

依维莫司洗脱支架与西莫罗斯洗脱支架治疗冠状动脉疾病 随机临床对照试验的 Meta 分析

邓志华, 袁 勇, 冯 力, 董剑廷

(广东省中山市人民医院心内科, 广东省中山市 528400)

[关键词] 依维莫司洗脱支架; 西莫罗斯洗脱支架; 冠状动脉疾病; Meta 分析

[摘 要] **目的** 探讨依维莫司洗脱支架与西莫罗斯洗脱支架在治疗冠状动脉疾病疗效方面的差别。**方法** 计算机检索 Medline(1960 年~2012 年 1 月)、CENTRAL(1989 年~2012 年 1 月)、EMBASE(1980 年~2012 年 1 月)和中国期刊全文数据库(CNKI 1979 年~2012 年 1 月)公开发表的依维莫司洗脱支架对比西莫罗斯洗脱支架治疗冠状动脉疾病的随机临床对照研究(RCT)。以两组患者随访期间发生不良事件的相对危险度(RR)为效应指标,评价两种洗脱支架治疗冠状动脉疾病的差别。统计分析采用 Stata11.0 软件完成。**结果** 共 6 项 RCT,5196 例患者纳入分析。Meta 分析结果显示两种药物洗脱支架在再发重大心血管事件(死亡/再发心肌梗死)方面($RR = 1.00$, $95\% CI: 0.84 \sim 1.17$, $P = 0.96$)、支架内血栓形成($RR = 0.53$, $95\% CI: 0.24 \sim 1.16$, $P = 0.11$)及再血管化方面($RR = 0.88$, $95\% CI: 0.70 \sim 1.09$, $P = 0.24$)差异均无统计学意义。**结论** 依维莫司洗脱支架与西莫罗斯洗脱支架在治疗冠状动脉疾病疗效方面并无明显差异。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

A Meta-Analysis of Everolimus-Eluting Versus Sirolimus-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease

DENG Zhi-Hua, YUAN Yong, FENG Li, and DONG Jian-Ting

(Department of Cardiology, The Affiliated Zhongshan Hospital of Sun Yat-sen University & Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

[KEY WORDS] Everolimus-Eluting Stents; Sirolimus-Eluting Stents; Coronary Heart Disease; Meta-Analysis

[ABSTRACT] **Aim** To compare the efficacy of everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease. **Methods** By searching Medline(1960~2012.1), CENTRAL(the Cochrane central register of controlled trials, 1989~2012.1), EMBASE(1980~2012.1), CNKI(1979~2012.1) databases, the open published randomized controlled trials (RCT) about the efficacy of everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease was calculated by statistic software Stata11.0. The relative risk (RR) was used as the effect size to compare the events occurred during the follow-up period between the two groups. **Results** Six trials including a total of 5196 patients were analyzed in this study. No statistical difference of major cardiac adverse events (death/ myocardial infarction) ($RR = 1.00$, $95\% CI: 0.84 \sim 1.17$, $P = 0.96$), definite stents thrombosis ($RR = 0.53$, $95\% CI: 0.24 \sim 1.16$, $P = 0.11$) and revascularization ($RR = 0.88$, $95\% CI: 0.70 \sim 1.09$, $P = 0.24$) were found in this meta-analysis, respectively. **Conclusions** This meta-analysis did not demonstrate significant statistical difference in terms of efficacy and safety between everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease.

随着我国人口老龄化的加剧和生活饮食习惯西方化,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)在我国的发病率出现逐年上升的趋势。

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)及药物洗脱支架的应用,已成为目前临床上挽救生命、缓解症状的重要手段。几项大规模

[收稿日期] 2012-11-13

[基金项目] 中山市科技计划项目资助(20113A028)

[作者简介] 邓志华,硕士,副主任医师,主要从事心血管内科临床与基础研究,E-mail 为 dengzhihua1970@163.com。袁勇,博士,主任医师,主要研究方向为冠心病的诊断和治疗。冯力,博士,主任医师,主要研究方向为心力衰竭、高血压病。

