

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20150294

· 论著 ·

# 国产与进口雷帕霉素洗脱支架在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的疗效比较

毕春辉, 魏 盟\*, 沈 虹, 陆志刚

上海交通大学附属上海市第六人民医院心内科, 上海 200233

**[摘要]** **目的:** 比较国产雷帕霉素药物洗脱支架(Firebird 2)和进口雷帕霉素药物洗脱支架(Cypher Select)在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者经皮冠状动脉介入术中的临床疗效。**方法:** 选择2010年5月—2011年12月在上海市第六人民医院心内科采用雷帕霉素药物洗脱支架治疗的冠心病患者。根据植入支架种类分为Firebird 2组和Cypher组。随访时间25~40个月,平均( $32.54 \pm 3.90$ )个月,其中Firebird 2组完成随访139例,Cypher组完成随访125例。比较两组患者随访期间主要心血管不良事件(MACE,包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶血管再次血运重建)以及支架内再狭窄、确定的支架内血栓发生情况。**结果:** Firebird 2组男性患者比例低于Cypher组( $P < 0.05$ )。Firebird 2组患者血浆N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)含量、靶病变长度、每处病变植入支架数大于Cypher组( $P < 0.05$ )。Firebird 2组患者和Cypher组患者在心源性死亡(4.3% vs 3.2%)、非致死性心肌梗死(1.4% vs 1.6%)、靶血管再次血运重建(4.3% vs 5.6%)、MACE(9.4% vs 8.8%)方面差异均无统计学意义。Firebird 2组患者和Cypher组患者支架内再狭窄、确定的支架内血栓发生差异亦无统计学意义。**Logistic回归分析显示:** 年龄( $OR = 1.11, 95\% CI 1.05 \sim 1.18, P = 0.000$ )、糖尿病( $OR = 2.70, 95\% CI 1.02 \sim 7.15, P = 0.045$ )是随访期间MACE发生的独立危险因素;支架种类( $OR = 0.88, 95\% CI 0.34 \sim 2.24, P = 0.782$ )不是MACE发生的独立危险因素。**结论:** Firebird 2雷帕霉素药物洗脱支架和Cypher雷帕霉素药物洗脱支架在冠心病治疗中的长期临床疗效及安全性基本类似。

**[关键词]** 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 经皮冠状动脉介入术; 药物洗脱支架; 疗效

**[中图分类号]** R 541.4

**[文献标志码]** A

## Effect comparison of domestic rapamycin eluting stent versus imported rapamycin eluting stent in patients with coronary atherosclerotic heart disease

BI Chun-hui, WEI Meng\*, SHEN Hong, LU Zhi-gang

Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** **Objective:** To compare the application effects of domestic polymer based rapamycin eluting stent (Firebird 2) and imported polymer based rapamycin eluting stent (Cypher Select) in percutaneous coronary intervention for patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD). **Methods:** CHD patients who were treated with polymer based rapamycin eluting stent from May 2010 to December 2011 at Shanghai Sixth People's Hospital were enrolled. Patients were divided into the Firebird 2 group ( $n=139$ ) and the Cypher group ( $n=125$ ). The follow-up period was 25~40 months, average ( $32.54 \pm 3.90$ ) months. Major adverse cardiovascular events (MACE, include cardiac death, nonfatal myocardial infarction, revascularization), in-stent restenosis, and definite stent thrombosis during follow-up period were collected and analyzed. **Results:** Compared with Cypher group, patients in Firebird 2 group had lower rate of male patients ( $P < 0.05$ ), higher levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), longer target lesion, and the number of stents implanted per lesion was greater ( $P < 0.05$ ). Incidences of cardiac death (4.3% vs 3.2%), nonfatal myocardial infarction (1.4% vs 1.6%), revascularization (4.3% vs 5.6%), MACE (9.4% vs 8.8%), in-stent restenosis and definite stent thrombosis all had no significant differences between the two groups. Logistic regression analysis showed that age ( $OR = 1.11, 95\% CI 1.05 \sim 1.18, P = 0.000$ ), diabetes ( $OR = 2.70, 95\% CI 1.02 \sim 7.15, P = 0.045$ ) were independent risk factors of MACE, stent type ( $OR = 0.88, 95\% CI 0.34 \sim 2.24, P = 0.782$ ) was not an independent risk factor of MACE. **Conclusions:** Firebird 2 rapamycin eluting stent and Cypher rapamycin eluting stent have similar long-term clinical efficacy and safety in the treatment of CHD.

