

紫杉醇微孔载药冠状动脉支架 治疗老年急性冠脉综合征疗效及安全性的临床研究

侯国梁¹ 任长杰^{2△}

(¹ 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062;

² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘要 目的 通过对比研究的方法评价紫杉醇微孔载药冠状动脉支架在老年急性冠脉综合征患者中应用的安全性和有效性。**方法** 老年急性冠脉综合征患者 120 例常规冠状动脉造影, 进行经皮冠状动脉介入治疗, 其中 60 例植入紫杉醇微孔载药冠状动脉支架(Yinyi 支架), 60 例植入载雷帕霉素可降解聚合物涂层支架(EXCEL 支架), 术前术后常规使用阿司匹林和氯吡格雷。观察两组住院期间和 6 个月随访期间的心血管事件及支架内再狭窄的发生情况。**结果** 紫杉醇微孔载药冠状动脉支架组(Yinyi 组)和载雷帕霉素可降解聚合物涂层支架组(EXCEL 组)两组患者支架置入成功率均为 100%, 除 YINYI 组 1 例患者第 4 个月非心源性死亡外, 其余患者均完成了临床随访, 平均随访(6.03±0.17)个月。YINYI 组和 EXCEL 组分别有 11 例、14 例再次行冠脉造影, 3 例、2 例发生了冠状动脉造影证实的支架内再狭窄, 均成功施行了靶病变血运重建(Target lesion revascularization TLR)。YINYI 组和 EXCEL 组 6 个月内 MACE 发生率分别为 5.0% 与 3.3%($P>0.05$), 无统计学差别。**结论** 紫杉醇微孔载药冠状动脉支架(Yinyi 支架)临床应用安全, 近期疗效与载雷帕霉素可降解聚合物涂层支架(EXCEL 支架)相近, 更长期的临床疗效比较尚有待于进一步随访观察。

关键词 紫杉醇微孔载药冠状动脉支架; 载雷帕霉素可降解聚合物涂层支架; 支架内血栓; 急性冠脉综合征
中图分类号: R543.3 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2012)02-024-04

Study of Paclitaxel-eluting sent: safety and efficacy of paclitaxel-eluting sent in treatment of acute coronary syndrome of elderly patients

HOU Guo-linag, REN Chang-jie

(College of Life Science and Medicine, Jinan University & Shandong Academy
of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: Objective To evaluate the safety and efficacy of paclitaxel-eluting sent in treatment of acute coronary syndrome of elderly patients by the way of contrast. **Methods** 120 patients were enrolled in the study. All patients received coronary angiogram and percutaneous coronary intervention. 60 patients were implanted with paclitaxel-eluting sent(YINYI) and 60 patients were implanted with rapamycin-eluting coronary stent (EXCEL). Both major adverse cardiac events and restenosis were observed at 6 months follow-up. **Results** The success rates of two groups were both 100%. In YINYI group and EXCEL group, the incidences of major adverse cardiac events were 5.0% and 3.3% ($P>0.05$) during 6 months. There is no significant difference. **Conclusion** Paclitaxel-eluting sent is safe and effective in clinical application. It could provide similar outcomes as rapamycin-eluting coronary stent.

Key words: Paclitaxel-eluting sent; Rapamycin-eluting coronary stent; In-stent thrombosis; Acute coronary syndrome

药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)的出现是介入治疗的重要里程碑之一。紫杉醇微孔载

药冠状动脉支架在金属界面原位立体生成微盲孔, 药物能定量附载这些小坑里, 使支架与血管壁细胞直接作用, 药物释放后的支架表面更利于血管快速内皮化。本研究观察了紫杉醇微孔载药冠状动脉

△ [通信作者]任长杰, E-mail: renchangjie@medmail.com.cn

支架在老年急性冠脉综合征的临床应用安全性及近期疗效,并与载雷帕霉素可降解聚合物涂层支架进行了比较,研究紫杉醇微孔载药冠状动脉支架在老年急性冠脉综合征患者中应用的安全性及疗效,为患者选择支架提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择有支架适应证的老年急性冠脉综合征患者,纳入于我院 2010 年 9 月至 2011 年 9 月接受介入治疗的 120 例老年急性冠脉综合征患者。术中采用了 Yinyi 支架(大连垠艺生物材料研制开发有限公司)、EXCEL 支架(山东吉威医疗制品有限公司),根据置入支架类型分为 Yinyi 组和 Excel 组。其中男性 86 例,女性 34 例,年龄 60~75 岁,平均年龄(68.22±6.19)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,术后残余狭窄,即刻、住院期间及近期主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE);包括心源性死亡、心肌梗死、靶血管再次介入治疗、心绞痛复发、支架内再狭窄、急性及亚急性血栓形成。

