

## • 心脏介入 Cardiac intervention •

## 糖化血红蛋白与冠状动脉支架术后再狭窄的关系

岑锦明, 熊卿圆, 杨希立, 柯媛媛, 许兆延

**【摘要】目的** 应用血管内超声(IVUS)研究糖化血红蛋白(HbA1c)与冠状动脉(冠脉)支架植入术后再狭窄的关系。**方法** 将 178 例成功接受支架植入术的冠心病患者, 根据 HbA1c 水平分为三组, HbA1c < 6.0%组、HbA1c 6.0% ~ 7.0%组、HbA1c > 7.0%组。用冠脉造影(CAG)及 IVUS 随访 6 ~ 12 个月, 以 CAG 直径狭窄率  $\geq 50\%$  为支架内再狭窄, 用 IVUS 观察三组冠脉支架术后最小管腔面积、斑块负荷、新生内膜面积, 初步探讨 HbA1c 与再狭窄的关系。**结果** 178 例患者共 201 处病变, CAG 随访示支架内再狭窄 30 例, 再狭窄率 14.9%, 再狭窄患者的 HbA1c 水平为  $6.87\% \pm 0.56\%$ , 明显高于无再狭窄患者的  $6.05\% \pm 0.47\%$ , 两组间差异有统计学意义( $P = 0.017$ ), 其中 HbA1c < 6.0%组发生再狭窄 10 例, HbA1c 6.0% ~ 7.0%组 8 例, HbA1c > 7.0%组 12 例, HbA1c > 7.0%组再狭窄率为 31.6%, 明显高于 HbA1c 6.0% ~ 7.0%组的 13.8% 和 HbA1c  $\leq 6.0\%$ 组的 9.5%( $P < 0.01$ )。相关分析表明 HbA1c 与新生斑块面积和斑块负荷呈正相关( $r$  分别为 0.685 和 0.617,  $P < 0.01$ )。**结论** HbA1c 升高可能与冠脉内膜增生有关, 测定 HbA1c 有助于评估冠脉支架术后再狭窄的风险, 控制好 HbA1c 对预防冠脉支架植入后再狭窄有一定价值。

**【关键词】** 糖化血红蛋白; 支架内再狭窄; 血管内超声

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-09-0725-03

**Relationship between glycated hemoglobin and restenosis after percutaneous coronary intervention procedure** CEN Jin-ming, XIONG Qing-yuan, YANG Xi-li, KE Yuan-yuan, XU Zhao-yan. Department of Cardiology, Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan, Guangdong Province 528000, China

Corresponding author: YANG Xi-li, E-mail: cenjinming1234@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between glycated hemoglobin (HbA1c) level and restenosis after percutaneous coronary stenting by using intravascular ultrasound (IVUS) technique. **Methods** Based on the HbA1c level, a total of 178 patients with successful coronary stent placement were divided into 3 groups: HbA1c  $\leq 6.0\%$  group, HbA1c 6.0% - 7.0% group and HbA1c  $\geq 7.0\%$  group. All the patients were followed up for 6 - 12 months, and follow-up examinations with CAG as well as IVUS were conducted. Luminal diameter stenosis  $\geq 50\%$  of the original target lesion determined on CAG was used as the criterion of in-stent restenosis (ISR). After the stent implantation, the minimal lumen area (MLA), plaque burden(PB) and neo-intimal area(IA) were measured by IVUS. The correlation between HbA1c and ISR was analyzed. **Results** A total of 201 lesions were detected in 178 patients. Follow-up checkups with CAG showed that restenosis occurred in 30 cases (14.9%). The HbA1c level of ISR patients was  $(6.87 \pm 0.56)\%$ , while the HbA1c level of non-ISR patients was  $(6.05 \pm 0.47)\%$ , the difference between the above two groups was statistically significant ( $P = 0.017$ ). Of the 30 patients developing restenosis, 10 was in HbA1c  $\leq 6.0\%$  group, 8 in HbA1c 6.0% - 7.0% group and 12 in HbA1c  $\geq 7.0\%$  group. The incidence of restenosis in HbA1c  $\geq 7.0\%$  group was 31.6%, which was significantly higher than those of HbA1c 6.0%-7.0% group (13.8%) and HbA1c  $\leq 6.0\%$  group (9.5%) ( $P < 0.01$ ), but no significant difference existed between HbA1c 6.0% - 7.0% group and HbA1c  $\leq 6.0\%$  group. Statistical analysis indicated that HbA1c level had a parallel

relationship with both IA and PB ( $r = 0.685$ ,  $r = 0.617$  respectively,  $P < 0.01$ ).

