

## • 心脏介入 Cardiac intervention •

## 冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入术后支架内再狭窄临床预测因素探讨

钟继明, 黄学成, 张景昌, 曾煜周

**【摘要】 目的** 分析氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、同型半胱氨酸(Hcy)与冠状动脉支架内再狭窄(ISR)的关系,探讨雷帕霉素涂层支架植入后 ISR 临床预测因素。**方法** 入选 400 例冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入患者,根据冠状动脉复查造影结果分为 ISR 组和无 ISR 组。术前及复查造影时检测血浆 ox-LDL、Hcy 水平。采用多元 Logistic 回归分析评价 ISR 相关临床参数、血管造影特征及手术相关因素。**结果** ISR 组 48 例,无 ISR 组 352 例,临床 ISR 发生率为 13.6%。与无 ISR 组比较,ISR 组患者支架植入术前、冠状动脉复查造影时血浆 ox-LDL、Hcy 水平明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。多元 Logistic 回归分析结果显示,伴高血压病、伴糖尿病、Hcy、ox-LDL、服用他汀类药物、吸烟、冠状动脉开口病变、冠状动脉分叉病变、慢性完全闭塞病变、参考血管直径、术前血管狭窄程度、植入支架直径、植入支架长度为 ISR 独立相关因素。**结论** 冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入后 ISR 并不少见。伴高血压、伴糖尿病、Hcy、ox-LDL、吸烟、冠状动脉开口病变、冠状动脉分叉病变、慢性完全闭塞病变、术前血管狭窄程度、参考血管直径、植入支架直径、植入支架长度为 ISR 独立相关因素。长期规律服用他汀类药物可降低 ISR 风险。

**【关键词】** 氧化型低密度脂蛋白; 同型半胱氨酸; 冠状动脉性心脏病; 药物洗脱支架; 支架内再狭窄  
中图分类号: R528.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-10-0874-04

**Investigation of the clinical predictors of in-stent restenosis after rapamycin-eluting coronary stent implantation** ZHONG Jiming, HUANG Xuecheng, ZHANG Jingchang, ZENG Yuzhou. Department of Cardiology, Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, the Guangxi Zhuang Autonomous Region 530031, China

Corresponding author: HUANG Xuecheng, E-mail: 316409331@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and homocysteine (Hcy) with coronary in-stent restenosis (ISR), and to discuss the clinical predictors of ISR after rapamycin-eluting coronary stent implantation. **Methods** A total of 400 patients, who had received rapamycin-eluting coronary stent implantation, were enrolled in this study. According to follow-up coronary angiography findings, the patients were divided into ISR group and non-ISR group. Plasma ox-LDL and Hcy levels were tested before percutaneous coronary intervention (PCI) as well as at the time of follow-up coronary angiography. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate ISR-related clinical parameters, angiographic features and surgical factors. **Results** ISR group had 48 patients and non-ISR group had 352 patients, the clinical incidence rate of ISR was 13.6%. Compared with non-ISR group, the plasma ox-LDL and Hcy levels tested before stent implantation and at the time of follow-up coronary angiography were strikingly increased, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The results of multivariate logistic regression analysis showed that the independent correlative factors for ISR included hypertension ( $OR=1.12$ , 95%CI: 1.02–3.92;  $P=0.033$ ), diabetes ( $OR=2.61$ , 95%CI: 1.93–4.26;  $P=0.016$ ), Hcy ( $OR=2.45$ , 95%CI: 1.57–4.48;  $P=0.036$ ), ox-LDL ( $OR=2.18$ , 95%CI: 1.45–4.96;  $P=0.006$ ), taking statins ( $OR=0.50$ , 95%CI: 0.26–0.82;  $P=0.013$ ), smoking ( $OR=5.62$ , 95%CI: 4.13–7.18;  $P=0.002$ ), coronary artery disease ( $OR=3.32$ , 95%CI: 2.12–5.34;  $P=0.017$ ), coronary bifurcation lesion ( $OR=3.51$ , 95%CI: 2.36–5.58;  $P=0.021$ ), chronic total occlusion ( $OR=2.01$ , 95%CI: 1.22–4.84;  $P=0.014$ ), reference vessel diameter ( $OR=0.25$ , 95%CI: 0.12–

0.62;  $P=0.001$ ), preoperative vascular stenosis degree ( $OR=2.06$ , 95%  $CI$ :1.21–4.32;  $P=0.024$ ), stent diameter ( $OR=0.20$ , 95%  $CI$ :0.10–0.53;  $P=0.001$ ) and stent length ( $OR=2.60$ , 95%  $CI$ :1.22–4.84;  $P=0.036$ ).

