

·介入治疗·

第二代生物可降解聚合物涂层西罗莫司洗脱支架治疗原发原位冠状动脉病变的 5 年临床疗效分析

王耿 那堃 李毅 荆全民 王效增 刘海伟 王斌 徐凯 韩雅玲

北部战区总医院心血管内科, 沈阳 110016

通信作者: 韩雅玲, Email: hanyaling@163.net

【摘要】 目的 评价第二代生物可降解涂层铂铬合金西罗莫司洗脱支架 EXCROSSAL 治疗原发原位冠状动脉病变的长期安全性和有效性。**方法** 本研究纳入 CREDIT II 研究和 CREDIT III 研究中置入 EXCROSSAL 支架的冠心病患者, CREDIT II 研究是一项随机对照研究, CREDIT III 研究是一项单臂研究。本研究从 2013 年 11 月至 2014 年 12 月于全国 33 个中心共成功入选置入 EXCROSSAL 支架的原发原位冠状动脉病变患者 833 例。主要终点为支架置入后 5 年靶病变失败 (TLF), 即心源性死亡、靶血管心肌梗死和临床症状驱动的靶病变血运重建组成的复合终点; 次要终点为支架置入后 5 年患者相关的心血管复合终点 (PoCE, 包含全因死亡、所有心肌梗死及任何临床症状驱动的血运重建组成的复合终点) 和依据美国学术研究联合会定义的支架内血栓。采用 Kaplan-Meier 法计算术后 5 年 TLF 及 PoCE 发生率。采用单因素 Cox 回归分析糖尿病、小血管病变 (血管直径 ≤ 2.74 mm)、病变长度 ≥ 16.7 mm 和多支病变对术后 5 年 TLF 发生情况的影响。**结果** 共纳入 833 例置入 EXCROSSAL 支架的冠心病患者, 年龄为 (59.3 $\pm$ 9.1) 岁, 其中男性 579 例 (69.5%)。811 例 (97.4%) 患者完成了 5 年随访。EXCROSSAL 支架置入 5 年 TLF 发生率为 10.6% (86/811), PoCE 发生率为 15.5% (126/811), 支架内血栓发生率为 1.0% (8/811)。单因素 Cox 回归分析结果显示血管直径 ≤ 2.74 mm ($HR=3.20$, 95% CI 1.90~5.39, $P<0.001$), 病变长度 ≥ 16.7 mm ($HR=1.88$, 95% CI 1.18~2.99, $P=0.007$) 和多支病变 ($HR=2.44$, 95% CI 1.60~3.72, $P<0.001$) 是术后 5 年 TLF 的相关因素。**结论** EXCROSSAL 支架治疗原发原位冠状动脉病变的长期有效性与安全性较好, 术后 5 年 TLF 及 PoCE 的发生率均较低。

【关键词】 冠状动脉疾病; 药物洗脱支架; 生物可降解聚合物涂层

基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划 (201800067); 国家十三五重点研发计划 (2016YFC1301300)

临床试验注册: Clinicaltrials.gov, NTC02057978, NTC0202787

Five-year clinical outcomes of the second generation biodegradable polymer sirolimus-eluting stent (EXCROSSAL) in treating patients with de novo coronary lesions

Wang Geng, Na Kun, Li Yi, Jing Quanmin, Wang Xiaozeng, Liu Haiwei, Wang Bin, Xu Kai, Han Yaling
Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China
Corresponding author: Han Yaling, Email: hanyaling@163.net

【Abstract】 Objective To evaluate the five-year safety and efficacy of the second generation biodegradable polymer sirolimus-eluting stent (EXCROSSAL) in treating patients with de novo coronary artery diseases. **Methods** Patients with coronary artery disease (CAD) who were

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200916-00740

收稿日期 2020-09-16 本文编辑 白洋

引用本文: 王耿, 那堃, 李毅, 等. 第二代生物可降解聚合物涂层西罗莫司洗脱支架治疗原发原位冠状动脉病变的 5 年临床疗效分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(2): 121-127. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200916-00740.



