

冠状动脉支架置入后再狭窄的相关因素分析

满 意 郑葵葵 吴长春 张 昭 陈伟建

摘 要 目的 探讨经皮冠状动脉支架置入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后支架内再狭窄的相关因素。**方法** 收集 2015 年 12 月~2016 年 11 月在笔者医院行冠状动脉造影随访冠状动脉支架的患者 76 例,按照支架情况分为冠状动脉支架再狭窄组(ISR 组)和无冠状动脉支架再狭窄组(no ISR 组),比较两者患者的性别、年龄、体重指数(BMI)、糖尿病史、高血压史、吸烟史、支架位置、支架直径、支架长度、支架置入时间、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、甘油三酯、总胆固醇及血清总胆红素,并采用 Logistic 回归对相关因素进行分析。**结果** 两组资料进行对比,ISR 组患者年龄大,支架置入时间长,但发生在右冠状动脉的概率较低。Logistic 多因素回归分析显示 BMI、支架直径、支架长度、支架置入时间及甘油三酯是 ISR 发生的危险因素,右冠状动脉是 ISR 的保护因素。**结论** 冠状动脉支架置入术后 ISR 的发生与多个临床因素及介入学因素相关,有效的控制危险因素,对预防 ISR 的发生以及冠状动脉支架置入术后患者的预后有至关重要的意义。

关键词 冠心病 冠状动脉支架置入术 冠状动脉造影 冠状动脉支架再狭窄

中图分类号 R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.033

Analysis of the Related Factors of In-stent-restenosis after Coronary Stent Implantation. Man Yi, Zheng Kuikui, Wu Changchun, et al. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the related factors of stent restenosis after coronary stent implantation (PCI). **Methods** Seventy six patients in our hospital from December 2015 to November 2016 who accepted coronary angiography were divided into two groups: in stent restenosis group (ISR group) and non restenosis group (no ISR group). We compared the two groups with sex, age and body mass index (BMI), history of diabetes, history of hypertension, smoking history, stent position, stent diameter, stent length, stent implantation time, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), triglyceride, total cholesterol, serum bilirubin. And we analyzed the related factors of ISR by logistic analysis. **Results** The age of patients in ISR group were older. The stent implantation time was longer, and the risk of ISR for the right coronary artery was lower. Logistic multivariate regression analysis showed that BMI, stent diameter, stent length, stent implantation time and triglyceride were the risk factors for ISR, and the right coronary stenting was the protective factor of ISR. **Conclusion** The incidence of ISR after coronary stent implantation related with multiple clinical factors and intervention factors. Effectively controlling the risk factors is crucial to prevent the occurrence of ISR.

Key words Coronary artery disease; Coronary stent implantation; Coronary artery angiography; In-stent restenosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD)是目前世界上最重要的致死性疾病之一,并且因为高额的治疗成本,也成为了重大的社会经济问题。经皮支架置入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是一种重要的治疗手段,但是目前该手段存在的最主要的问题是冠状动脉支架再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生。支架置入术后 ISR 的发生率比较高,为 10%~20%。ISR 的预防以及早期的发现和治疗是目前重要的研究课题之一。

常规的冠状动脉造影(invasive coronary angiogra-

phy, ICA)是目前评估 CAD 支架置入术后 ISR 的金标准,本实验利用 ICA 作为基础,回顾性分析冠状动脉支架置入术后状态的患者 76 例,探讨 ISR 发生的相关因素,为临床预防及早期治疗 ISR 提供理论依据。

材料与方法

1. 研究对象:收集在笔者医院 2015 年 12 月~2016 年 11 月行 ICA 随访冠状动脉支架的患者 76 例,支架共 118 枚;其中,男性 55 例,女性 21 例,患者年龄 46~91 岁,平均年龄 65.59 ± 9.05 岁。根据患者的病史收集患者冠状动脉支架置入术的相关信息,包括冠状动脉支架置入位置、支架置入时间、支架长度、支架管径信息。记录患者的 BMI、高血压病史、糖尿病史、吸烟史及相关血化验指标,包括胆固醇、甘油