**Conclusion** Clinically, ISR is not an uncommon finding in patients who have received rapamycin-eluting coronary stent implantation. This study indicates that hypertension, diabetes, Hcy, ox-LDL, taking statins, smoking, coronary artery disease, coronary bifurcation lesion, chronic total occlusion, reference vessel diameter, preoperative vascular stenosis degree, stent diameter and stent length are the independent factors for ISR. Long-term use of statins can reduce the risk of ISR. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 874-877)

**【Key words】** oxidized low-density lipoprotein; homocysteine; coronary heart disease; drug-eluting stent; in-stent restenosis

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已广泛应用于冠状动脉性心脏病治疗,但支架植入术后支架内再狭窄(ISR)仍是目前临床难题。有研究报道即使植入药物涂层支架,ISR 发生率仍为 10%~15%<sup>[1-2]</sup>,其机制尚未完全明确。探寻 ISR 相关危险因素并加以预防显得十分迫切。低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰在动脉粥样硬化形成和发展中起关键作用<sup>[3]</sup>,血浆中氧化型 LDL(ox-LDL)水平越高,冠状动脉狭窄程度越严重<sup>[4]</sup>。高同型半胱氨酸(Hcy)可促进血管平滑肌细胞增殖和胶原合成,引起血管平滑肌增生<sup>[5]</sup>,而血管肌性内膜增生是 ISR 重要原因<sup>[6]</sup>。本研究旨在通过检测植入雷帕霉素涂层支架患者血浆 ox-LDL、Hcy 水平变化,分析其与冠状动脉 ISR 的关系,为防治 ISR 提供更多理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

入选 2013 年 9 月至 2016 年 9 月连续收治入院的 400 例冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入患者,根据冠状动脉造影复查结果分为 ISR 组与无 ISR 组。纳入标准:①冠状动脉内植入雷帕霉素涂层支架;②支架植入术后 6~12 个月复查过冠状动脉造影。排除标准:①6~12 个月内未复查造影;②近 1 个月接受维生素 B<sub>6</sub>、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 等影响 Hcy 水平的药物;③伴发其它心脏疾病如扩张型心肌病、风湿性心脏病等。

### 1.2 冠状动脉造影分析及相关定义

所有患者病史、支架植入及冠状动脉复查造影资料由专人收集整理。采用定量冠状动脉造影(QCA)系统进行评价。复查造影显示多支病变患者中最重狭窄病变列入数据库,参考血管直径测量以舒张末期结果为准。

ISR 定义:支架内或近、远端 5 mm 范围内管腔狭窄直径 $\geq 50\%$ 参考管腔直径<sup>[7]</sup>,参考血管为支架

远端正常血管。根据支架直径,小血管病变定义为直径 $\leq 2.5$  mm,中血管病变为直径 2.6~3.0 mm,大血管病变为直径 $> 3.0$  mm;根据支架长度,病变血管长度 $\leq 15$  mm 定义为短病变,16~25 mm 为中等病变, $> 25$  mm 为长病变<sup>[8]</sup>。

### 1.3 血浆 ox-LDL 及 Hcy 检测

采用单抗酶联免疫吸附试验(ELISA),经 ELx800 酶标仪(美国 BioTek 公司)检测冠状动脉支架植入术前、复查造影时血浆 ox-LDL 水平;采用全自动荧光偏振免疫技术,经 AxSYM 分析仪(美国 Abbott Vascular 公司)检测支架植入术前、复查造影时血浆 Hcy 水平。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。连续计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ ),离散计量资料用频数(百分率)表示;成组设计资料两均数比较用  $t$  检验,总体方差不齐时用校正  $t$  检验,多组间均数比较用方差分析,频数资料用  $\chi^2$  检验,多个样本率比较用  $\chi^2$  检验;强迫引入法经多元 Logistic 回归分析 ISR 相关预测因素,Logistic 回归模型拟合优度用 Hosmer-Lemeshow 检验。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

