

紫杉醇与西罗莫司洗脱支架在糖尿病患者冠状动脉介入治疗中的疗效与安全性的 Meta 分析

王辉波¹ 杨简¹ 杨俊¹ 丁家望¹ 刘晓雯¹ 曾萍¹ 黄纬凌¹ 杨英¹

【摘要】 目的:比较紫杉醇洗脱支架(PES)与西罗莫司洗脱支架(SES)在糖尿病患者冠状动脉介入治疗中的有效性和安全性。**方法:**通过 Medline、EMBASE、Cochrane library 数据库检索 2016 年 5 月之前所有相关英文临床随机对照试验(RCTs)。两名评价者利用 Jadad 评分量表独立评价纳入 RCTs 的质量并提取资料,评估全因死亡率、支架血栓形成(ST)率及靶病变血运重建(TLR)、靶血管血运重建(TVR)、心肌梗死(MI)、主要不良心脏事件(MACE)发生率,并用 Review Manager 5.3 软件进行统计分析。**结果:**最终分析数据来源于 9 个 RCT 试验。SES 组与 PES 组全因死亡率、ST 率以及 MI 发生率无统计学差异,但 SES 组 TLR、TVR 率以及 MACE 发生率明显优于 PES 组(均 $P < 0.05$)。**结论:**从目前临床研究看,对于糖尿病患者,SES 的安全性和有效性优于 PES。

【关键词】 紫杉醇;西罗莫司;药物洗脱支架;糖尿病;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.005

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents versus sirolimus-eluting stents in diabetes patients undergoing percutaneous coronary intervention: A Meta analysis

WANG Huibo¹ YANG Jian¹ YANG Jun¹ DING Jiawang¹ LIU Xiaowen¹
ZENG Ping¹ HUANG Weiling¹ YANG Ying¹

(Institute of Cardiovascular Diseases, the First College of Clinical Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang, 443000, China)

Corresponding author: YANG Jun, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents (PES) versus sirolimus-eluting stents (SES) in diabetes patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Method:** We systematically searched the literature through the MEDLINE, Cochrane library, and EMBASE database. Quality assessments were evaluated with Jadad quality scale. Outcomes content the rate of all-cause mortality, stent thrombosis(ST), target lesion revascularization (TLR), target vessel revascularization (TVR), myocardial infarction (MI), major adverse cardiac events (MACE). All statistical analyses were performed using Review Manager 5.3. **Result:** Nine RCTs satisfying the inclusion criteria were finally analyzed. There was no significant difference in all-cause mortality, ST and MI. Whereas there was a significant decrease of TLR, TVR, MACE. **Conclusion:** From the current clinical research, the safety and efficacy of SES is better than PES in diabetes patients undergoing PCI.

Key words paclitaxel; sirolimus; eluting stent; diabetes mellitus; Meta-analysis

冠心病(CHD)是由于冠状动脉(冠脉)器质性或功能性病变导致冠脉血液供应和心肌需求之间不平衡所致的心肌损害,严重威胁着人类生命健康。世界卫生组织预言,到 2020 年 CHD 将成为世界范围内的首位死亡原因^[1]。据统计,2014 年欧洲因 CHD 死亡人数达到 177 万,占男性患者死亡人数的 19%和女性患者死亡人数的 20%^[2]。特别是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病率和病死率高,严重危害人类生命健康^[3]。ACS 最有效的治疗策略是早期成功恢复心肌血液

灌注,包括早期药物溶栓、经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、冠脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)等,可挽救濒死心肌组织,减小心肌梗死面积,保护心肌梗死后心脏功能。PCI 因具有创伤小、恢复快、疗效好、不良反应相对较少,成为临床 ACS 首要的治疗方法^[4]。然而,接受 PCI 的患者,特别是糖尿病患者,血管再狭窄严重影响了其远期疗效。药物洗脱支架可抑制不正常细胞的生长,明显降低支架再狭窄发生率^[5]。本文利用 Meta 分析,系统评价紫杉醇洗脱支架(paclitaxel-eluting stents, PES)与西罗莫司洗脱支架(sirolimus-eluting stents, SES)对糖尿病患者 PCI 的疗效及安全性,

