DOI:10.16016/j.1000-5404.201603037

冠状动脉支架植入术后再狭窄危险因素的分析

王冬梅[1],黄 爽[2],刘志江[1],沈长银[1],石 蓓[1],赵然尊[1] (563000 贵州 遵义,遵义医学院:第一附属医院心血管内科[1],第三附属医院心血管内科[2])

[摘要] **目的** 回顾性分析经皮冠状动脉支架植入术后复查冠状动脉造影患者冠状动脉支架内再狭窄(in-stent restenosis,ISR)的相关危险因素。**方法** 纳入2007年1月至2015年5月在遵义医学院附属医院心内科住院行冠状动脉支架植入术并于术后8~12个月随访行冠状动脉造影的患者1 136例,其中男性835例,女性301例,年龄(61.61±12.32)岁。根据随访造影结果支架相关病变血管是否狭窄及程度将其分成ISR组(n=72)和非ISR组(n=1 064),记录两组患者的心血管危险因素、临床合并症、用药情况以及介入治疗相关参数等,分析可能导致ISR的相关因素。**结果** 本组病例资料造影随访显示ISR发生率为6.3%。与非ISR组比较,ISR组患者在吸烟、糖尿病、血脂异常、高血压、术后服药依从性差、长病变和多支病变、支架直径和长度及最小管腔直径(MLD)等方面差异具有统计学意义(P<0.05)。长期规律服用阿司匹林、氯吡格雷和大剂量他汀类患者的比例,在非ISR组与ISR组比较差异亦具有统计学意义(P<0.05)。**结论** 冠状动脉支架植入术后再狭窄是临床多因素共同作用结果,与未控制的心血管危险因素、抗血小板治疗和他汀治疗依从性以及支架治疗病变特征相关。

[关键词] 冠心病;冠状动脉介入治疗;支架内再狭窄;危险因素
[中图法分类号] R541.405;R619.2;R654.2 [文献标志码] A

Risk factors of coronary artery in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention

Wang Dongmei[1], Huang Shuang[2], Liu Zhijiang[1], Shen Changyin[1], Shi Bei[1], Zhao Ranzun[1] ([1]Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital; [2]Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province, 563003, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relative risk factors for coronary artery in-stent restenosis (ISR) *via* a retrospective analysis of patients with coronary angiography after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 1 136 patients (835 males and 301 females, at an average age of 61.61±12.32) who undergoing coronary stent implantation in our cardiology department of the first affiliated hospital from January 2007 to May 2015 and then received coronary angiography in 8 to 12 months' follow-up were subjected in this study. According to the results of coronary angiography, they were divided into ISR group (n=72) and non-ISR group (n=1 064). Risk factors for cardiovascular diseases, clinical complications, medications and relevant parameters of interventional therapy were recorded in both groups and analyzed for the relevant factors causing ISR. **Results** The incidence of ISR was 6.3% in the study. There were significant differences in smoking, diabetes, dyslipidemia, hypertension, poor medication compliance, long and multi-vessel lesions, diameter and length of stent, and minimal luminal diameter (MLD) between the ISR group and the non-ISR group (P<0.05). And also, significant difference was found in the percentage of the patients with long-term regular uses of aspirin, clopidogrel and large dosage satins between the ISR group and non-ISR groups (P<0.05). **Conclusion** Post-procedure restenosis in the patients with coronary heart

[基金项目] 贵州省科技基金项目(黔科合J字[2013]2326号)
[通信作者] 赵然尊,电话:(0851)28608096,E-mail:kouke80@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160516.1350.007.html(2016-05-16)

disease after PCI is the result arose from multiple clinical factors, and associated with uncontrolled cardiovascular risk factors, antiplatelet therapy and statins compliance as well as the characteristics of implanted lesions. Well control of the risk factors and improved medication compliance maybe effectively reduce the rate of ISR.

[**Key words**] coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; in-stent restenosis; risk factors

Supported by the Science and Technology Fund of Guizhou Province (2013-2326). Corresponding author: Zhao Ranzun, Tel: 86-851-28608096, E-mail: kouke80@126.com

作为治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的重要手段,经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention,PCI)在临床应用中日益广泛,但冠状动脉支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生率仍然很高[1]。冠状动脉ISR的发生严重影响了其治疗效果。如何预防和减少ISR成为临床迫切需要解决的问题。本研究通过对比分析我院行PCI术的患者发生再狭窄与未狭窄患者的相关资料,探讨PCI术后ISR的相关因素,从而为临床上预防ISR提供一定理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象与标准

