

## • 血管介入 Vascular intervention •

生化指标与股腘动脉慢性完全闭塞病变  
支架内再狭窄相关性分析

陈 英

**【摘要】 目的** 探讨血液生化指标与股腘动脉慢性完全闭塞(CTO)患者发生支架内再狭窄(ISR)的相关性。**方法** 回顾性分析 123 例股腘动脉 CTO 接受血管内支架植入术治疗患者临床和影像学资料。根据术后随访 1 年期间是否发生 ISR,将患者分为 ISR 组( $n=67$ )和非 ISR 组( $n=56$ )。Logistic 回归分析法分析生化指标与术后发生 ISR 相关性,受试者工作特征曲线(ROC)分析相关指标对术后发生 ISR 的预测效能。**结果** 单因素分析显示,ISR 组与非 ISR 组相比平均血小板容积(MPV)升高( $8.7\text{ fL}$  对  $8.5\text{ fL}$ )、总胆红素(TB)降低( $9.8\text{ }\mu\text{mol/L}$  对  $12.4\text{ }\mu\text{mol/L}$ )、三酰甘油(TG)升高( $2.4\text{ mmol/L}$  对  $1.5\text{ mmol/L}$ ),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示,TB 是术后 ISR 的独立影响因素( $P=0.001$ )。ROC 分析 TB 对股腘动脉 CTO 病变支架植入术后发生 ISR 的预测能力,结果显示灵敏度为 85.7%,特异度为 49.3%,截点值为 8.60;根据截点值分组,TB $<8.60$  组 ISR 发生率显著高于 TB $\geq 8.60$  组(81.0%对 40.7%, $P<0.001$ )。**结论** TB 可能是股腘动脉 CTO 血管内支架植入术后发生 ISR 的保护因素,MVP 和 TG 可能是其危险因素。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 支架内再狭窄; 股腘动脉; 血生化指标

中图分类号:722.12 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-07-0664-04

**The correlation between biochemical indexes and in-stent restenosis of chronic total occlusion of femoropopliteal artery** CHEN Ying. Department of Vascular Surgery, Huludao Municipal Central Hospital, Huludao, Liaoning Province 125001, China

Corresponding author: SUN Jianming, CHEN Ying, E-mail: chenyinghld@sina.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between biochemical indexes and in-stent restenosis (ISR) of chronic total occlusion(CTO) of femoropopliteal artery. **Methods** The clinical data and imaging materials of 123 patients with femoropopliteal artery CTO, who received endovascular stent implantation, were retrospectively analyzed. According to whether ISR occurred or not during follow-up period of one year, the patients were divided into ISR group( $n=67$ ) and non-ISR group( $n=56$ ). Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the correlation between the biochemical indexes and the occurrence of ISR. Receiver operating characteristic curve(ROC) was adopted to evaluate the ability of the relevant indexes in predicting the postoperative occurrence of ISR. **Results** Univariate analysis showed that there were significant differences in the increase of platelet volume(MPV,  $8.7\text{ fL}$  versus  $8.5\text{ fL}$ ), decrease of total bilirubin(TB,  $9.8\text{ }\mu\text{mol/L}$  versus  $12.4\text{ }\mu\text{mol/L}$ ), and increase of triglyceride(TG,  $2.4\text{ mmol/L}$  versus  $1.5\text{ mmol/L}$ ) between ISR group and non-ISR group( $P<0.05$  for all). Logistic regression analysis revealed that TB was an independent influencing factor for postoperative ISR( $P=0.001$ ). ROC analysis indicated that the sensitivity, specificity and the cut-off point of TB in predicting the occurrence of ISR after stent implantation for CTO of femoropopliteal artery were 85.7%, 49.3% and 8.60 respectively. When the patients were classified based on the cut-off point value, the incidence of ISR in the group of TB $<8.60$  was 81.0%, which was statistically significant higher than 40.7% in the group of TB $\geq 8.60$  ( $P<0.001$ ). **Conclusion** TB may be a protective factor, while MVP and TG might be the risk factors, for the occurrence of ISR after stent implantation for CTO of femoropopliteal artery. (J Intervent Radiol, 2020, 29:664-667)