**[Key Words]** coronary atherosclerotic heart disease; percutaneous coronary intervention; drug-eluting stent; efficacy

[收稿日期] 2015-12-12

[接受日期] 2016-06-07

[作者简介] 毕春辉,硕士生,主治医师. E-mail: beechunhui@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-24058332, E-mail: mrweei@medmail.com.cn

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发病率逐年上升。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是使狭窄或闭塞的冠状动脉实现血运重建的有效方法。PCI 因操作简便、创伤小、术后恢复快、临床疗效可靠等特点而得到广泛应用<sup>[1-3]</sup>。Cypher 雷帕霉素药物洗脱支架是最早上市的药物洗脱支架,Firebird 2 支架是新一代国产雷帕霉素洗脱钴基合金支架,目前缺少该两种支架长期疗效的比较研究。本研究通过分析植入 Firebird 2 支架或 Cypher 支架冠心病患者的临床及随访资料,为临床诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 5 月—2011 年 12 月在上海市第六人民医院心内科用雷帕霉素药物洗脱支架治疗的冠心病患者。根据植入支架种类将其分为 Firebird 2 组和 Cypher 组,其中 Firebird 2 组完成随访 139 例,Cypher 组完成随访 125 例。264 例患者中,男性 212 例,女性 52 例;年龄 39~90 岁,平均( $66.52 \pm 10.29$ )岁;随访 25~40 个月,平均( $32.54 \pm 3.90$ )个月。入选标准:病史和随访资料完整,靶血管直径 2.5~4.0 mm,用雷帕霉素药物洗脱支架治疗的冠心病患者。排除标准参照文献<sup>[1]</sup>:(1)介入治疗不成功者;(2)半年内有出血病史,如活动性消化性溃疡、颅内出血等或有出血倾向,或抗血小板制剂禁忌和抗凝治疗禁忌;(3)对阿司匹林、肝素、氯吡格雷、造影剂、雷帕霉素及金属过敏者;(4)1 年内植入冠脉支架的患者;(5)合并重要脏器功能衰竭或恶性肿瘤,预计生存期小于 12 个月的患者;(6)入选前参加过其他药物或医疗器械临床试验而未达到主要研究终点时限者;(7)患者依从性差,无法按要求完成研究。所有患者知情同意并签署知情同意书,本研究通过医院医学伦理委员会审核。

1.2 手术情况 介入治疗策略由术者决定。常规置入支架,置入的支架要完全覆盖靶血管病变。记录手术情况及术中靶病变特点,按照美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)标准对靶病变分型<sup>[2]</sup>。根据冠状动脉造影,评估靶病变钙化程度,无钙化:无任何阴影;轻度钙化:仅在动态影像中观察到较模糊的阴影,静态时无阴影;中度钙化:在动态影像中观察到较清楚的阴影,静态时无阴影;重度钙化:无论影像动态或静态时均可观察到清楚的阴

影。手术成功标准:管腔残余狭窄<20%;心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流Ⅲ级;未发生与 PCI 相关的并发症,如主要分支受压或闭塞、严重夹层、血栓形成、假性动脉瘤、巨大血肿、休克等。

1.3 药物治疗 入组患者均术前口服阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 600 mg。术后治疗依据冠心病二级预防指南实施,术后 1 年内行双联抗血小板治疗,并依据患者特点选用他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂(ACEI/ARB)、 $\beta$ -受体阻滞剂等。

1.4 标本采集 术后第 1 天清晨采集空腹血,测定 N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、C 反应蛋白(CRP)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)及肝肾功能相关指标。

1.5 随访 通过定期电话访问、门诊复查或再次住院复查的方式对患者进行随访。记录随访期内主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE),包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶血管再次血运重建情况,冠脉造影或冠脉 CT 复查结果。支架内再狭窄定义为术后支架内及支架两端各 5 mm 内发生>50% 的狭窄。支架内血栓定义采用学术研究联盟(Academic Research Consortium, ARC)标准<sup>[3]</sup>。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件包分析。计量资料如为正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异比较采用独立样本 t 检验;如不符合正态分布,则用中位数(M)及四分位数间距(Q)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。两组间率的比较采用  $\chi^2$  检验。预后分析采用 Logistic 回归模型。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 Firebird 2 组和 Cypher 组患者基线资料的比较 结果(表 1)表明:Firebird 2 组男性比例低于 Cypher 组,Firebird 2 组患者血浆 NT-proBNP 含量高于 Cypher 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者既往 PCI 史、糖尿病、高血压、卒中、心功能不全、慢性肾病、急性冠状动脉综合征(ACS)、急性心肌梗死(AMI)发生率及年龄、吸烟史差异无统计学意义。两组患者血清 CRP、FBG、HDL-C、LDL-C、血肌酐(SCr)、血尿酸(SUA)、总胆红素(TBIL)含量差异无统计学意义。