的前瞻性临床随机对照研究 (randomized controlled trials, RCT) 和 Meta 分析显示,第一代药物洗脱支架 (西莫罗斯洗脱支架, 紫杉醇洗脱支架) 与裸支架相比可以显著降低术后狭窄等重大心脏不良事件的发生率^[1,2]。近年来新一代药物洗脱支架 (依维莫司洗脱支架) 在临床上得到广泛应用, 其特殊的药物涂层技术和更为轻巧的设计得到了介入医生的青睐。但关于依维莫司洗脱支架在疗效和安全性上是否优于第一代药物洗脱支架西莫罗斯洗脱支架, 研究结论存在一定的争议^[3,4]。因此, 我们采用 Meta 分析的方法对关于上述两种药物洗脱支架的临床随机对照研究进行系统评价, 以期明确两种支架在疗效上有无差别。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索公开发表的关于依维莫司洗脱支架对比西莫罗斯洗脱支架治疗冠状动脉疾病的临床随机对照研究 (RCT)。检索语种为英语和汉语。以 “Coronary Arteries [MeSH]/ Coronary Arteries [text] ; Coronary Arteriosclerosis [MeSH]/ Coronary Arteriosclerosis [text] ; Coronary Disease [MeSH]/ Coronary Disease [test] ; Coronary Heart Disease [MeSH]/ Coronary Heart Disease [test] ” AND “Everolimus-eluting [test] AND Sirolimus-eluting [test] ” AND “RCT/ Randomized controled trials; random * ” 检索 Medline (1960 年 ~ 2012 年 1 月)、CENTRAL (the Cochrane central register of controledtrials, 1989 年 ~ 2012 年 1 月)、EMBASE (1980 年 ~ 2012 年 1 月) 数据库。以 “冠脉疾病/冠状动脉粥样硬化/冠心病/冠状动脉” AND “依维莫司/西莫罗斯” 检索和中国期刊全文数据库 (CNKI 1979 年 ~ 2012 年 1 月), 同时进一步对入选文献的参考文献进行扩大检索已发现可能合格的文献。

1.2 研究的筛选

1.2.1 纳入标准 ①研究设计: 随机临床对照试验; ②研究对象: 冠状动脉疾病需行支架植入术者; ③干预措施: 依维莫司洗脱支架 (EES) 与西莫罗斯洗脱支架 (SES) 介入治疗; ④结局指标: 随访期间严重心脏不良事件发生率 (死亡/心肌梗死)、支架内血栓形成和靶血管的再血管化。

1.2.2 排除标准 ①非前瞻性随机对照等回顾性研究; ②EES 或 SES 与裸支架比较; ③原文未提足够的资料用以计算 RR; ④重复发表文献。

1.3 纳入研究质量评价

根据 Cochrane 手册临床随机对照试验质量评价标准, 对原始研究方法中是否进行了随机化、隐蔽分组、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果和与其他偏倚来源进行评价。对应每一条标准, 原始研究中明确满足则为 “+”; 不清楚为 “?”; 不满足或未提及则为 “-”。对每一篇文献的质量评价采取双人平行评价的方法。

1.4 数据提取

两人独立提取以下内容: ①一般资料: 文章题目、第一作者、期刊名称、发表日期、研究人群所在地区; ②文献质量: 随机化、隐蔽分组、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果和与其他偏倚来源; ③结局指标: 随访期间严重心脏不良事件 (死亡/心肌梗死)、支架内血栓形成、靶血管的再血管化等发生率。

1.5 统计方法

采用相对危险度 (RR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 对随访期间严重心脏不良事件发生率 (死亡/心肌梗死)、支架内血栓形成及靶血管的再血管化进行评价。统计学异质性采用 I^2 检验来分析, 双侧 $I^2 < 50\%$ 认为不存在明显的异质性, 采用固定效应模型; 反之双侧 $I^2 > 50\%$ 认为研究间存在明显的异质性, 应用 Meta 回归 (metareg) 评价异质性的来源, 针对异质性的来源进行亚组分析和采用随机效应模型分析。以 RR 为横坐标, RR 自然对数的标准误 SE (logRR) 为纵坐标绘制漏斗图, 同时进行 Egger 检验, 根据检验结果和漏斗图的对称性评估发表偏倚。如果检验结果提示存在发表偏倚, 采用剪补法 (metatrim) 对发表偏倚进行校正, 并计算校正后的 RR 值。统计分析采用 Stata11.0 软件完成。

2 结果

2.1 检索结果

最初检索到相关文献 81 篇, 根据纳入排除标准最终共纳入文献 6 篇^[3-8] (图 1), 均为英文文献。其中 EES 组 2953 例, SES 组 2243 例。来自欧洲人群报道 3 篇^[3,5,6], 来自亚洲人群报道 3 篇^[4,7,8]。冠状动脉疾病诊断均符合 WHO 诊断标准, 原始研究提供了较为完整的数据资料 (表 1)。依据 Cochrane 手册 RCT 质量评价标准对纳入的研究进行方法学质量评价, 评价结果见图 2。

