

# 西罗莫司洗脱支架与紫杉醇洗脱支架介入治疗合并糖尿病的冠心病患者的 meta 分析

杨景涛, 宋心惠, 唐 杨<sup>△</sup> (重庆市巴南区人民医院 401320)

**【摘要】 目的** 目前有不少随机对照临床试验比较西罗莫司洗脱支架 (SES) 与紫杉醇洗脱支架 (PES) 的介入治疗对于合并糖尿病的冠心病患者的临床及影像结果, 但是还缺乏循证医学的证据来进一步证实到底哪一种支架更适合这类人群。**方法** 在循证医学思想的指导下, 系统性搜索已发表的相关临床研究, 并对纳入的研究进行质量评价, 对相关结果进行 meta 分析, 更好地评估两种支架在合并糖尿病的冠心病患者中的作用。**结果** 共纳入 5 篇随机对照临床试验, 这些研究共纳入 1 264 例糖尿病合并冠状动脉病变的患者, 其中有 644 例患者分配到 SES 组, 另外 620 例患者分配到 PES 组。meta 分析结果证明, SES 的介入治疗在以下几个方面优于 PES 的介入治疗, 血管再狭窄率 (OR: 0.31, 95%CI: 0.18~0.53,  $P < 0.01$ )、后期管腔丧失 (WMD:  $-0.32$ , 95%CI:  $-0.39 \sim -0.25$ ,  $P < 0.01$ )、靶病变血运重建 (OR: 0.41, 95%CI: 0.25~0.66,  $P = 0.000 2$ ) 以及主要心血管事件发生率 (OR: 0.42, 95%CI: 0.25~0.69,  $P = 0.000 8$ )。但是其他方面包括最后的最小管腔直径、总的病死率、心脏原因的病死率、心肌梗死率以及支架血栓发生率, 两种支架的介入治疗并没有明显差异。**结论** 总的来说, SES 优于 PES, 至少在预防血管再狭窄、靶病变血运重建和主要心血管事件方面优于 PES。

**【关键词】** 糖尿病; 冠心病; 西罗莫司洗脱支架; 紫杉醇洗脱支架; meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.01.029 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)01-0075-04

**Meta analysis of sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent in treating coronary heart disease complicating diabetes mellitus** YANG Jing-tao, SONG Xin-hui, TANG Yang<sup>△</sup> (Banan District People's Hospital, Chongqing, 401320, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the evidence-based medicine evidences for further verifying whether the sirolimus-eluting stent (SES) or the paclitaxel-eluting stent (PES) is more suitable for the patients with coronary heart disease (CHD) complicating diabetes although some randomized controlled trials (RCT) were conducted for comparing the clinical and image results of the interventional therapy of ESE and PES. **Methods** The related published researches was systematically retrieved by searching electronic databases under the guidance of the evidence-based medicine thinking. All included researches were performed the quality evaluation and the related results were conducted the meta analysis for better assessing the role of SES and PES in treating diabetes complicating CHD. **Results** 5 RCT were included, involving 1 264 patients with diabetes complicating CHD (644 cases in the SES group and 620 cases in the PES group). The meta analysis results indicated that SES was superior to PES in the aspects of angiographic binary restenosis (OR: 0.31, 95%CI: 0.18~0.53,  $P < 0.01$ ), late luminal loss (WMD:  $-0.32$ , 95%CI:  $-0.39 \sim -0.25$ ,  $P < 0.01$ ), target lesion revascularization (OR: 0.41, 95%CI: 0.25~0.66,  $P = 0.000 2$ ) and the occurrence rate of major adverse cardiac events (OR: 0.42, 95%CI: 0.25~0.69,  $P = 0.000 8$ ). But the other aspects including final minimal lumen diameter, total death rate, death rate due to cardiac causes, myocardial infarction rate and the occurrence rate of stent thrombosis had no significant differences between SES and PES. **Conclusion** SES is superior to PES at least in the aspects of preventing angiographic binary restenosis, target lesion revascularization and major adverse cardiac events in patients with diabetes complicating CHD.

