

牛磺酸对 2 型糖尿病患者冠状动脉支架置入术后再狭窄的影响

康楷潜 孟 娜 徐亚楠 王国良

摘 要 **目的** 探讨牛磺酸对 2 型糖尿病患者冠状动脉(以下简称冠脉)支架置入术后再狭窄的影响。**方法** 将 2017 年 7 月~2019 年 6 月在笔者医院接受治疗的 180 例冠心病并置入药物洗脱支架的 2 型糖尿病患者分为对照组和干预组。其中 2017 年 7 月~2018 年 6 月入院治疗的患者设定为对照组,采用常规治疗。2018 年 7 月~2019 年 6 月入院治疗的患者设定为干预组,在常规治疗的基础上每天口服牛磺酸片,每天 3 次,疗程 6 个月。比较干预后两组患者再狭窄率、再狭窄程度、晚期丢失内径、晚期丢失内径指数、净获得内径、净获得内径指数以及不良事件发生率的差异。**结果** 干预组患者冠状动脉再狭窄发生率低于对照组患者,晚期丢失内径、晚期丢失内径指数低于对照组患者,净获得内径、净获得内径指数高于对照组患者,不良事件发生显著低于对照组患者,各项目差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 牛磺酸可显著降低 2 型糖尿病患者冠脉支架置入术后再狭窄发生率,改善临床指标和不良事件发生情况,值得临床推广。

关键词 牛磺酸 2 型糖尿病 冠脉支架置入术 再狭窄

中图分类号 R453.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.016

Effect of Taurine on Stent Restenosis after PCI in Patients with Type 2 Diabetes. Kang Kaijie, Meng Na, Xu Yanan, et al. Department of Cardiovascular Intensive Care, First Affiliated Hospital of Henan University, Henan 475000, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of taurine on stent restenosis after PCI in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 180 patients with type 2 diabetes and CHD who implanted with drug-eluting stent (DES) from Jun 2017 to Jul 2019 in our hospital were divided into control group and intervention group. Patients from Jun 2017 to Jun 2018 were enrolled into control and used routine treatment. Patients from Jul 2018 to Jun 2019 were enrolled into intervention group, and took 3 times of taurine tablets orally daily on this basis, the course is 6 months. The difference of restenosis rate, restenosis level, last lumen losing and index, net gain lumen and index, and adverse events rate were compared between two groups. **Results** The incidence of restenosis in intervention group was significantly lower than that in control group. The last lumen losing and index in intervention group were significantly lower than those in control group. The net gain lumen and index were higher than those in control group. The adverse events rate was significantly lower than that in control group. The difference was all significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Taurine can significantly reduce restenosis after PCI in patients with type 2 diabetes, improve clinic indexes and adverse events rate, which is worth of clinic promotion.

Key words Taurine; Type 2 diabetes; PCI; Stent restenosis

近年来,随着人们饮食习惯的改变和工作生活节奏的加快,糖尿病发生率在我国呈逐年上升趋势,糖尿病不仅导致患者血糖升高,而且常引起各类心血管疾病的发生,使患者预后不佳^[1]。冠心病在 2 型糖尿病患者中发生率较高,患者多需要采用经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)进行血运重建,该治疗技术由于对患者创伤较小,且能够显著提高患者的预后效果、降低死亡风险而广泛应

用于临床,成为冠心病治疗的主要手段^[2,3]。然而,冠心病合并糖尿病患者的动脉粥样硬化病变复杂、严重,预后差,PCI 术后仍可发生以糖代谢为中心的全身代谢紊乱,如高血糖、高糖化血红蛋白、高血脂、高尿酸血症、异常凝血指标、慢性炎症反应、肾功能不全等,通过影响内皮功能、平滑肌增生等机制导致高再狭窄率,因此预防和降低冠心病患者再狭窄的发生具有重要的现实意义^[4,5]。牛磺酸是一种非蛋白质氨基酸,多项研究证实牛磺酸对改善胰岛素耐受性、预防糖尿病并发症具有显著疗效,此外牛磺酸对于预防心血管疾病的发生也具有良好效果^[6,7]。因此,本研究拟探讨牛磺酸对 2 型糖尿病患者冠脉支架置入术

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目

作者单位:475000 开封,河南大学第一附属医院心血管重症(康楷潜、徐亚楠),重症医学科(孟娜),心血管内科(王国良)