**【Key words】** atherosclerosis; in-stent restenosis; femoropopliteal artery; blood biochemical index

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.07.005

作者单位:125001 辽宁 葫芦岛市中心医院血管外科

通信作者:陈 英 E-mail: chenyinghld@sina.com

下肢动脉粥样硬化闭塞症(lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEAOD)好发于股腘动脉,常导致间歇性跛行和肢体缺血,甚至截肢<sup>[1-2]</sup>。尽管在外周血管疾病介入治疗中无植入观念——药物涂层球囊已得到越来越多专家认可<sup>[3]</sup>,但对于长段慢性完全闭塞(chronic total occlusions, CTO)病变,经皮血管内支架植入术仍是主要治疗方法<sup>[4]</sup>,然而术后支架内再狭窄(ISR)发生率较高使支架应用受到限制<sup>[5]</sup>。尽管 ISR 发生原因已有深入研究,可能是球囊收缩后即出现弹性回缩、血管壁损伤引发内膜增生及远期负性重构的缘故,但未完全阐明。血生化指标是一种常见、易获得的标志物<sup>[6]</sup>,既往研究发现肝素辅助因子 II 活性<sup>[7]</sup>、血清  $\beta_2$  微球蛋白<sup>[8]</sup>、中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)<sup>[9-10]</sup>与 LEAOD 介入治疗术后 ISR 相关,但对其他生化指标研究仍然不足。本研究旨在探讨生化指标与股腘动脉 CTO 病变血管内支架植入术后 1 年发生 ISR 的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2012 年 1 月至 2015 年 1 月葫芦岛市中心医院采用血管内支架植入术治疗股腘动脉 CTO 患者临床和影像学资料。患者纳入标准:① Rutherford 分级 2~5 级;②下肢动脉 CTA 或 DSA 证实股腘动脉长段闭塞(5~20 cm)。排除标准:① 伴发肿瘤、感染、血液疾病、肝胆系统和胰腺疾病等影响检测指标准确性的疾病;②资料不完整。

随访时间为 1 年。ISR 诊断标准:股腘动脉 CTO 支架植入术后再次出现下肢动脉缺血症状,下肢动脉 CTA、DSA 显示支架中再次出现狭窄(>50%)或闭塞。

### 1.2 方法

收集患者入院 24 h 内常规实验室生化指标,如血小板计数(PLT)、平均血小板容积(MPV)、血小板压积(PCT)、血小板分布宽度(PDW)、NLR、胆汁酸(BA)、总胆红素(TB)、血清肌酐(SCr)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)的检测结果。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。独立样本  $t$  检验、 $\chi^2$  检验比较两组间差异,logistic 回归分析法分析生化指标与股腘动脉 CTO 支架植入术后 ISR 相关性,受试者工作特征曲线(ROC)分析相关指标对术后发生 ISR 的预测效能, $P<0.05$  为差异

有统计学意义。

## 2 结果

本研究共纳入 123 例接受血管内支架植入术股腘动脉 CTO 患者。根据随访期间是否发生 ISR 分为 ISR 组( $n=67$ )和非 ISR 组( $n=56$ )。两组患者性别、年龄、伴发疾病以及 Rutherford 分级、病变长度间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

参数	ISR 组 ( $n=67$ )	非 ISR 组 ( $n=56$ )	$P$ 值
年龄/岁	69.8±2.0	70.3±2.4	0.78
男性/ $n$ (%)	57(85.1)	45(80.4)	0.49
伴高血压/ $n$ (%)	48(71.6)	31(55.4)	0.06
伴冠心病/ $n$ (%)	8(11.9)	13(23.2)	0.10
糖尿病/ $n$ (%)	34(50.8)	25(44.6)	0.51
吸烟史/ $n$ (%)	35(52.2)	30(53.6)	0.88
饮酒史/ $n$ (%)	22(32.8)	20(35.7)	0.74
Rutherford 分级/ $n$ (%)			0.36
2~3 级	18(26.9)	20(35.7)	
4 级	27(40.3)	25(44.6)	
5 级	22(32.8)	11(19.7)	
病变长度/cm	23.5±9.9	25.6±13.1	0.32

单因素分析显示,与非 ISR 组相比,ISR 组 MPV 升高(8.7 fL 对 8.5 fL)、TB 降低(9.8  $\mu$ mol/L 对 12.4  $\mu$ mol/L)、TG 升高(2.4 mmol/L 对 1.5 mmol/L),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );其他生化指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。MPV、TB、TG 多因素分析结果显示,TB 是股腘动脉 CTO 患者支架植入术后发生 ISR 的独立影响因素( $P=0.001$ ),见表 3。

