

论 著

药物洗脱支架置入与冠状动脉旁路移植术治疗糖尿病合并多支病变的近中期疗效分析

黄 鹏¹, 马长生², 乔 岩², 聂绍平², 刘小慧², 杜 昕², 康俊平², 吕 强², 贾长琪², 张 峯²

文章编号: 1005-2194(2011)08-0622-04 中图分类号: R587.1 文献标志码: A

摘要:目的 比较药物洗脱支架(DES)置入与冠状动脉旁路移植术(CABG)治疗糖尿病合并多支病变患者住院时和12个月的临床效果。方法 入选2003年7月至2005年12月北京安贞医院645例糖尿病合并多支病变进行血运重建的患者,比较CABG和置入DES组全因死亡、非致死性心肌梗死(MI)、脑血管事件、再次血运重建以及总的心脑血管不良事件(MACCE)发生率。结果 CABG组更多合并有左主干病变、慢性闭塞病变、C型病变和3支病变,完全血运重建较高(P 均 <0.001);DES组和CABG组总死亡率($P=0.460$)、心脏性死亡和非致死性MI复合终点事件($P=0.076$)的发生率差异无统计学意义;DES组MACCE、再次血运重建发生率明显增高(P 均 <0.001)。结论 糖尿病合并多支病变患者12个月时CABG有较低MACCE,与再次血运重建发生率较低有关;DES有较高的再次血运重建发生率,与糖尿病较高的再狭窄率和PCI较低的完全血运重建率有关。

关键词:糖尿病;多支病变;经皮冠状动脉介入治疗;药物洗脱支架;冠状动脉旁路移植术

Comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass surgery for the treatment of diabetic patients with multivessel coronary disease. HUANG Peng^{*}, MA Chang-sheng, QIAO Yan, NIE Shao-ping, Liu Xiao-hui, DU Xin, KANG Jun-ping, LÜ Qiang, JIA Hang-qi, ZHANG Yin. ^{*} General Hospital of Civil Aviation Administration of China, Beijing 1000123, China

Abstract: Objective Comparing coronary artery bypass grafting (CABG) with drug eluting stents (DES) for the treatment of diabetic patients with multivessel are relatively scant, this observational study evaluated the clinical outcomes of unselected patients treated with CABG or percutaneous coronary intervention (PCI) with DES. **Methods** We included 645 consecutive diabetic patients who underwent either CABG ($n=282$) or DES ($n=363$) in AnZheng hospital from July 2003 to December 2005. The primary clinical end points was mortality, the secondary end points were the occurrence of nonfatal myocardial infarction (MI), cerebrovascular events (CVE), repeat revascularization and major adverse cardiac cerebrovascular events (MACCE) at 12 months. **Results** Patients in the CABG group were older and had a higher percentage of 3 vessels disease, left main lesion, chronic total occlusion and ACC/AHA type C lesion than those in the DES group. But Complete revascularization was achieved more often in the CABG group. At 12 months, the mortality rate was similar in the CABG and DES group ($P=0.460$) but the MACCE rate was lower in the CABG group ($P<0.001$) due to less repeat revascularization with CABG ($P<0.001$) and higher in the DES group ($P<0.001$) due to lower complete revascularization offered by PCI, higher restenosis rate in diabetic patients with DES. The composite rate of cardiac death and nonfatal myocardial infarction also had no difference in the two groups ($P=0.076$). **Conclusion** At 12 months in diabetic patients with multivessel coronary artery disease, CABG was associated with less MACCE primarily due to the lower repeat revascularization rate comparing with DES, higher repeat revascularization rate related to DES resulted from high restenosis rate in diabetic patients and lower rate of complete revascularization offered by PCI.