通讯作者:王国良,副主任医师,电子信箱:1294919800@qq.com

后再狭窄的影响,以期预防患者再狭窄发生、降低不良事件发生率提供有价值的参考。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2017 年 7 月~2019 年 6 月笔者医院心内科接收的 2 型糖尿病患者 180 例作为研究对象,其中,男性 122 例,女性 58 例;患者年龄 32~72 岁,平均年龄 46.1±10.5 岁;疾病构成:陈旧性心肌梗死 38 例,稳定型心绞痛 2 例,不稳定型心绞痛 42 例,急性冠脉综合征 8 例。纳入标准:①年龄>18 岁;②患者行冠脉造影明确诊断冠心病,并拟置入药物洗脱支架;③患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:①急性冠脉综合征患者;②患者入院前诊断有恶性肿瘤、肝肾功能障碍等严重疾病;③具有精神疾病或认知功能障碍的患者。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会的批准。

2. 分组及干预:所有患者按照入院先后顺序分为对照组和干预组。将 2017 年 7 月~2018 年 6 月入院治疗的患者设定为对照组,共 90 例;2018 年 7 月~2019 年 6 月入院治疗的患者设定为干预组,共 90 例。对照组患者在 PCI 术后皮下注射低分子量肝素钙,每天 1 次,皮下注射 7 天;同时每日服用氯吡格雷、拜阿司匹林肠溶片、辛伐他汀各 1 片,视心绞痛发作情况服用硝酸甘油。干预组患者在此基础上每日口服牛磺酸片 0.4g(辰欣药业股份有限公司,国药准字 H37022307),每天 3 次,疗程 6 个月。患者出院时微信扫码关注微信群,研究小组每日提醒患者按时按量服药,患者群内回复,并嘱咐家属对患者服药进行

监督,每周电话随访 1 次,详细了解患者本周的用药和康复情况。

3. 观察指标:(1)再狭窄率与再狭窄程度:在 PCI 术后 6 个月行冠脉造影,评估患者再狭窄率与再狭窄程度。再狭窄程度以公式(1-残留血管横截面积)/血管横截面积×100%表示,≤15%为轻度再狭窄,16%~49%为中度再狭窄,50%~79%为重度再狭窄,80%~99%为极重度再狭窄,100%为完全闭塞。(2)再狭窄情况:包括晚期丢失内径、晚期丢失内径指数、净获得内径及净获得内径指数 4 项指标。晚期丢失内径=术后即刻 MLD 减去术后 6 个月时 MLD,晚期丢失内径指数=晚期丢失内径/相关血管内径。净获得内径=术前 MLD-术后 6 个月 MLD,净获得内径指数=净获得内径/相关血管内径。(3)不良事件发生率:统计两组患者术后不良事件发生情况,包括全因死亡、再发心肌梗死、血管重建和支架内血栓形成。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,运用独立样本 *t* 检验,计量资料采用 *n* (%)表示,采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:两组患者在性别、年龄、疾病构成、病变程度方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),详见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	疾病构成				病变程度		
		男性	女性		陈旧性 心肌梗死	稳定型 心绞痛	不稳定型 心绞痛	急性冠脉 综合征	单支病变	双支病变	三支病变
对照组	90	58	32	45.5±8.8	17	1	24	4	7	20	63
干预组	90	64	26	46.7±11.3	21	1	18	4	8	21	61
<i>t</i> / χ^2		0.915		0.794		1.234				1.477	
<i>P</i>		0.338		0.427		0.744				0.477	

2. 两组患者冠状动脉再狭窄发生率与狭窄程度比较:口服牛磺酸片 6 个月后,两组患者狭窄程度比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。对照组患者冠状动脉再狭窄发生率为 31.1%,干预组患者冠状动脉再狭窄发生率为 17.8%,干预组患者者冠状动脉再狭窄率显著低于对照组患者,差异有统计学意义

(*P*<0.05),详见表 2。
3. 两组患者冠状动脉再狭窄情况比较:口服牛磺酸片 6 个月后,干预组患者晚期丢失内径、晚期丢失内径指数均显著低于对照组,患者净获得内径、净获得内径指数均显著高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05,表 3)。

表 2 两组患者冠状动脉再狭窄发生率与狭窄程度比较[$n(\%)$]

组别	n	再狭窄率	狭窄程度				
			轻度	中度	重度	极重度	完全闭塞
对照组	90	28(31.1)	16(1.8)	9(10.0)	3(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
干预组	90	16(17.8)	10(11.1)	5(5.6)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2		4.332			0.419		
P		0.037			0.675		

表 3 两组患者冠状动脉再狭窄情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	晚期丢失内径(mm)	晚期丢失内径指数(%)	净获得内径(mm)	净获得内径指数(%)
对照组	90	0.75 ± 0.22	31.6 ± 6.9	1.05 ± 0.27	46.9 ± 8.4
干预组	90	0.45 ± 0.20	25.3 ± 5.7	1.34 ± 0.24	55.8 ± 10.5
t		9.572	6.677	7.615	6.279
P		0.000	0.000	0.000	0.000