2.2 异质性检验

分别以随访期间严重心脏不良事件发生 (死亡

/心肌梗死) ($I^2 = 15.2\%$, $P = 0.316$)、支架内血栓形成($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.659$)、靶血管的再血管化($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.616$)的相对危险度(RR)为效应指标,行统计学异质性检验,均未发现统计学异质性(图3),合并分析采用固定效应模型。

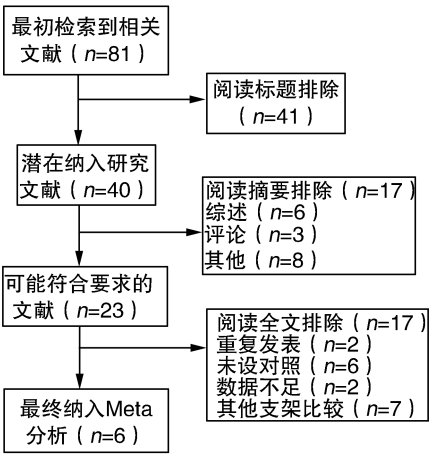


图 1. 文献筛选的流程图
Figure 1. The flowchart of manuscripts searching

2.3 数据合成

2.3.1 不良心血管事件比较 EES 组患者随访期间重大不良心血管事件(死亡/再发心肌梗死)共发生 263 例,发生率为 8.9%,SES 组 239 例,发生率为 10.7%(表2);Meta 分析结果显示两种药物洗脱支架在再发心肌梗死/死亡方面差异无显著性(RR = 1.00,95% CI:0.84 ~ 1.17, $P = 0.96$)(图3)。

表 1. 纳入研究的基本特征
Table 1. The basic characteristics of included studies

作者	发表时间	国家	病例数		平均年龄 (岁)	男性	随访时间(月)
			EES	SES			
Burzotta	2011	意大利	75	75	65	80%	18
Byrne	2011	欧洲(多中心)	652	652	67	77%	36
Kaiser	2010	欧洲(多中心)	774	775	66	75%	24
Kim	2011	韩国	149	151	63	59%	12
Park(a)	2011	韩国	1079	364	63	64%	12
Park(b)	2011	韩国	224	226	63	70%	12

2.4 发表的偏倚

用统计软件 Stata11.0 线性回归法(Egger 检验)评估发表偏倚,严重心脏不良事件发生(死亡/心肌梗死)效应指标 RR ($t = 0.74$, $P = 0.47$)、支架

2.3.2 支架内血栓形成 EES 组患者随访期间支架内血栓形成共发生 10 例,发生率为 0.3%(10/2953),SES 组发生 15 例,发生率为 0.7%(15/2243)(表2);Meta 分析结果显示两种药物洗脱支架在支架内血栓形成方面差异无显著性(RR = 0.53,95% CI:0.24 ~ 1.16, $P = 0.11$)(图3)。

2.3.3 支架再血管化 EES 组患者随访期间支架再血管化共发生 145 例,发生率为 4.9%(145/2953),SES 组发生 148 例,发生率为 6.6%(148/2243)(表2);Meta 分析结果显示,两种药物洗脱支架在支架再血管化方面差异无显著性(RR = 0.88,95% CI:0.70 ~ 1.09, $P = 0.24$)(图3)。

	1	2	3	4	5	6
Burzotta 2011	+	+	?	+	+	?
Byrne 2011	+	+	-	+	+	?
Kaiser 2010	+	+	?	+	+	+
Kim 2011	+	+	?	+	+	+
Park(a) 2011	+	+	?	+	+	+
Park(b) 2011	+	+	?	+	+	+

图 2. 纳入研究的质量评价 1 为 Adequate sequence generation? 2 为 Allocation concealment? 3 为 Blinding? 4 为 Incomplete outcome data addressed? 5 为 Free of selective reporting? 6 为 Free of other bias?
Figure 2. The quality of included studies

内血栓形成效应指标 RR ($t = 0.81$, $P = 0.41$)及靶血管的再血管化效应指标 RR ($t = 0.68$, $P = 0.52$)结果说明均不存在明显的发表性偏倚。

表 2. 两种支架不良事件发生率比较

Table 2 . The Histogram of side effects between two groups

作 者	发表时间	死亡/再发心肌梗死		支架内血栓形成		支架再血管化	
		EES	SES	EES	SES	EES	SES
Burzotta	2011	12%	9%	0%	0%	6. 7%	6. 7%
Byrne	2011	18. 9%	21%	0. 6%	1. 4%	11. 8%	14. 6%
Kaiser	2010	7. 6%	6. 6%	0. 3%	0. 4%	3. 7%	4. 3%
Kim	2011	2. 0%	5%	0%	0%	0. 7%	2. 2%
Park(a)	2011	3. 7%	3. 0%	0. 3%	1%	2. 4%	1. 6%
Park(b)	2011	12. 9%	9. 7%	0. 4%	0. 0%	3. 1%	2. 2%