implanted with EXTROSSAL stents in CREDIT II and CREDIT III study were included. CREDIT II was a randomized trial, and CREDIT III was a single-arm study. From November 2013 to December 2014, 833 CAD patients with de novo coronary lesions implanted with EXTROSSAL stents were selected from 33 centers in China. The primary outcome was 5-year target lesion failure (TLF), a composite of cardiac death, target vessel myocardial infarction and clinically indicated target lesion revascularization. Secondary endpoints was patient-oriented composite endpoint (PoCE), including all-cause death, all myocardial infarction, or any revascularization within 5 years post stenting and stent thrombosis according to Academic Research Consortium's (ARC) definition. Kaplan Meier method was used to calculate the incidence of TLF and PoCE within 5 years after operation. Univariate Cox regression analysis was used to analyze the impacts of diabetes, small vessel disease (vessel diameter ≤ 2.74 mm), lesion length ≥ 16.7 mm and multivessel disease on the incidence of TLF within 5 years after operation. **Results** A total of 833 patients were included in this study including 579 males (69.5%), the age was (59.3 $\pm$ 9.1) years. And 832 (99.9%) patients completed 5-year clinical follow-up. The incidence of TLF and PoCE in the 5-year follow-up were 10.6%(86/811) and 15.5%(126/811), respectively. Stent thrombosis occurred in 1.0%(8/811) of patients. Univariate Cox regression analysis showed that vessel diameter ≤ 2.74 mm ($HR=3.20$, 95% CI 1.90–5.39, $P<0.001$), lesion length ≥ 16.7 mm ($HR=1.88$, 95% CI 1.18–2.99, $P=0.007$) and multivessel disease ($HR=2.44$, 95% CI 1.60–3.72, $P<0.001$) were related factors of TLF within 5 years after operation. **Conclusion** EXCROSSAL stent is effective and safe in treating CAD patients with de novo coronary lesions, with low incidence of TLF and PoCE within 5 years after operation.

【Key words】 Coronary artery disease; Drug-eluting stent; Biodegradable-polymer

Fund programs: Natural Science Foundation Guidance Program of Liaoning(201800067); National Key R & D Project (2016YFC1301300)

Trial Registration: Clinicaltrials.gov, NTC02057978, NTC0202787

随着药物洗脱支架的广泛应用,冠心病患者术后的长期预后成为公众关注的重点。支架内新生内膜粥样硬化与内皮化不全是药物洗脱支架术后晚期支架内再狭窄及血栓形成的重要原因^[1]。既往研究表明,与永久性聚合物涂层支架相比,置入可降解聚合物涂层支架的患者术后晚期支架内血栓形成发生率明显降低^[2]。第二代生物可降解涂层药物洗脱支架(biodegradable polymer drug-eluting stent, BP-DES)EXCROSSAL在第一代BP-DES(EXCEL)的基础上,对支架材料、结构、药量与制造工艺等进行了改进,EXCROSSAL支架置入后12个月^[3]和3年^[4]内的靶病变失败(target lesion failure, TLF)的发生率均较低。本研究报告了EXCROSSAL支架置入后5年的临床随访结果。

资料与方法

1. 研究对象:本研究对象为CREDIT II研究和CREDIT III研究中置入EXCROSSAL支架的冠心病患者,从2013年11月至2014年12月于全国33个中心共成功入选833例患者。CREDIT II研究是一项前瞻性、多中心、随机对照研究,按照1:1的比例随机分配置入EXCEL支架或EXCROSSAL支架。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 75 岁;(2)稳定性和不

稳定性心绞痛、陈旧性心肌梗死或证实存在心肌缺血;(3)原发原位冠状动脉病变者(最多2处靶病变);(4)根据冠状动脉造影目测靶病变长度 ≤ 32 mm、参考血管直径为2.5~4.0 mm、靶病变直径狭窄程度 $\geq 70\%$ 。CREDIT III研究是一项前瞻性、多中心、单臂研究,所有患者均置入EXCROSSAL支架。纳入标准除靶病变最多4处、靶病变长度 ≤ 60 mm外,其余标准同CREDIT II研究。两项研究的排除标准均为:(1)7 d内发生急性心肌梗死;(2)左主干病变、移植血管病变和支架内再狭窄病变;(3)不能用球囊预扩张的严重钙化病变;(4)支架很难通过的扭曲病变;(5)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为III级及以上或左心室射血分数 $< 35\%$;(6)曾在入组前1年内置入过其他任何支架者;(7)怀孕或哺乳期者及1年内计划怀孕者;(8)有出血倾向或凝血功能障碍,或有经皮冠状动脉介入治疗禁忌证和/或抗凝治疗禁忌,或不能耐受双联抗血小板治疗者;(9)严重肝肾功能不全者(丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶均大于正常值上限3倍)。研究方案获得北部战区总医院伦理委员会批准[伦审(2013)23号]。所有患者均签署知情同意书并愿意完成指定的后续评估。

