

AVI 与 Firebird 2 支架在冠心病直接 PCI 治疗中的疗效比较

余志国, 鲍玉洁, 丘军, 欧文进, 陈景洪

广东省清远市第二人民医院心血管内科, 广东 清远 511800

摘要: **目的** 比较在一支或非复杂二支血管病变患者首次经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中应用三氧化二砷药物涂层支架(AVI)与雷帕霉素洗脱钴基支架(Firebird 2)的临床疗效与安全性。**方法** 采用单盲对照法选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月接受首次 PCI 术住院患者 160 例,根据置入支架不同,分为 Firebird 2 组 112 例和 AVI 组 48 例,两组在年龄、性别、病变部位和病变长度等方面无明显差异。比较术前、术后即刻和术后 6 个月冠脉造影最小管腔直径(MLD)、直径狭窄程度(DS),术后 6 个月再狭窄率(RR)以及住院期间与随访期间主要不良心脏事件(MACE)发生率。**结果** 两组手术成功率均为 100%。随访时间 Firebird 2 组为 (311.30 ± 7.50) d, AVI 组为 (201.41 ± 8.63) d。(1)术中两组最大扩张压力无显著性差异 [(13.76 ± 1.62) atm vs (13.78 ± 1.65) atm, $P > 0.05$];(2)术后即刻 MLD: Firebird 2 组从术前的 (0.33 ± 0.14) mm 增加到 (2.83 ± 0.35) mm, AVI 组从术前的 (0.32 ± 0.12) mm 增加到 (2.80 ± 0.34) mm; Firebird 2 组与 AVI 组早期获得无统计学差异 [(2.50 ± 0.35) mm vs (2.49 ± 0.30) mm, $P > 0.05$]。DS: Firebird 2 组从术前的 $(88.96 \pm 4.55)\%$ 减少到术后的 $(5.53 \pm 1.41)\%$ ($P < 0.05$), AVI 组从术前的 $(89.38 \pm 3.65)\%$ 减少到术后的 $(5.08 \pm 1.66)\%$ ($P < 0.05$),但组间差异不显著 ($P > 0.05$)。(3)6 个月术后冠脉造影结果显示, Firebird 2 组与 AVI 组 MLD [(2.70 ± 0.35) mm vs (2.67 ± 0.34) mm]、晚期丢失 [(0.14 ± 0.03) mm vs (0.14 ± 0.03) mm]、RR (1.32% vs 1.39%) 以及住院期间与随访期间 MACE 发生率 (6.25% vs 5.56%) 组间差异均无显著性 (P 均 > 0.05),但 DS 两组间差异显著 [$(10.62 \pm 1.81)\%$ vs $(9.78 \pm 2.09)\%$, $P = 0.011$]。(4)住院期间: Firebird 2 组死亡 1 例; AVI 组死亡 1 例, 1 例于术后第 3 天出现 AMI, 经再次冠脉造影证实为亚急性支架内血栓形成。随访期间: Firebird 2 组有 2 例心绞痛发作, AVI 组有 3 例心绞痛发作, 两组均有 1 例因再狭窄形成再次置入药物支架治疗。**结论** AVI 支架与 Firebird 2 支架 PCI 中应用的近中期疗效和安全性无明显差异,但 AVI 支架中期预防再狭窄的疗效优于 Firebird 2 支架。

关键词: 三氧化二砷药物涂层支架; 雷帕霉素洗脱钴基支架; 经皮冠状动脉介入治疗; 疗效; 安全性
中图分类号: R 541.4 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)01-0028-04

The Efficacy of AVI versus Firebird 2 drug eluting stents in primary PCI treatment of coronary disease

YU Zhi-guo, BAO Yu-jie, QIU Jun, OU Wen-jin, CHEN Jing-hong

Department of Cardiology, Qingyuan Second People's Hospital, Qingyuan, Guangdong 511800, China

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of arsenic trioxide eluting stent (AVI) and rapamycin eluting stent (Firebird 2) in primary percutaneous coronary intervention (PCI) for the patients with one or two vessels non-complex lesions. **Methods** Using single-blind controlled method, 160 patients underwent primary PCI between January 2013 and December 2014 were selected as research objects. The patients were divided into Firebird 2 group ($n = 112$) and AVI group ($n = 48$) according to types of implanted stents. There were no significant differences in age, gender of patients, diseased region and lesion length between two groups. The minimal lumen diameter (MLD) and the degree of diameter stenosis (DS) displayed by coronary angiography before procedure, instant after surgery and 6 months after procedure, the restenosis rate (RR) 6 months after procedure and the incidence of major adverse cardiac events (MACE) in hospital stay and follow-up period were compared in two groups. **Results** The PCI success rate was all 100% in both two groups. The follow-up time was (311.30 ± 7.50) days in Firebird 2 group and (201.41 ± 8.63) days in AVI group. (1) There was no significant difference in maximum dilation pressure in procedure between Firebird group and AVI group [(13.76 ± 1.62) atm