研究纳入2007年1月至2015年5月于遵义医学院附属医院心内科住院,且均于既往8~12个月内接受冠脉造影检查确诊冠心病并植入药物洗脱支架(drug-eluting stent,DES)的患者共1 136例,其中男性835例,女性301例,年龄(61.61±12.32)岁。包括稳定性心绞痛(stable angina pectoris,SAP)274例,不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris,UAP)648例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)134例,陈旧性心肌梗死(old myocardial infarction,OMI)80例,所占比例分别为24.2%、57.0%、11.8%、7.0%。冠脉造影检查确诊支架内再狭窄的患者72例,将其纳入再狭窄组(ISR组),其中男性60例、女性12例,年龄(61.48±12.73)岁;剩余1 064例患者纳入非再狭窄组(非ISR组),其中男性775例,女性289例,年龄(61.74±11.90)岁。

冠心病诊断标准按照2008年美国心脏病学会制定的冠状动脉造影显示冠状动脉狭窄75%以上,并行支架置入术,采用冠状动脉定量分析系统(quantitative coronary analysis,QCA)分析并记录最小管腔直径、参考管腔直径和管腔狭窄程度。冠状动脉ISR定义为冠状动脉造影显示支架置入节段管腔直径狭窄≥50%参考管腔直径,支架近端和远端的距离支架边缘5 mm内血管段狭窄也定义为ISR的范围。长病变界定为动脉粥样硬化斑块长度>20 mm的病变[2-3]。研究纳入标准包括研究期间所有因行冠状动脉介入治疗,或介入治疗后因心绞痛、心肌梗死等原因而复查冠状动脉造影患者,并排除以下疾病:合并血液系统,肝胆疾病,严重肾功能不全,急慢性感染,自身免疫性疾病,或其他心脏疾病如扩张型心肌病、风湿性心脏病等。

1.2 临床资料收集与随访

所有的入选患者收集相关临床资料:①心血管危险因素方面,包括年龄、性别、吸烟史,合并高血压、糖尿病、血脂异常等;②术后服药情况,包括阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物、β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors,ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotension receptor blocker,ARB)等药物应用剂量和持续时间;③介入检查和治疗相关资料,包括冠脉病变部位、病变长度、血管大小、狭窄程度、是否存在冠脉内血栓以及选择支架直径与长度、支架释放压力和时间参数等;④记录所有终点事件主要是不良心血管事件,包括复发心绞痛、急性心肌梗死、心力衰竭以及因心脑血管疾病再次入院情况等。

病例随访采用门诊和/或电话随访相结合的方式,随访时间为介入治疗术后1、3、6个月,以后每半年1次,如有不良心血管事件则根据情况增加随访次数。随访内容包括所有缺血性胸痛症状、血常规、血生化(包括肝肾功能、血脂与血糖等)、心电图和心脏彩超等,同时记录患者的主要不良心血管事件。

1.3 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件,正态计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用t检验;计数资料用频数和百分比表示,采用χ^2检验。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

冠状动脉介入治疗后随访8~12个月,支架内再狭窄发生率为6.3%(72/1 136)。两组患者一般资料比较,结果显示ISR组吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常患者所占比例均显著高于非ISR组($P<0.05$),其余资料比较差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	n	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	男性[例(%)]	吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]	糖尿病[例(%)]	高血压[例(%)]	血脂异常[例(%)]	肾功能不全[例(%)]	左室 EF 值[($\bar{x}\pm s$)%]
ISR 组	72	61.48±12.73	60(83.3)	52(72.2)[a]	24(33.3)	29(40.2)[a]	62(86.1)[a]	31(43.7)[a]	5(6.9)	47.74±11.7
非 ISR 组	1 064	61.74±11.90	775(72.8)	487(45.8)	467(43.9)	246(21.7)	681(64.0)	334(31.4)	81(7.6)	48.97±11.5

a:$P<0.05$,与非 ISR 组比较

表 3 两组患者介入检查和治疗相关结果比较

组别	n	病变(例)	LAD[例(%)]	LCX[例(%)]	RCA[例(%)]	LM[例(%)]	多支病变[例(%)]
ISR 组	72	133	53(39.8)	33(24.8)	47(35.3)	0	39(54.2)[a]
非 ISR 组	1 064	1 543	727(47.1)	394(25.5)	393(25.5)	29(1.9)	447(42.0)

组别	长病变[例(%)]	术前狭窄程度[($\bar{x}\pm s$)%]	MLD(mm,$\bar{x}\pm s$)	支架长度(mm,$\bar{x}\pm s$)	支架直径[例(%)]	
					≥3.0 mm	<3.0 mm
ISR 组	16(22.2)[a]	88.3±10.2	2.53±0.46[a]	32.16±7.30[a]	35(48.6)	42(58.3)[a]
非 ISR 组	138(13.0)	85.6±11.8	3.55±0.44	26.83±7.22	638(60.0)	486(45.7)

a:$P<0.05$,与非 ISR 组比较

2.2 两组患者临床用药情况比较

ISR 组中规律服用药物与非 ISR 组比较,规律服用阿司匹林、氯吡格雷及阿托伐他汀所占比例均显著高于非 ISR 组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