三酯、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血清总胆红素。其中吸烟史指为至 ICA 检查时有 1 年以上吸烟史的。

2. ICA 检查方法以及分析:以 Seldinger 法经股动脉或者桡动脉途径,采用 Philips Allura Xper FD20 血管造影机系统造影,行左冠状动脉及右冠状动脉常规体位造影,左冠状动脉造影通常采取蜘蛛位、左肩位、右肩位及肝位,右冠状动脉造影采用左前斜位、右前斜位及头位。支架腔内直径减少 50% 以上为 ISR。

3. 实验分组:本组病例共含支架 118 枚,依据每枚支架的狭窄情况分组,分为狭窄组(ISR 组)及非狭窄组(no ISR 组)。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。计量资料计为均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$),组间比较采用 *t* 检验,计量资料如果以例数表示,组间比较采用 χ^2 分析。多因素分析采用二分类 Logistic 回归分析,计算优势比 OR 值及 95% CI,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:患者的体重指数(BMI)为 $25.12 \pm 3.15 \text{ kg/m}^2$,患有高血压的患者 56 例,患有糖尿病的患者 30 例,有吸烟史的患者 36 例。76 位患者置入共 118 枚,支架置入后到 ICA 检查时间冠状动脉支架置入时间 0.1 ~ 17.0 年(3.53 ± 2.89 年),其中发生 ISR 的支架 35 枚,未发生 ISR 的支架 83 枚。支架直径为 2.5 ~ 4.0mm($3.06 \pm 0.41 \text{ mm}$),支架长度为 12 ~ 52mm($24.73 \pm 7.81 \text{ mm}$)。置入左冠状动脉前降支(LAD)的支架 44 枚(37.7%),置入左冠状动脉回旋支(LCX)的支架 28 枚(23.7%),置入右冠状动脉(RCA)的支架 46 枚(39%)。

2. 实验室指标:患者低密度脂蛋白 $2.19 \pm 0.96 \text{ mmol/L}$,高密度脂蛋白 $0.99 \pm 0.23 \text{ mmol/L}$,血清总胆红素 $11.49 \pm 4.06 \mu\text{mol/L}$,总胆固醇 $4.05 \pm 1.24 \text{ mmol/L}$,甘油三酯 $1.93 \pm 1.54 \text{ mmol/L}$ 。

3. ISR 组及 no ISR 组间相关因素的对比:no ISR 组共 83 例,ISR 组共 35 例。两组数据情况如表 1 所示。组间资料进行比较可见,年龄、支架位置、支架长度组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即 ISR 组患者的年龄较大,更容易存在冠状动脉支架再狭窄,右冠状动脉发生冠状动脉支架再狭窄的可能性较低。

表 1 ISR 组及 no ISR 组间相关因素的对比

项目	no ISR	ISR	<i>P</i>
性别(<i>n</i>)			
男性	60	26	
女性	23	9	0.82
年龄(岁)	69.51 ± 11.37	65.54 ± 8.54	0.04
BMI(kg/m^2)	25.79 ± 2.88	24.93 ± 3.23	0.18
糖尿病(<i>n</i>)			
有	14	35	
无	21	48	0.83
高血压(<i>n</i>)			
有	61	29	
无	22	6	0.28
吸烟史(<i>n</i>)			
有	36	19	
无	47	16	0.28
支架位置(<i>n</i>)			
LAD	19	25	
LCX	7	21	
RCA	9	37	0.04
支架直径(mm)	2.98 ± 0.35	3.09 ± 0.43	0.19
支架长度(mm)	25.60 ± 8.68	24.38 ± 7.44	0.43
支架置入时间(年)	4.79 ± 3.50	2.99 ± 2.40	0
LDL(mmol/L)	2.39 ± 1.14	2.18 ± 0.82	0.25
HDL(mmol/L)	0.92 ± 0.20	0.99 ± 0.22	0.13
甘油三酯(mmol/L)	2.62 ± 2.67	1.97 ± 1.45	0.09
总胆固醇(mmol/L)	4.40 ± 1.74	4.05 ± 1.06	0.19
血清胆红素($\mu\text{mol/L}$)	9.28 ± 5.24	9.12 ± 6.06	0.89

