

冠状动脉支架内再狭窄的相关性因素分析

杨蕾¹, 王丽娟²

(1. 沈阳医学院沈洲医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110002; 2. 中国医科大学
附属第一医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 冠状动脉支架; 再狭窄; 相关因素

[摘要] **目的** 通过分析冠状动脉支架内再狭窄(ISR)的相关性因素,探讨如何降低冠状动脉ISR的发生。**方法** 选择100例冠状动脉ISR和100例无冠状动脉ISR的患者,通过对比两组患者的冠心病危险因素及冠状动脉支架情况来分析影响冠状动脉ISR的相关因素,并通过Logistic回归分析得出相关因素的相关强度排序。**结果** 吸烟、血压、血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和支架直径、长度、部位、数量在冠状动脉ISR组与无冠状动脉ISR组比较中,有显著性差异($P < 0.05$);急性心肌梗死患者中,未应用II b/III a受体拮抗剂及C反应蛋白增高者在两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示冠状动脉ISR与餐后2h血糖及吸烟相关性较强;冠状动脉ISR与冠状动脉支架情况的相关性强度为:多枚支架 > 支架直径 > 支架长度 > 支架部位。**结论** 糖尿病、吸烟、高血压、高脂血症及冠状动脉多支病变、重度狭窄、急性心肌梗死患者未应用血小板II b/III a受体拮抗剂、C反应蛋白升高是冠状动脉ISR的重要相关因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlational Factors Analysis of Coronary Artery In-stent Restenosis

YANG Lei¹, and WANG Li-Juan²

(1. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Shenzhou Hospital, Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110002, China; 2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, The First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Stent; Restenosis; Related Factors

[ABSTRACT] **Aim** To explore how to reduce the incidence of coronary artery in-stent restenosis (ISR) via analysis of the related factors to ISR. **Methods** 100 cases with coronary artery ISR and 100 cases without coronary artery ISR were selected. We analyzed the related factors affecting the coronary ISR by comparing the coronary heart disease risk factors and the coronary stent situations between the two groups of patients, and finally obtained the relevant intensity order for related factors by Logistic regression analysis. **Results** Significant differences ($P < 0.05$) were shown both in smoking, blood pressure, blood sugar, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, and in the diameter, length, location and quantity of stents between two groups with or without coronary ISR; Among the acute myocardial infarction (AMI) patients, significant differences ($P < 0.05$) were also shown in no application of II b/III a receptor antagonist and elevated level of C-reactive protein between two groups. Logistic regression analysis showed that coronary ISR had a strong correlation with 2 h postprandial blood glucose and smoking; The relevant intensity of coronary stents situation to coronary ISR showed: many pieces of stents > stent diameter > stent length > stent location. **Conclusion** Diabetes, smoking, hypertension, hyperlipidemia, multivessel coronary lesions, severe stenosis, acute myocardial infarction patients without application of platelet II b/III a receptor antagonist, elevated level of C-reactive protein are the important factors associated with coronary artery ISR.

目前,冠状动脉支架置入术在经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)中

已经超过了90%,并且成为临床治疗冠心病的重要手段之一^[1];但冠状动脉支架内再狭窄(in-stent res-

[收稿日期] 2013-01-05

[作者简介] 杨蕾,硕士,主治医师,主要研究方向为冠心病防治,E-mail为 yangleiguotao@yahoo.com。通讯作者王丽娟,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向为冠心病的诊断及预后评估,E-mail为 wanglijuan20@yahoo.com.cn。

tenosis, ISR) 的发生率仍然很高^[2]。因此, 冠状动脉 ISR 依然是 PCI 术治疗所面临的巨大挑战。既往回顾性研究表明, 影响冠状动脉 ISR 的主要因素包括吸烟和血浆纤维蛋白原水平增高、冠心病合并高血压、糖尿病及冠状动脉多支病变^[2], 但并未阐明哪种因素对再狭窄的影响较大, 因此在临床诊疗过程中对危险因素的控制存在局限性。本研究拟从 PCI 术后患者冠心病危险因素和冠状动脉病变情况的角度, 来探讨冠状动脉 ISR 与冠心病危险因素及冠状动脉病变的相关性, 以指导临床如何降低冠状动脉 ISR 的发生率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择沈阳医学院沈洲医院 2005 年至 2011 年间住院行 PCI 术(入选患者全部植入药物涂层支架)并在 6 个月至 12 个月内复查冠状动脉造影的冠心病患者进行研究, 随机选择患者 200 例; 其中 100 例为 ISR 组, 即支架内及支架近端和远端管腔狭窄 $\geq 50\%$; 另 100 例为无 ISR 组, 即支架内及支架近段和远端管腔狭窄 $< 50\%$ 。入选患者中共有 52 例诊断为急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。