2. 手术过程:冠状动脉介入手术依据研究中心的技术标准执行。术前24 h内给予阿司匹林

300 mg 顿服, 氯吡格雷 300 mg (或术前 2~6 h 予 600 mg 的负荷剂量)。术中根据医院护理标准给予肝素 100 U/kg (维持活化凝血时间 >250 s)。酌情使用血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂。术后予阿司匹林 100 mg/d 长期口服, 氯吡格雷 75 mg/d 至少连续服用 12 个月。

3. 数据收集及随访: 采集患者住院期间一般临床资料、实验室检查和介入治疗等相关资料。术后 1、6、9、12、18、24 个月, 及此后每年对纳入患者进行电话或门诊随访, 记录不良事件的发生情况以及用药情况。由独立的临床终点判定委员会对临床事件进行判定; 由独立的核心实验室使用 Qangio XA 软件 (版本 7.3) 进行定量冠状动脉造影 (quantitative coronary angiography, QCA) 评估; 由独立于研究者和申办方的国家心血管病中心系统 (中国医学科学院阜外医院) 管理研究数据。

4. 研究终点: 主要终点为冠状动脉介入术后 5 年的 TLF, 即由心源性死亡、靶血管心肌梗死 (target vessel myocardial infarction, TVMI) 和临床症状驱动的靶病变血运重建 (ischemia-driven target lesion revascularization, CI-TLR) 组成的复合终点; 次要终点为患者源性复合终点 (patient-oriented composite endpoint, PoCE, 包含全因死亡、所有心肌梗死及任何临床症状驱动的血运重建) 及其独立组分、支架内血栓。上述终点事件的定义详见文献 [3-4]。

5. 统计学分析: 采用 SAS 9.13 软件进行数据处理分析, 本研究采用单组目标值 (objective performance criterion, OPC) 法。基于既往已发表文献, 将支架术后 12 个月 TLF 的 OPC 定为 9.5%, 靶值预计为 6.7%, 双侧检验 I 类错误率为 0.05, 预计 5% 失访率的情况下, 研究至少需纳入 829 例患者才能有 80% 的把握度达到非劣效性检验。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示; 计数资料采用例 (%) 表示。采用 Kaplan-Meier 生存曲线描述术后 5 年 TLF 及 PoCE 发生率。采用单因素 Cox 回归分析据糖尿病、小血管病变 (血管直径 ≤ 2.74 mm)、病变长度 ≥ 16.7 mm 和多支病变对术后 5 年 TLF 发生情况的影响, 并分别依据上述因素对患者进行分组绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 采用 log-rank 检验比较各组间 TLF 发生率的差异。所有数据分析均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料、介入治疗情况及 QCA 评估结果 (表 1、2): 本研究最终纳入 CREDIT II 随机对照研究可提供的试验组患者 208 例 (目测靶病变长度 ≤ 32 mm, 参考血管直径为 2.5~4.0 mm, 最多 2 个靶病变), 以及 CREDIT III 前瞻性单臂试验入选的 625 例原发原位冠状动脉病变患者 (目测靶病变长度 ≤ 60 mm, 参考血管直径 2.25~4.0 mm, 最多 4 个靶病变), 共纳入 833 例置入 EXCROSSAL 支架的冠心病患者, 年龄为 (59.3 $\pm$ 9.1) 岁, 其中男性 579 例 (69.5%), 急性冠状动脉综合征患者 690 例 (82.9%), 合并糖尿病 160 例 (19.3%)。术前 SYNTAX 评分为 (9.41 $\pm$ 5.83) 分, 节段内参考血管直径及病变长度分别为 (9.41 $\pm$ 5.83) mm 及 (19.44 $\pm$ 10.79) mm, 节段内最小管腔直径 (0.84 $\pm$ 0.47) mm。94.2% (1 028/1 091) 的病变进行了球囊预扩张。(患者水平) 置入支架的数量、平均直径及总长度分别为 (1.57 $\pm$ 0.76) 枚、(3.04 $\pm$ 0.44) mm 和 (37.79 $\pm$ 21.71) mm。术后 QCA 评估结果显示, 支架内最小管腔直径恢复到 (2.61 $\pm$ 0.42) mm, 残余 SYNTAX 评分为