共纳入 400 例雷帕霉素涂层支架植入患者,年龄 35~88(57.2 $\pm$ 15.6)岁。ISR 组 48 例,无 ISR 组 352 例,临床 ISR 发生率为 13.6%。两组患者年龄、性别、体重指数、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、陈旧性心肌梗死、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、服用阿司匹林、服用氯吡格雷、服用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类、服用  $\beta$  受体阻滞剂等因素比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与无 ISR 组比较,ISR 组患者伴高血压、伴糖尿病、吸烟更多见,总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇

(LDL-C)水平更高,且服用他汀类药物比例相对少,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组临床基线资料比较

参数	ISR 组( $n=48$ )	无 ISR 组( $n=352$ )	$P$ 值
年龄/岁	64.7±14.4	65.5±12.7	0.275
男性/ $n$ (%)	30(62.5)	218(61.9)	0.576
体重指数/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.7±8.6	24.8±8.4	0.256
伴高血压/ $n$ (%)	35(72.9)	240(68.2)	0.031
伴糖尿病/ $n$ (%)	22(45.8)	126(35.8)	0.004
吸烟/ $n$ (%)	20(41.7)	128(36.4)	0.012
不稳定型心绞痛/ $n$ (%)	22(45.8)	155(44.0)	0.276
急性心肌梗死/ $n$ (%)	14(29.2)	106(30.1)	0.362
陈旧性心肌梗死/ $n$ (%)	12(25.0)	90(25.6)	0.675
TC/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	6.56±0.62	6.01±0.68	0.032
TG/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.61±0.56	2.53±0.62	0.352
LDL/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	5.27±0.76	4.21±0.68	0.026
HDL/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.36±0.38	1.44±0.42	0.521
服用 ACEI/ $n$ (%)	42(87.5)	310(88.1)	0.776
服用阿司匹林/ $n$ (%)	40(83.3)	296(84.1)	0.361
服用他汀类药物/ $n$ (%)	42(87.5)	330(93.8)	0.016
服用氯吡格雷/ $n$ (%)	41(85.4)	302(85.8)	0.386
服用 $\beta$ 受体阻滞剂/ $n$ (%)	40(83.3)	295(83.8)	0.366

## 2.2 冠状动脉造影及植入支架特征

400 例患者共植入支架 954 枚,冠状动脉复查造影显示其中 92 枚支架发生 ISR,造影 ISR 发生率为 9.6%。术后复查造影时间在 ISR 组为(7.28±2.16)个月,无 ISR 组为(7.26±2.46)个月,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与无 ISR 组比较,ISR 组患者冠状动脉开口病变、分叉病变、慢性闭塞病变、长病变更多见,且术前狭窄程度更严重,参考血管直径、植入支架直径更小,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组冠状动脉造影及植入支架特征

参数	ISR 组 (枚=92)	无 ISR 组 (枚=862)	$P$ 值
支架靶血管:左主干/枚(%)	10(10.9)	96(11.1)	0.412
右冠状动脉/枚(%)	27(29.3)	242(28.1)	0.412
左前降支/枚(%)	30(32.6)	282(32.7)	0.412
回旋支/枚(%)	25(27.2)	242(28.1)	0.412
冠状动脉开口病变/枚(%)	12(13.0)	88(10.2)	0.012
冠状动脉分叉病变/枚(%)	14(15.2)	104(12.1)	0.006
慢性完全闭塞病变/枚(%)	10(10.9)	68(7.9)	0.016
术前血管狭窄程度/%	93.36±7.52	88.65±10.42	0.022
参考血管直径/mm	2.76±0.32	3.06±0.45	0.010
植入支架直径/mm	3.01±0.37	3.36±0.46	0.036
≤2.5 枚(%)	66(71.7)	346(40.1)	0.013
2.6~3.0 枚(%)	16(17.4)	130(15.1)	0.032
>3.0 枚(%)	10(10.9)	386(44.8)	0.001
植入支架长度/mm	26.21±5.37	20.36±6.20	0.015
≤15 枚(%)	18(19.6)	216(25.1)	0.002
16~25 枚(%)	26(28.3)	212(24.6)	0.038
>25 枚(%)	48(52.1)	434(50.3)	0.025