vs(13.78 ± 1.65) atm, $P > 0.05$]. (2) Compared with MLD before procedure, the MLDs of instant after procedure in both Firebird2 group [(2.83 ± 0.35) mm vs(0.33 ± 0.14) mm] and AVI group [(2.80 ± 0.34) mm vs(0.32 ± 0.12) mm] increased significantly, so there were no significant difference in early gains of MLD in two groups [(2.50 ± 0.35) mm vs(2.49 ± 0.30) mm, $P > 0.05$]. Compared with DSs before procedure, the DSs of instant after procedure in both Firebird 2 group [(88.96 ± 4.55)% vs(5.53 ± 1.41)%, $P < 0.05$] and AVI group [(89.38 ± 3.65)% vs(5.08 ± 1.66)%, $P < 0.05$] decreased significantly, but there was no significant difference in the improvement of DS between two groups ($P > 0.05$). (3) Coronary angiography 6 months after procedure in Firebird 2 group and AVI group showed that there were no significant differences in MLD [(2.70 ± 0.35) mm vs(2.67 ± 0.34) mm], late luminal loss (0.14 ± 0.03) mm vs(0.14 ± 0.03) mm, RR (1.32% vs 1.39%) and the incidence of MACE in hospital stay and follow-up period(6.25% vs 5.56%) (all $P < 0.05$), while there was significant difference in DS [(10.62 ± 1.81)% vs(9.78 ± 2.09)%, $P < 0.05$]. (4) MACE in hospital stay and follow-up period was follows; during hospital stay, one case died in Firebird 2 group (0.89%), and one case died in AVI group (2.1%); at the third day after procedure, acute myocardial infarction occurred in one case in AVI group who was confirmed as sub-acute stent thrombosis by coronary angiography again; in follow-up period, angina pectoris attacks were two cases in Firebird 2 group and three cases in AVI group, and there was one case needed to implant drug eluting stents again in each group. **Conclusion** The short-term and mid-term therapeutic effects and safety of AVI stent and Firebird 2 stent are similar for PCI treatment of coronary disease, but AVI stent is superior to Firebird 2 stent in preventing mid-term re-stenosis.

Key words: Arsenic trioxide drug eluting stent; Rapamycin drug eluting stent; Percutaneous coronary intervention; Efficacy; Safety

1986 年 Ulrich Sigwart 首次将冠状动脉支架用于人体,解决了冠状动脉球囊成形术可能导致的急性冠状动脉夹层、闭塞等并发症,并降低了再狭窄率,因此得到广泛应用^[1],然而随着支架置入数目的增多和随访时间的延长,支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)问题愈发突出,严重影响了患者的远期预后。近年来药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)的使用明显改善了 PCI 治疗的预后。既往不少研究均证明,对于各种冠心病人群或病变,雷帕霉素洗脱钴基支架(Firebird 2)的近远期疗效安全、可靠^[2-6]。三氧化二砷药物涂层支架(AVI)是我国自主研发的可降解共聚 DES,三氧化二砷是一种细胞周期抑制剂,作用于 G1 期转折点之前,抑制相关基因蛋白的表达变化,使细胞回复至静息状态 G0 期,从而抑制细胞增殖,减少再狭窄。三氧化二砷不杀伤内皮细胞,允许管壁上皮细胞正常内皮化,从而减少支架内血栓的发生^[7]。目前其在 PCI 应用中的疗效和安全性的研究国内仍未见报道。本研究通过真实世界中单中心注册资料,比较 PCI 治疗中应用 AVI 和 Firebird 2 治疗的即刻和远期效果,探讨 AVI 支架在 PCI 应用中的疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 入选对象 我院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月期间接受首次 PCI 治疗的 160 例符合冠心病诊断标准、Allen's 试验阳性、一支或非复杂二支血管病住院患者。排除标准:(1)既往或急诊行 PCI,冠状动脉旁

路移植术及单纯球囊扩张术者;(2)造影:优势血管呈均衡型;(3)同一患者同时置入 Firebird 2 及 AVI 者;(4)恶性肿瘤、免疫系统疾病;(5)严重感染及肝脏、肾脏功能不全者;(6)近期(6 个月)有活动性溃疡、脑出血、卒中及双抗禁忌证者。所有入组患者均签署知情同意书。采用单盲对照分组方法根据植入支架不同分为 AVI 组 48 例和 Firebird 2 组 112 例。