**【Key words】** diabetes mellitus; coronary heart disease; sirolimus-eluting stents; paclitaxel-eluting stents; meta-analysis

对于糖尿病患者来说, 冠心病是产生并发症和死亡的一个主要原因<sup>[1]</sup>。研究发现, 冠心病人群中合并糖尿病患者病变血管支数和严重程度显著增加<sup>[2]</sup>, 对于同时有糖尿病和冠心病而需要血管再通的患者, 目前既可选择经皮冠状动脉介入治疗 (PCI), 也可选择冠状动脉搭桥术 (CABG)。与 CABG 相比较而言, 选择金属裸支架 (BMS) 的 PCI 对糖尿病患者进行血运

重建, 更容易出现不好的临床结果, 而且更容易出现血管再狭窄<sup>[3-5]</sup>。目前研究显示相对于 BMS 而言, 药物洗脱支架 (DES) 治疗糖尿病合并冠心病的患者能够明显减少再狭窄的发生率<sup>[6-12]</sup>。西罗莫司洗脱支架 (SES) 与紫杉醇洗脱支架 (PES) 均属于 DES, 但两者孰优孰劣一直存在着争议<sup>[13]</sup>。最近有不少随机对照研究, 比较 SES 与 PES 两者治疗合并糖尿病的冠心

作者简介: 杨景涛, 男, 初级职称, 医学硕士, 研究方向是心梗后心脏再灌注、冠心病等危症与冠心病发病的关系。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: t\_y000@tom.com。

病患者的临床及影像结果<sup>[14-16]</sup>。为了系统性搜索已发表的相关研究,对其质量进行评估,现用 meta 分析的方法,对这些研究的结果进行综合分析,以达到扩大样本量,更进一步理解两种不同支架的介入治疗在合并糖尿病的冠心病患者中的作用,找出哪一种方式更适合这类患者。

**1 资料与方法**

**1.1 资料来源及筛选** 按照 Cochrane 协作网工作手册的要求制订检索策略。计算机检索 Pubmed(1960 年至 2011 年 1 月)、EMbase(1980 年至 2011 年 1 月)、Cochrane 图书馆(1989 年至 2011 年 1 月)、中国生物医学文献光盘数据(1979 年至 2011 年 1 月)、中文科技期刊全文数据库(维普,1989 年至 2011 年 1 月)、CNKI 数字图书馆(1979 年至 2011 年 1 月)。在英文数据库中所用的检索词为:“percutaneous coronary intervention”“ drug-eluting stent”“ sirolimus-eluting stent”“ paclitaxel-eluting stent”以及“diabetes mellitus”。中文数据库中搜索所用的检索词为“经皮冠状动脉介入治疗”“支架”,以及“多支冠状动脉病变”。只有随机对照研究纳入这个 meta 分析。追查纳入文献的参考文献。初筛文献题目和摘要、剔除不符合纳入标准的文献、合并重复文献,再查找原文,根据纳入、排除标准确定最后纳入研究的文献。

**1.2 纳入与排除标准** 所纳入的临床研究需满足:(1)糖尿病患者;(2)处理组为西罗莫司洗脱支架的介入治疗;(3)对照组为紫杉醇洗脱支架的介入治疗;(4)随机对照临床试验;(5)中英文文章。排除标准:非随机对照的临床研究;非中英文文章。

**1.3 测量指标** (1)影像学结果:最小管腔直径;后期管腔丧失;血管再狭窄率。(2)临床结果:总病死率;心脏原因的病死率;心肌梗死;靶病变血运重建;支架血栓;主要心血管事件。

**1.4 文献质量评价** 由两名评价员分别独立按预先设计的表格提取资料,纳入研究的一般信息,干预措施及结局指标,如遇意见不一致,双方讨论协商,对缺乏的资料尽量与作者联系补充。采用 Jadad 等<sup>[17]</sup>的 3 条质量评价标准对纳入的随机对照试验进行评分:(1)随机方法是否正确和充分;(2)是否采用盲

法;(3)有无失访或退出。这个评分标准为 0~5 分,评分为 3 分及以上被认为是高质量研究,在方法学上没有严重的错误。如果研究中采用了分配隐藏和意向性分析,认为该研究在设计上面就更为合理。

**1.5 统计学处理** 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4.2 软件。对连续性变量采用加权均数差(WMD)及其 95%可信区间(CI),对二分类变量用比值比(OR)及其 95%CI。 $\chi^2$  检验( $P < 0.05$  为差异有统计学意义),当  $I^2 > 50\%$  时,异质性较大,应尽可能找出来源,并行亚组分析,即临床同质性研究归为各亚组进行统计学分析。若亚组异质性不大时( $I^2 < 50\%$ ,亚组内  $P > 0.1$ ,亚组间  $P > 0.05$ ),采用固定效应模型,反之采用随机效应模型。假设检验采用  $u$  检验,用  $Z$  值和  $P$  值表示,显著性水平定为 0.05,即  $P < 0.05$  时表示差异有统计学意义,假设检验的结果在森林图中列出,存在低质量研究时进行敏感性分析。