表1 Firebird 2组和Cypher组患者基线资料的比较

项目	Firebird 2组 (N=139)	Cypher组 (N=125)	P值
年龄(岁)	67.25±10.00	65.72±10.56	0.225
性别(男/女)	105/34	107/18	0.040
既往PCI史n(%)	13(9.4)	12(9.6)	0.945
糖尿病n(%)	47(33.8)	39(31.2)	0.651
高血压n(%)	96(69.1)	81(64.8)	0.462
吸烟史n(%)	69(49.6)	67(53.6)	0.520
卒中史n(%)	16(11.5)	14(11.2)	0.937
心功能不全n(%)	21(15.1)	13(10.4)	0.254
慢性肾病n(%)	21(15.1)	11(8.8)	0.117
ACS n(%)	110(79.1)	98(78.4)	0.884
AMI n(%)	58(41.7)	51(40.8)	0.879
NT-proBNP pb/(pg·mL⁻¹)	331.2(1122.1)	156.8(601.5)	0.008
CRP pb/(mg·L⁻¹)	3.11(7.87)	3.21(6.98)	0.527
FBG cb/(mmol·L⁻¹)	7.09±3.04	7.23±2.96	0.713
HDL-C cb/(mmol·L⁻¹)	1.04±0.24	1.09±0.25	0.100
LDL-C cb/(mmol·L⁻¹)	3.02±1.03	3.11±1.01	0.289
SCr cb/(μmol·L⁻¹)	82.63±24.95	77.82±20.42	0.090
SUA cb/(μmol·L⁻¹)	380.91±130.64	356.63±100.76	0.093
TBIL cb/(μmol·L⁻¹)	11.7±5.7	11.6±4.3	0.866

2.2 Firebird 2组和Cypher组患者靶病变资料的比较 结果(表2)表明:Firebird 2组139例患者共190处靶病变,Cypher组125例患者共161处靶病变。Firebird 2组和Cypher组患者靶病变长度分别为(25.86±13.68) mm和(22.66±12.70) mm,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Firebird 2组患者每处靶病变植入支架(1.29±0.51)枚,Cypher组患者每处靶病变植入支架(1.16±0.36)枚,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者在左前降支靶病变数、平均靶病变数、小病变数、靶病变狭窄率、分叉病变数、开口病变数、慢性完全闭塞(CTO)、病变类型、钙化程度等方面差异无统计学意义。

### 2.3 Firebird 2组和Cypher组患者随访结果

2.3.1 Firebird 2组和Cypher组患者心血管事件随访结果 Firebird 2组患者有6例(4.3%)发生心源性死亡,Cypher组患者有4例(3.2%)发生心源性死亡,差异无统计学意义;Firebird 2组患者有2例(1.4%)发生非致死性心肌梗死,Cypher组患者有2例(1.6%)发生非致死性心肌梗死,差异无统计学意义;Firebird 2组患者有6例(4.3%)接受靶血管再次血运重建,Cypher组患者有7例(5.6%)接受靶血管

再次血运重建,差异无统计学意义;随访期内Firebird 2组和Cypher组发生MACE复合终点分别为13例(9.4%)和11例(8.8%),差异无统计学意义。

2.3.2 Firebird 2组和Cypher组患者冠脉影像学随访结果 本组患者术后共有165例复查冠脉造影或冠脉CT,其中Firebird 2组复查81例,Cypher组复查84例。Firebird 2组支架内再狭窄7例(8.6%),Cypher组支架内再狭窄9例(10.7%),差异无统计学意义。Firebird 2组有1例(1.2%)术后第4天支架内血栓形成,Cypher组有1例(1.2%)术后5个月支架内血栓形成,差异无统计学意义。

