

·临床研究 Clinical research·

股腘动脉闭塞支架植入术后支架内再狭窄危险因素——
贫血

王海瑞, 潘涛, 畅智慧, 刘兆玉

【摘要】 目的 探讨贫血与股腘动脉闭塞支架植入术后支架内再狭窄(ISR)的关系。**方法** 回顾性收集 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在中国医科大学附属盛京医院接受股腘动脉闭塞支架植入术患者临床资料及随访结果,随访终点为术后首次 ISR,记录发生 ISR 时间。**结果** 共 201 例患者纳入研究,随访至 2015 年 12 月。首次 ISR 66 例(ISR 组),未发生 ISR 135 例(非 ISR 组);贫血患者在 ISR 组中占比(54.5%,36/66)大于非 ISR 组(28.1%,38/135),差异有统计学意义($\chi^2=13.279, P=0.0001$);两组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。ISR 组贫血患者首次 ISR 平均时间为(0.75±0.44)年,小于非贫血患者(1.57±0.88)年,差异有统计学意义($t=-4.898, P<0.05$)。Logistic 回归分析显示贫血是影响 ISR 危险因素($P<0.05$),Cox 比例风险回归模型分析显示 Hb 含量更低是 ISR 独立预测因子($OR\ 1.142, 95\%CI\ 1.059\sim1.230$)。**结论** 股腘动脉闭塞患者贫血更易发生支架植入术后 ISR,且发生时间较早,贫血及其严重程度是术后 ISR 危险因素。

【关键词】 贫血;支架内再狭窄;动脉硬化闭塞症;股浅动脉

中图分类号:R642.6 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2016)-11-1007-04

Anemia: a risk factor of in-stent restenosis after stenting for femoropopliteal artery occlusion WANG Hai-rui, PAN Tao, CHANG Zhi-hui, LIU Zhao-yu. Department of Radiology, Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning Province 110004, China

Corresponding author: LIU Zhao-yu, E-mail: liuzy@sj-hospital.org

【Abstract】 Objective To study the relationship between anemia and in-stent restenosis (ISR) after stenting for femoropopliteal arteriosclerosis obliterans (ASO). **Methods** The clinical data and follow-up results of patients, who received stent implantation for femoropopliteal ASO at the Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University during the period from January 2012 to December 2013, were retrospectively collected. The end of follow-up was the time point when the initial ISR was detected. The time of ISR occurrence was recorded. **Results** A total of 201 patients were enrolled in this study, the deadline of follow-up was December 2015. Initial occurrence of ISR was seen in 66 patients (ISR group), and no occurrence of ISR was seen in 135 patients (non-ISR group). Anemia was found in 54.5% of patients in ISR group (36/66), which was higher than 28.1% (38/135) in non-ISR group, the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=13.279, P<0.05$); no statistically significant differences in the baseline data existed between the two groups ($P>0.05$). The mean time of initial ISR occurrence in ISR group was (0.75±0.44) years, which was shorter than (1.57±0.88) years in non-ISR group, the difference between the two groups was statistically significant ($t=-4.898, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that anemia was a risk factor that promoted the occurrence of ISR ($P<0.05$), and Cox proportional hazard models showed that a lower level of hemoglobin was an independent predictive factor for the occurrence of ISR ($OR: 1.142, 95\%CI: 1.059\sim1.230$). **Conclusion** After stent implantation for femoropopliteal ASO, ISR is more liable to occur in patients with anemia, and usually its occurrence appears more early. Anemia and its severity are risk factors for the occurrence of ISR. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 1007-1010)

【Key words】 anemia; in-stent restenosis; arteriosclerosis obliterans; superficial femoral artery

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.11.019

作者单位: 110004 沈阳 中国医科大学附属盛京医院放射科

通信作者: 刘兆玉 E-mail: liuzy@sj-hospital.org

近年血管内支架植入术已在临床治疗中得到广泛应用,术后最常见并发症支架内再狭窄(ISR)严重影响患者预后。许多学者研究报道下肢动脉硬化闭塞症(ASO)支架植入术后 ISR 预测指标血清肝素辅因子Ⅱ(HCⅡ)、 β_2 微球蛋白^[1-2]。有研究表明血红蛋白(Hb)与 ASO 患者支架植入术后死亡率及截肢率呈负相关^[3],但贫血与 ISR 关系鲜有报道。本研究探讨贫血与股腘动脉闭塞支架植入术后 ISR 的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在中国医科大学附属盛京医院接受股腘动脉闭塞支架植入术患者临床资料,包括年龄、性别、高血压病、糖尿病、心脏病、吸烟、饮酒、术前 Hb,并根据 Rutherford 分级统计临床症状;排除可能影响 Hb 之肿瘤、肝硬化、肾脏疾病、血液疾病等。