**2 结果**

**2.1 初检出相关文献 207 篇**,阅读标题、摘要,排除重复发表、非临床研究文献共 190 篇,剩余 17 篇进一步筛查,其中有 8 篇研究为相关的随机对照临床试验。这 8 篇文章中,有 3 篇文章是同一个临床试验,其中两篇报道的内容与本文探讨的主题不相关,另外有两篇文章也是同一个试验,只是随访时间不同。最后这个 meta 分析纳入了 5 篇文章。这 5 篇文章皆为英文文献<sup>[18-22]</sup>,中文并没有相关文章发表。这些研究共纳入 1 264 例糖尿病合并冠状动脉病变的患者,其中有 644 例患者分配到 SES 组,另外 620 例患者分配到 PES 组。5 个研究的基本情况和质量评价分别见表 1 和表 2。如表 1 所示,5 个研究有两个研究来自于韩国,都是多中心临床试验,纳入的患者平均年龄在 65 岁左右,大部分患者为男性。对纳入文献进行质量评价,所有文章都是通过电脑产生的随机数字表进行随机分配,除了 Billinger 的研究进行了单盲设计之外,其他研究均未采用盲法设计,随访报道都很清楚,随机分配的隐藏都是通过封闭信封的形式进行的,都采用了意向性分析法则,总体得分都属于较高质量的临床研究。

表 1 纳入文献的基本情况

参考文献	国家	单(多)中心	纳入患者人数 (SES/PES)	年龄 (岁,SES/PES)	男性 (%,SES/PES)	影像随访 时间(个月)	临床随访 时间(个月)
Dibra 2005	德国	多中心	125/125	68/68	74/71	8	9
Billinger 2008	瑞士	多中心	158/134	-/-	69/72	8	24
Kim 2008	韩国	多中心	85/84	63/62	72/76	6	6
Lee 2008	韩国	多中心	200/200	61/61	61/55	8	8
Maeng 2009	丹麦	多中心	76/77	66/65	84/74	6	24

表 2 纳入文献的质量评价

参考文献	随机分配	盲法设计	失访和退出,及结果的报道	Jadadscore	分配隐藏	意向性分析
Dibra 2005	是	否	报道清楚	3	正确	是
Billinger 2008	是	单盲	报道清楚	4	正确	是
Kim 2008	是	否	报道清楚	3	正确	是
Lee 2008	是	否	报道清楚	3	正确	是
Maeng 2009	是	否	报道清楚	3	正确	是

**2.2 影像学随访结果的 meta 分析** 这 5 篇临床研究报道了相关的影像学随访结果,随访时间为 6~8 个月。这篇文章主要报道了以下几个影像学结果。第一,血管再狭窄率(支架内)。有 4 篇文章报道了该结果,共纳入 904 例患者,其中有 454 例患者被使用 SES(共 4.2%,即 19 例患者出现了再次血管狭窄),另外 450 例患者被使用 PES(共 12.2%,即 55 例患者出现了再次血管狭窄),meta 分析结果为  $OR:0.31,95\%CI:0.18\sim0.53,P<0.01$ 。异质性检查并未发现明显的异质性。第二,最后的最小管腔直径(支架内)。也有 4 篇文章报道了该

结果,共纳入 1 066 例患者,其中有 545 例患者被使用了 SES,另外有 521 例患者被使用 PES,异质性检查发现明显的异质性,采用随机效应模型进行 meta 分析,其结果为  $WMD:0.17,95\%CI:-0.08\sim0.41,P=0.18$ 。第三,后期管腔丧失(支架内)。也有 4 篇文章报道了该结果,共纳入 904 例患者,其中有 454 例患者被使用了 SES,另外有 450 例患者被使用 PES,异质性检查未发现明显的异质性,采用固定效应模型进行 meta 分析,其结果为  $WMD:-0.32,95\%CI:-0.39\sim-0.25,P<0.01$ 。其他的影像学结果见表 3。