1.3 用药情况

两组患者术前口服阿司匹林 300mg/d 及氯吡格雷 75mg/d 连续 3d 以上,或术前 3h 前顿服阿司匹林 300mg 及氯吡格雷 300mg,术中抗凝药物均用普通肝素 10000U 动脉鞘管内注入。术后口服阿司匹林 300mg/d,应用 1 个月,以后 100mg/d 长期服用,氯吡格雷 75mg/d,持续 12 个月,术后皮下注射低分子肝素钙 5000IU q12h,连续 7d。

1.4 支架植入成功标准

两组患者均采用桡动脉穿刺部位,影像学上至少两个相互垂直的投照体位,支架完全覆盖病变两端,QCA 测量残余狭窄<20%,前向血流 TIMI 3 级,临床以心绞痛症状消失为标准。植入支架内径:血管内径=1:1。

1.5 随访

术后 1,3,6 个月采取门诊、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。

1.6 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验,应用

SPSS19.0 软件进行 χ^2 检验或 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

两组患者一般资料比较见表 1。由表 1 可见,两组患者一般资料差异无显著性(均 $P > 0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者的一般资料

项目	YINYI 组 (n=60)	EXCEL 组 (n=60)	χ^2/t	P
年龄(岁)	67.42±6.69	68.63±5.21	1.11	>0.05
性别	39/21	47/13	2.63	>0.05
高血压	21(35)	26(43)	0.87	>0.05
高脂血症	22(37)	18(30)	0.60	>0.05
糖尿病	18(30)	13(22)	1.09	>0.05
吸烟	41(68)	32(53)	2.83	>0.05
不稳定性心绞痛	55(92)	51(85)	1.29	>0.05
急性 ST 段抬高性心肌梗死	2(3)	4(7)	0.18	>0.05
急性非 ST 段抬高性心肌梗死	3(5)	5(8)	0.13	>0.05
既往 PCI	8(13)	5(8)	0.78	>0.05
左室射血分数	53.1±5.4	54.3±4.7	1.30	>0.05

2.2 冠状动脉病变情况

两组血管在冠状动脉病变支数、类型、范围、特征等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 患者冠脉造影病变特点目测结果

项目	YINYI 组 (n=60)	EXCEL 组 (n=60)	χ^2/t	P
多支血管病变(例)	16(27)	21(35)	0.98	>0.05
靶血管数(支)	85	92		
左主干	3(5)	5(8)	0.06	>0.05
前降支	32(53)	26(43)	1.77	>0.05
回旋支	28(47)	29(48)	0.04	>0.05
右冠状动脉	22(37)	32(53)	1.65	>0.05
靶病变数	97	101		
靶病变平均狭窄程度(%)	86.54±10.76	85.79±11.12	0.48	>0.05
病变类型(处)(AHA/ACC 分型)				
B1 型病变	20(21)	18(10)	0.25	>0.05
B2/C 型病变	77(79)	83(90)	0.25	>0.05
病变范围(处)				
局限性病变	25(26)	31(31)	0.60	>0.05
弥散性病变	72(74)	70(69)	0.60	>0.05
病变特征				
偏心病变	61(63)	70(69)	0.91	>0.05
分叉病变	10(10)	8(8)	0.34	>0.05
自发夹层	2(2)	0	0.55	>0.05
慢性完全闭塞性病变(处)	7(7)	12(12)	1.24	>0.05
平均靶病变长度(mm)	18.1±4.2	17.2±6.1	1.20	>0.05

2.3 支架植入情况

两组患者在植入支架的规格、扩张压力及扩张

时间,术后残余狭窄、并发症方面差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 患者支架植入情况

项目	YINYI 组 (n=60)	EXCEL 组 (n=60)	χ^2/t	P
支架直径(mm)	2.91±0.35	3.02±0.28	1.90	>0.05
支架长度(mm)	24.02±6.59	23.00±6.11	0.87	>0.05
扩张压力(atm)	12.8±2.1	13.4±3.2	1.21	>0.05
扩张时间(s)	8.9±1.1	9.0±2.0	0.34	>0.05
TIMI 分级(例,%)				
0~1 级⑤	5(8)	7(12)	0.37	>0.05
2 级⑥	2(3)	4(7)	0.18	>0.05
3 级⑦	53(88)	49(82)	1.05	>0.05
并发症(例,%)	0(0)	1(1)		