1.2 方法

血管内支架植入术前所有患者接受血常规、下肢彩色超声或下肢动脉 CTA 等检查,判断一般情况及股腘动脉闭塞严重程度;确定手术方式后作支架植入术,术后常规给予抗血小板聚集治疗(长期口服阿司匹林 100 mg/d,硫酸氢氯吡格雷 75 mg/d 持续半年)。根据支架植入术后至 2015 年 12 月随访中 ISR 发生或未发生分为 ISR 组和非 ISR 组。记录 ISR 组患者首次发生 ISR 时间,分别统计 6 个月内及 6 个月后首次发生 ISR 患者数。根据贫血与否分,ISR 组再分为贫血及非贫血亚组。

早期 ISR 定义为支架植入术后 6 个月内发生首次 ISR。早期 ISR 患者均有下肢 ASO 症状如静息痛等,术前经下肢彩色超声或下肢动脉 CTA 初步确认 ISR,且经术中造影证实。贫血定义为男性 Hb<130 g/L(正常范围 130~172 g/L),女性 Hb<110 g/L(正常范围 110~150 g/L);Hb<90 g/L 为轻度贫血,<60 g/L 为中度贫血,<30 g/L 为重度贫血。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料比较用 t 检验,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料用 χ^2 检验,以率表示;多因素分析用 Logistic 回归分析,Cox 比例风险回归模型分析 ISR 组贫血患者 Hb 含量与 ISR 发生时间的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

入组股腘动脉闭塞支架植入术患者 201 例,术前贫血 74 例(36.82%),非贫血 127 例(63.18%)。术后随访期间首次 ISR 患者 66 例(ISR 组),其中 36 例贫血(轻度 35 例,中度 1 例),30 例非贫血;6 个月内首次 ISR 患者 28 例,6 个月以上 38 例。135 例未发生 ISR(非 ISR 组)。贫血患者在 ISR 组中比例(54.5%,36/66)大于非 ISR 组(28.1%,38/135),差异有统计学意义($\chi^2=13.279, P=0.000 1$)。ISR 与贫血关系见表 1。

表 1 ISR 与贫血关系

组别	ISR 组(n=66)		非 ISR 组(n=135)	总计
	6 个月内	6 个月后		
贫血患者	24	12	38	74
非贫血患者	4	26	97	127
总计	28	38	135	201

ISR 组贫血与非贫血两亚组间基线资料及股腘动脉闭塞长度差异无统计学意义($P>0.05$),ISR 组和非 ISR 组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。ISR 组贫血患者首次 ISR 平均时间为(0.75 ± 0.44)年,小于非贫血患者(1.57 ± 0.88)年,差异有统计学意义($t=-4.898, P<0.05$)。

表 2 患者基线资料

参数	总病例(n=201)	ISR 组(n=66)	非 ISR 组(n=135)	P 值
年龄/岁	68.0±11.7	67	68	0.926
男性	162(80.5)	58(87.9)	103(72.3)	0.053
伴高血压	123(61.5)	43(66.2)	80(59.3)	0.348
伴糖尿病	91(45.3)	32(48.5)	59(43.7)	0.552
吸烟史	95(47.3)	34(52.3)	61(44.9)	0.322
饮酒史	70(36.6)	26(46.4)	44(32.6)	0.071

选择年龄、性别、贫血、高血压病、糖尿病、心脏病、吸烟、饮酒,Rutherford 分级为自变量,ISR 为因变量进行 Logistic 回归分析,结果表明贫血是影响 ISR 危险因素(表 3)。

表 3 影响 ISR 危险因素

参数	系数值	标准误	卡方值	P 值	OR 值
年龄	-0.011	0.014	0.605	0.437	0.989
性别	0.822	0.461	3.175	0.075	3.158
贫血	1.025	0.347	8.731	0.003	2.787
高血压病	0.220	0.334	0.432	0.511	1.246
糖尿病	0.059	0.333	0.031	0.859	1.061
吸烟	0.043	0.450	0.009	0.923	1.044
饮酒	0.120	0.457	0.069	0.793	1.127
Rutherford 分级	0.205	0.176	1.358	0.244	1.228