¹三峡大学第一临床学院心血管病研究所(湖北宜昌, 443000)
通信作者:杨俊, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn

以为临床提供较客观的证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略与纳入标准

以关键词“sirolimus or SES or Cypher”, “paclitaxel or PES or TAXUS” “diabetes”分别通过 Medline、EMBASE、Cochrane library 检索,末次检索时间为 2016 年 5 月 9 日。纳入标准:对 SES 与 PES 进行比较;糖尿病患者;随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs);英文文章;数据可用性相关临床资料。

1.2 试验终点指标

终点指标为全因死亡率、支架血栓形成(stent thrombosis, ST)、靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)、靶血管血运重建(target vessel revascularization, TVR)、心肌梗死率和主要不良心脏事件(main abnormal cardiac event, MACE)发生率。

1.3 文献筛选及质量评价

检索由两位研究者同时独立进行,通过独立检索标题和摘要初步筛选相关研究,然后进一步阅读

全文详细了解试验设计细节,最终判断文献是否纳入,如遇不一致再协商解决。对纳入的 RCTs 采用 Jadad 评分量表进行质量评价。

1.4 统计学处理

数据通过 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析,比值比(OR)作为资料的效应量与 95% CI 应用于本项研究中,计算 I^2 统计量,当 $I^2 < 50\%$ 时,采用固定效应模型(Mantel-Haenszel 法),若 $I^2 > 50\%$ 时,则使用随机效应模型(DerSimonian 和 Lairdmethod),采用漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的质量评价及基本特征

通过独立检索标题和摘要,从 258 篇文献中初步筛选相关研究 51 篇,然后进一步阅读全文,排除文献 42 篇(非 RCTs 16 篇,同一研究的重复文献 9 篇,文中两组试验并非全部为糖尿病患者 14 篇,终点指标非本文可用 3 篇)最终纳入 9 篇 RCTs,共 3 623 例患者^[6-14]。其中 7 篇 Jadad 评分 5 分,2 篇 Jadad 评分 4 分。其基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 The basic characteristics of the included RCTs

第 1 作者	支架种类	例数	随访时间	男性比例	平均年龄/岁	高血压/%	血脂异常/%	吸烟/%	先前 UA/%	先前 MI/%	先前 PCI/%	$\bar{x} \pm s$
												先前 CA -BG/%
Masato Nakamura(2016)	SES	846	3 年	71.3	69.9±8.5	78.0	67.7	18.9	13.2	17.3	27.9	3.0
	PES	859		73.6	68.7±9.0	82.7	68	20.7	13.9	16.1	27.4	3.4
Sebastian Kufner(2014)	SES	86	1 年	77.9	67.4±9.3	76.7	79.1	4.7	17.4	44.2	—	18.6
	PES	76		71.0	65.7±10.0	71.0	80.2	10.5	13.2	47.4	—	18.4
Thomas Stiermaier(2013)	SES	120	5 年	69.2	67.0±9.5	98.3	—	23.3	—	21.7	31.7	5
	PES	116		68.1	67.3±9.1	96.5	—	26.7	—	22.4	28.4	10.3
Seung-Whan Lee(2011)	SES	200	4 年	61.0	61.1±8.9	57.0	21.5	27.0	40.0	17.0	12.5	2.0
	PES	200		55.0	60.7±8.8	62.0	31.5	28.5	33.5	25.5	12.5	1.5
John Cosgrave(2005)	SES	67	1 年	86.8	62.3±9.9	65.5	71.9	19.9	25.3	48.4	31.3	24.9
	PES	60		89.1	62.1±11.5	63.7	66.9	16.9	26.2	49.2	37.1	16.1
Michael Maeng(2009)	SES	76	8 个月	84.2	66.0±8	63.2	—	38.2	32.9	—	13.2	5.3
	PES	77		74.0	65.0±10	75.3	—	23.4	32.5	—	24.7	7.8
Sun-Joo Jang(2013)	SES	247	2 年	59.9	63.2±8.4	71.3	48.2	23.9	48.2	4.0	10.1	0.4
	PES	245		64.1	62.4±9.6	71.0	47.8	28.6	43.7	3.7	6.1	0
Carlo Briguori(2010)	SES	76	3 年	56.6	64.0±8	72.5	61.8	17.1	15.8	43.4	—	—
	PES	75		58.7	64.0±10	76.0	64.0	21.3	17.3	34.7	—	—
Michael Billinger(2008)	SES	108	2 年	69.4	—	79.6	65.7	23.2	5.6	35.2	—	—
	PES	93		72.0	—	81.7	55.9	17.2	7.5	34.4	—	—