4. 两组患者不良事件发生情况比较:口服牛磺酸片 6 个月后,对照组患者不良事件发生率为 12.2%,干预组患者不良事件发生率为 2.2%,干预组患者不

良事件发生率显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。

表 4 两组患者不良事件发生率比较[$n(\%)$]

组别	n	全因死亡	再发心肌梗死	血管重建		支架内血栓	不良事件发生率
				TLR	TVR		
对照组	90	1	4	4	0	2	11(12.2)
干预组	90	0	1	0	0	1	2(2.2)

$$\chi^2 = 6.716; P = 0.010$$

讨 论

糖尿病是由于外界或遗传造成胰岛素分泌减少,体内血糖升高,蛋白质、脂肪等代谢异常。近年来,随着人们生活水平的提高、生活节奏的加快以及饮食习惯的改变,糖尿病发生率呈逐年上升趋势^[8-10]。作为内分泌科的常见病和多发病,糖尿病是一种终身性的代谢性疾病,需要长期治疗,部分患者由于治疗周期长,服用药物多,对治疗的依从性较差,加上对糖尿病及其防治知识了解不足,导致血糖控制不良,甚至出现心血管并发症、肾衰竭和视网膜病。诸多研究均已表明,2 型糖尿病患者冠心病发生率和病死率均显著高于非糖尿病患者,因此糖尿病合并冠心病患者除需要有效控制自身血糖指标外,还需要对冠心病进行积极治疗,经皮冠状动脉介入治疗是临床中治疗冠心病的有效手段,糖尿病合并冠心病患者接受 PCI 术后病死率显著降低^[11-13]。然而,除医疗技术因素外,包括患者血糖控制水平、纤维蛋白原、支架数量等亦会对预后产生影响,因此患者支架再狭窄发生率仍高达 10%^[14,15]。

本研究首次探讨分析了口服牛磺酸对 2 型糖尿

病患者冠脉支架置入术后再狭窄的影响,结果表明,干预组患者冠状动脉再狭窄发生率显著低于对照组,晚期丢失内径、晚期丢失内径指数低于对照组,净获得内径、净获得内径指数高于对照组,患者不良事件发生低于对照组,各项目差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关研究显示,血脂异常、高血压、吸烟和糖尿病可产生氧化应激反应,凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)表达增加,引起动脉损伤和内膜增生,导致再狭窄的发生,在大鼠模型中,经抗 LOX-1 抗体治疗后,球囊损伤后新生内膜增生明显减弱,这些发现提示新生内膜表达的 LOX-1 参与动脉损伤后再狭窄的发病机制^[16-18]。

牛磺酸作为一种广泛存在于人体和哺乳动物体内的氨基酸,在血管组织中含量丰富,其占心脏游离氨基酸的 50% 以上,相关研究证实牛磺酸可改善内皮功能,预防动脉粥样硬化和抑制球囊损伤后新内膜的形成,对于维持心血管基本功能具有重要作用^[19]。研究证实,牛磺酸可降低丁硫氨酸亚砷胺诱导的家兔 LOX-1 表达的增加,对预防再狭窄有潜在作用^[20]。同时,也有研究显示,牛磺酸对于预防冠脉支架再狭

窄的原因在于牛磺酸对调节血管平滑肌细胞的增殖、迁移作用,当人体内血管由于各种原因发生损伤时,血管平滑肌细胞会由中膜向内膜迁移、增殖,从而引发再狭窄的发生,牛磺酸具有拮抗血小板生长因子、抑制 MAPK 途径、抑制钙内流等作用,从而导致对血管平滑肌细胞增殖产生抑制作用^[21,22]。

综上所述,本研究初步探讨分析了牛磺酸对预防 2 型糖尿病患者冠脉支架置入术后再狭窄具有积极的影响,证明了其临床应用的有效性。然而,研究者尚未揭示其作用机制,因此今后将对牛磺酸预防糖尿病患者冠脉支架置入术后再狭窄的具体作用机制进行深入研究,从而对再狭窄的预防提供理论基础。