Keywords: diabetes mellitus; multivessel disease; percutaneous coronary intervention; drug-eluting stent; coronary artery bypass surgery

作者单位: 1. 北京大学民航临床医学院民航总医院干部科空勤科, 北京 100123; 2. 首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 北京 100029

相比于经皮冠状动脉内成形术和金属裸露支架植入术,冠状动脉旁路移植术(CABG)是处理糖尿病合并多支病变患者更为理想的处理策略。但近年多项研究已证实,药物洗脱支架(DES)可以降低支架再狭窄和患者再次血运重建的发生率^[1-2]。越来越多的介入医生已将DES应用于糖尿病合并多支病变等复杂病变的处理。目前比较DES置入与CABG治疗糖尿病合并多支病变患者的临床研究较少,关于糖尿病合并多支病变患者血运重建策略的选择仍然存在较大的争议。

本研究回顾性分析了645例糖尿病合并多支病变的患者在我院行CABG或经皮冠状动脉介入治疗(PCI)置入DES后住院期间和12个月临床事件,比较CABG与DES在糖尿病合并冠心病的患者治疗中的临床效果,探索处理糖尿病合并多支病变患者的策略。

1 资料与方法

1.1 研究人群 本研究连续入选了2003年7月至2005年12月在我院行血运重建术的645例糖尿病合并多支病变患者(包括左主干病变)。排除单支病变、曾行血运重建或同时行心脏瓣膜手术的患者。根据心内科医生或外科医生建议并考虑到患者自身的意愿选择血运重建方式,分为DES组(363例)和CABG组(282例)。临床基线指标包括年龄、性别、既往史、空腹血糖、血脂、临床诊断、用药史、肌酐、尿酸、左室射血分数。与CABG组患者相比,DES组患者年龄较小($P=0.030$),男性患者较少($P=0.007$),较多患者合并有高血压($P=0.003$),且有较多患者为因急性ST段抬高心肌梗死(MI)入院($P<0.001$)。12个月随访时,两组他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂和 β 受体阻滞剂等药物使用情况差异无统计学意义。

1.2 冠状动脉血运重建 所有患者在PCI过程中置入了雷帕霉素洗脱支架或紫杉醇洗脱支架,选择何种支架、围术期是否应用血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂由术者决定;支架植入操作、造影与操作成功定义、术前抗血小板抗凝均遵循当时的临床实践。CABG尽可能选用非体外循环冠脉旁路术(OPCAB)并行左内乳动脉-前降支旁路移植术。介入治疗、CABG术后不常规监测心肌酶,如患者出现缺血症状,则复查心肌酶变化。

1.3 定义 病变分型根据1988年的ACC/AHA病变分型^[3]。2支血管病变和3支血管病变的定义采用NHBLI冠脉外科手术研究的定义^[4]。

完全血运重建定义为对于冠脉主要分支(前降支、回旋支和右冠脉的近段、中段和远段)内的 $\geq 50\%$ 病变均成功行血运重建。

主要心脑血管不良事件(MACCE)定义为全因死亡、非致死性MI、脑血管事件(CVE)和再次血运重建等复合终点事件。心性死亡括心脏性猝死以及MI、不稳定性心绞痛或心律失常导致的死亡。MI、PCI相关MI和CABG相关MI诊断根据ESC/ACC/AHA/WHF关于MI的统一定义^[5]。

脑血管事件定义为神经科医生确诊的短暂性脑缺血发作和脑卒中。再次血运重建包括造影证实的再狭窄或临床提示心肌缺血的靶血管再次血运重建和非靶血管再次血运重建。

主要终点事件为12个月时全因死亡率;次要终点事件为12个月时非致死性MI、脑血管事件、再次血运重建以及总的MACCE的发生率。

1.4 术后的处理和随访 随访的内容包括不良心脑血管事件的发生率和督导患者术后规范化的药物治疗。随访方式包括临床随访和造影随访,临床随访采用电话随访、门诊或再入院复查的方式进行,包括死亡、MI、脑血管事件、再次血运重建等不良事件的发生及其发生时间、出院后的用药情况调查以及实验室检查结果分析等内容。部分患者于术后6~9个月接受了造影随访。所有随访均由心血管专科医师完成。

1.5 统计学分析 计量资料用均数 \pm 标准差表示,计数资料以百分率表示。连续变量比较用 t 检验、非连续变量用卡方检验或Fisher's精确检验。统计学分析使用SPSS 13.0软件,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

造影和血运重建术的相关特征见表1。CABG组的患者尽管更多合并有左主干病变($P<0.001$)、慢性闭塞病变($P<0.001$)、ACC/AHA病变分类C型病变($P<0.001$)和3支病变($P<0.001$),但是CABG组更多的患者达到了完全血运重建($P<0.001$),每例患者移植的血管数明显高于DES组支架置入数($P<0.001$)。