1.2 介入治疗 介入治疗按指南^[8]对纳入研究患者术前口服肠溶阿司匹林、氯吡格雷(波立维)、阿托伐他汀钙片(立普妥)口服。手术操作步骤:先行左、右冠状动脉造影,根据造影结果选择指引导管、指引钢丝、相应直径的球囊和支架,支架与参照血管内径比值为 1.0 ~ 1.1:1.0,支架长度覆盖整个病变,扩张压力 9 ~ 16 atm(1 atm = 1.01 × 10⁵ Pa),扩张时间 10 ~ 30 s,如果扩张后造影显示效果不满意,可行第二次扩张或后扩张。成功标准:支架附壁好、残余狭窄 < 20%,TIMI 血流 3 级,患者无不适症状,无严重并发症(如:严重心肌梗死、致命性心律失常、死亡等)。以复查冠状动脉造影定量分析(QCA)支架内或支架临近血管(5 mm)管腔直径狭窄程度(DS) ≥ 50% 为血管造影再狭窄判定标准。术后常规阿司匹林 100 mg · 次⁻¹ · d⁻¹(如机体条件允许,长期服用),氯吡格雷 75 mg · 次⁻¹ · d⁻¹,至少服用 18 个月,积极控制如血压、血脂、血糖等危险因素。

1.3 观察指标 记录住院期间主要心血管不良事件(MACE):包括心脏性死亡、非致命性心肌梗死、靶病变靶血管重建。电话及门诊随访院外 MACE。术后

6 个月复查冠状动脉造影, 投照体位和支架置入时相同, 应用 QCA 对冠状动脉造影图像进行记录并量化比较参考血管的内径、病变的长度、最小管腔直径 (MLD)、DS, 由两位盲知的心脏介入医师测量后取平均值。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, 正态计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用 t 检验, 组间比较用秩和检验; 计数资料用百分比 (%) 表示, 组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者基线特征 160 例患者入组, 狭窄程度 70% ~ 100%, 其中 Firebird 2 组 112 例, 男 70 例, 女 42 例, 年龄 (60.81 ± 10.94) 岁; AVI 组 48 例, 其中男 36 例, 女 12 例, 年龄 (57.70 ± 10.15) 岁; 两组在年龄、性别、病变部位和病变长度等方面无显著性差别, 具有可比性 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 手术过程特征 两组患者常规药物治疗方面无差异, 支架释放成功率两组均为 100%, 术后 TIMI 血流均达到 3 级; 无冠状动脉穿孔、夹层、急性冠状动脉闭塞、急性血栓形成等并发症。 Firebird 2 组、AVI 组组间最大扩张压力无显著性差异 [(13.76 ± 1.62) atm vs (13.78 ± 1.65) atm, $P > 0.05$]。

2.3 定量冠脉造影分析结果 基线靶病变长度、病变狭窄程度、参考血管直径两组比无统计学差异; 两组术后即刻 MLD: Firebird 2 组从术前的 (0.33 ± 0.14) mm 增加到 (2.83 ± 0.35) mm, AVI 组从术前的 (0.32 ± 0.12) mm 增加到 (2.80 ± 0.34) mm; 早期获得 (EG) Firebird 2 组为 (2.50 ± 0.35) mm, AVI 组为 (2.49 ± 0.30) mm, 两组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$); DS: Firebird 2 组从术前的 (88.96 ± 4.55)% 减少到术后的 (5.53 ± 1.41)% ($P < 0.05$), AVI 组从术前的 (89.38 ± 3.65)% 减少到术后的 (5.08 ± 1.66)% ($P < 0.05$), 但两组间比较无显著差异 ($P > 0.05$); 6 个月 QCA 结果显示 MLD: Firebird 2 组与 AVI 组 (2.70 ± 0.35) mm vs (2.67 ± 0.34) mm, 组间比较无显著差异 ($P > 0.05$)。 DS: Firebird 2 组与 AVI 组组间比较差异显著 [(10.62 ± 1.81)% vs (9.78 ± 2.09)% , $P < 0.05$]。 晚期丢失 (LL) Firebird 2 组与 AVI 组比较无显著差异 [(0.14 ± 0.03) mm vs (0.14 ± 0.03) mm, $P > 0.05$]。再狭窄率 (RR) 两组比较无差异 (1.32% vs 1.39%, $P > 0.05$)。见表 2。