2.2 全因死亡率比较

纳入 9 个 RCTs^[6-14], 共 3 623 例患者。各项研究无异质性 ($\chi^2 = 9.98, P = 0.27, I^2 = 20\%$), 采用固定效应模式分析。Meta 分析显示, SES 与 PES 在患者全因死亡率方面无统计学差异 ($RR = 0.81, 95\% CI: 0.59 \sim 1.12, P = 0.21$)。见图 1。

2.3 ST 发生率比较

纳入 9 个 RCTs^[6-14], 共 3 623 例患者。各项研究无异质性 ($\chi^2 = 8.48, P = 0.39, I^2 = 6\%$), 采用固定效应模式分析。Meta 分析显示, SES 与 PES 在患者 ST 发生率方面无统计学差异 ($RR = 0.72, 95\% CI: 0.34 \sim 1.50, P = 0.38$)。见图 2。

2.4 TLR 发生率比较

纳入 9 个 RCTs^[6-14], 共 3 623 例患者。各项研究无异质性 ($\chi^2 = 9.06, P = 0.34, I^2 = 12\%$), 采用固定效应模式分析。Meta 分析显示, SES 较 PES

显著降低了患者 TLR 发生率 ($RR = 0.59, 95\% CI: 0.45 \sim 0.77, P = 0.000 1$)。见图 3。

2.5 TVR 发生率比较

本研究共纳入 8 个 RCTs^[6-10, 12-14], 共 3 470 例患者, 各项研究无异质性 ($\chi^2 = 6.97, P = 0.43, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模式分析。Meta 分析显示, SES 较 PES 显著降低了患者 TVR 发生率 ($RR = 0.63, 95\% CI: 0.51 \sim 0.79, P < 0.000 1$)。见图 4。

2.6 MI 发生率比较

本研究共纳入 9 个 RCTs^[6-14], 共 3 623 例患者, 各项研究无异质性 ($\chi^2 = 7.54, P = 0.48, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模式分析。Meta 分析显示, SES 与 PES 在患者 MI 发生率方面无统计学差异 ($RR = 1.11, 95\% CI: 0.75 \sim 1.66, P = 0.60$)。见图 5。

