 72 例、III 级 43 例、IV 级 6 例。其中 9 例冠脉血运重建时需主动脉内球囊反搏辅助循环。按安装的支架不同将患者分为 2 组, A 组 77 例(Titan2-BAS 组), B 组 44 例(SES 组), 全部 ST 段抬高型急性心肌梗死患者均分到 A 组, 两组间性别、年龄、病情等均无显著差别。

1.2 介入途径 均采用经桡动脉或尺动脉途径行冠脉血运重建。常规行 Allen 试验及反 Allen 试验(+), 视桡/尺动脉搏动情况, 采用经桡或尺动脉途径。

1.3 冠脉血运重建方法 取平卧位, 常规皮肤消毒局麻后, 在桡/尺侧腕横纹近端约 0.5 cm 桡/尺动脉搏动明显处为穿刺进针点, 按笔者前文描述的方法^[1,2]操作。A 组植入 Titan2-BAS(法国 Hexacath 公司生产), B 组植入 SES(北京乐普公司生产)。

1.4 观察指标 计算 A、B 两组支架病变的通过率、急性及亚急性支架内血栓发生率及主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE)发生率。

1.5 抗凝及抗血小板治疗 术前抗凝及抗血小板治疗同目前指南。术后应用低分子肝素 3~7 d, 阿司匹林、他汀类常规应用, A 组氯吡格雷 1~3 个月后停用, B 组氯吡格雷应用至少 12 个月。

1.6 随访情况 随访 1~17 个月, 平均 5.3 个月, 万方数据

计算支架内再狭窄、靶血管重建、死亡、晚期支架内血栓、急性心肌梗死等 MACE 发生率。

1.7 统计学处理 采用两个率的 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病变情况 冠状动脉造影示: A 组 127 处 > 75% 狭窄病变; 按 ACC/AHA 分类: A 型病变 30 处(23.6%), B 型病变 60 处(47.3%), C 型病变 37 处(29.1%)。按病变血管分类: 左冠前降支(left anterior descend, LAD) 54 处(42.5%), 左冠回旋支(left circumflex coronary artery, LCX) 30 处(22.9%), 右冠状动脉(right coronary artery, RCA) 43 处(33.9%); B 组 70 处 > 75% 狭窄病变; 其中 A 型病变 16 处(22.9%), B 型病变 34 处(48.6%), C 型病变 20 处(28.5%)。按病变血管分类: LAD 27 处(38.6%), LCX 20 处(28.5%), RCA 23 处(32.9%)。

2.2 支架植入情况 A 组 129 处病变共植入 Titan2-BAS 146 枚, 1 枚支架未能通过病变(RCA), 通过率 99.3%; B 组 72 处病变共植入 SES 82 枚, 通过率 100%, 两组无显著差异($P > 0.05$)。A 组病变内径(3.1 ± 0.3) mm, 长度为(25 ± 3.6) mm, B 组病变内径(3.1 ± 0.4) mm, 长度为(24 ± 4.2) mm, 两组无显著差异($P > 0.05$)。两组植入支架后无残余狭窄、支架脱载、内膜撕裂、冠脉内急性血栓形成及冠脉破裂。住院期间无死亡。

2.3 随访情况 随访 1~17 个月, 平均 5.3 个月, 无死亡病例。A 组 1 例术后 3 个月因心绞痛在外院复查冠脉造影示 LAD 近段支架内再狭窄, 植入 Cypher 支架后至今病情稳定。B 组 1 例术后 2 d 出现心绞痛, 冠脉造影证实为支架内血栓, 经球囊扩张、静脉应用 GP II b/III a 受体阻断剂及肝素等治疗后, 病情稳定出院。两组 MACE 发生率无显著差异(1.3%对 2.3%, $P > 0.05$)。

3 讨论

目前, 冠脉介入治疗已成为冠心病血运重建的主要治疗手段之一, 而近年来 DES 的应用, 由于可大幅度减少支架内再狭窄, 现已基本取代 BMS。但 DES 支架内血栓发生率较高。国外多个荟萃分析发现, DES 引发 MACE 发生率增加的原因主要为

过早停用双联抗血小板药物导致的晚期支架内血栓,而DES抑制内皮增生导致内皮化不良则是根本原因。为了减少支架内血栓发生率,DES术后需至少服用氯吡格雷12个月以上,给患者及家庭带来很大经济负担,同时亦增加出血发生率^[6]。