4. 冠状动脉支架再狭窄的二分类多因素 Logistic 回归分析:计算优势比 OR 值及 95% 可信区间,其中,支架位置左冠状动脉计数为 1,右冠状动脉计数为 2。ISR 的多因素二分类 Logistic 回归分析结果显示,BMI、支架长度、支架置入时间、甘油三酯是 ISR 的危险因素($P < 0.05$),支架位置是冠状动脉支架内再狭窄的保护性因素($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 影响冠状动脉支架再狭窄的多因素分析

变量	偏回归系数	标准误	wald	OR	sig
BMI	0.25	0.10	6.45	1.29	0.01
支架长度	0.08	0.04	5.11	1.09	0.02
支架置入时间	0.48	0.12	16.09	1.62	0.00
甘油三酯	0.25	0.12	4.83	1.29	0.03
支架位置	-1.27	0.54	5.65	0.28	0.02

讨 论

冠状动脉支架置入术后再狭窄是影响冠状动脉 PCI 术后疗效的重要并发症之一。目前国内外研究中最常见的原因是血管内膜增生或支架内新发的血管动脉粥样硬化^[1,2]。影响支架再狭窄的因素有很

多,包括糖尿病、高血压、支架长度、血管管径、支架管径、遗传因素以及金属支架类型等^[3]。

在本实验中,较高的 BMI 以及年龄的增加是造成支架内再狭窄的不利因素。肥胖人群更容易增加冠状动脉支架再狭窄的风险,国内有研究证实,肥胖与高血压及冠心病相关,并且,脂肪组织考虑为炎症介质的来源,可以产生 TNF- α 和 IL-6 等因子,部分因子与血液的凝血纤溶系统密切相关,而这一因素会增加支架内粥样硬化斑块的形成,从而提高支架发生再狭窄的风险^[4]。而年龄较大的患者也更容易受到冠状动脉支架再狭窄的影响,因为随着年龄的增加,人体各种机能及器官出现衰老,血管出现硬化,在此基础上,血液黏度增加,支架再狭窄的风险也进一步升高。

刘征等^[5]的研究结果显示,患有糖尿病的患者在 PCI 术后发生支架内再狭窄的概率明显高于无糖尿病的患者,可能是由于糖尿病患者血管内皮功能障碍或损伤从而导致支架内血管内膜增生有关,同样,对于有吸烟习惯的患者,支架再狭窄的发生概率仍然会明显增高,因为烟草会提高血管内皮细胞对于血管内皮素合成酶的释放以及对内皮素的表达的风险,从而导致血管内膜增生,最终导致冠状动脉支架再狭窄^[6]。高血压也是支架再狭窄发生的重要危险因素,因为高血压会加重血管内皮的损伤,从而导致动脉粥样斑块形成,这同样是导致冠状动脉支架再狭窄的重要因素。但是本实验不能证明这些结果,研究队列差异有可能是重要影响因素。

本实验中,冠状动脉支架置入时间,冠状动脉支架长度均是冠状动脉支架再狭窄发生的重要危险因素,冠状动脉支架置入时间越长,支架置入处血管内膜的损伤的概率就越高,可能性就越大,从而导致附壁血栓的形成的可能性就更高,进而导致支架内再狭窄的发生,这一结果国内外研究鲜有报道。另外,冠状动脉支架的长度的增加,管腔内阻力就会逐步增大,这样会促进血小板的黏附和聚集,同样,在较长的支架内,释放支架时需要的压力较大,更容易导致血管内壁的损伤,这些原因都会导致支架血管内膜增生及附壁血栓的形成。另外较大的管径发生支架内再狭窄的概率明显低于管径较小的支架,因为支架内膜的增生或者附壁血栓的形成,更容易导致管径较小的血管阻塞和狭窄,而支架管径的增加,可有效的降低再狭窄发生率^[7]。