住院期间,两组的全因死亡($P=0.468$)、心性死亡($P=0.776$)、非致死性MI($P=1.00$)、脑血管事件($P=0.372$)和MACCE($P=0.131$)的发生率差异没有统计学意义;两组均未发生再次血运重建。

12个月时,两组的死亡、心性死亡、非致死性MI、心性死亡和非致死性MI复合终点以及脑血管事件的发生率差异无统计学意义。CABG组4例患者复查造影,皆因缺血症状复发;DES组于PCI术后常规复查造影或因缺血症状复发而复查造影有213例患者(58.7%)。DES组共有42例患者行再次血运重建,其中39例(10.7%)患者因支架再狭窄,其余3例患者为与非靶血管病变相关的心绞痛而行血运重建。DES组因缺血症状复发而行再次血运重建的患者为27例(占DES再次血运重建的64.3%),造影发现再狭窄的为24例(占DES再次血运重建的57.1%)。CABG组的再次血运重建的发生率明显低于DES组($P<0.001$)。12个月时,CABG组和DES组中分别有22例和65例患者发生了MACCE,CABG组发生MACCE的风险($P<0.001$)明显降低。主要与DES组患者中靶病变再次血运重建率较高($P<0.001$)和病变再狭窄较高有关。

Kaplan-Meier生存分析也发现,CABG与DES术后12个月的生存情况、无心性死亡与非致死性MI复合终点事

表1 造影和血运重建术的相关特征

	病变血管支数(%)		特殊病变					DES 类型	
	2	3	LM (%)	开口病变 (%)	LAD 近段病变 (%)	CTO (%)	分叉病变 (%)	雷帕霉素洗脱支架 (%)	紫杉醇洗脱支架 (%)
CABG 组(282 例)	18.1	81.9	17.4	9.9	41.5	34.8	20.4	-	-
DES 组(363 例)	51	49	3.9	7.4	43.0	14.6	23.8	81.8	18.2
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.261	0.705	<0.001	0.304	-	-

	支架或移植血管数	ACC/AHA 病变分类 C 型 (%)	处理病变数 (例)	完全血运重建 (%)	围术期 IABP (%)	OPCABG (%)	LIMA-LAD 移植血管 (%)	糖蛋白 II b/III a 拮抗剂 (%)
	CABG 组(282 例)	2.9 ± 0.7	47.3	2.6 ± 0.7	94.3	2.5	97.2	93.3
DES 组(363 例)	3.1 ± 0.6	28.1	1.9 ± 0.5	71.6	1.1	-	-	21.3
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.179	-	-	-

注: LM: 左主干; LAD: 左前降支; CTO: 慢性闭塞病变; IABP: 主动脉内球囊反搏术; OPCABG: 非体外循环 CABG; LIMA: 左内乳动脉

件的生存情况没有明显差异,但是 CABG 组的无 MACCE 生存率明显高于 DES。

3 讨论

本研究为单中心回顾性非随机注册研究,比较了 CABG 与 PCI 置入 DES 在处理糖尿病合并多支病变住院时和 12 个月的临床效果。结果发现,两组住院期间的死亡、非致死性 MI、脑血管事件、再次血运重建和总的 MACCE 的发生率差异无统计学意义;12 个月时,两组校正临床基线特征后死亡、MI 和脑血管事件差异无统计学意义,心性死亡和非致死性 MI 复合终点事件的发生率差异无统计学意义。与 DES 相比,CABG 明显降低了 12 个月时总的 MACCE 的发生率,主要与再次血运重建的发生率降低有关。