表 1 833 例置入 EXCROSSAL 支架的冠心病患者的一般临床资料

项目	数值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	59.3 $\pm$ 9.1
男性 [例 (%)]	579 (69.5)
体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.6 $\pm$ 3.3
糖尿病 [例 (%)]	160 (19.3)
高血压 [例 (%)]	484 (58.1)
高脂血症 [例 (%)]	129 (15.8)
冠心病家族史 [例 (%)]	36 (4.4)
吸烟史 [例 (%)]	314 (37.7)
既往心肌梗死 [例 (%)]	154 (18.7)
既往卒中 [例 (%)]	77 (9.3)
外周血管疾病 [例 (%)]	11 (1.3)
PCI 史 [例 (%)]	42 (5.0)
PCI 指征 [例 (%)]	
无症状心肌缺血	42 (5.0)
稳定型心绞痛	101 (12.1)
不稳定型心绞痛	607 (72.9)
ST 段抬高型心肌梗死	14 (1.7)
非 ST 段抬高型心肌梗死	69 (8.3)
LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	61.6 $\pm$ 8.5

注: EXCROSSAL 是一种生物可降解聚合物涂层钴铬合金西罗莫司洗脱支架, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, LVEF 为左心室射血分数

表 2 833 例置入 EXCROSSAL 支架的冠心病患者的冠状动脉造影和介入治疗资料

项目	数值
术前 SYNTAX 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	9.41±5.83
病变血管[例(%)]	
左主干	3(0.3)
前降支	545(50.0)
回旋支	229(21.0)
右冠状动脉	315(28.9)
使用预扩张球囊[个(%)] ^a	1 028(94.2)
靶病变数(个, $\bar{x} \pm s$)	1.31±0.52
支架数(枚, $\bar{x} \pm s$)	1.57±0.76
支架数(枚, $\bar{x} \pm s$) ^a	1.20±0.42
支架平均直径(mm, $\bar{x} \pm s$) ^a	3.04±0.44
支架总长度(mm, $\bar{x} \pm s$)	37.79±21.71
支架总长度(mm, $\bar{x} \pm s$) ^a	28.86±13.40
术后残余 SYNTAX 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	2.59±3.57
术前 QCA ^a	
节段内参考血管直径(mm, $\bar{x} \pm s$)	2.77±0.48
节段内最小管腔直径(mm, $\bar{x} \pm s$)	0.84±0.47
节段内狭窄程度(% , $\bar{x} \pm s$)	70.04±15.06
节段内病变长度(mm, $\bar{x} \pm s$)	19.44±10.79
TIMI 血流 3 级[例(%)]	960(88.2)
术后 QCA ^a	
节段内参考血管直径(mm, $\bar{x} \pm s$)	2.73±0.48
节段内最小管腔直径(mm, $\bar{x} \pm s$)	2.41±0.45
支架内狭窄程度(% , $\bar{x} \pm s$)	7.42±5.55
支架内最小管腔直径(mm, $\bar{x} \pm s$)	2.61±0.42
TIMI 血流 3 级[例(%)]	1 082(99.4)

注:EXCROSSAL 是一种生物可降解聚合物涂层钴铬合金西罗莫司洗脱支架,QCA 为定性冠状动脉造影,TIMI 为心肌梗死溶栓试验;^a病变水平: $n=1\ 091$

(2.59±3.57)分。

2. 终点事件发生情况(表 3, 图 1):833 例患者中,811 例完成 5 年临床随访,随访率为 97.4%。支架术后 5 年 86 例(10.6%)发生 TLF,其中心源性死亡 11 例(1.4%)、靶血管心肌梗死 46 例(5.7%)和缺血驱动的靶病变血运重建 45 例(5.5%)。支架术后 5 年 126 例(15.5%)患者发生 PoCE,其中全因死亡 35 例(4.3%)、心肌梗死 51 例(6.3%)、再次血运重建 71 例(8.8%)。5 年内确定或可能的支架内血栓 8 例(1.0%)。

3. 术后 5 年 TLF 的相关因素:单因素 Cox 回归分析结果显示,血管直径 ≤ 2.74 mm ($HR=3.20$, 95%CI 1.90~5.39, $P<0.001$)、病变长度 ≥ 16.7 mm ($HR=1.88$, 95%CI 1.18~2.99, $P=0.007$)和多支病变 ($HR=2.44$, 95%CI 1.60~3.72, $P<0.001$)是术后 5 年