2.4 PCI术后MACE的多因素Logistic回归分析预后因素分析采用多因素Logistic回归模型,以是否发生MACE为因变量,可能影响PCI预后的因素为协变量。协变量包括支架种类、性别、年龄、PCI史、糖尿病、高血压、吸烟史、卒中史、心功能不全、慢性肾病、ACS或AMI、NT-proBNP、HDL-C、LDL-C、靶病变情况等。结果表明:年龄(OR=1.11,95%CI 1.05~1.18,P=0.000)、糖尿病(OR=2.70,95%CI 1.02~7.15,P=0.045)是随访期间MACE发生的独立危险因素;支架种类(OR=0.88,95%CI 0.34~2.24,P=0.782)并非MACE发生的独立危险因素。

表2 Firebird 2组和Cypher组患者靶病变资料的比较

项目	Firebird 2组 (N=139)	Cypher组 (N=125)	P值
靶病变数n	190	161	
左前降支靶病变数n(%)	93(48.9)	88(54.7)	0.286
平均靶病变数	1.36±0.56	1.29±0.59	0.315
小病变数n(%)	127(66.8)	110(68.3)	0.768
靶病变长度d/mm	25.86±13.68	22.66±12.70	0.025
靶病变狭窄率(%)	87.6±11.3	87.1±11.8	0.680
分叉病变数n(%)	38(20.0)	35(21.7)	0.689
开口病变数n(%)	26(13.7)	16(9.9)	0.281
CTO n(%)	9(4.7)	7(4.3)	0.862
病变类型 (A+B <sub>1</sub> /B <sub>2</sub> +C)	93/97	85/76	0.472
钙化程度 (无+轻/中+重)	167/23	149/12	0.147
每处病变植入 支架数(±s)	1.29±0.51	1.16±0.36	0.005

小病变:靶病变直径≤3.0 mm; CTO: 慢性完全闭塞

### 3 讨论

从最早的经皮冠状动脉腔内血管成形术

(PTCA)术,到金属裸支架(BMS),再到药物洗脱支架(DES),心血管介入领域的发展突飞猛进,但是支架内再狭窄及支架内血栓形成等影响冠心病介入治疗远期疗效的因素仍然存在。目前研究<sup>[4-5]</sup>认为,PCI术后血管平滑肌细胞过度增殖是再狭窄的主要病理机制。雷帕霉素是20世纪70年代由加拿大科学家在吸水性链霉菌的代谢产物中分离出来的大环内酯类化合物。雷帕霉素是一种作用较强的细胞周期调节因子,通过阻断细胞从G<sub>1</sub>期进入S期,抑制血管新生内膜增生和平滑肌细胞增殖,从而降低病变血管再狭窄的发生率。与BMS相比,雷帕霉素药物洗脱支架在降低再狭窄发生率和由此带来的血运重建率、改善冠心病患者预后方面的效果显著<sup>[6-9]</sup>,因此广泛应用于临床治疗。

Firebird支架和Cypher支架分别是国产和进口的在国内广泛应用的雷帕霉素药物洗脱支架。于森等<sup>[10]</sup>对使用国产(Firebird组,n=1 004)和进口(Cypher组,n=996例)雷帕霉素药物洗脱支架的冠心病患者进行1年的随访,结果显示,两组患者的死亡率、心肌梗死率和靶血管重建率均相近,确定或可疑支架内血栓的发生率差异亦无统计学意义。陈方等<sup>[11]</sup>对984例置入Cypher或Firebird的患者进行了平均(12.4±3.6)个月的随访,两组患者MACE、支架内血栓形成、支架内再狭窄、再发心绞痛发生率差异均无统计学意义,表明Firebird支架与Cypher支架在安全性、疗效方面相似。

Firebird 2支架是新一代国产雷帕霉素洗脱钴基合金支架。研究<sup>[12-13]</sup>初步验证了其有效性和安全性,但缺少更长期的随访资料。本研究中,Firebird 2组男性患者比例低于Cypher组( $P<0.05$ ),Firebird 2组患者血浆NT-proBNP含量、靶病变长度、每处病变植入支架数大于Cypher组患者( $P<0.05$ )。在平均(32.54±3.90)个月随访期内,Firebird 2组患者和Cypher组患者在心源性死亡(4.3% vs 3.2%)、非致死性心肌梗死(1.4% vs 1.6%)、靶血管再次血运重建(4.3% vs 5.6%)方面差异均无统计学意义。Firebird 2组患者MACE发生率(9.4%)略高于Cypher组(8.8%),可能与Firebird 2组患者心功能较差,靶病变长度大于Cypher组患者有关,但两组差异无统计学意义。