随着 DES 的出现,多项随机试验的结果证实 DES 可明显降低糖尿病患者的再狭窄、靶病变再次血运重建和主要心血管不良事件的发生率^[1-2]。虽然 CABG 是处理糖尿病合并多支病变患者更为理想的处理策略,但是 DES 已被广泛应用于糖尿病患者血运重建治疗。然而 CABG 与植入 DES 在糖尿病合并多支病变患者中应用的临床研究资料相对匮乏并且结论不太一致。ARTS II 研究糖尿病亚组入选了置入 SES 的多支病变患者,并与 ARTS I 研究中的 CABG 组相比较发现,SES 的 1 年的 MACCE 的发生率与 CABG 相比差异无统计学意义,但再次血运重建的发生率明显增高(12.6% 对 4.2%);3 年后 SES 与 CABG 的无 MACCE 的生存率差异无统计学意义($P=0.09$)^[6],这与本研究基本一致;Briguori 等^[7]和 Lee 等^[8]的研究显示,12 个月时 CABG 组与 DES 组的死亡和 MI 的发生率差异无统计学意义,但 DES 组的 MACCE 发生率明显增加,主要是因为其再次血运重建的发生率增加。这与本研究也基本一致,但只研究了死亡和 MI 的 12 个月发生率。纽约州的多支病变注册研究的结果显示,与 CABG 相比,DES 组增加了 18 个月的死亡、MI 的终点事件^[9],这与本研究不一致,但 DES 组增加了 18 个月再次血运重建,糖尿病亚组分析结果却显

示,DES 与 CABG 在 18 个月死亡终点事件方面差异无统计学意义,这两点与本研究一致。

CABG 明显降低了 12 个月时总的 MACCE,再次血运重建的发生率降低。分析原因与 DES 在糖尿病患者仍然有较高的再狭窄率,DES 组中有相当部分的患者为造影驱动的再次血运重建,CABG 可获得更高的完全血运重建率等有关。从降低 MACCE、再次血运重建的风险和提高完全血运重建率而言,CABG 优于 DES。这与以往的研究结果较为类似^[7-8,10-12]。

多项试验显示,糖尿病是靶病变再次血运重建的独立预测因素,糖尿病患者植入 DES 后的再狭窄率在 7% ~ 17%^[13]。这与本研究结果相似,本研究中 DES 组靶病变再次血运重建的发生率仍然高达 10.7%,12 个月时总的 MACCE 的发生率明显高于 CABG 组。DES 组共有 42 例患者行再次血运重建,其中 39 例患者因支架再狭窄(10.7%),考虑主要与糖尿病患者即使置入了 DES 后仍然有较高的再狭窄率,从而需要较高的再次血运重建。本研究中 CABG 组更多的患者达到了完全血运重建($P < 0.001$),每例患者移植的血管数为 3.1 ± 0.6 ,明显高于 DES 组支架置入数量为 2.9 ± 0.7 ($P < 0.001$)。DES 组的首次完全血运重建率明显低于 CABG 组,与 DES 组的再次血运重建的发生率增高也有一定的关系。这与 ARTS 研究一致。APPROACH 研究也显示,多支病变患者 PCI 行完全血运重建后可明显降低再次 CABG 的发生率,并且远期生存情况趋向于更优。本研究中 DES 组因常规复查造影发现再狭窄的为 24 例,占 DES 再次血运重建的 57.1%,其中有 15 例患者(占 DES 再次血运重建的 35.7%)无缺血症状,因而其复查率较高;而 CABG 组 4 例患者均因缺血症状复发而行血运重建。故 CABG 组中可能有一部分患者虽然有心肌缺血,但因无症状而未接受再次血运重建治疗,因此 CABG 组复查率过低,可能掩盖了 CABG 病人的再血管重建率(TLR)。

本研究两组患者的基线资料存在偏倚,采用了多因素回归分析进行校正,以尽可能降低混杂因素对结果分析的

影响。有研究提示,年龄、肾功能、多支病变、心肌梗死、再次血运重建率等是影响 MACCE 的常见因素^[10-11],DES 组有较多患者为因 STEMI($P < 0.001$) ,这可能对结果构成影响。但 DES 组 STEMI 数量较少只占 17.4% ,而 CABG 组的患者更多合并有左主干病变、慢性闭塞病变、C 型病变和多支病变,所以 CABG 组患者病情相对较重。病情较重的 CABG 组反而明显降低了 12 个月时总的 MACCE ,再次血运重建的发生率降低,这更能说明本研究结论的临床指导意义。另外,本研究针对性入选了糖尿病合并多支病变患者,患者年龄平均 > 60 岁和病变较为复杂,回顾性分析更能直接地反映当时的临床实践情况,但随访时间只有 1 年,因此结论需要更长时间的临床实践检验。