在DES目前临床应用受到普遍质疑的情况下,寻找DES的替代或改进支架已摆到冠心病介入医生面前。Titan2-BAS的钛金属涂层具有较高的血液相容性及不干扰血管内皮细胞的正常修复过程^[7],与BMS内皮修复时间相似,但其再狭窄率较BMS明显降低^[3,4],且更不易发生支架内血栓^[5,7]。2007年美国介入心脏学大会(TCT)上,公布了TITAX AMI^[8]研究结果,214例Titan2-BAS与211例紫杉醇药物洗脱支架(paclitaxel eluting stent, PES)在急性心肌梗死中的随机分组临床应用表明,随访12个月在急性心肌梗死、靶病变血管重建、心源性死亡、全因死亡等MACE方面,两组均无显著差异,但在支架内血栓方面则Titan2-BAS比PES低(0.9%对4.3%, $P=0.031$)。由于具有上述优点,目前欧洲已将Titan2-BAS与SES、PES并列为三大涂层支架并广泛应用。

Titan2-BAS目前国内应用较少,尚未见有关的报道。笔者的初步临床实际应用表明,该支架输送性好、病变通过率高,随访1~5个月,尚未见MACE发生,无1例死亡;术后双重抗血小板治疗1~3个月,与BMS应用时间相近,但支架内血栓发生率未见增加^[1];在老年患者中的应用表明,未发现明显差异^[2]。本研究在老年冠心病患者的结果表明,Titan2-BAS与SES在支架植入成功率、随访MACE发生率等方面均无明显差异。提示两组的再狭窄率、急性与亚急性血栓发生率等方面相似,但由于随访时间尚短,SES组持续应用双联抗血小板治疗等原因,两组间的晚期血栓发生率等长期随访指标差异尚不能明确,有待继续观察。值得注意的是Titan2-BAS组的患者有31例ST段抬高型急性心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)的患者植入了35枚支架,无急、晚期血栓发生且MACE发生与SES组无明显差异。目前,国内外STEMI的介入治疗指南中对植入何种支架并无明确的规定,但一般多认为BMS可能是较好的选择。根据本研究的结果,笔者认为对STEMI应用Titan2-BAS可能是较好的选择。

Titan2-BAS再狭窄率低的机制尚不十分清楚,

可能与Titan2-BAS植入后内皮生长不受抑制、内皮化较迅速,导致间接抑制平滑肌增生;该涂层还具有可释放NO的生物活性,进而产生抗炎、扩血管、抑制血小板聚集、限制纤维素生长等有关,也可能与钛涂层隔离了镍、铬等对人体易致敏离子有关。

总之,笔者对Titan2-BAS的长期临床效果有待进一步观察,其与BMS、DES等支架的疗效对比还需要进行大规模的随机对照多中心研究,对其作用机制亦需要深入探讨。但无论如何,新型Titan2-BAS为进行冠脉介入治疗提供了新的选择,并在DES感到困惑时看到了新的曙光。

参考文献

- [1] 张孝忠,张晋,张军,等. 氮氧化钛涂层支架在经桡/尺动脉冠状动脉血运重建方面的初步应用[J]. 中国综合临床, 2008, 24(6): 804-805.
- [2] 张孝忠,张晋,张军,等. 氮氧化钛涂层支架在老年经桡(尺)动脉冠状动脉血运重建中的应用[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(1): 封3.
- [3] Windecker S, Simon R, Lins M, *et al.* Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization the TiNOX trial[J]. *Circulation*, 2005, 111(20): 2617-2622.
- [4] Windecker S, Isabella M, Pasquale GD, *et al.* Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia[J]. *Circulation*, 2001, 104(8): 928-933.
- [5] Zhang F, Zheng ZH, Chen Y, *et al.* *In vivo* investigation of blood compatibility of titanium oxide films[J]. *J Biomed Mater Res*, 1998, 42(1): 128-133.
- [6] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, *et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1982-1988.
- [7] Gotman I. Characteristics of metals used in implants[J]. *J Endourol*, 1997, 11(6): 383-389.
- [8] Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemela M, *et al.* Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction: a 12-months follow-up report from the TITAX AMI trial[J]. *EuroIntervention*, 2008, 4(2): 234-241.

(收稿日期:2009-09-25;修回日期:2009-11-20)