2.4 MACE 两组患者全部完成随访, 随访时间 Firebird 2 组为 (311.30 ± 7.50) d, AVI 组为

(201.41 ± 8.63) d。 MACE 发生率两组间无明显差异 (1.32% vs 5.56%, $P > 0.05$)。住院期间 Firebird 2 组 1 例心脏骤停, 抢救无效死亡, AVI 组有 1 例死于恶性心律失常。 AVI 组有 1 例于术后第 3 天出现 AMI, 经再次冠脉造影证实为亚急性支架内血栓形成, 经再次开通并加强抗凝、抗栓后未再出现支架内血栓形成。总体血栓发生率为 0.63% (1/160); 随访期间 Firebird 2 组有两例心绞痛发作, 其中 1 例为非支架血管病变引起, 另 1 例为 ISR, 予再次置入药物支架。 AVI 组有 3 例心绞痛发作, 2 例为非支架血管病变引起, 造影未见明显再狭窄, 1 例为 ISR, 予再次置入药物支架。见表 3。

表 1 两组患者一般基线资料及冠脉造影资料 例 (%)

特征	AVI 组 (n=48)	Firebird 2 组 (n=112)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	57.70 ± 10.15	60.81 ± 10.94	0.094
男性	36 (75.0)	70 (62.5)	0.368
高血压	26 (54.2)	52 (45.9)	0.155
糖尿病	17 (35.4)	33 (29.5)	0.457
高脂血症	16 (33.3)	43 (38.4)	0.543
吸烟	33 (68.8)	84 (75.0)	0.990
心肌梗死	15 (31.3)	41 (36.6)	0.515
病变的血管支数			
单支	39 (81.3)	96 (85.7)	
双支	9 (18.7)	16 (14.3)	0.476
病变血管部位			
LAD	38 (79.2)	88 (78.6)	
LCX	3 (6.3)	10 (8.9)	0.815
RCA	7 (14.6)	14 (12.5)	

注: LAD 前降支; LCX: 左回旋支; RCA: 右冠脉。

表 2 两组患者术前、术后即刻及 6 个月冠脉造影 QCA 结果分析比较 ($\bar{x} \pm s$)

变量	AVI 组 (n=48)	Firebird 2 组 (n=112)	P 值
MLD (mm)			
术前	0.32 ± 0.12	0.33 ± 0.14	0.667
术后即刻	2.80 ± 0.34 *	2.83 ± 0.35 *	0.617
术后 6 个月	2.67 ± 0.34	2.70 ± 0.35	0.617
DS (%)			
术前	89.38 ± 3.65	88.96 ± 4.55	0.538
术后即刻	5.08 ± 1.66 *	5.53 ± 1.41 *	0.082
术后 6 个月	9.78 ± 2.09	10.62 ± 1.81	0.011
EG (mm)	2.49 ± 0.30	2.50 ± 0.35	0.863
LL (mm)	0.14 ± 0.03	0.14 ± 0.03	1.000

注: 与术前比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 住院及随访期间两组 MACE 的比较

项目	AVI 组 (n=48)	Firebird 2 组 (n=112)
随访时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	201.41 ± 8.63	311.30 ± 7.50
住院期间 (例)		
死亡	1	1
急性心肌梗死	1	0
靶血管重建	0	0
随访期间 (例)		
死亡	0	0
再发心绞痛	3	2
靶血管重建	1	1

3 讨论

目前,PCI 应用中仍是以第二代 DES 为主导,其中 Firebird 2 支架由我国微创公司于 2008 年 1 月生产上市,它以 L 605 钴铬合金为支架平台,雷帕霉素为药物,有生物相容性更好,药物涂层薄,内膜覆盖率高特点,在国内取得了较为广泛的应用。AVI 支架是北京美中双和医疗器械有限公司自主生产研发的第三代可降解涂层 DES,支架材料为 316LVM 不锈钢,所含药物为三氧化二砷,药物载体材料为丙交酯与天冬氨酸衍生物共聚物,可降解。目前国内仍未见其在 PCI 治疗中疗效和安全性的相关研究报道。

本研究中入组患者病变部位多数为前降支病变,以往研究认为前降支病变再狭窄率较高,国外有研究表明雷帕霉素药物支架在前降支病变患者是安全有效的^[9],本研究中前降支病变患者两药物支架组均未见再狭窄发生,验证了其研究结果。