## 2.3 两组 ox-LDL、Hcy 水平比较

与无 ISR 组比较,ISR 组患者支架植入术前、冠状动脉复查造影时血浆 ox-LDL 水平均明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Hcy 水平均明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组血浆 ox-LDL、Hcy 水平比较  $\bar{x}\pm s$

参数	ox-LDL/( $\text{mg}/\text{L}$ )		Hcy/( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	
	无 ISR 组	ISR 组	无 ISR 组	ISR 组
PCI 术前	1.60±0.62	2.61±0.73*	15.7±2.5	25.4±2.6*
冠状动脉复查造影时	1.53±0.52	2.52±0.62*	15.5±2.4	28.6±2.1*

注:\*与无 ISR 相比较, $P<0.05$

## 2.4 多元 Logistic 回归分析 ISR 预测因素

对性别、年龄、体重指数、伴糖尿病、伴高血压、吸烟史、不稳定型心绞痛、心肌梗死、TC、TG、LDL、HDL、服用 ACEI、服用阿司匹林、服用他汀类药物、服用氯吡格雷、冠脉开口病变、冠状动脉分叉病变、慢性完全闭塞病变、术前血管狭窄程度、参考血管直径、植入支架直径、植入支架长度等作单因素分析;以差异有统计学意义者为自变量,ISR 有无为因变量,进一步作多元 Logistic 回归分析,结果显示伴高血压病、伴糖尿病、Hcy、ox-LDL、服用他汀类药物、吸烟、冠状动脉开口病变、冠状动脉分叉病变、慢性完全闭塞病变、参考血管直径、术前血管狭窄程度、植入支架直径、植入支架长度等是 ISR 独立相关因素,见表 4。

表 4 ISR 因素多元 Logistic 回归分析结果

参数	OR 值	95%CI	$P$ 值
吸烟	5.62	4.13~7.18	0.002
冠脉分叉病变	3.51	2.36~5.58	0.021
冠脉开口病变	3.32	2.12~5.34	0.017
伴糖尿病	2.61	1.93~4.26	0.016
植入支架长度	2.60	1.22~4.84	0.036
Hcy	2.45	1.57~4.48	0.036
ox-LDL	2.18	1.45~4.96	0.006
术前血管狭窄程度	2.06	1.21~4.32	0.024
慢性完全闭塞病变	2.01	1.22~4.84	0.014
伴高血压	1.12	1.02~3.92	0.033
服用他汀类药物	0.50	0.26~0.82	0.013
参考血管直径	0.25	0.12~0.62	0.001
植入支架直径	0.20	0.10~0.53	0.001

## 3 讨论

经皮冠状动脉支架植入术已成为冠状动脉严重狭窄病变患者主要治疗手段之一。药物涂层支架具有抑制局部炎症反应、抑制血管平滑肌细胞增生作用,冠状动脉药物涂层支架植入术后 ISR 发生率较金属裸支架明显下降,临床上较多应用于治疗冠状动脉复杂病变<sup>[9-10]</sup>,但仍有 10%~15%出现 ISR<sup>[11]</sup>。

目前认为,冠状动脉支架植入术后 ISR 发生机制仍未完全阐明,其主要涉及内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞及细胞外基质增殖、氧化应激、炎症细胞因子失衡等<sup>[12]</sup>。本研究对比观察冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入术后 ISR 患者血浆 ox-LDL、Hcy 水平变化,尝试进一步探讨 ISR 影响因素。