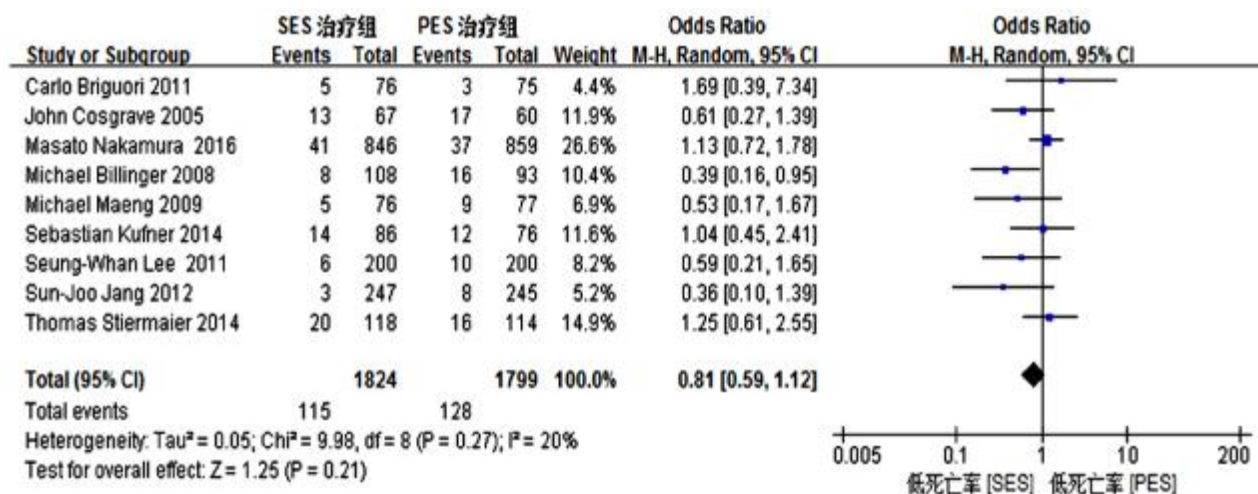


图 1 SES 与 PES 的死亡率比较

Figure 1 Mortality of SES and PES

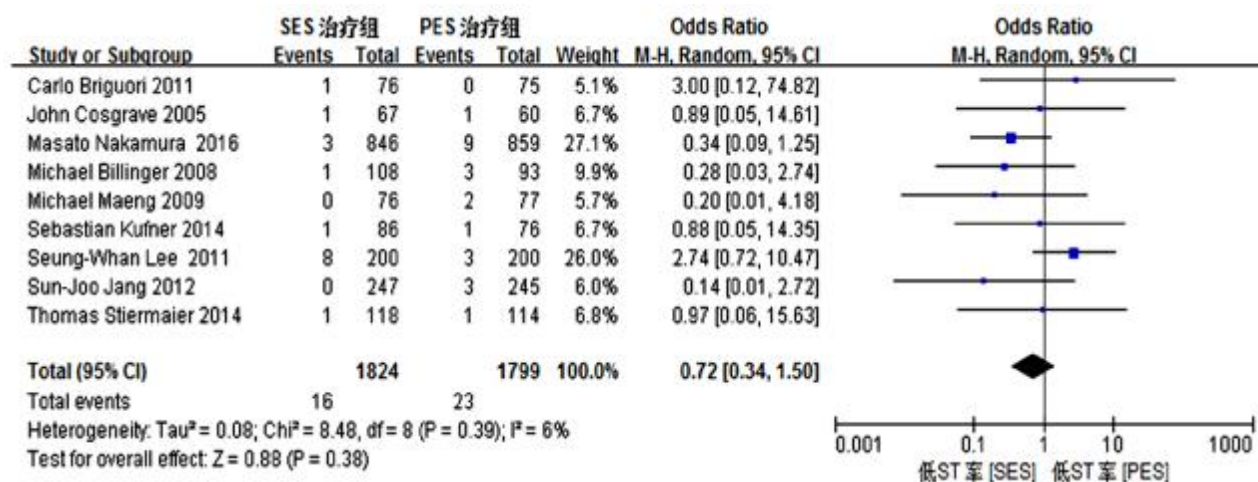


图 2 SES 与 PES 的 ST 发生率比较

Figure 2 The incidence of ST

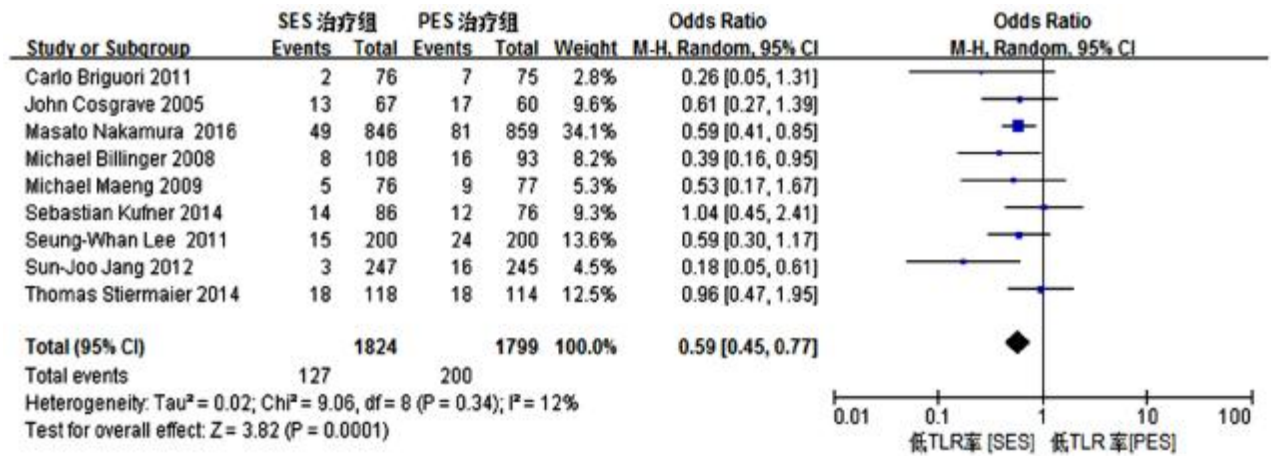


图 3 SES 与 PES 的 TLR 发生率比较
 Figure 3 The incidence of TLR