另外本实验中提示 RCA 发生冠状动脉支架再狭

窄的风险明显低于 LCX 及 LAD, Logistic 回归中亦提示 RCA 是冠状动脉支架再狭窄的保护因素,这一结果与 Wan 等^[8]实验中的结果不同,分析原因后认为, RCA 相比较与 LAD 及 LCX,运动性及血液流动速率较高,使得血小板及凝集素的聚集变得较为不易,另外,本实验中采取的均为右冠状动脉优势型的病患,因此 RCA 的管径相比较 LAD 及 LCX 要略宽,使得再狭窄的发生概率降低。但是也有文章中提及, RCA 冠状动脉支架比较容易发生支架断裂,从而导致支架狭窄甚至闭塞,本实验中不存在支架断裂的病例,因此未将这一影响因素考虑在内^[9]。

甘油三酯在本实验中作为一个危险因素存在,提示高水平的甘油三酯水平会增大冠状动脉支架置入术后再狭窄的风险,而 LDL、HDL 等其他血液生化指标检查在本实验中提示与冠状动脉支架再狭窄的发生没有比较明显的影响($P > 0.05$)。这一实验结果与国内其他学者的研究结果并不一致,在潘春仰等^[10]的实验中提及, LDL 是造成冠状动脉支架置入再狭窄的危险因素之一,而孙宇姣等^[11]的实验中提及, HDL 是冠状动脉支架置入再狭窄的保护性因素之一。具体原因还需要进一步开展较大样本量的实验研究进行证实。

本实验存在以下不足:①首先国内外众多文献中有提及,裸露金属支架的支架再狭窄的发生率明显高于药物洗脱支架,在本实验中未将此因素考虑在内,因为部分患者病史信息不完善,对于支架类型的具体信息不明确;②对于影响冠状动脉支架再狭窄的支架的本身因素分析的不够详细,例如,支架的断裂,支架间隙,支架重叠和分叉等均是冠状动脉支架再狭窄的重要危险因素,而这些因素在国外的实验中曾有众多的学者提及;③本实验是一个单中心实验,因此,样本相对比较单一,样本量也较小,这使得本实验的研究结果显得较局限,具体导致冠状动脉支架再狭窄的影响因素需要进一步的深入研究和验证。

综上所述,由于冠状动脉支架再狭窄是影响冠状动脉支架术后的主要影响因素,因此对于支架再狭窄的预测和早期诊断变得非常重要,早期控制导致冠状动脉支架再狭窄的危险因素,对于冠状动脉支架的患者的预后有着非常显著的价值。

参考文献

- 1 Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(1): 9-14

(下转第 144 页)

点,3 个特异性序列组合在一起充分保证了测定结果的准确性,本研究中 30 例抽样测序结果的符合率为 100%。

对 345 例研究对象 rs1229984 和 rs671 等位基因分型检测结果显示,其 ADH1B * 1/* 2 和 ALDH2 * 1/* 1 (31.3%)、ADH1B * 2/* 2 和 ALDH2 * 1/* 1 (28.7%) 是 2 个等位基因的主要组合型(占比 60%),提示多数汉族人群对乙醇转化为乙醛、乙醛转化为乙酸的代谢能力都很强;而 ADH1B * 1/* 1 和 ALDH2 * 2/* 2 组合型,即对乙醇代谢过程中各阶段的能力皆极弱者,在 345 例研究对象中未见(占比 0%),与 Yuan 等^[14]在汉族人群的研究结果一致。

综上所述,本研究成功建立了 ADH1B - rs1229984 多态性的双 TaqMan - MGB 探针和 ALDH2 - rs671ADH1B 多态性的 ARMS - TaqMan 实时荧光定量 PCR 分型方法,2 种检测方法皆具有闭管、一步检测、高通量和准确等特点。由于 ADH1B * 1/* 2 和 ALDH2 * 1/* 1、ADH1B * 2/* 2 和 ALDH2 * 1/* 1 组合型占比高,而该组合型对乙醇及中间产物乙醛代谢能力强,饮酒过程中缺乏能诱发脸红、头痛等不良反应的“天然抑制作用”因子,是乙醇相关性疾病的高危人群,应是筛选和预防工作的重点。