表 2 两组患者临床用药情况比较[例(%)]

组别	n	阿司匹林	氯吡格雷	他汀应用	ACEI 或 ARB	β 受体阻滞剂
ISR 组	72	60(83.3)[a]	58(80.5)[a]	22(30.7)[a]	39(53.7)	55(76.2)
非 ISR 组	1 064	1 045(98.2)	1 041(97.8)	758(71.2)	639(60.1)	760(71.4)

a:$P<0.05$,与非 ISR 组比较

2.3 两组患者介入检查和治疗相关结果比较

ISR 组中患者病变部位、多支病变、长病变、参考血管直径、MLD、支架直径 <3.0 mm 与非 ISR 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

2.4 两组患者主要不良心血管事件发生率比较

1 136 例患者随访 1~8 年,平均 5.8 年。ISR 组中复发心绞痛、急性心肌梗死、支架内血栓形成所占比例均高于非 ISR 组,差异具有统计学意义($P<0.05$,表 4)。

表 4 两组患者主要不良心血管事件发生率比较[例(%)]

组别	n	复发心绞痛	急性心肌梗死	心力衰竭	支架内血栓
ISR 组	72	53(73.6)[a]	3(4.2)[a]	18(25.0)	3(4.2)[a]
非 ISR 组	1 064	214(20.1)	8(0.7)	174(16.4)	14(1.3)

a:$P<0.05$,与非 ISR 组比较

3 讨论

尽管新一代药物洗脱支架应用后再狭窄的发生率显著降低(低于 5%),但由于接受支架植入术治疗患者总体基数较大,因此仍有很大部分患者发生 ISR,导致再发心绞痛、急性心肌梗死甚至心脏性猝死等急性心血管事件,降低介入治疗后远期疗效和患者生存治疗与预后。因此,探寻 PCI 术后 ISR 的原因和相关因素对于优化介入治疗方案和策略、降低再狭窄发生率和改善预后具有重要意义。基础与临床研究显示,ISR 具有 3 个特征和 5 个主要危险因素,前者即狭窄程度和范围、组织学特征,后者包括患者因素、病变解剖因素、介入器械因素、手术操作因素和有无再狭窄病史等[4]。本研究从支架植入术后患者的危险因素、患者服药情况及手术相关因素等方面来分析 ISR 因素。

ISR 与多种因素相关。本研究结果表明,ISR 与吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常相关,与以往研究结果一致[5]。大量吸烟是导致冠状动脉 ISR 常见的重要危险因素之一,香烟内所含尼古丁不仅损伤内皮细胞,而且增加血浆纤维蛋白原浓度,使血液凝固性增强,从而增加栓子形成的机会,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[6-7]。本研究发现,糖尿病是 ISR 的危险因素,其机制可能是由于糖尿病患者代谢紊乱,促使糖原沉积于支架部位致内皮细胞功能障碍,并增加血液黏度,加速血小板聚集,激活生长因子,促进平滑肌细胞和炎性细胞的增殖,造成冠状动脉内膜增生所致。高血压患者血浆中儿茶酚胺类血管活性物质以及肾素-血管紧张素水平的升高引起平滑肌细胞(smooth muscle cell,SMC)张力增加,长时间张力增加促使 SMC 受损,在各种 SMC 促生长因子的协同作用下,促进了血管 SMC 的增生,因此 PCI 术后血压控制不理想,更容易发生 ISR。血脂异常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]。故术后戒烟、有效控制血糖、血压及血脂是阻断 ISR 发生的有效手段之一[9]。

血栓形成和炎症反应是冠脉介入术后支架内血栓形成和 ISR 的原因之一。以往的临床研究显示:应用

药物洗脱支架与金属裸支架相比显著降低了 ISR 的发生率和靶病变血运重建率,所以临床上 PCI 常用药物洗脱支架。然而最新研究显示药物洗脱支架相较于金属裸支架而言,与迟发的再狭窄、心肌梗死以及死亡明显相关,其机制可能与药物洗脱支架植入后,动脉壁的损伤延迟愈合有关[10]。目前 PCI 指南推荐氯吡格雷的剂量 75 mg/d,持续服用 12 个月。术后不规范抗凝是导致冠状动脉 ISR 的独立因素,本研究也得到相同结果。同时,本研究发现,ISR 组患者规律服用他汀比例明显比非 ISR 组低,是因为他汀类药物除具有降脂作用外,还具有改善内皮细胞功能、稳定动脉粥样斑块、降低血小板粘附性、抑制血栓形成等非调脂以外的抗动脉粥样硬化作用。最新研究显示,他汀类药物治疗依从性也显著影响 ISR 率和心血管疾病死亡率与预后[11-12]。