**Conclusion** The elevation of HbA1c might be related to the severity of coronary

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.09.005

作者单位: 528000 广东佛山市第一人民医院心内科(岑锦明、杨希立、柯媛媛、许兆延); 佛山市禅城区中心医院(熊卿圆)

通信作者: 杨希立 E-mail: cenjinming1234@163.com

intimal hyperplasia. The determination of HbA1c can help assess the coronary restenosis risk after stent implantation. The effective control of HbA1c level is of certain value in the prevention of ISR. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 725-727)

【Key words】 glycosylated hemoglobin; in-stent restenosis; intravascular ultrasound

冠状动脉(冠脉)支架内再狭窄(in stent restenosis, ISR)的发生与诸多危险因素和冠脉病变特征有关,其中血糖水平可能是支架再次狭窄的独立危险因素,糖化血红蛋白(HbA1c)作为血糖水平检测指标及微血管病变的生化标志正受到临床医师的重视,HbA1c增高是动脉粥样硬化发展的明确危险因素,对判断冠脉病变程度有一定的价值<sup>[1-2]</sup>。近年来,有研究表明经皮冠脉成形术后的再狭窄与HbA1c有关<sup>[3-4]</sup>,但有关用血管内超声(IVUS)随访冠脉支架术后再狭窄与HbA1c水平的相关性缺乏相应的研究,本文探讨血HbA1c与支架术后内膜增生及再狭窄的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2010年1月至2012年1月,我院住院行冠脉支架植入术(PCI)患者178例,共201处病变,其中前降支病变103处、回旋支病变42处、右冠状动脉病变56处,并除外风湿性心脏病、心肌病、心肌炎、先天性心脏病、急性心肌梗死、恶性肿瘤史,近6个月内无脑卒中史,近3个月无外伤、感染及手术史者。对所有患者随访6~12个月,如有胸痛发作,尽快进行冠脉造影(CAG)及IVUS检查,如无心绞痛发作,则于PCI术后半年复查CAG及IVUS,以CAG直径狭窄率 $\geq 50\%$ 为ISR,达到再狭窄标准者有30例患者(38处病变)。

### 1.2 PCI方法及HbA1c测定

所有入选患者均采用Judkin法行CAG,经多角度投照测量最狭窄处直径,以狭窄 $> 70\%$ 行支架植入,均为药物支架(美国美敦力ENSP),术前、术后均行IVUS检查,指导支架植入并评价支架植入情况,确保支架扩张充分、贴壁良好,支架植入当日测定HbA1c值,根据HbA1c水平将患者分为HbA1c $< 6.0\%$ 组(组1)、HbA1c $6.0\% \sim 7.0\%$ 组(组2)和HbA1c $> 7.0\%$ 组(组3),术后常规服用抗血小板药物(阿司匹林100 mg/d、硫酸氢氯吡格雷75 mg/d,至少服用12个月以上)及他汀类药物。

### 1.3 随访

采用IVUS(Boston Scientific Clear view)进行

随访,在肝素抗凝及冠脉内注射硝酸甘油后,使用2.5 F、频率为40 MHz的机械旋转超声探头,通过狭窄病变处后以远段0.5 mm/s的速度回撤探头导管,对支架内病变及病变近段、远段各10 mm测量3次,测量及计算外弹力膜内横截面积(external elastic membrane, cross-sectional area, EEM CSA)、最小管腔面积(minimal lumen area, MLA)、最小管腔面积的支架面积(in-stent area ISA)和新生内膜面积(neo-intimal areas, IA),  $IA = ISA - MLA$ 。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS11.5软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,手术前后对比使用配对 $t$ 检验,其余计量资料比较使用非配对 $t$ 检验;计数资料以 $\chi^2$ 检验;三组间比较用方差分析,而多样本均数两两比较用 $q$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ISR与非ISR患者的基线资料