2.4 随访结果

全部患者于术后1,3,6个月进行门诊随访,记录用药、一般情况及主要不良心脏事件(包括死亡、急性心肌梗死、靶血管重建术),复查心电图、血脂(TC,LDL-C,HDL-C)、肝功。建议所有患者6个月后做冠脉造影,了解有无支架内再狭窄、支架内血栓发生。

EXCEL组1例患者PCI术后11d院外发生猝死,考虑为亚急性支架内血栓所致。除YINYI组1例患者第4个月非心源性死亡外,其余患者均完成了临床随访,平均随访(6.03±0.17)个月。YINYI组和EXCEL组分别有11例、14例再次行冠脉造影,3例、2例发生了冠状动脉造影证实的支架内再狭窄,均成功施行了靶病变血运重建(Target lesion revascularization TLR)。YINYI组和EXCEL组6个月内MACE发生率分别为5.0%与3.3%,无统计学差别。两组随访期内均无非致死性心肌梗死发生。两组均未发现与紫杉醇、雷帕霉素及其聚合物相关的不良反应。见表4。

表4 两组PCI术后6个月患者总的MACE及支架内血栓对比(n,%)

随访结果 (12个月)	YINYI 组	EXCEL 组	χ^2	P
MACE	3(5.0)	2(3.3)	0.21	>0.05
心性死亡	0	1(1.7)		
MI	0	0		
TLR	3(5.0)	2(3.3%)	0.21	>0.05
支架内血栓	3(5.0)	2(3.3%)	0.21	>0.05

3 讨论

老年急性冠脉综合征患者症状大多不典型,且

常常合并其它系统、器官疾病(如糖尿病、肾功能不全、脑血管疾病等),治疗风险较大,并发症较多,预后差。研究发现^[1],年龄是AMI住院死亡的主要独立预测因素,同时年龄因素对冠心病的发生、发展及经皮冠状动脉介入治疗的预后均有显著影响。高龄患者的动脉硬化弥散,有多个靶器官损害,急性应激情况下器官功能代偿能力差,易发生功能衰竭^[2]。冠状动脉介入治疗具有创伤小且治疗效果显著的特点,已经成为治疗老年急性冠脉综合征的重要手段之一。大量心血管中心的资料^[3]显示,直接冠脉介入治疗显著降低老年ACS患者的死亡率和再缺血发生率,老年及高龄患者早期接受PCI明显改善预后。

然而,当支架技术在临床得到广泛应用后,支架内再狭窄又成为了一个新的问题。支架置入术后出现的诸如死亡、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,其病理机制主要是新生内膜形成^[4]。药物支架进一步解决了金属裸支架新生内膜增殖所导致的支架内再狭窄问题而成为冠心病的主要治疗手段,同时也将冠心病的介入治疗推进到了药物支架时代。随着药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的应用,支架内再狭窄率显著下降。但国内外众多研究发现,DES相比于BMS,却存在较高的晚期支架血栓,远期死亡率及非致死性MI率的增加^[5],DES的安全性及有效性问题再一次引起人们的广泛关注。

本研究所用的国产紫杉醇微孔载药冠状动脉支架,即YINYI支架,通过对金属支架表面特殊处理形成微米级载药舱,紫杉醇药物装载在舱内,并通过微孔缓释。紫杉醇是一种细胞毒类抗微管药物,通过干扰细胞内微管功能而发挥抗瘤及抑制血管内膜过度增生作用,广泛应用于临床肿瘤治疗中。紫杉醇可特异性结合微管蛋白的 β 亚基,促进微管蛋白的聚合,抑制微管的解聚,破坏微管的动态平衡,使微管处于异常的超稳状态,功能丧失,不能形成细胞分裂所需的正常纺锤体,使细胞周期停滞在G0/G1和G2/M期^[6]。雷帕霉素作为一种免疫抑制药物,可以通过与细胞内FK结合蛋白12(FK-binding protein 12,FKBP12)结合形成FK-BP12/雷帕霉素复合体,后者作用于哺乳动物的雷帕霉素作用靶点(the mammalian target of rapamycin, mTOR),抑制丝氨酸/酪氨酸激酶P70S6k的激活并引起P27KiP1表达水平的上调^[7],导致细胞周期停滞于G1/S期。EXCEL (下转第30页)

确。本实验认为 CRRT 在改善患者免疫功能方面优于普通 HD。随着 CRRT 技术迅猛进展,其已成为危重病领域中的一个重要治疗手段,较之普通 HD 存在明显优势,但至今仍无有力证据证实传统 HD 和 CRRT 在改善病死率方面孰优孰劣。如何有效干预并改善 ESRD 患者免疫功能,降低病死率,提高患者的生存质量,依然是广大医务工作者的工作重点。

参考文献:

- [1] 齐华林,严海东.血液透析患者 T 细胞功能异常研究进展[J].中国血液净化,2010,9(10):558-562.
- [2] Meier P, Dayer E, Blanc E, et al. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(1):204-12.