介入治疗相关操作因素也在 ISR 发生中具有重要作用。在我们的回顾性研究中,分析了支架本身特征及诸多临床变量,结果表明冠脉多支病变、长病变、支架长度、支架直径、术后最小管腔直径等因素与 ISR 的发生密切相关,与以往研究相符[13-14]。冠状动脉支架术中所使用的支架相关特征即支架长度/直径是发生 ISR 的重要预测因子,选用支架直径小和长支架的患者在术后更易发生再狭窄。直径小、长度大者血流量偏小,血管阻力增大,在释放支架时可能需要更大的压力,故易导致内膜损伤更重、炎症反应更重;且小、长支架内即便增生程度与短、粗者相似,但在较小血管内会相对有更多的管腔丢失,狭窄程度亦重[15]。长病变在冠状动脉病变因素中与冠状动脉 ISR 相关,可能为长病变需多支支架植入,使病变血流弥漫性缓慢,且多个支架的植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 ISR 率增加。

ISR 带来的危害很大,本研究表明,ISR 组发生心脏不良事件的比例较非 ISR 组为高,严重者致支架内急性血栓形成,引起急性心肌梗死甚至猝死,因此建议临床医生重视 PCI 患者的长期管理工作,提高患者的血压、血糖、血脂控制达标率,定期随访,指导患者正规服药及戒烟,提高患者的依从性,从而降低 ISR 的发生。

参考文献:

[1] Paramsothy P, Knopp R H, Kahn S E, *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. DOI: 10.3945/ajcn.110.006668

[2] Bonello L, De-Labfiolle A, Lemesle G, *et al*. Intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary interventions in contemporary practice[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2009, 102(2): 143-151. DOI: 10.1016/j.acvd.2008.11.002

[3] 郑心田, 陈康寅, Rha S W, 等. 不同药物洗脱支架在冠状动脉弥漫性长病变中的 2 年随访结果比较[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2013, 21(6): 354-357. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2003.06.004

[4] Suzuki N. Five factors and three characteristics of coronary in-stent restenosis[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(12): E619-E621. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.21

[5] 杨蕾, 王丽娟. 冠状动脉支架内再狭窄的相关性因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(5): 449-453.

[6] Luo J, Rossouw J, Margolis K L. Smoking cessation, weight change, and coronary heart disease among postmenopausal women with and without diabetes[J]. JAMA, 2013, 310(1): 94-96. DOI: 10.1001/jama.2013.6871

[7] Tolstrup J S, Hvidtfeldt U A, Flachs E M, *et al*. Smoking and Risk of Coronary Heart Disease in Younger, Middle-Aged, and Older Adults[J]. Am J Public Health, 2014, 104(1): 96-102. DOI: 10.2105/AJPH.2012.301091

[8] 刘宁, 兰青, 文书银. 冠心病行经皮冠状动脉介入治疗手术患者支架内再狭窄的危险因素研究[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(18): 101-104.

[9] Apelberg B J, Onicescu G, Avila-Tang E, *et al*. Estimating the risks and benefits of nicotine replacement therapy for smoking cessation in the United States[J]. Am J Public Health, 2010, 100(2): 341-348.

[10] Park S J, Park D W, Kim Y H, *et al*. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents[J]. N Eng J Med, 2010, 362(15): 1374-1382. DOI: 10.1056/NEJMoa1001266

[11] Kocas C, Abaci O, Kocas B B, *et al*. Impact of statin non-adherence on in-stent restenosis following bare-metal stent implantation[J]. Int J Cardiol, 2016, 203: 529-531. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.085

[12] De-Vera M A, Bhole V, Burns L C, *et al*. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(4): 684-698. DOI: 10.1111/bcp.12339

[13] De-Labriolle A, Bonello L, Lemesle G, *et al*. Clinical presentation and outcome of patients hospitalized for symptomatic in-stent restenosis treated by percutaneous coronary intervention: comparison between drug-eluting stents and bare-metal stents[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2009, 102(3): 209-217. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.01.004

[14] 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, 24(6): 467-471. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.06.002

[15] 姚远, 梁峰, 沈珠军. 冠心病冠脉支架术后患者发生再狭窄的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(14): 1177-1179. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.014.014

(**收稿**:2016-03-27;**修回**:2016-04-27)

(编辑 栾 嘉)