表 3 对各影像结果的 meta 分析

指标	纳入临床研究的数量及总人数	95%CI	Z	P	异质性检验		
					$\chi^2$	P	$I^2(\%)$
支架内(in stent)							
ABR	4 篇(n=904)	0.31(0.18,0.53)	4.23	0.000 1	3.05	0.38	1.7
FMLD	4 篇(n=106 6)	0.17 (-0.08,0.75)	1.35	0.18	44.73	0.000 1	93.3
LLL	4 篇(n=904)	-0.32 (-0.39,-0.25)	8.70	0.000 01	6.26	0.10	52.0
相关节段内(In segment)							
ABR	3 篇(n=735)	0.30(0.17,0.51)	4.48	0.000 1	2.35	0.31	14.7
FMLD	3 篇(n=897)	0.15 (-0.05,0.35)	1.47	0.14	16.04	0.003	87.5
LLL	2 篇(n=605)	-0.33 (-0.40,-0.25)	8.19	0.000 01	1.82	0.18	45.0

注:ABR 为管再狭窄率;FMLD 为最后的最小管腔直径;LL 为后期管腔丧失。

**2.3 临床随访结果的 meta 分析** 这 5 篇临床研究也报道了相关的临床随访结果,随访时间为 6~24 个月。这篇文章主要报道了以下几个临床结果。第一,总病死率,5 篇文章都报道了该临床结果,共纳入 1 173 例患者,其中有 594 例患者被使用了 SES(共 2.7%,即有 16 例患者死亡),另外 579 例患者被使用 PES(共 3.3%,即有 19 例患者死亡),meta 分析结果为  $OR:0.77,95\%CI:0.39\sim1.52,P=0.45$ 。异质性检查并未发现明显的异质性。第二,心脏原因的病死率,有 3 篇文章报道了该结果,共纳入 754 例患者,其中有 384 例患者被使用了 SES(共 2.1%,即有 8 例患者出现了心脏原因的死亡),另外 370 例患者被使用了 PES(共 2.4%,即有 9 例患者出现了心脏原因的死亡),meta 分析结果为  $OR:0.79,95\%CI:0.30\sim2.04,P=0.62$ 。异质性检查并未发现明显的异质性。第三,靶病变血运重建,5 篇文章都报道了该结果,共纳入 1 173 例患者,其中有 594 例患者被使用了 SES(共 4.5%,即 27 例患者进行了靶病变血运重建),另外 579 例患者被使用了 PES(共 10.2%,即 59 例患者进行了靶病变血运重建),meta 分析结果为  $OR:0.41,95\%CI:0.25\sim0.66,P=0.000 2$ 。异质性检查并未发现明显的异质性。第四,心肌梗死率,有 5 篇文章报道了该结果,共纳入 1 173 例患者,其中有 594 例患者被使用了 SES(共 1.5%,即 9 例患者出现了心肌梗死),另外 579 例患者被使用了 PES(共 2.6%,即 15 例患者出现了心肌梗死),meta 分析结果为  $OR:0.58,95\%CI:0.26\sim1.31,P=0.19$ 。异质性检查并未发现明显的异质性。第五,支架血栓,有 4 篇文章报道了该结果,共纳入 1 004 例患者,其中有 509 例患者被使用了 SES(共 0.6%,即 3 例患者出现了支架血栓),另外 495 例患者被使用了 PES(共 1.2%,即 6 例患者出现了支架血栓),meta 分析结果为  $OR:0.57,95\%CI:0.18\sim1.84,P=0.35$ 。异质

性检查并未发现明显的异质性。第六,主要心血管事件,有 3 篇文章报道了该结果,共纳入 754 例患者,其中有 384 例患者被使用了 SES(共 6.8%,即 26 例患者出现了主要心血管事件),另外 370 例患者被使用了 PES(共 13.8%,即 51 例患者出现了主要心血管事件),meta 分析结果为  $OR:0.42,95\%CI:0.25\sim0.69,P=0.000 8$ 。异质性检查并未发现明显的异质性。