TLF 的相关因素,而糖尿病($HR=1.48$, 95%CI 0.91~2.40, $P=0.113$)对 TLF 发生风险无影响。不同人群术后 5 年发生 TLF 的 Kaplan-Meier 生存曲线见图 2。

讨 论

本研究结果显示 EXCROSSAL 支架置入术后 5 年 TLF 及 PoCE 的发生率均较低,分别为 10.6% 和 15.5%,绝大多数事件主要发生在支架术后 1 年内(TLF 发生率为 6.1%;PoCE 为 7.7%),尤其是术后第 1 个月,可能与支架术后血管内皮受损相关。支架置入 1 年后,内皮修复,完全覆盖支架小梁,事件发生率相应降低。5 年内确定或可能的支架内血栓 8 例(1.0%),均发生在晚期或极晚期。小血管病变、长病变以及多支血管病变增加 TLF 风险,但糖尿病对 TLF 发生风险无影响。

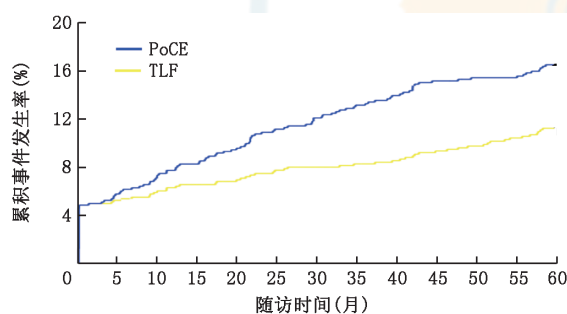
永久涂层药物洗脱支架(durable polymer drug-eluting stent, DP-DES)与血管延迟愈合有关^[5-6],其可导致晚期支架内再狭窄及血栓形成^[7],为解决这一问题,BP-DES 应运而生。一项汇总 ISAR-Test 3、ISAR-Test 4 和 LEADERS 研究的 4 062 例患者 4 年随访资料的研究结果表明,与 DP-DES 相比,BP-DES 的支架内血栓发生风险更低,主要获益于极晚期(>1 年)支架内血栓风险降低($HR=0.22$, 95%CI 0.08~0.61, $P=0.004$)^[8]。与此同时,LEADERS 研究 5 年随访结果显示,BP-DES 的极晚期(1~5 年)支架内血栓发生率较 DP-DES 低(0.7% 比 2.5%, $P=0.003$)^[9]。本研究对置入 EXCROSSAL 支架患者进行了长达 5 年的随访,结果显示,确定或可能的支架内血栓发生率为 1.0%,其中极晚期(>1 年)支架内血栓的发生率为 0.6%,提示了 EXCROSSAL 支架具有较好的长期安全性。其原因主要为术后 6~9 个月生物可降解涂层-聚乳酸聚合物可完全降解为水和二氧化碳,另外,EXCROSSAL 采用了超薄金属支柱,具有较细小梁。既往研究表明,支架厚度可影响再狭窄和支架内血栓的发生率^[10]。一项荟萃分析结果显示,置入较细小梁支架患者的内皮恢复更快,从而更早完成内皮化^[11]。因此,新一代生物可降解聚合物涂层西罗莫司洗脱支架 EXCROSSAL 的内皮覆盖率在 4 个月即可达 93.5%^[12],可有效降低支架内血栓的发生。

本研究结果显示 EXCROSSAL 支架置入术后 5 年 TLF 及 PoCE 的发生率均较低。但目前关于可降解聚合物涂层支架的研究多采用非劣效研究设

表 3 833 例置入 EXCROSSAL 支架的冠心病患者的终点事件发生情况[例(%)]