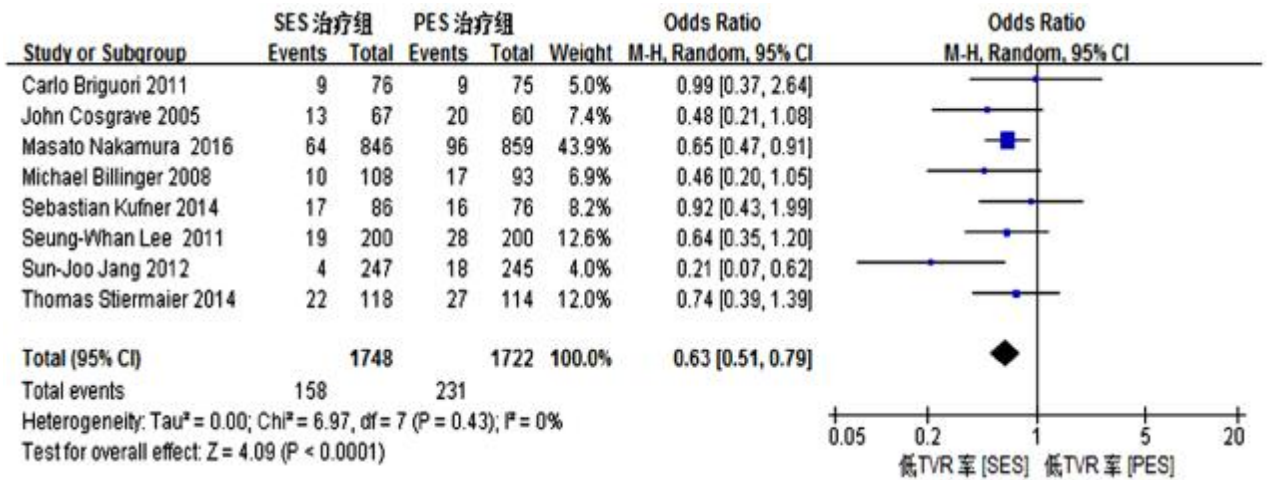


图 4 SES 与 PES 的 TVR 发生率比较
 Figure 4 The incidence of TVR

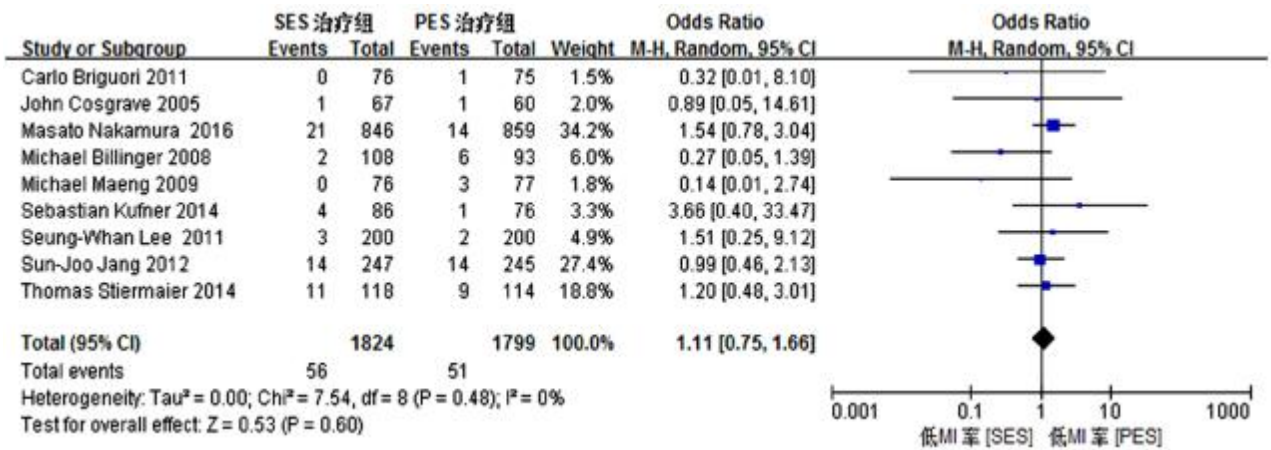


图 5 SES 与 PES 的 MI 发生率比较
 Figure 5 The incidence of MI

2.7 MACE 发生率比较

本研究共纳入 9 个 RCTs^[6-14], 共 3 623 例患者, 各项研究无异质性 ($\chi^2 = 6.36, P = 0.61, I^2 =$