**3 讨 论**

在循证医学思想的指导下,本文充分搜索数据库中已发表的随机对照临床试验,结合文献质量评价,对纳入的文献资料进行 meta 分析,充分了解 SES、PES 方式在糖尿病合并冠心病的患者中的作用。充分利用各个研究的资料,分别对影像学随访资料和临床随访资料进行了综合分析。在影像学结果来看,如从血管再狭窄率这个角度来讲,meta 分析结果发现 SES 优于 PES。同时发现在后期管腔丧失这个方面,SES 也优于 PES。但是在最后的最小管腔直径这个方面,SES 和 PES 两者并没有差异。在临床结果来看,在靶病变血运重建率以及主要心血管事发生率方面 SES 优于 PES,其他方面包括最后的最小管腔直径、总的病死率、心脏原因的病死率、心肌梗死率以及支架血栓发生率,两者并没有明显差异。但本文还存在以下缺点:第一,纳入的文献数量较少;第二,各个研究之间存在一些异质性;各个研究纳入的人群在基础情况方面存在一些差异。

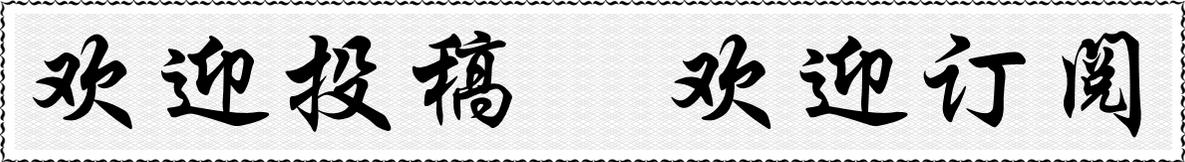
总的来说,SES 在预防血管再狭窄、靶病变血运重建和主要心血管事件方面优于 PES。

**参考文献**

[1] Grundy SM, D'Agostino RB, Mosca L, et al. Cardiovascu-

- lar risk assessment based on US cohort studies; findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop[J]. *Circulation*, 2001, 104(4):491-496.
- [2] Yan QL, Gu WQ, Hong J, et al. Coronary angiographic studies of impaired glucose regulation and coronary artery disease in Chinese nondiabetic subjects[J]. *Endocrine*, 2009, 36(3):457-463.
- [3] Schofer J, Schluter M, Rau T, et al. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients; a controlled study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(6):1554-1559.
- [4] Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(3):584-589.
- [5] Van Belle E, Perie M, Braune D, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(3):410-417.
- [6] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(23):1773-1780.
- [7] Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents[J]. *Circulation*, 2003, 107(17):2274-2279.
- [8] Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus; the TAXUS-IV trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8):1172-1179.
- [9] Leon MB, Bakhai A. Drug-eluting stents and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors; combination therapy for the future[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(Suppl 4):S13-S17.
- [10] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(3):221-231.
- [11] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(14):1315-1323.
- [12] Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients; a SIRIUS (SIRolimus-coated Bx Velocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy[J]. *Circulation*, 2004, 109(19):2273-2278.
- [13] Wolf WM, Vlachos HA, Marroquin OC, et al. Paclitaxel-eluting versus sirolimus-eluting stents in diabetes mellitus; a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(1):42-49.
- [14] Lee CW, Park DW, Lee SH, et al. Comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-, sirolimus-, and paclitaxel-eluting stents in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(10):1370-1376.
- [15] Lee MG, Jeong MH, Ahn Y, et al. Comparison of paclitaxel-, sirolimus-, and zotarolimus-eluting stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and metabolic syndrome[J]. *Circ J*, 2011, 75(9):2120-2127.
- [16] Kang WC, Ahn T, Lee K, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents versus sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents for primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: results from the Korean Multicentre Endeavor (KOMER) acute myocardial infarction (AMI) trial[J]. *Eur Interv*, 2011, 7(8):936-943.
- [17] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [18] Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(7):663-670.
- [19] Billinger M, Beutler J, Taghetchian KR, et al. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic patients[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(6):718-725.
- [20] Kim MH, Hong SJ, Cha KS, et al. Effect of Paclitaxel-eluting versus sirolimus-eluting stents on coronary restenosis in Korean diabetic patients[J]. *J Interv Cardiol*, 2008, 21(3):225-231.
- [21] Maeng M, Jensen LO, Galloe AM, et al. Comparison of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary stent in patients with diabetes mellitus; the Diabetes and Drug-Eluting Stent (DIABEDES) randomized angiography trial[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3):345-349.
- [22] Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. A randomized comparison of sirolimus-versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(9):727-733.

(收稿日期:2014-02-16 修回日期:2014-08-01)



# 欢迎投稿

# 欢迎订阅