本研究中 AVI 组,术前支架管腔直径、MLD、术后即刻及术后 6 个月支架 MLD 与 Firebird 2 组比较均无统计学差异,而术后 6 个月 AVI 支架管腔 DS 小于 Firebird 2 组,差异具有统计学意义,表明中期 AVI 支架对预防再狭窄的疗效是优于 Firebird 2 支架的,这一结果有待进一步大样本考证;另有研究报道雷帕霉素药物支架置入后再狭窄通常为发生在支架内或支架前缘的局限性狭窄^[10],本研究中 2 例 DES 再狭窄也均为局限的支架内再狭窄,未累及支架边缘,研究结果是一致的。

既往研究报道金属裸支架克服了弹性回缩和负性重构,但是由于内膜过度增生,其 RR 仍为 25% ~ 35%^[11]。本研究通过观察 48 例患者植入国产 AVI 支架后血管情况,对比 112 例植入国产 Firebird 2 支架后血管情况得出两者有着相似的 RR,分别为 1.39% 和 1.32%。两组患者 MACE 在住院期间及随访期发生率分别为 5.56% 和 1.32%,缺血性胸痛、再发心肌梗死两组均无明显差异。但本次研究较以往文献报道低^[12],可能是入选标准过于严格,存在一定的选择偏倚,入选患者病变复杂情况相对较低等原因。

支架内血栓形成是 DES 术后最重要的并发症之一,也是评估药物支架安全性的主要指标,Sino-SIRIUS 研究国人应用 DES 术后早期血栓发生率为 0.77%^[13],本研究中 AVI 组出现 1 例亚急性支架内血栓形成,考虑可能与巨大血栓负荷有关,发生率 0.63%,略低于 Sino-SIRIUS 研究,但无统计学差异。

目前国产 AVI 支架临床应用还较少,研究报道

尚属空白,本次研究入选对象相对有限,随访时间较短,使用国产 AVI 支架远期安全性及远期疗效性方面仍有待大样本的队列研究来进行检验。

参考文献

- [1] Strauss BH, Serruys PW, Bertrand ME, et al. Quantitative angiographic follow-up of the coronary Wallstent in native vessels and bypass grafts (European experience-March 1986 to March 1990)[J]. *Am J Cardiol*, 1992, 69(5):475-481.
- [2] 尹栋, 窦克非, 杨跃进, 等. 冠状动脉慢性完全闭塞病变置入 FIREBIRD 雷帕霉素洗脱支架和 TAXUS 紫杉醇洗脱支架长期有效性及安全性观察[J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(3):172.
- [3] 岑凯栋. Yinyi, Firebird 2, Cypher Select 支架临床疗效及安全性的对比研究[D]. 上海:上海交通大学, 2012.
- [4] 高闰春, 马长生, 李全, 等. Firebird 2 ~ (TM) 和 Excel 药物洗脱支架治疗冠心病的近期疗效比较[J]. *心肺血管病杂志*, 2011, 30(6):498-501.
- [5] 崔同涛, 靳立军, 于汇民, 等. 冠心病患者植入 Firebird 2 ~ (TM) 钴铬合金药物支架中期随访报告[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(4):611-613.
- [6] Ge JB, Zhang F, Qian JY, et al. Six-month clinical outcomes of Firebird 2TM sirolimus-eluting stent implantation in real-world patients with coronary artery diseases[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(6):831-835.
- [7] 李楠, 罗旭飞, 李娜, 等. 三氧化二砷通过抑制新生血管形成发挥抗小鼠恶性黑色素瘤作用[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1):114-117.
- [8] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *Circulation*, 2011, 124:e574-e651.
- [9] Khattab AA, Hamm CW, Senges J, et al. Incidence and predictors of target vessel revascularization after sirolimus-eluting stent treatment for proximal left anterior descending artery stenoses among 2274 patients from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry[J]. *Clin Res Cardiol*, 2007, 96(5):279-284.
- [10] Fineschi M, Gori T, Pierli C, et al. Symptomatic failure after sirolimus-eluting stent implantation: A rare but challenging condition[J]. *Can J Cardiol*, 2007, 23(2):139-142.
- [11] Dietz U, Dauer C, Lambert H. Combining short stent implantation and drug-eluting stenting for routine use yields a low restenosis rate[J]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2005, 6:18.
- [12] Sasao H, Ogata H, Hotta D. Clinical and angiographic outcomes after multi-link PENTA stent implantation in Japanese patients with coronary artery disease[J]. *Int Heart J*, 2005, 46(6):997-1006.
- [13] Sino-SIRIUS 研究组. 国人应用雷帕霉素药物洗脱支架预防再狭窄的初步经验—Sino-SIRIUS 临床试验[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(11):814-817.

收稿日期:2015-10-11 修回日期:2015-10-17 编辑:周永彬