1.2 入选患者基本情况

无 ISR 组: 平均年龄 64 ± 19 岁, 其中男性 62 例, 女性 38 例; PCI 术后复查冠状动脉造影平均时间为 7.2 ± 2.4 个月。ISR 组: 平均年龄 66 ± 22 岁, 其中男性 58 例, 女性 42 例; PCI 术后复查冠状动脉造影平均时间为 8.1 ± 2.2 个月。

1.3 入选患者用药情况

抗血小板药物: 所有入选患者 PCI 术后均应用阿司匹林每天 300 mg, 3 天后改为每天 100 mg; 氯吡格雷每天 75 mg, 服用 12 ~ 18 个月(左主干 PCI 术后的患者, 氯吡格雷每天 150 mg, 服用 1 ~ 3 个月, 此后改为每天 75 mg, 服用 12 ~ 18 个月)。抗凝药物: 所有入选患者 PCI 术后均应用低分子肝素每天 1 ~ 2 次, 连续应用 3 ~ 5 天。他汀类降脂药物: 所有入选患者 PCI 术后均应用常规剂量他汀类药物 12 ~ 18 个月。

1.4 资料收集

(1) 一般资料: 记录年龄、性别、吸烟史、饮酒史、血压等资料; 血压包括收缩压及舒张压, 取术前及术后 3、6、12 个月的平均值。(2) 生物化学指标: 空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖(postprandial blood glucose, PBG)、总胆固醇(total

cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 以上各项指标均取术前及术后 3、6、12 个月的平均值来做记录。(3) 选择性冠状动脉造影: 通过 Judkin's 方法进行选择性左右冠状动脉造影检查, 了解各支冠状动脉血管及支架内情况, 包括首次行 PCI 术情况及复查冠状动脉造影时的情况。(4) AMI 患者 PCI 术中及术后是否应用血小板 II b/III a 受体拮抗剂。(5) 冠状动脉支架数量、型号及植入部位。

1.5 统计学处理

采用统计软件 SPSS 12.0 建立数据库并进行分析。单因素分析时, 采用 χ^2 检验比较计数资料组间差异; 多因素分析时, 采用非条件 Logistic 回归模型筛选冠状动脉 ISR 的相关危险因素。以支架内有无再狭窄作为因变量, 变量筛选方式为偏最大似然估计的前进法, 其中模型纳入标准为 $P < 0.05$, 模型排除标准为 $P > 0.05$, 对筛选出的自变量回归系数采用 Wald χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠状动脉 ISR 组与无 ISR 组冠心病危险因素比较

在冠心病危险因素中, 性别、年龄、饮酒、纤维蛋白原、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇各指标的患者比例, ISR 组与无 ISR 组比较, 二者无显著差异($P > 0.05$)。在冠心病危险因素中, 吸烟 > 20 支/天、收缩压 ≥ 160 mmHg、舒张压 ≥ 90 mmHg、空腹血糖 ≥ 8.6 mmol/L、餐后 2 h 血糖 ≥ 15.0 mmol/L、总胆固醇 ≥ 5.6 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 3.6 mmol/L 的患者比例, ISR 组较无 ISR 组明显升高($P < 0.05$)(表 1、表 2)。

2.2 冠状动脉 ISR 组与无 ISR 组支架情况比较

在冠状动脉病变中, 支架直径 < 2.6 mm、支架长度 > 30 mm、支架数量 ≥ 3 个、支架部位在前降支的患者比例, ISR 组较无 ISR 组明显升高($P < 0.05$; 表 3)。

2.3 AMI 患者冠状动脉 ISR 组与无 ISR 组抗血小板药物及 CRP 比较

在 AMI 患者中, 未应用 II b/III a 受体拮抗剂及 C 反应蛋白增高的患者比例, ISR 组较无 ISR 组明显升高($P < 0.05$)。

表 1. 两组血压和吸烟因素比较

Table 1. Comparison of blood pressure and smoking in the two groups

项 目	无 ISR 组 (例)	ISR 组 (例)	P 值
血压 (mmHg)			
正常 (<140/90)	57	29	<0.05
升高 (≥140/90)	43	71	
收缩压升高程度			
140 ~ 159	22	21	>0.05
160 ~ 180	17	38	<0.05
>180	4	12	<0.05
舒张压升高程度			
90 ~ 99	11	22	<0.05
100 ~ 110	8	19	<0.05
>110	4	14	<0.05
吸烟 (支/天)			
0	79	62	>0.05
<10	5	8	>0.05
10 ~ 20	10	10	>0.05
>20	6	20	<0.05