校正年龄、吸烟、糖尿病、狭窄病变长度等因素后,Cox 比例风险回归模型分析结果显示,ISR 组贫

血患者 Hb 含量更低是 ISR 独立预测因子(表 4)。

表 4 ISR 影响因素

参数	系数值	标准误	卡方值	P 值	OR 值	0.95%CI	
						下部	上部
Hb	0.132	0.038	12.07	0.001	1.142	1.059	1.230

3 讨论

随着血管内支架植入术日趋成熟,手术成功率逐渐提高^[4]。但作为支架植入术后常见并发症,ISR 严重影响治疗效果及疾病预后,如何对其进行有效预防和治疗一直受到密切关注。近年有学者关注贫血与下肢 ASO 关系^[5],也有学者证明 Hb 与下肢 ASO 患者支架植入术后死亡率及截肢率有一定相关性^[6],但贫血与支架植入术后 ISR 的关系鲜有报道。本研究主要关注贫血与股腘动脉闭塞支架植入术后早期 ISR 的关系,血常规检测中包括 Hb 检测,易获得且不需额外花费,是临床上较实用参考指标。

本研究显示贫血患者更容易发生支架植入术后 ISR,其可能机制:①贫血所致血流动力学改变,加重血管内皮机械性损伤,引起血管壁炎性反应,同时加重血管弹性回缩、负性重构,进而导致 ISR^[7]。Inoue 等^[8]研究表明机械损伤所致局部炎性反应是引起 ISR 主因。Ross^[9]研究也发现炎性反应是 ISR 发生重要病理生理机制。②贫血通过胆红素体内抗氧化作用降低加重 ISR。近年越来越多研究表明胆红素正常含量对预防动脉粥样硬化起重要作用,有研究通过 Logistic 回归法分析血浆总胆红素浓度与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后 ISR 关系发现,血浆总胆红素浓度越低,ISR 风险越高^[10]。Hb 主要分解产物正是胆红素^[11],Hb 含量与胆红素含量呈正相关。我们认为,可能由于贫血患者体内胆红素含量降低,胆红素体内抗氧化作用相应降低,抑制氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)作用减弱,ox-LDL 通过诱发抗原抗体反应加重血管内皮炎性损伤,进一步导致 ISR^[12]。Nakao 等^[13]研究表明,胆红素升高、ox-LDL 形成受抑制,进而抑制平滑肌细胞增殖迁移,缓解血管壁炎性反应并防止血管内皮损伤等途径抑制 ISR。这也进一步印证胆红素在体内通过抗氧化作用预防支架植入术后 ISR。

本研究发现贫血患者较非贫血患者更易早期出现 ISR。可能机制是:①ISR 主因系血栓形成、血管回缩及负性重构,而贫血增加心输出量,血压升高、血流加快损伤血管壁内皮,促进血栓形成、血管回缩及负性重构,进一步加快 ISR 进程^[1];②股腘段血管本身早期更易发生 ISR。既往研究发现血管不

同部位 ISR 发生率差异较大,主要取决于不同血管床,以腹股沟以下血管即股腘动脉 ISR 发生率较高。有研究报道对股腘动脉支架植入术后 ISR 作随访研究,发现 ISR 高发于术后 6 个月内^[14]。Schillinger 等^[15]研究发现股腘动脉镍钛支架成形术后 6 个月 ISR 发生率达 24%,12 个月高达 37%。Garza 等^[16]也发现股腘动脉支架植入术后 1 年患者 ISR 发生率为 18%~40%。本研究中患者术后 1 年 ISR 比例约为 25%(50/201),类似于以上研究。正因为股腘动脉支架植入术后早期 ISR 发生率较高,本研究重点关注之,更有临床意义。

Logistic 回归分析显示,贫血是影响支架植入术后 ISR 的主要因素。既往研究证明,贫血是冠状动脉疾病不良预后发生的公认危险因素^[17-18],可能与贫血增加左心室前负荷,减少后负荷,长此以往导致适应不良的左心室高压相关^[3]。Desormais 等^[3]研究发现,贫血与外周血管疾病截肢率及死亡率有独立相关性,且随着贫血加重,截肢率及死亡率逐渐增加。另外,本研究经 Logistic 回归分析显示患者伴有糖尿病、吸烟并非 ISR 危险因素,而樊晓雪等^[19]、王洪剑等^[20]研究显示患者有吸烟、伴发糖尿病是 ASO 支架植入术后 ISR 主要影响因素,结果不一致的可能原因在于本研究选择的患者症状较轻,支架植入术后随访时间较短,吸烟、糖尿病对 ISR 影响作用未得到充分显现。贫血是一种潜在的可逆转状态,可通过纠正贫血预防 ISR,本研究进一步为 ISR 干预治疗提供了新思路。