参考文献

- 王明娟,刘晶,刘丽霞,等.成纤维细胞生长因子 21 对糖尿病心血管疾病的保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(11):1655-1657
- 郭若一,郭艺芳.糖尿病患者心血管合并症的防治——解析 2018 年美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准[J].心血管病学进展,2018,39(2):157-159
- 刘艳,曾高峰.骨标志物水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病风险研究[J].中南医学科学杂志,2020,48(4):356-359
- 王红,许红风,张茜茜.冠心病患者 PCI 术后恢复性生活需求及影响因素研究[J].护理学杂志,2020,35(12):23-26
- 张梦倩,李晓敏,梁明明,等.经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后冠心病患者自我损耗现状及其影响因素[J].中国健康心理学杂志,2020,28(6):856-861
- 宋彦君.冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的风险因素探究及防治措施[J].中国医学创新,2020,17(20):31-34
- 姬锐铭,刘恒亮,索森森,等.降钙素原及同型半胱氨酸与 2 型糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变的相关性[J].临床心血管病杂志,2017,33(3):235-238
- 曾玉玲,占德进,刘婷,等.肿瘤坏死因子相关蛋白 3、成纤维细胞生长因子 21 与冠心病合并糖尿病经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄的相关性[J].实用医学杂志,2020,36(11):1494-1498
- 曾梦莹,苏比努尔·巴克,巴吐尔·买买提明,等.牛磺酸干预对糖尿病大鼠糖脂代谢及氧化应激的影响[J].中国医院药学杂志,2019,39(15):1521-1525

- 韩畅畅.牛磺酸对 H9C2 心肌细胞缺氧/复氧损伤保护作用的机制研究[D].南昌:南昌大学,2018
- 邵锦华,贺乐,孙瑾,等.四妙勇安汤加减对 2 型糖尿病合并冠心病的疗效观察及对血清 ApoB、ApoA-I 的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(11):123-126
- 王裕岱,王苗,董小莉,等.血清脂蛋白(a)、同型半胱氨酸及胱抑素 C 对冠心病合并糖尿病严重程度评估价值[J].临床军医杂志,2020,48(7):854-855
- 邱俊霖,罗说明,周智广.糖尿病性心脏病研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(8):679-687
- 王永芳,刘丽红,安丽,等.老年冠心病糖尿病患者血清相关指标与冠心病发生发展及冠状动脉狭窄程度的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(7):714-717
- 邹志方.血清尿酸与急性冠状动脉综合征患者 PCI 后再狭窄的关系[J].心血管康复医学杂志,2015,24(3):280-282
- Yao EH, Fukuda N, Ueno T, *et al.* Novel gene silencer pyrrole-imidazole polyamide targeting lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 attenuates restenosis of the artery after injury[J]. Hypertension, 2008, 52: 86-92
- Ogura S, Kakino A, Sato Y, *et al.* Lox-1: the multifunctional receptor underlying cardiovascular dysfunction[J]. Circ J, 2009, 73: 1993-1999
- Hinagata J, Kakutani M, Fujii T, *et al.* Oxidized LDL receptor LOX-1 is involved in neointimal hyperplasia after balloon arterial injury in a rat model[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69: 263-271
- 孙倩倩.牛磺酸抑制瞬时受体电位通道 3 亚型降低血压及改善血管功能的研究[D].重庆:第三军医大学,2016
- Gokce G. Taurine suppresses oxidative stress-potentiated expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor and restenosis in balloon-injured rabbit iliac artery[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, 38(12): 811-818
- Luo H, Zhou C, Chi J, *et al.* The role of tauroursodeoxycholic acid on dedifferentiation of vascular smooth muscle cells by modulation of endoplasmic reticulum stress and as an oral drug inhibiting in-stent restenosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(1): 25-33
- Murakami S, Sakurai T, Toda Y, *et al.* Prevention of neointima formation by taurine ingestion after carotid balloon injury[J]. Vasc Pharmacol, 2010, 53(3-4): 177-184

(收稿日期:2020-07-29)

(修回日期:2020-09-10)

(上接第 65 页)

- 杨静.硝酸酯类药物对老年高血压患者的治疗效果[J].饮食保健,2019,6(32):61-62
- Stokes GS. Nitrates as adjunct hypertensive treatment[J]. Curr Hypertens Rep, 2006, 8(1): 60-68
- Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT[J]. Am J Med, 2016, 129(12): 1251-1258
- Mancia G, Giannattasio C. Diagnostic and therapeutic problems of i-

solated systolic hypertension[J]. J Hypertens, 2015, 33(1): 33-43

- 廖杨,罗开良,薛宁.硝酸异山梨酯对高血压动脉顺应性指标的影响[J].重庆医学,2011,40(20):2018-2020
- Stokes GS. Systolic hypertension in the elderly: pushing the frontiers of therapy-a suggested new approach[J]. J Clin Hypertens: Greenwich, 2004, 6(4): 192-197

(收稿日期:2020-07-17)

(修回日期:2020-08-10)