0%), 采用固定效应模式分析。Meta 分析显示, SES 较 PES 显著降低了患者 MACE 率 (RR = 0.72, 95% CI: 0.60~0.87, P = 0.0005)。见图 6。

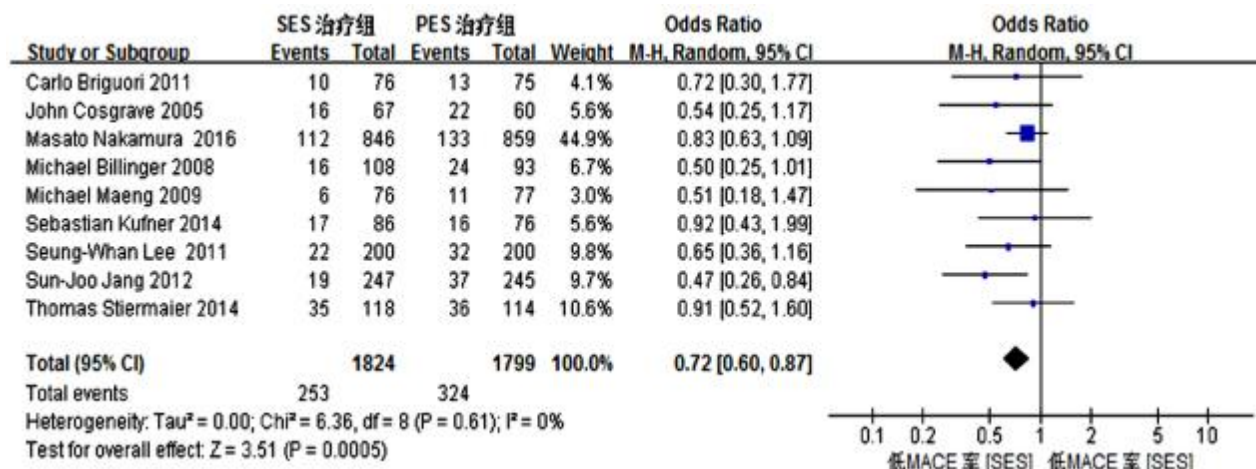


图 6 SES 与 PES 的 MACE 发生率比较

Figure 6 The incidence of MACE

2.8 发表性偏倚

对纳入研究的全因死亡率进行漏斗图分析, 结果显示漏斗图图形基本对称, 且纳入研究对应的点均在倒置的漏斗以下, 结果表明存在发表性偏倚的可能较小, 但也不能完全排除所纳入 RCTs 样本相对较小等影响因素。见图 7。