表 2. 两组血糖和血脂因素比较

Table 2. Comparison of blood glucose and blood lipid in the two groups

项 目	无 ISR 组 (例)	ISR 组 (例)	P 值
血糖 (mmol/L)			
正常 (FBG ≤ 6.1, PBG ≤ 7.8)	75	47	<0.05
升高 (FBG > 6.1, PBG > 7.8)	25	53	
FBG 升高程度			
6.2 ~ 8.5	10	7	>0.05
8.6 ~ 10.0	12	26	<0.05
>10.0	3	16	<0.01
PBG 升高程度			
7.9 ~ 14.9	6	10	>0.05
15.0 ~ 18.0	8	27	<0.05
>18.0	4	16	<0.01
TC (mmol/L)			
正常 (≤ 4.6)	63	20	<0.05
升高 (> 4.6)	37	80	
TC 升高程度			
4.7 ~ 5.5	19	20	>0.05
5.6 ~ 6.5	12	32	<0.05
>6.5	6	28	<0.05
LDLC (mmol/L)			
正常 (≤ 2.6)	56	28	<0.05
升高 (> 2.6)	44	72	
LDLC 升高程度			
2.7 ~ 3.5	25	18	>0.05
3.6 ~ 4.5	11	30	<0.05
>4.5	8	24	<0.05

表 3. 两组支架情况比较

Table 3. Comparison of coronary stents situation in the two groups

项 目	无 ISR 组 (例)	ISR 组 (例)	P 值
支架直径 (mm)			
2.3 ~ 2.5	23	42	<0.05
2.6 ~ 3.0	35	45	>0.05
3.1 ~ 3.5	66	68	>0.05
3.6 ~ 4.0	52	43	>0.05
支架长度 (mm)			
8 ~ 15	30	28	>0.05
16 ~ 20	58	53	>0.05
21 ~ 25	46	49	>0.05
26 ~ 30	28	36	>0.05
>30	14	32	<0.05
支架部位			
左主干	8	10	>0.05
前降支	50	72	<0.05
回旋支	52	48	>0.05
右冠状动脉	42	37	>0.05
对角支	24	31	>0.05
支架数量 (个)			
1	52	42	>0.05
2	37	20	>0.05
≥3	11	38	<0.05

2.4 冠状动脉支架再狭窄的多因素 Logistic 回归分析

以支架内有无再狭窄作为因变量,将上述收集资料的指标作为自变量,采用前进法进行逐步回归,自变量回归系数 Wald χ^2 检验结果显示,筛选进入回归模型的变量共 11 个:吸烟、收缩压、舒张压、空腹血糖、餐后血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、支架直径、支架长度、支架数量、支架部位,这些因素与 ISR 呈正相关(偏回归系数均 > 0),回归模型为: $\text{Logit}(P) = 4.21 \times \text{吸烟史} + 3.14 \times \text{收缩压} + 2.01 \times \text{舒张压} + 4.00 \times \text{空腹血糖} + 5.04 \times \text{餐后血糖} + 1.25 \times \text{总胆固醇} + 2.72 \times \text{低密度脂蛋白胆固醇} + 5.92 \times \text{支架直径} + 5.76 \times \text{支架长度} + 6.37 \times \text{支架数量} + 4.94 \times \text{支架部位}$ 。采用似然比对回归模型的拟合情况进行检验, $\chi^2 = 195.27, P < 0.01$, 回归模型有统计学意义。每种因素与 ISR 相关性强度以相对危险度(OR 值)来说明(表 4、表 5)。

表 4. 两组冠心病危险因素 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis for risk factors of coronary heart disease in the two groups

项 目	餐后血糖	吸烟史	空腹血糖	收缩压	LDLC	舒张压	总胆固醇
回归系数	5.04	4.21	4.00	3.14	2.72	2.01	1.25
OR 值	154.51	67.08	54.55	23.15	15.16	7.46	3.49