ISR患者的HbA1c水平为 $(6.87 \pm 0.56)$  mg/L,明显高于非ISR患者的 $(6.05 \pm 0.47)$  mg/L,且吸烟比例及男性比例在前者较高,组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 ISR和非ISR患者的一般资料

临床参数	ISR组 (30例)	非ISR组 (148例)	P值
年龄/岁	67.73 $\pm$ 10.76	69.27 $\pm$ 11.49	0.109
男性/例(%)	22(73.33)	77(52.03)	0.032
家族史/例(%)	5(16.67)	26(17.57)	0.906
吸烟/例(%)	22(73.33)	79(53.38)	0.044
排便分数(%)	50 $\pm$ 4.1	52 $\pm$ 4.5	0.601
高血压/例(%)	20(66.67)	110(74.32)	0.064
糖化血红蛋白/例%	6.87 $\pm$ 0.56	6.05 $\pm$ 0.47	0.017
总胆固醇(mmol/L)	5.43 $\pm$ 0.56	5.14 $\pm$ 0.46	0.171
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.11 $\pm$ 0.43	2.95 $\pm$ 0.24	0.094
血管病变数/支	38	163	
左前降支病变(%)	18(47.37)	85(52.15)	0.596
回旋支病变(%)	9(23.68)	33(20.25)	0.639
右冠脉主干病变(%)	11(28.95)	45(27.60)	0.868

### 2.2 HbA1c三组的一般临床资料比较

比较HbA1c三组患者的性别、年龄、吸烟、血脂、血压等资料,三组患者支架植入成功率均为100%,随访期间均无死亡。

三组支架植入前后最小管腔面积、病变长度、外弹力膜内横截面积差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 2)。组 1、组 2 和组 3 的再狭窄率分别为 31.6%、13.8% 和 9.5%, 组 3 再狭窄率、新生内膜面积及斑块负荷明显增大, 明显高于组 2 和组 3 ( $P < 0.01$ ), 后两组间的再狭窄率差异无统计学意义(表 3)。相关分析表明 HbA1c 与新生斑块面积及斑块负荷呈正相关( $r$  值分别为 0.685 及 0.617,  $P < 0.01$ )。

**表 2** 支架植入前后最小管腔面积、病变长度、外弹力膜内横截面积比较 (mm,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	EEM(mm <sup>2</sup> )	最小管腔面积		病变长度
			支架前	支架后	
组 1	38	13.13 $\pm$ 2.21	3.97 $\pm$ 1.08	7.96 $\pm$ 1.31	20.23 $\pm$ 4.01
组 2	58	13.06 $\pm$ 2.11	4.01 $\pm$ 0.85	8.02 $\pm$ 1.20	21.13 $\pm$ 3.89
组 3	105	13.38 $\pm$ 2.09	3.78 $\pm$ 0.98	8.07 $\pm$ 1.12	20.44 $\pm$ 4.35

注: EEM = 外弹力膜

**表 3** HbA1c 与新生内膜面积及斑块负荷关系

组别	例数	ISR(例)	MAL(mm <sup>2</sup> )	斑块负荷(%)	IA(mm <sup>2</sup> )
组 1	38	12	5.27 $\pm$ 0.68	59.05 $\pm$ 3.01	2.68 $\pm$ 0.61
组 2	58	8 <sup>a</sup>	7.11 $\pm$ 0.61 <sup>a</sup>	40.67 $\pm$ 4.02 <sup>a</sup>	1.01 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>
组 3	105	10 <sup>a</sup>	7.06 $\pm$ 0.59 <sup>a</sup>	41.23 $\pm$ 4.31 <sup>b</sup>	1.03 $\pm$ 0.60 <sup>a</sup>

a 与组 1 比较,  $P < 0.01$ ; ISR = 支架内再狭窄, MAL = 最小管腔面积, IA = 新生内膜面积

### 3 讨论

ISR 是新生内膜增生的结果<sup>[5]</sup>, 支架植入后再狭窄是局部血管损伤的一种修复性反应, PCI 术造成的血管局部损伤、损伤部位的血管弹性回缩、血管负性重塑、血栓形成并机化、多种细胞因子和生长因子介导的血管平滑肌细胞迁移与增殖、血管内膜过度增生和细胞外基质聚集等, 可能是促进损伤后血管再狭窄的主要机制,