项目	1 个月 (n=833)	12 个月 (n=832)	36 个月 (n=819)	60 个月 (n=811)
TLF	38(4.6)	51(6.1)	62(7.6)	86(10.6)
PoCE	39(4.7)	64(7.7)	102(12.3)	126(15.5)
全因死亡	1(0.1)	6(0.7)	20(2.4)	35(4.3)
心源性死亡	0	3(0.4)	6(0.7)	11(1.4)
所有心肌梗死	38(4.6)	43(5.2)	48(5.9)	51(6.3)
靶血管心肌梗死	38(4.6)	42(5.0)	44(5.4)	46(5.7)
血运重建	0	19(2.3)	46(5.6)	71(8.8)
靶血管血运重建	0	10(1.2)	27(3.3)	45(5.5)
靶病变血运重建	0	9(1.1)	20(2.4)	37(4.6)
缺血驱动靶病变血运重建	0	9(1.1)	20(2.4)	45(5.5)
确定或可能的支架内血栓	0	3(0.4)	6(0.7)	8(1.0)
急性期	0	0	0	0
亚急性期	0	0	0	0
晚期	-	3(0.4)	3(0.4)	3(0.4)
极晚期	-	-	3(0.4)	5(0.6)

注:EXCROSSAL 是一种生物可降解聚合物涂层钴铬合金西罗莫司洗脱支架,TLF 为靶病变失败,PoCE 为患者源性复合终点;-表示不适用



EXCROSSAL 是一种生物可降解聚合物涂层钴铬合金西罗莫司洗脱支架;PoCE 为患者源性复合终点;TLF 为靶病变失败

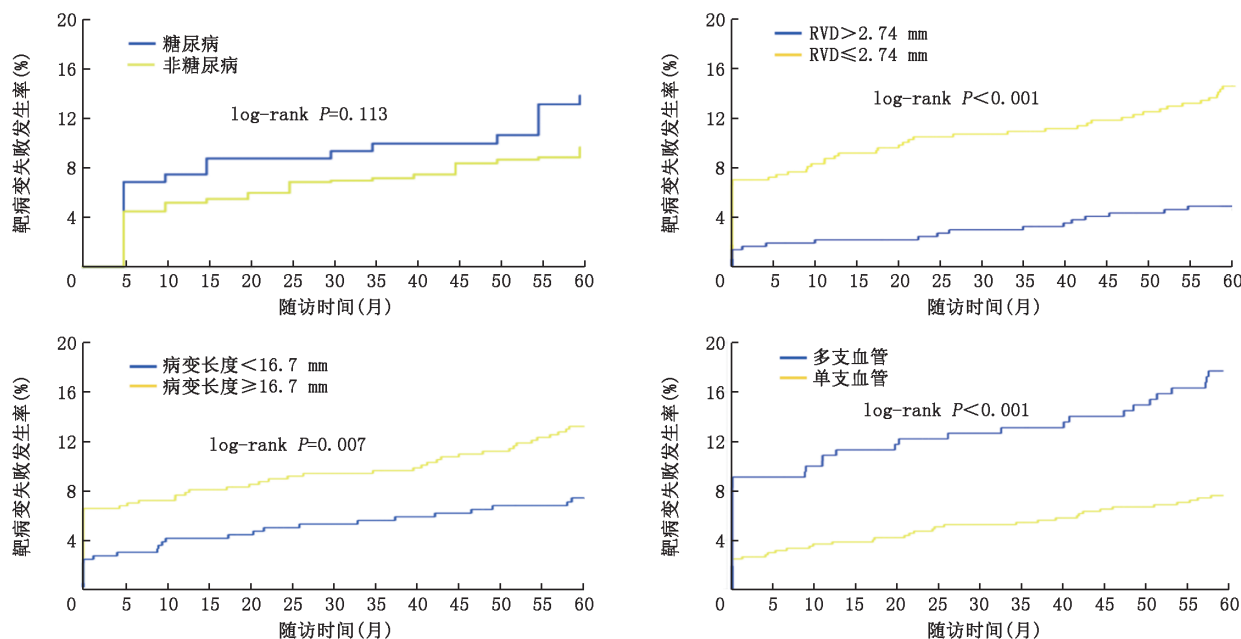
图 1 833 例置入 EXCROSSAL 支架的冠心病患者术后 5 年发生 TLF 及 PoCE 的 Kaplan-Meier 生存曲线

计,显示了可降解聚合物涂层支架在冠心病介入治疗的长期疗效与永久性聚合物涂层支架相当^[2, 13-14]。I-LOVE-IT2 研究显示,新型生物可降解涂层 Tivoli 支架与永久涂层 Firebird2 支架的 5 年 TLF 发生率相似(11.4% 比 11.1%, $P=0.89$)^[14]。第二代 BP-DES Synergy 支架的 5 年 TLF 不劣于永久涂层依维莫司洗脱支架 Promus Element Plus(14.3% 比 14.2%, $P=0.91$)^[13]。尽管目前的相关研究没有显示 BP-DES 在改善临床预后、降低临床终点事件发生率方面比永久聚合物涂层支架更有效,但组织病理学研究显示,相较于永久性聚合物涂层,可降解聚合物涂层可显著减少血管壁炎症反应并促进愈合^[2, 15]。总体来说,EXCROSSAL 支架与新世代 DP-DES 支架相比具有相似甚至更优的临床疗效。