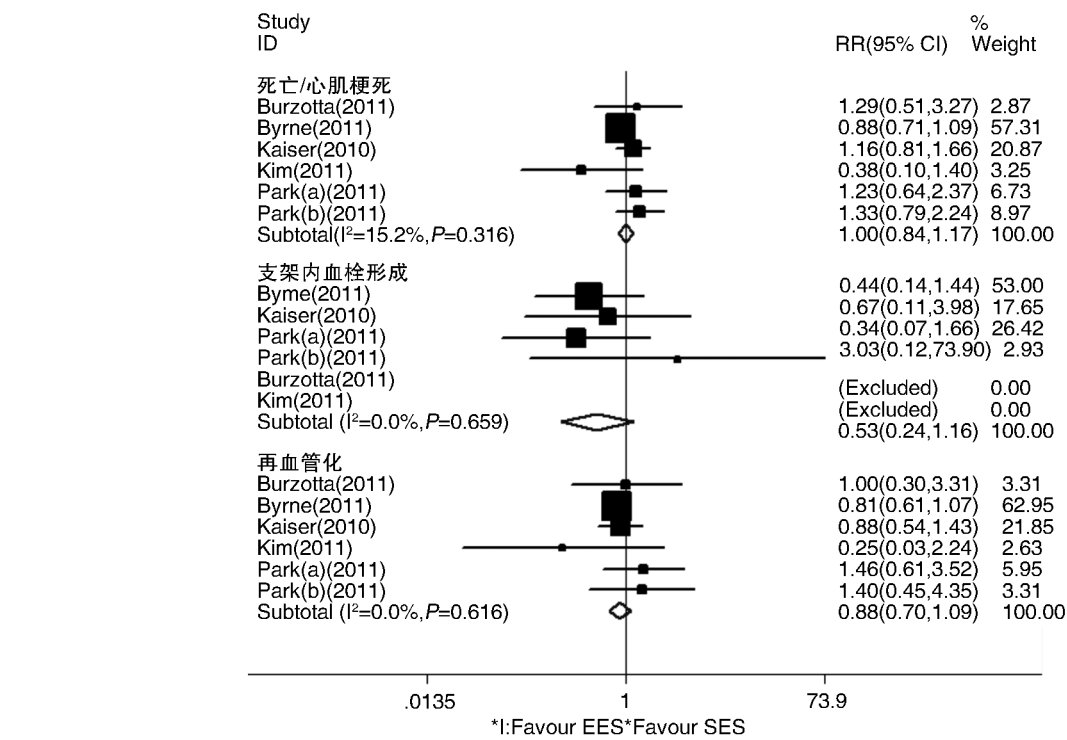


图 3. 两种洗脱支架疗效比较的森林图

Figure 3. Forest plot of effects between the two groups

3 讨 论

经皮冠状动脉介入术是当前急性心肌梗死(AMI)再灌注的最佳方法,它可以在短时间内重建狭窄或阻塞的冠状动脉,使缺血或濒死的心肌得到再灌注,进而减少梗死面积,增加 AMI 患者生存率^[9]。虽然 PCI 可以迅速缓解心肌的缺血,降低 AMI 患者的生存率,但也面临一个问题——术后再狭窄。该并发症严重影响了 PCI 治疗的中远期效果,是导致 PCI 术后死亡和再发梗死等重大心血管事件的一个主要原因^[10]。

然而,药物洗脱支架的诞生将 PCI 带入了一个新的时代。与传统的裸支架相比,以西莫罗斯药物洗脱支架为代表的第一代洗脱支架能有效降低冠

状动脉疾病患者 PCI 术后的再狭窄风险^[11],大大提高了 PCI 术的中长期疗效,降低了再发梗死等重大心血管事的发生率。近年来,随着医疗技术的进步,出现了以依维莫司洗脱支架为代表的第二代洗脱支架。与第一代相比,依维莫司洗脱支架设计更为轻巧,支架的厚度明显降低,而且采用了特殊的药物涂层技术^[12]。有研究显示依维莫司洗脱支架远期疗效好于第一代洗脱支架^[4],但亦有研究显示,两者在疗效和安全性上无明显差别^[3]。