参考文献

- 1 Wall TL. Genetic associations of alcohol and aldehyde dehydrogenase with alcohol dependence and their mechanisms of action [J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(6): 700 - 703
- 2 张卫强, 苏乐群, 王文奇. 酒精代谢酶基因多态性与酒精性肝病关系 [J]. *药物与临床*, 2010, 7(8): 42 - 46
- 3 He L, Deng T, Luo H. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphism and the risk of alcoholic liver cirrhosis among east asians: a
- (上接第 138 页)
- 2 Yamaji K, Kubo S, Inoue K, *et al.* Association of localized hypersensitivity and in - stent neoatherosclerosis with the very late drug - eluting stent thrombosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113870
- 3 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
- 4 程俊丽. 肥胖与心血管疾病的关系探究及治疗措施 [J]. *求医问药: 学术版*, 2013, 11(1): 469 - 470
- 5 刘征, 于卫国, 张蕾, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的多因素 Logistic 回归分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(3): 317 - 319
- 6 黄宗燕, 林英忠, 刘伶, 等. 冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的因素分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 21: 3331 - 3333
- 7 杜博, 赵学忠. 冠心病患者支架内再狭窄的危险因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 10: 2708 - 2710

- meta - analysis [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 879 - 884
- 4 Druesne - Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, *et al.* Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol - related cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2): 173 - 180
- 5 Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and a new strategy for prevention and screening for cancer in the upper aerodigestive tract in East Asians [J]. *Keio J Med*, 2010, 59(4): 115 - 130
- 6 Wang HL, Zhou PY, Liu P, *et al.* ALDH2 and ADH1 genetic polymorphisms may contribute to the risk of gastric cancer: a meta - analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e88779
- 7 Guo XF, Wang J, Yu SJ, *et al.* Meta - analysis of the ADH1B and ALDH2 polymorphisms and the risk of colorectal cancer in East Asians [J]. *Intern Med*, 2013, 52(24): 2693 - 2699
- 8 Han H, Wang H, Yin Z, *et al.* Association of genetic polymorphisms in ADH and ALDH2 with risk of coronary artery disease and myocardial infarction: a meta - analysis [J]. *Gene*, 2013, 526(2): 134 - 141
- 9 Zhang LL, Wang YQ, Fu B, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphism gene and coronary artery disease risk: a meta - analysis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 18503 - 18514
- 10 Ferreira JC, Mochly - Rosen D. Nitroglycerin use in myocardial infarction patients [J]. *Circ J*, 2012, 76(1): 15 - 21
- 11 Kutayin IV, Afonina IA, Mills A, *et al.* 3' - minor groove binder - DNA probes increase sequence specificity at PCR extension temperatures [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(2): 655 - 661
- 12 Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, *et al.* Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS) [J]. *Nucleic Acids Res*, 1989, 17(7): 2503 - 2516
- 13 Kwok S, Kellogg DE, McKinney N, *et al.* Effects of primer - template mismatches on the polymerase chain reaction: human immunodeficiency virus type 1 model studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18(4): 999 - 1005
- 14 Yuan XW, Zhou WJ, Shang X, *et al.* Rapid simultaneous genotyping of polymorphisms in ADH1B and ALDH2 using high resolution melting assay [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(5): e75 - 77

(收稿日期: 2017 - 01 - 18)

(修回日期: 2017 - 02 - 20)

- 8 Wan YL, Tsay PK, Chen CC, *et al.* Coronary in - stent restenosis: predisposing clinical and stent - related factors, diagnostic performance and analyses of inaccuracies in 320 - row computed tomography angiography [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32 (Suppl 1): 105 - 115
- 9 Hecht HS, Polena S, Jelnin V, *et al.* Stent gap by 64 - detector computed tomographic angiography relationship to in - stent restenosis, fracture, and overlap failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(21): 1949 - 1959
- 10 潘春仰, 邱建平, 陆林, 等. 冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄相关因素 [J]. *介入放射学杂志*, 2015, 6: 467 - 471
- 11 孙宇姣, 俞鑫, 耿松, 等. 应用多排螺旋 CT 评估冠心病危险因素与冠状动脉病变程度的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(39): 3133 - 3136
- (收稿日期: 2017 - 02 - 19)
- (修回日期: 2017 - 03 - 06)