糖尿病患者的冠状动脉病变多呈弥漫性,合并小血管病变与多支血管病变,再狭窄发生率较高,既往研究表明,糖尿病是冠状动脉支架置入后 TLF 和支架内血栓的重要独立预测因子^[16],EVOLVE II 研究显示糖尿病人群置入 Synergy 支架后 5 年的 TLF 发生率为 17.0%,与全人群结果相似^[13]。本研究结果与之一致,相比于非糖尿病患者,合并糖尿病组虽并未显著增加 TLF 风险,但 EXCROSSAL 支架在高危人群中使用的安全性还需要进一步探究。

小血管病变的介入治疗依然具有挑战性,尽管在设备和技术上有了大量的发展和改进,但仍与较高的再狭窄率以及较高的靶血管血运重建发生率相关^[7, 10]。无论是通过单纯球囊扩张还是支架置入,小血管病变患者在介入治疗术后的心血管不良事件及再狭窄的发生率均高于非小血管病变者^[17]。本研究得到相似的结果,即相比于非小血管病变,小血管病变(血管直径 ≤ 2.74 mm)患者的 TLF 发生率更高。值得注意的是,相比于其他治疗方式,西罗莫司支架与较低的血管覆盖区域直径再狭窄程度相关,一项纳入 19 项试验结果的荟萃分析结果表明,在治疗小血管冠状动脉疾病方面,与单纯球囊扩张、紫杉醇洗脱支架、裸金属支架等相比,西罗莫司支架更加有效且安全,并且与靶血管血运重建风险的显著降低相关^[18]。因此,针对小血管病变的治疗仍需要进一步探索与研究。

本研究存在一些局限性。首先本研究为单臂研究,缺乏直接对照组,所纳入的患者需满足较为



EXCROSSAL 是一种生物可降解聚合物涂层钴铬合金西罗莫司洗脱支架, RVD 为血管直径

图2 不同人群置入 EXCROSSAL 支架后 5 年靶病变失败的 Kaplan-Meier 生存曲线

严格入选和排除标准,因此本研究结果仅适用于具有相同特点的人群,外推范围有限。其次纳入患者相对低危, SYNTAX 评分较低,因此 CREDIT 系列研究需要在更大规模的人群中进一步探索 EXCROSSAL 支架的长期有效性和安全性。

综上所述, 5 年的临床随访显示第二代生物可降解涂层钴铬合金西罗莫司洗脱支架 (EXCROSSAL) 具有较低的 TLF 和支架内血栓发生率,证实了治疗原发原位冠心病患者的长期有效性与安全性较好。而针对糖尿病、长病变、小血管病变、多支病变等 TLF 的高危因素, EXCROSSAL 的疗效还需要根据更大规模的临床应用来进一步了解。

CREDIT II 和 CREDIT III 研究的数据来源单位及负责人 (排名不分先后): 北部战区总医院 (韩雅玲), 中国医学科学院阜外医院 (杨跃进), 东南大学附属中大医院 (马根山), 中国医科大学附属盛京医院 (李晓东), 空军军医大学附属第一医院 (陶凌), 西安交通大学医学院第一附属医院 (袁祖贻), 解放军总医院第三医学中心 (刘惠亮), 浙江大学医学院附属第二医院 (孙勇), 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 (傅国胜), 解放军联勤保障部队第九八三医院 (浦奎), 河北省人民医院 (李树仁), 大庆油田总医院 (黎辉), 战略支援部队总医院 (王守力), 山西医科大学附属第一医院 (贾永平), 解放军联勤保障部队第九二〇医院 (杨丽霞), 上海市第十人民医院 (徐亚伟), 兰州大学第一医院 (张钰), 中南大学湘雅二医院 (胡信群), 吉林大学第一医院 (佟倩), 中南大学湘雅医院 (余再新), 大连医科大学附属第一医院 (周旭晨), 上海交通大学医学院附属第九人民医院 (王长谦), 山西医科