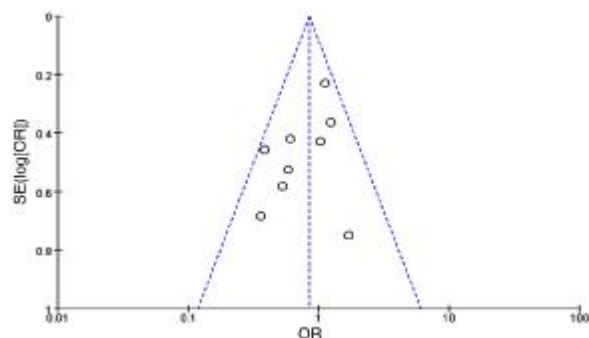


图 7 SES 与 PES 死亡率的漏斗图

Figure 7 Funnel plot of SES and PES mortality

3 讨论

糖尿病患者因血管再狭窄, 严重影响了 PCI 的远期疗效。药物洗脱支架在“靶位”直接给予抗增生或免疫抑制药物, 并且可以达到较高的组织药物浓度, 抑制不正常细胞的生长, 从而达到预防支架再狭窄发生的目的^[5]。

PCI 术后再狭窄以平滑肌细胞增殖为主, 导致血管内膜过度增殖, 而 SES 与 PES 通过抑制平滑肌细胞增殖, 对支架术后再狭窄有较好的预防作用^[15]。作为一种大环内酯类免疫抑制剂, 西罗莫司(又称雷帕霉素)能抑制 p27(一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)的降解, 抑制细胞周期的 G1 期, 因此 SES 可以作为抗平滑肌细胞增殖剂, 并抑制支架血栓形成^[16]。此外, 西罗莫司能抑制细胞分裂所

必需的蛋白生成, 同时其与 FKBP12 结合, 减弱 mTOR 活性, 进而抑制细胞周期^[17]。紫杉醇是紫杉烷化合物, 作为一种抗微管药物, 其通过保持微管蛋白稳定, 作用于 SMCs 有丝分裂的 G2 和 M 期, 阻断细胞的有丝分裂, 是一种细胞毒性药物, 最初作为一种抗癌药广泛应用于治疗卵巢癌、乳腺癌。后来发现, 紫杉醇可持续有效地抑制平滑肌细胞增殖, 故也被运用于药物涂层支架中^[18]。

本项 Meta 分析比较了 PES 和 SES 两种药物洗脱支架在糖尿病患者 PCI 中的临床安全性和有效性, 结果显示, SES 组全因死亡率、ST 发生率以及 MI 发生率与 PES 组无差异, 而 TLR、TVR 以及 MACE 发生率明显优于 PES 组。对于糖尿病患者 PCI 手术时, SES 的安全性和有效性优于 PES, 因此, 应优先选用 SES 支架。该结果与以往相关研究文献结论大致相同。2015 年, 国际上曾发表过一篇比较了莫司类支架(SES 和依维莫司洗脱支架)与 PES 的 Meta 分析结果^[19], 但是该 Meta 分析纳入的研究大多为非 RCTs, 并且最新出来的两项研究^[6-7]均未被纳入。本文纳入文献具有较好的同质性, 所得结果具有较强的说服力。

然而, 本项 Meta 分析仍然存在一定的局限性: 首先, 纳入文章难免会出现异质性, 纳入的不同研究对临床终点的定义也有细微差异, 从而在统计数据时出现偏倚, 且不同研究的随访时间明显不同, 而本文没有进行亚组系统的分析, 可能对最终结果的准确性产生一定影响; 第二, 纳入研究均为外国地区的试验, 试验结果可能与我国临床实际情况有所差异; 第三, 纳入研究的研究对象虽然均为糖尿病患者, 但是其并未对糖尿病的分型及严重程度, 以及是否予以药物治疗等进行比较。这些问题可能会对结果产生一定影响, 有待于今后严格控制细化纳入标准, 纳入更多大样本、高质量的临床随