本组共有165例患者复查冠脉造影或冠脉CT,Firebird 2组和Cypher组支架内再狭窄者分

别为8.6%、10.7%,高于陈方等<sup>[11]</sup>的结果(3.3%、3.8%),可能与本组患者随访期较长有关。本组患者PCI术后均接受抗凝及抗血栓治疗,Firebird 2组和Cypher组患者支架内血栓发生率均为1.2%,与Zhang等<sup>[14]</sup>的结果相近。

为了研究接受PCI治疗的冠心病患者预后相关的独立危险因素,本研究采用多因素Logistic回归分析,结果显示,年龄(OR=1.11,95%CI 1.05~1.18,P=0.000)、糖尿病(OR=2.70,95%CI 1.02~7.15,P=0.045)是随访期间MACE发生的独立危险因素;支架种类(OR=0.88,95%CI 0.34~2.24,P=0.782)并非MACE发生的独立危险因素。

综上所述,本研究表明,Firebird 2支架和Cypher Select支架的长期疗效相似。但是,由于本研究样本量较小,且两组患者部分基线资料存在差异,可能对结果产生一定影响。本组患者PCI术后未能全部复查冠脉造影或冠脉CT,而能或不能排除的支架内血栓发生情况也未讨论,这可能影响支架内再狭窄及支架内血栓发生率的判断。因此,本研究结论有待于更大样本的临床观察证实。

## 参考文献

- [1] 毕春辉,魏 盟,沈 虹,等. 冠状动脉介入术后血清低密度脂蛋白胆固醇水平与预后的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版),2015,35(6):855-859.
- [2] SMITH SC J R, DOVE J T, JACOBS A K, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty)[J]. J Am Coll Cardiol, 2001,37(8):2215-2239.
- [3] MAURI L, HSIEH W H, MASSARO J M, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents [J]. N Engl J Med, 2007,356(10):1020-1029.
- [4] GUILDFORD A L, STEWART H J, MORRIS C, et al. Substrate-induced phenotypic switches of human smooth muscle cells: an in vitro study of in-stent restenosis activation pathways[J]. J R Soc Interface, 2011, 8(58):641-649.
- [5] BONTA P I, POLS T W, VAN TIEL C M, et al. Nuclear receptor Nurrl is expressed in and is associated with human restenosis and inhibits vascular lesion formation in mice involving inhibition of smooth muscle cell proliferation and inflammation[J]. Circulation, 2010,121(18):2023-2032.
- [6] QIAO Y, BIAN Y, YAN X, et al. Efficacy and safety of

- sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in coronary artery disease patients with diabetes: a meta-analysis [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2013, 24(7):274-279.
- [7] HSIEH I C, HSIEH M J, CHANG S H, et al. Acute and long-term outcomes of ostial stentings among bare-metal stents, sirolimus-eluting stents, and paclitaxel-eluting stents [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(3):224-230.
- [8] TEEUWEN K, VAN DEN BRANDEN B J, RAHEL B M, et al. Late catch-up in lumen diameter at five-year angiography in MACE-free patients treated with sirolimus-eluting stents in the Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II) [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(2):212-219.
- [9] SAKURAI R, INAJIMA T, KANEDA H, et al. Sirolimus-eluting stents reduce long-term mortality compared with bare metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1):162-167.
- [10] 于森, 周玉杰, 阎羸, 等. 进口与国产雷帕霉素洗脱支架一年临床疗效比较[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2011, 19(2):95-99.
- [11] 陈方, 高阁林, 何继强, 等. 国产与进口雷帕霉素药物洗脱支架治疗冠心病的疗效比较[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(11):994-996.
- [12] ZHANG Q, XU B, YANG Y J, et al. Sirolimus-eluting cobalt alloyed stents in treating patients with coronary artery disease: six-month angiographic and one-year clinical follow-up result. A prospective, historically controlled, multi-center clinical study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(7):533-538.
- [13] XU B, DOU K, YANG Y, et al. Nine-month angiographic and 2-year clinical follow-up of the NOYA biodegradable polymer sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the NOYA I trial [J]. *EuroIntervention*, 2012, 8(7):796-802.
- [14] ZHANG Q, XU B, YANG Y J, et al. Long-term efficacy and safety of Chinese made sirolimus eluting stents: results, including off label usage, from two centres over three years [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(17):1670-1674.

〔本文编辑〕姬静芳