Cox 比例风险回归模型分析显示,Hb 含量较低是支架植入术后 ISR 独立预测因子。Desormais 等^[3]也发现随着 Hb 含量降低,ISR 发生率逐渐增加。这些均提示,将贫血严重程度视作 ISR 危险性分层工具,对不同贫血程度股腘动脉闭塞患者采取针对性治疗措施,有助于预防 ISR 发生。

本研究存在不足:①样本量有限,且为回顾性分析,尚需大样本前瞻性研究进一步判断 Hb 浓度预测 ISR 的准确性及预测界值;②仅关注贫血与股腘动脉闭塞支架植入术后早期 ISR 的关系,对术后中、远期 ISR 情况还需进一步研究;③ISR 组贫血患者中轻度贫血 35 例,中度贫血 1 例,故将贫血严重程度视作 ISR 危险性分层工具尚缺乏一定说服力,需要扩大样本量进一步证实。

综上,伴发贫血的股腘动脉闭塞患者支架植入术后更容易发生 ISR,且发生时间较早,贫血及其严重程度是术后 ISR 危险因素,干预贫血可能有助于

改善疾病预后。

参考文献

- [1] 卢 衡, 郭平凡. 血清肝素辅助因子 II 活性与下肢动脉硬化闭塞症介入术后狭窄相关[J]. 中南大学学报·医学版, 2015, 40: 177-181.
- [2] 秦永林, 邓 钢, 郭金和, 等. 下肢动脉球囊扩张成形术后血清 β_2 微球蛋白变化及其对再狭窄或闭塞的预测作用[J]. 中华医学杂志, 2012, 92: 1453-1457.
- [3] Desormais I, Aboyans V, Bura A, et al. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 48: 202-207.
- [4] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation[J]. Circulation, 2006, 113: e463-e654.
- [5] Carney DE, Meguid MM. Current concepts in nutritional assessment [J]. Arch Surg, 2002, 137: 42-45.
- [6] Shah M, Martin A, Myers B, et al. Recognising anaemia and malnutrition in vascular patients with critical limb ischaemia[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2010, 92: 495-498.
- [7] 陈 帅, 贺能树. 血管支架内再狭窄的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2011, 34: 349-352.
- [8] Inoue T, Croce K, Morooka T, et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4: 1057-1066.
- [9] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340: 115-126.
- [10] Kuwano T, Miura S, Shirai K, et al. Serum levels of bilirubin as an independent predictor of coronary in-stent restenosis: a new look at an old molecule[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18: 574-583.
- [11] 查锡良, 周爱儒. 生物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [12] 王海君, 刘 冰, 王海洋, 等. 胆红素、尿酸水平与下肢动脉硬化闭塞症相关性研究[J]. 中国血管外科杂志·电子版, 2010, 2: 45-46.
- [13] Nakao A, Murase N, Ho C, et al. Biliverdin administration prevents the formation of intimal hyperplasia induced by vascular injury[J]. Circulation, 2005, 112: 587-591.
- [14] 刘 丹, 陈 忠, 翟梦瑶, 等. 药物治疗对外周动脉硬化闭塞症支架术后狭窄的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27: 896-899.
- [15] Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery[J]. N Engl J Med, 2006, 354: 1879-1888.
- [16] Garza L, Aude YW, Saucedo JF. Can we prevent in-stent restenosis?[J]. Curr Opin Cardiol, 2002, 17: 518-525.
- [17] Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era?[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 1748-1754.
- [18] Thomas MC, Macisaac RJ, Tsalamandris C, et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey[J]. Diabetes Care, 2003, 26: 1164-1169.
- [19] 樊晓雪, 刘兆玉. 支架植入术治疗股浅动脉闭塞 3 年疗效随访 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25: 652-656.
- [20] 王洪剑, 邓 钢, 秦永林, 等. 球囊扩张或(和)支架植入术治疗股浅动脉狭窄或闭塞的中远期疗效[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 810-815.

(收稿日期:2016-02-25)

(本文编辑:边 伟)