机对照试验,以得出更准确可靠的结论。

参考文献

- [1] ROLLINI F, ANGIOLILLO D J, ROLLINI F, et al. Acute coronary syndromes: Applying practice guidelines and defining the unmet need in clinical practice [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115:1A-2A.
- [2] TOWNSEND N, NICHOLS M, SCARBOROUGH P, et al. Cardiovascular disease in Europe -epidemiological update 2015[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36:2673-2674.
- [3] OSTADAL B. The past, the present and the future of experimental research on myocardial ischemia and protection[J]. *Pharmacol Rep*, 2009, 61:3-12.
- [4] NAGANUMA T, CHIEFFO A, MELIGA E, et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for ostial/midshaft lesions in unprotected left main coronary artery from the delta registry : a multicenter registry evaluating percutaneous corona [J]. *JACC Cardiovas Interv*, 2014, 7:354-361.
- [5] BAVRY A A, PARK K. Drug-eluting stents : capable of saving lives in dialysis patients? [J]. *JACC*, 2016, 67:1470-1471.
- [6] NAKAMURA M, MURAMATSU T, YOKOI H, et al. Three-year follow-up outcomes of SES and PES in a randomized controlled study stratified by the presence of diabetes mellitus: J-DEsSERT trial[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 208:4-12.
- [7] KUFNER S, BYRNE R A, WAHA A D, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in diabetic and non-diabetic patients within sirolimus-eluting stent restenosis: Results from the ISAR-DESIRE 2 trial [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2014, 15:69-75.
- [8] STIERMAIER T, HEINZ A, SCHLOMA D, et al. Five-year clinical follow-up of a randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus (LIPSIA Yukon trial)[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83:418-424.
- [9] LEE S W, PARK S W, KIM Y H, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: 4-year clinical outcomes of DES-DIABETES (drug-eluting stent in patients with DIABETES mellitus) trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011,4: 310-316.
- [10] COSGRAVE J, AGOSTONI P, LEI G, et al. Clinical outcome following aleatory implantation of paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents in complex coronary lesions [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96:1663-1668.
- [11] MAENG M, JENSEN L O, GALLOE A M, et al. Comparison of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary stent in patients with diabetes mellitus: The Diabetes and Drug-Eluting Stent (Diabetes) Randomized Angiography Trial[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103:345-349.
- [12] SUN-JOO J, DUK - WOO P, WON-JANG K, et al. Differential long-term outcomes of zotarolimus-eluting stents compared with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: Two-year subgroup analysis of the ZEST randomized trial. [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 81:1106-1114.
- [13] BRIGUORI C, AIROLDI F, VISCONTI G, et al. Novel approaches for preventing or limiting events in diabetic patients (Naples-diabetes) trial: a randomized comparison of 3 drug-eluting stents in diabetic patients [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 121-129.
- [14] KEREIAKES D J, CUTLIP D E, APPLGATE R J, et al. Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus-or paclitaxel-eluting stents [J]. *JACC*, 2010,56:2084-2089.
- [15] KANG W C, AHN T, LEE K, et al. Comparison of zotarolimus-elutingstents versus sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stentsfor primary percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: results from the Korean Multicentre Endeavor (KOMER) acute myocardial infarction (AMI) trial[J]. *Euro Interven*, 2011, 7:936-943.
- [16] SUN J, MARX S O, CHEN H J, et al. Role for p27 (Kip1) in vascular smooth muscle cell migration[J]. *Circulation*, 2001, 103:2967-2972.
- [17] CHUNG E K, RHEE J A, BAIK Y H, et al. The effect of team-based learning in medical ethics education[J]. *Med Teach*, 2009, 31:1013-1017.
- [18] NIENABER C A. Everolimus or paclitaxel stents in real life: go COMPARE[J]. *Lancet*, 2010, 375:174-176.
- [19] LIU Y, LEI G, SONG Y, et al. Efficacy and safety of limus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary artery stents in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:680-691.

(收稿日期:2015-05-13)