大学第二医院 (杨志明), 西部战区总医院 (杨永健), 中南大学湘雅三医院 (曹宇), 温州医科大学附属第一医院 (黄伟剑), 解放军联勤保障部队第九八〇医院 (王冬梅), 四川大学华西医院 (张立), 南方医科大学南方医院 (侯玉清), 广西壮族自治区人民医院 (徐广马), 吉林大学第二医院 (刘斌), 广东省人民医院 (陈纪言), 首都医科大学附属北京安贞医院 (柳景华)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans[J]. *Circulation*, 2014, 129(2): 211-223. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001790.
- [2] Kobayashi T, Sotomi Y, Suzuki S, et al. Five-year clinical efficacy and safety of contemporary thin-strut biodegradable polymer versus durable polymer drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 9 randomized controlled trials[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2020, 35(3): 250-258. DOI: 10.1007/s12928-019-00613-w.
- [3] Wang G, Wang H, Xu B, et al. Efficacy and safety of a biodegradable polymer Cobalt-Chromium sirolimus-eluting stent (EXCROSSAL) in treating de novo coronary artery disease: A pooled analysis of the CREDIT II and CREDIT III trials[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(S1): 512-519. DOI: 10.1002/ccd.26887.
- [4] Wang G, Ma G, Tao L, et al. Three-year follow up of biodegradable polymer cobalt-chromium sirolimus-eluting stent (EXCROSSAL) in treating de novo coronary artery disease: Pooled analysis of CREDIT II and CREDIT III trials [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95 Suppl 1: 565-571.

- DOI: 10.1002/ccd.28713.
- [5] Park SJ, Kang SJ, Virmani R, et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(23): 2051-2057. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.909.
 - [6] Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 193-202. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.042.
 - [7] Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus-and paclitaxel-eluting stents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(4): 390-398. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.066.
 - [8] Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(10): 1214-1222. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs086.
 - [9] Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(8): 777-789. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.04.011.
 - [10] Nakazawa G, Torii S, Ijichi T, et al. Comparison of vascular responses following new-generation biodegradable and durable polymer-based drug-eluting stent implantation in an atherosclerotic rabbit iliac artery model[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10). DOI: 10.1161/JAHA.116.003803.
 - [11] Cassese S, Xhepa E, Ndrepepa G, et al. Vascular response to percutaneous coronary intervention with biodegradable-polymer vs. new-generation durable-polymer drug-eluting stents: a meta-analysis of optical coherence tomography imaging trials[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(11): 1294-1301. DOI: 10.1093/ehjci/jex334.
 - [12] Wang G, Sun Z, Jin Q, et al. First-in-man study evaluating the safety and efficacy of a second generation biodegradable polymer sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo coronary lesions: clinical, Angiographic, and OCT outcomes of CREDIT-1[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85 Suppl 1: 744-751. DOI: 10.1002/ccd.25862.
 - [13] Kereiakes DJ, Windecker S, Jobe RL, et al. Clinical outcomes following implantation of thin-strut, bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting SYNERGY stents[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(9): e008152. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008152.
 - [14] Xu K, Xu B, Guan C, et al. Biodegradable polymer-versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stents: the final 5-year outcomes of the I-LOVE-IT 2 trial[J/OL]. *EuroIntervention*, 2020[2020-08-16]. <https://eurointervention.pconline.com/article/biodegradable-polymer-versus-durable-polymer-coated-sirolimus-eluting-stents-the-final-5-year-outcomes-of-the-i-love-it-2-trial>. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00865. [published online ahead of print February 11, 2020].
 - [15] El-Hayek G, Bangalore S, Casso Dominguez A, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing biodegradable polymer drug-eluting stent to second-generation durable polymer drug-eluting stents [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5): 462-473. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.12.002.
 - [16] Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, et al. Differential clinical responses to everolimus-eluting and Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with and without diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2011, 124(8): 893-900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031070.
 - [17] Kornowski R, Fort S, Almagor Y, et al. Impact of vessel size, lesion length and diabetes mellitus on angiographic restenosis outcomes: insights from the NIRTOP study[J]. *Acute Card Care*, 2008, 10(2): 104-110. DOI: 10.1080/17482940701787754.
 - [18] Siontis GC, Piccolo R, Praz F, et al. Percutaneous coronary interventions for the treatment of stenoses in small coronary arteries: a network Meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(13): 1324-1334. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.03.025.