综上所述,治疗糖尿病合并多支病变患者,DES 与 CABG 两组的全因死亡、MI 和脑血管事件的发生率差异无统计学意义。但是与 DES 相比,CABG 可降低糖尿病合并多支病变患者 12 个月时的 MACCE 发生率,主要是因为 CABG 再次血运重建的发生率明显降低。DES 再次血运重建的发生率增高主要与糖尿病患者置入 DES 后再狭窄率增高和 PCI 患者完全血运重建率较低有关。

参考文献

[1] 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]. Journal of the American College of Cardiology ,2005 ,45: 1172 - 1179.

[2] Jimenez-Quevedo P ,Sabate M ,Angiolillo DJ ,et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial[J]. Eur Heart J ,2007 ,28: 1946 - 1952.

[3] Ryan TJ ,Faxon DP ,Gunnar RM ,et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) [J]. Circulation ,1988 ,78: 486 - 502.

[4] The Principal Investigators of CASS and their Associates. The National Heart ,Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery

Study (CASS) [J]. Circulation ,1981 ,63: 11 - 81.

[5] Thygesen K ,Alpert JS ,White HD ,et al. Universal definition of myocardial infarction[J]. Circulation ,2007 ,116: 2634 - 2653.

[6] Daemen J ,Kuck KH ,Macaya C ,et al. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial [J]. J Am Coll Cardiol ,2008 ,52: 1957 - 1967.

[7] Briguori C ,Condorelli G ,Airoldi F ,et al. Comparison of coronary drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus [J]. Am J Cardiol ,2007 ,99: 779 - 784.

[8] Lee MS ,Jamal F ,Kedia G ,et al. Comparison of bypass surgery with drug-eluting stents for diabetic patients with multivessel disease[J]. Int J Cardiol ,2007 ,123: 34 - 42.

[9] Hannan EL ,Wu C ,Walford G ,et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease [J]. N Engl J Med ,2008 ,358: 331 - 341.

[10] Kapur A ,Bartolini D ,Finlay MC ,et al. The Bypass Angioplasty Revascularization in Type 1 and Type 2 Diabetes Study: 5-year follow-up of revascularization with percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease [J]. Cardiovasc Med (Hagerstown) ,2010 ,11: 26 - 33.

[11] Qiao Y ,Ma C ,Nie S ,et al. Twelve months clinical outcome of drug-eluting stents implantation or coronary artery bypass surgery for the treatment of diabetic patients with multivessel disease [J]. Clin Cardiol. 2009; 32: E24 - 30.

[12] Benedetto U ,Melina G ,Angeloni E ,et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24 268 patients [J]. Eur J Cardiothorac Surg ,2009 ,36(4) : 611 - 615.

[13] Sabate M ,Jimenez-Quevedo P ,Angiolillo DJ ,et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial [J]. Circulation ,2005 ,112: 2175 - 218.

2011 - 04 - 26 收稿 2011 - 05 - 12 修回 本文编辑:高 森

简 讯

临床心理学高级医生进修学习通知

中南大学湘雅医学院为久负盛名的百年老校,素有“北有协和南有湘雅”之称,造就了汤飞凡、张孝骞等一大批海内外有影响的医学专家,为我国培养了大批高素质医药卫生技术人才。为推广临床心理学的相关技术,中南大学继续教育学院拟举办临床心理学高级医生进修学习,有关事项通知如下:(1)培养目标:培养能独立开展或带领科室开展业务的技术骨干或学科带头人;(2)条件:大学本科毕业并具有医师资格证;(3)时间:8个月;(4)方式:先理论学习后临床;(5)学费:22000元/人,学员在接到正式通知后报到前转帐(开户行:湖南省长沙市中国银行湘雅支行,户名:中南大学,帐号:42100619108091001);(6)报名截止时间8月30日,报到时间9月中(具体时间另行通知);(7)证书:经考试考核合格颁发中南大学进修结业证书和医学继续教育 I 类学分证书;(8)报名电话:13528177900 刘生。