表 5. 两组支架情况 Logistic 回归分析

Table 5. Logistic regression analysis for coronary stents situation in the two groups

项 目	支架数量	支架直径	支架长度	支架部位
回归系数	6.37	5.92	5.76	4.94
OR 值	585.78	372.72	315.88	139.33

综合上述情况,得出以下结果:冠状动脉 ISR 与冠心病危险因素的相关性强度为:餐后 2 h 血糖 > 吸烟 > 空腹血糖 > 收缩压 > 低密度脂蛋白胆固醇 > 舒张压 > 总胆固醇;冠状动脉 ISR 与冠状动脉支架情况的相关性强度为:多枚支架 > 支架直径 > 支架长度 > 支架部位。

3 讨 论

PCI 术在临床上的广泛应用,不但提高了冠心病患者的生存率,而且改善了其生活质量;但 PCI 术后再狭窄问题困扰着患者和临床工作者,仍然是介入心脏病学研究的焦点^[3]。目前,冠状动脉 ISR 的研究报道较多,但针对冠心病患者 PCI 术治疗后的随访报道较少,尤其是经重复冠状动脉造影的随访研究。本研究拟从 PCI 术后患者自身因素和介入因素的角度,来探讨冠状动脉 ISR 相关性因素。

本研究通过回顾性分析沈洲医院 2005 ~ 2011 年行 PCI 术的患者,结果发现影响 ISR 的因素包括:吸烟、收缩压、舒张压、空腹血糖、餐后血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、支架直径、支架长度、支架数量、支架部位;对 ISR 无明显影响的因素包括:性别、年龄、饮酒、纤维蛋白原、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇。此外,本研究结果表明,AMI 患者 PCI 术中及术后未应用 II b/III a 受体拮抗剂及血清 C 反应蛋白含量升高,均与 ISR 密切相关。

通过本研究结果表明,患者自身危险因素中,血糖尤其是餐后血糖与 ISR 相关性更强^[4]。其原因可能是人体大部分时间处于餐后状态,患者血糖升高,血液黏度增高,血流减慢,进而促进冠状动脉支架内血栓形成,所以餐后高血糖对冠状动脉血管的影响较大;且糖代谢异常可诱导血管内膜炎症反应,在形成动脉粥样硬化过程中也起到重要作用。PCI 术后患者血糖若持续升高,或患者若长期处于高血糖状态,将导致蛋白质糖基化和氧化过程加剧,糖基化终末产物将促进动脉粥样硬化的发展,而且可导致内皮损伤,从而引起冠状动脉 ISR 的发

生^[5]。大量吸烟也是导致冠状动脉 ISR 常见的重要危险因素之一,吸烟不仅损伤内皮细胞,而且增加血浆纤维蛋白原浓度,使血液凝固性增强;同时,吸烟可促进血管内皮细胞增殖,加速冠状动脉 ISR 的发生^[6]。高血压病是常见慢性病之一,冠心病合并高血压患者如果 PCI 术后血压控制不理想,将会增加血液对血管壁的剪切力,加重血管内皮细胞损伤,导致早期代偿性管壁重塑作用,因此高血压患者更容易发生 PCI 术后 ISR^[7]。总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇升高可造成血管内皮细胞受损,这是动脉粥样硬化的始动因素,内皮细胞受损促进了动脉粥样硬化的发生、发展,导致 ISR 的形成^[8]。

此外,本研究结果表明在沈洲医院 2005 ~ 2011 年行 PCI 术住院患者中,多枚支架植入在冠状动脉病变因素中与冠状动脉 ISR 的相关性最强,原因可能为弥漫性病变血流缓慢;多个支架的置入增加了支架体与血管壁接触的总面积,导致新生内膜增殖,使再狭窄率增加^[9]。而冠状动脉支架直径 < 2.6 mm 和支架长度 > 30 mm 的病变同样存在血流缓慢和接触面积增加的因素,因而血栓形成的机率也会增加。至于位于前降支的支架比其他部位的支架更容易诱发 ISR,可能与前降支的解剖部位及血流速度和血流方向(血液对血管壁的剪切力)有关^[10]。