HbA1c 反映测定前血液中 8 ~ 12 周的血糖平均浓度, 而且不受血糖浓度暂时波动的影响, 更能反映阶段性血糖水平。HbA1c 可使红细胞黏度升高, 流动性变小, 变形能力明显降低, HbA1c 还可造成氧合血红蛋白离解速度减慢, 红细胞对氧亲和力增加, 红细胞 2,3 二磷酸甘油酸量显著下降, 成为组织缺氧的重要因素, HbA1c 的持续升高, 表现为患者长期处于高血黏度状态, 蛋白质糖基化及氧化过程加剧, 糖基化终末产物促进动脉粥样硬化的发展, 一方面增加内皮素的释放, 减少一氧化氮、前列环素的释放, 使血管舒缩能力受损, 另一方面, 葡萄糖的直接毒性作用使内皮细胞复制减少, 修复能力下降, 最终导致内皮细胞损伤, 促进动脉粥样硬化形成<sup>[6]</sup>。

本研究利用 IVUS 对支架植入前后进行评价与

指导, 使支架与宿主之间有很好的生物相容性, 确保支架完全贴壁。与非 ISR 患者相比, ISR 患者有更高的 HbA1c 水平、吸烟比例和男性比例, 提示 HbA1c 水平、吸烟、男性可能是引起冠脉支架植入后再狭窄的重要因素, IVUS 随访发现组 3 最小管腔面积明显缩小, 而新生内膜面积及斑块负荷明显增大, 靶病变血运重建及发生 ISR 的比率也明显升高, 而组 1 与组 2 间差异无统计学意义(表 3), 提示组 3 患者更有可能发生 ISR, 且 HbA1c 与斑块负荷、新生内膜面积有一定的相关性, HbA1c 越高则斑块负荷、新生内膜面积越大, 从而再狭窄的发生率越高, 无论是糖尿病患者还是非糖尿病患者, 若 HbA1c 水平升高均可能与冠脉内支架植入后再狭窄密切相关, 在本研究中, 支架植入术后再狭窄率偏高, 考虑与入选对象平均 HbA1c 水平偏高有关, 另外发现吸烟、男性同样是支架植入后再狭窄的重要因素, 因此, ISR 是多重危险因素综合作用的结果, 存在多种发病机制, 还需更进一步的探讨。

### [参考文献]

- [1] Zhu W, Sun T, Shi H, et al. Combined effects of glycated hemoglobin A1c and blood pressure on carotid artery atherosclerosis in nondiabetic patients[J]. Clin Cardiol, 2010, 33: 542 - 547.
- [2] Rivera JJ, Choi EK, Yoon YE, et al. Association between increasing levels of hemoglobin A1c and coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals without diabetes mellitus[J]. Coron Artery Dis, 2010, 21: 157 - 163.
- [3] Ueda H, Mitsusada N, Harimoto K, et al. Glycosylated hemoglobin is a predictor of major adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus[J]. Cardiology, 2010, 116: 51 - 57.
- [4] Diedrichs H, Pfister R, Hagemeister J, et al. An increase in HbA1c after percutaneous coronary intervention raises the risk for restenosis in patients without type 2 diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2008, 25: 228 - 231.
- [5] Sahara M, Kirigaya H, Oikawa Y, et al. Soft plaque detected on Intravascular ultrasound is the strongest predictor of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study[J]. Eur Heart J, 2004, 25: 2026 - 2033.
- [6] 田 磊, 米树华, 苏 工, 等. 非糖尿病人群糖化血红蛋白水平与冠心病发病的关系 [J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15: 598 - 600.

(收稿日期: 2012-02-25)

(本文编辑: 侯虹鲁)