本研究中 ISR 组与无 ISR 组比较,ox-LDL、Hcy 水平均明显升高,提示 ox-LDL、Hcy 水平与冠状动脉雷帕霉素涂层支架植入术后发生 ISR 有一定相关性,可作为支架植入术后 ISR 预测指标。Naruko 等<sup>[13]</sup>研究报道 102 例急性心肌梗死患者接受直接冠状动脉支架植入术,随访 6 个月时复查造影发现 25% 患者出现 ISR,多因素回归分析提示仅 ox-LDL 为晚期冠状动脉管腔丢失独立预测因素,本研究结果与该结论一致。有研究表明,LDL 是血管损伤过程中重要起始因子,可通过免疫、炎症及氧化应激等作用损伤血管内皮细胞<sup>[14]</sup>。高 Hcy 血症是动脉粥样硬化性血管病变独立危险因素<sup>[15]</sup>,Hcy 可通过炎症因子、氧化应激、内质网应激及免疫反应等多种细胞机制损伤内皮细胞功能,本研究结果也表明 Hcy 是 ISR 独立危险因素之一。

本研究多元 Logistic 回归分析结果显示,伴高血压、伴糖尿病、Hcy、ox-LDL、服用他汀类药物、吸烟、冠状动脉开口病变、冠状动脉分叉病变、慢性完全闭塞病变、参考血管直径、术前血管狭窄程度、植入支架直径、植入支架长度等是 ISR 独立相关因素,其中伴高血压、伴糖尿病、Hcy、ox-LDL、吸烟、冠状动脉开口病变、冠状动脉分叉病变、慢性完全闭塞病变、术前血管狭窄程度、植入支架直径与 ISR 呈正相关;服用他汀类药物、参考血管直径、植入支架直径与 ISR 呈负相关,提示长期规律服用他汀类药物可降低 ISR 风险(可能机制:降低 LDL,改善内皮细胞功能,降低血小板聚集和抑制血管炎性反应),支架靶血管直径越大,术后 ISR 发生率越低(符合冠心病介入治疗管腔“越大越好”原则,术中支架应充分膨胀、良好贴壁,减少残余狭窄)。本研究发现术前血管狭窄程度越重、支架靶血管病变越长,发生 ISR 风险越大。可能的解释为支架植入过程中病变段越长,狭窄越重,血管内膜损伤及中膜层撕裂就越重,致使内皮下组织暴露多,分泌大量炎性细胞因子,从而加剧炎性反应,促进血管内膜

增生。

#### [参考文献]

- [1] Yang SS, Tang L, Ge GH, et al. Meta-analysis of the long term effects of different interventions on chronic total coronary occlusions[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17: 1583-1589.
- [2] Choi IJ, Park HJ, Seo SM. Predictors of early and late target lesion revascularization after drug-eluting stent implantation[J]. J Interv Cardiol, 2013, 26: 137-140.
- [3] Tsimikas S, Witztum JL. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk[J]. Circulation, 2001, 103: 1930-1932.
- [4] Fraley AE, Tsimikas S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease[J]. Curr Opin Lipidol, 2006, 17: 502-509.
- [5] Hajjar KA. Homocysteine: a sulph'rous fire[J]. J Clin Invest, 2001, 107: 663-664.
- [6] Barakat AI. Blood flow and arterial endothelial dysfunction: Mechanisms and implications[J]. C R Phys, 2013, 14: 479-496.
- [7] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome[J]. Circulation, 1999, 100: 1872-1878.
- [8] 金泽宁, 陈韵岱, 吕树铮, 等. 冠心病合并糖尿病患者金属裸支架植入术后再狭窄的临床和造影预测因素[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34: 1093-1096.
- [9] 张文俐, 朱政斌, 杜润朱, 等. 急性心肌梗死患者药物洗脱支架植入后光学相干层析成像研究[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 287-291.
- [10] Auer J, Leitner A, Berent R, et al. Long-term outcomes following coronary drug-eluting and bare-metal-stent implantation[J]. Atherosclerosis, 2010, 210: 503-509.
- [11] 王红. 紫杉醇涂层球囊治疗冠脉支架术后再狭窄的现状[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 614-616.
- [12] 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: 467-471.
- [13] Naruko T, Ueda M, Ehara S, et al. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 877-883.
- [14] 韩建科. 氧化低密度脂蛋白损伤血管内皮细胞研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27: 317-318.
- [15] Jakubowski H. The determination of homocysteine thiolactone in biological samples[J]. Anal Biochem, 2002, 308: 112-119.

(收稿日期:2017-04-12)

(本文编辑:边 倍)