尽管冠状动脉支架的植入可以显著降低经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)的再狭窄率,但部分支架植入后的再狭窄可引起急性心肌梗死等严重后果。本研究结果提示我们,为更好地预防冠状动脉支架术后再狭窄,除了积极采用预防再狭窄的治疗措施外,还需积极戒烟,控制高血压和高血糖,降低胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,并加强抗凝、抗血小板治疗^[11]。对于多枚支架、支架直径小于 2.6 mm、支架长度大于 30 mm 及支架部位在前降支的患者,除了上述治疗以外,应定期进行一些无创检查,如运动负荷心电图及负荷心肌灌注显像等,对可疑冠状动脉 ISR 的患者应复查冠状动脉造影,尤其是对多枚支架的患者应给与更大的关注。对 AMI 患者,尤其是合并 C 反应蛋白升高的患者,在上述治疗的基础上,还应积极使用血小板 II b/III a 受体拮抗剂,以降低 ISR 的发生率。

总之,针对每一个患者,我们应仔细评估患者的各种危险因素,密切观察病情,在治疗指南的指导下,做到个体化手术及个体化药物治疗;在重建冠状动脉血运的同时,力求降低 ISR 的发生率。

[参考文献]

- [1] Miettinen TA, Gylling H, Nissinen MJ. The role of serum non-cholesterol sterols as surrogate markers of absolute cholesterol synthesis and absorption[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011, 21(10): 765-769.
- [2] Pathmaja P, Robert HK, Steven EK, et al. Plasma sterol evidence for decreased absorption and increased synthesis of cholesterol in insulin resistance and obesity[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(5): 1182-1188.
- [3] Gylling H, Hallikainen M, Nissinen MJ, et al. Very high plant stanol intake and serum plant stanols and non-cholesterol sterols[J]. Eur J Nutr, 2010, 49(2): 111-117.
- [4] 纪征, 邸亚丽, 张琦. 国产雷帕霉素洗脱支架应用于冠状动脉分叉病变的效果评价[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(4): 343-346.
- [5] 周逸, 陈曼华, 王翔, 等. 不同类型冠状动脉斑块支架植入术的比较[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(4): 315-319.
- [6] Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, et al. Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in

- routine clinical practice: findings from the Nation Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(21): 2029-2036.
- [7] Mehran R, Danges G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome[J]. Circulation, 1999, 100(18): 1872-1878.
- [8] 李建军. 炎症与支架内再狭窄[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 566-569.
- [9] 金琴花, 盖鲁粤, 杨庭树. 冠状动脉支架置入术后不同类型支架再狭窄形式分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(3): 230-232.
- [10] 罗彤, 杨跃进, 宋蓉, 等. 首次心肌梗死患者 878 例冠状动脉病变的特点分析[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(11): 910-914.
- [11] 黄伟光, 罗景云, 崔进, 等. 老年急性心肌梗死急诊介入治疗联合替罗非班的疗效评价[J]. 中国医师杂志, 2011, 13(7): 883-887.

(此文编辑 曾学清)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊计量单位的使用

本刊使用下列计量单位(各类单位中,第一个单位为基本单位):

- ①长度:m, cm, mm, μm , nm, pm, fm;
- ②质量:g, kg, mg, μg , ng, pg;
- ③时间:s, ms, μs , ns, min, h, d;
- ④电流:A, mA, μA , nA;
- ⑤热力学温度: $^{\circ}\text{C}$, 也可用 K;
- ⑥物质的量: mol, mmol, μmol , nmol, pmol;
- ⑦频率: Hz, kHz, MHz, GHz, THz;
- ⑧力、重力: N, kN, MN;
- ⑨压力、压强和应力: Pa, kPa, mPa;
- ⑩能量、功和热: J, kJ;
- ⑪电位、电压和电动势: V, mV, kV;
- ⑫放射性活度: Bq, kBq, MBq, GBq;

⑬容积、体积: L, mL, μL , nL;

⑭转速: r/min, r/s, kr/min, Mr/min;

⑮密度: kg/L;

⑯级差: dB;

⑰溶液浓度: mol/L, mmol/L, $\mu\text{mol/L}$, nmol/L, pmol/L; 也可用 g/L, mg/L, $\mu\text{g/L}$, ng/L, pg/L;

⑱一种物质含有另一种物质的量: mol/kg, mmol/g, $\mu\text{mol/g}$, nmol/g, pmol/g; 也可用 mg/g, $\mu\text{g/g}$, ng/g;

⑲血压: kPa, 也可用 mmHg(1 mmHg = 0.133 3 kPa); 其它生理压用 Pa, 也可用 cmH_2O (1 cmH_2O = 98 Pa)。

注意: 不得使用分母带词头的单位, 如/ml、mg/dl 等请修改为/L、g/L, 但/kg 例外。