- [3] 原庆,虞燕波,段美丽,等.连续性肾脏替代治疗的临床应用[J].北京医学,2006,28(10):625-627.
- [4] Jaroslav R, Hana K, Ladislav T, et al. Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal proBNP in Chronic Haemodialysis Patients[J]. Nephron Clin Pract, 2006, 103(4):162-172.
- [5] Cagatay TM, Ozkan U, Yuksel A, et al. Brain Natriuretic Peptide and Its Relationship to Left Ventricular Hypertrophy in Patients on Peritoneal Dialysis or Hemodialysis Less Than 3 Years[J]. Renal Failure, 2006, 28(2):133-139.
- [6] Zeng C, Wei T, Jin L, et al. Value of B-type natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction in dialysis-dependent patients[J]. Internal Medicine Journal, 2006, 36(9):552-557.
- [7] 姚恒臣,李复领,赵宗进,等.心力衰竭患者 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞活性的变化[J].中华心血管病杂志,2006,9(34):851.

(收稿日期 2012-01-15)

(上接第 26 页)

支架使用可生物降解的聚乳酸聚合物作为药物载体,可降解聚合物在人体内经过 3~6 个月降解为二氧化碳和水排出体外。在理论上可以克服血管内皮过度增生和聚合物不降解所致的局部血管壁的炎症及超敏反应,从而实现预防支架内在狭窄的目的。多项临床试验已证实了雷帕霉素洗脱支架的较高的安全性及有效性^[8]。

本研究分别对 120 例老年急性冠脉综合征患者成功使用紫杉醇微孔载药冠状动脉支架(Yinyi 支架)和载雷帕霉素可降解聚合物涂层支架(EXCEL 支架),并通过临床疗效、并发症、主要不良心脏事件等的观察及随访,随访(6.03±0.17)个月。YINYI 组和 EXCEL 组分别有 11 例、14 例再次行冠脉造影,3 例、2 例发生了冠状动脉造影证实的支架内再狭窄,均成功施行了 TLR。YINYI 组和 EXCEL 组 6 个月内 MACE 发生率分别为 5.0%与 3.3%,无统计学差别。两组随访期内均无非致死性心肌梗死发生。认为两者在安全性、近期疗效都较为相似,说明紫杉醇微孔载药冠状动脉支架(Yinyi 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老年急性冠脉综合征的介入治疗。但因本研究病例数有限,观察时间短,其长期安全性及效果有待大量的随机临床对照研究来进一步验证。

参考文献:

- [1] Aronow WS. New coronary events at four year follow up in elderly patients with recognized or unrecognized myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1989, 63(9):621.
- [2] 刘文娟,吕树铮.高龄急性冠脉综合征血运重建问题初探[J].中华心血管病杂志,2003,3(增刊):28-31.
- [3] Bounhoure JP, Carrie D, Puel J. Coronary syndromes in the elderly[J]. Bull Acad Natl Med, 2006, 190(425):8072816; discussion 816,8732876.
- [4] Carter AJ, Laird JR, Farb A, et al. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model[J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 24:1398-1405.
- [5] Lagerquist B, Lames SK, Stenest RANDU, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in sweden[J]. N Engl J Med, 2007, 356:1009-1019.
- [6] Ruygrok PN, Muller DW, Serruys PW. Rapamycin in cardiovascular medicine[J]. Intern Med J, 2003, 33:103-109.
- [7] Nourse J, FirPo E, Flanagan WM, et al. Interleukin-2-mediated elimination of the P27Kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin[J]. Nature, 1994, 372:570-573.
- [8] CL Grines, RO Bonow, DE Casey, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the american heart association, american college of cardiology, society for cardiovascular angiography and interventions, american college of surgeons, and american dental association, with representation from the american college of physicians[J]. Circulation, 2007, 115:813-818.

(收稿日期 2012-01-15)