因此,在本研究中我们收集了 6 项关于依维莫司洗脱支架对比西莫罗斯洗脱支架治疗冠状动脉疾病的随机临床对照研究,共纳入了 5196 例患者,其中依维莫司组 2953 例,西莫罗斯组 2243 例。研究结果显示,依维莫司组患者随访期间重大不良心血管事件

(死亡/再发心肌梗死)共发生 263 例,发生率为 8.9% (263/2953);西莫罗斯组发生 239 例,发生率为 10.7% (239/2243);两种药物洗脱支架在死亡/再发心肌梗死方面无明显差别 ($RR = 1.00$, 95% CI : $0.84 \sim 1.17$, $P = 0.96$)。支架内血栓形成 ($RR = 0.53$, 95% CI : $0.24 \sim 1.16$, $P = 0.11$) 和支架再血管化方面 ($RR = 0.88$, 95% CI : $0.70 \sim 1.09$, $P = 0.24$) 亦无明显差别。从 Meta 分析的结果中可以看出,两种药物洗脱支架在中长期疗效上并无明显不同。虽然如此,但从研究结果中可以看出依维莫司洗脱支架有降低支架内血栓形成的趋势 ($RR = 0.53$, 95% CI : $0.24 \sim 1.16$, $P = 0.11$)。而且 4 个关于支架内血栓形成的研究中有 3 个研究 RR 的点估计值均显示依维莫司洗脱支架在降低支架内血栓形成方面更有优势。另一个导致两种支架无明显差异的原因可能与样本量有关,尽管在本次的 Meta 分析中我们已经纳入了 5196 例患者,但两种药物洗脱支架 PCI 术后无论是重大心血管不良事件还是支架内血栓形成等不良事件的发生率本身并不是很高,因此这种低发生率事件之间的统计学差异可能需要再更大样本量的研究才能显现出来。或者,另一个合理的解释是:两种药物洗脱支架在中长期疗效方面确实不存在明显差异。虽然这与第二代药物洗脱支架的自身优势相矛盾,但两种药物在体内的作用可能与体外研究并不完全一致。因此,为了进一步明确两种洗脱支架的差别,需要设计优良的更大样本量的 RCT 对此加以证实。同时关于两种洗脱支架对比研究的 Meta 分析应定期更新,及时纳入最新发表的高质量 RCT,为临床决策提供重要的依据。

本 Meta 分析存在一地的局限性:6 个研究主要来自欧洲和韩国,缺乏来自其他地区的研究数据,可能会造成一定的种族选择性偏倚;6 项研究中均未明确提出盲法及具体实施措施,因此可能带来一定的方法学异质性;最后,本研究是基于已发表文献的数据而非个体化数据进行的分析,难免受到各种偏倚的影响,因此临床医生在结论的使用过程中要慎重,根据患者的具体情况,采取个体化的治疗方案。

[参考文献]

- [1] Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(10): 1 030-039.
- [2] Dibra A, Tiroch K, Schulz S, et al. Drug-eluting stents in acute myocardial infarction: updated meta-analysis of randomized trials [J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(6):

345-357.

- [3] Burzotta F, Trani C, Todaro D, et al. Prospective randomized comparison of sirolimus- or everolimus-eluting stent to treat bifurcated lesions by provisional approach [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3): 327-335.
- [4] Kim WJ, Lee SW, Park SW, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus (ESSENCE-DIABETES): results from the ESSENCE-DIABETES trial [J]. *Circulation*, 2011, 124(8): 886-892.
- [5] Byrne RA, Kastrati A, Massberg S, et al. Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(13): 1 325-331.
- [6] Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(24): 2 310-319.
- [7] Park DW, Kim YH, Song HG, et al. Comparison of everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with long coronary artery lesions: a randomized LONG-DES-III (Percutaneous Treatment of LONG Native Coronary Lesions With Drug-Eluting Stent-III) Trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(10): 1 096-103.
- [8] Park KW, Chae IH, Lim DS, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(18): 1 844-854.
- [9] 田锐, 吕树铮, 柳弘, 等. 优化的欧洲心脏手术风险评估系统应用于经皮冠状动脉成形术手术风险的临床评估 [J]. *中国全科医学杂志*, 2011, 14(26): 2 973-975.
- [10] 陈韦任, 朱平, 刘宏伟. 年龄 >75 岁老年患者冠状动脉介入治疗随访研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(8): 739-741.
- [11] Cassese S, Piccolo R, Galasso G. Everolimus- versus first generation drug-eluting stents: the never-ending story of searching for a winner in the "limus family" [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 150(2): 212.
- [12] Bosiers M, Scheinert D, Peeters P, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(2): 390-398.

(此文编辑 许雪梅)