表 2 两组生化指标比较

生化指标	ISR 组 ( $n=67$ )	非 ISR 组 ( $n=56$ )	$P$ 值
PLT/( $10^9/L$ )	242.1±96.8	217.4±79.8	0.13
MPV/fL	8.7±0.9	8.5±0.8	0.04
PCT/%	0.2±0.1	0.2±0.1	0.11
PDW/%	16.5±0.7	16.6±0.5	0.36
NLR	48.9±1.9	2.9±1.8	0.36
BA/( $\mu$ mol/L)	4.3±2.4	5.0±3.4	0.18
TB/( $\mu$ mol/L)	9.8±5.4	12.4±5.4	0.01
SCr/( $\mu$ mol/L)	76.4±22.9	74.4±18.5	0.61
TG/(mmol/L)	2.4±1.4	1.5±0.8	0.03
TC/(mmol/L)	4.3±1.2	4.5±1.1	0.51
HDL/(mmol/L)	1.0±0.3	1.0±0.2	0.80
LDL/(mmol/L)	2.7±0.9	2.9±1.0	0.26

表 3 Logistic 回归分析股腘动脉 CTO 支架植入术后 ISR 影响因素

变量	系数值	标准误	卡方值	$P$ 值	OR 值	95% CI
MPV	0.67	0.23	19.87	0.567	-0.231	-0.157~0.243
TB	-0.73	0.15	20.06	0.001	0.478	0.358~0.638
TG	0.54	0.34	16.98	0.505	-0.767	-0.879~-0.498

ROC 分析 TB 对股腘动脉 CTO 病变支架植入术后发生 ISR 的预测能力,结果显示曲线下面积为 0.683 (95%CI=0.589~0.776),灵敏度为 85.7%,特异度为 49.3%,截点值为 8.60(图 1)。根据该截点值分为 TB<8.60 组、TB≥8.60 组,ISR 发生率分别为 81.0%(34/42)、40.7%(33/81)( $P<0.001$ )。

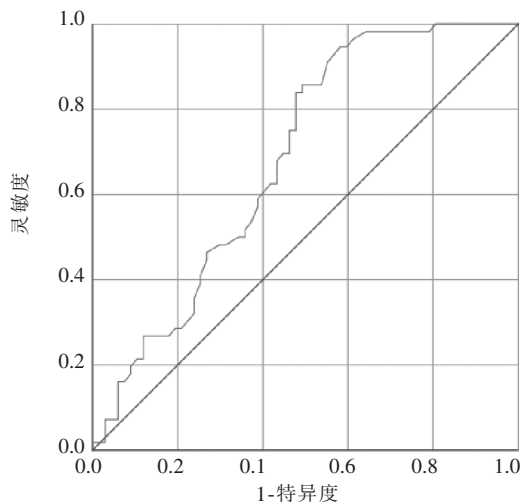


图 1 ROC 分析 TB 对 ISR 预测

### 3 讨论

股腘动脉 CTO 患者支架植入术后发生 ISR,主要与血管壁弹性回缩、新生血管内膜过度增生、细胞外基质沉积所致血管壁重塑等有关<sup>[11-12]</sup>。随着抗血小板药物常规应用和支架性能改良,血管壁弹性回缩所致早期 ISR 发生率逐渐下降,但内膜过度增生所致远期 ISR 发生率仍居高不下<sup>[13]</sup>。既往文献报道,股腘动脉支架植入术后 1 年内 ISR 发生率高达 20%~50%<sup>[14]</sup>。因此,明确股腘动脉 CTO 患者支架植入术后 ISR 发生的影响因素,并给予预防性干预,可降低 ISR 风险,改善患者预后。研究表明,生化指标与股腘动脉疾病介入治疗术后存在相关性,但研究仍较局限<sup>[15-17]</sup>。本研究分析了多种生化指标对股腘动脉 CTO 患者支架植入术后发生 ISR 的影响。

支架植入过程中损伤血管内皮,致使其功能紊乱,促进炎症反应,进一步导致内膜增生和 ISR 发生<sup>[18-20]</sup>。NLR 是一种易获取、可靠和可重复的生物标志物<sup>[21]</sup>,并代表全身炎症反应状态,其与下肢动脉疾病的关系已有研究。Chang 等<sup>[10]</sup>分析术前 NLR 与股腘动脉 CTO 患者支架植入术后 ISR 相关性,结果表明术前 NLR 是股腘动脉 CTO 患者支架植入术后发生 ISR 的独立预测因子。本研究中两组 NLR 并无明显差别,这可能与样本量大小存在一定关系,因

此需要进一步验证。

胆红素具有抗氧化、抑制炎症和舒张血管的作用<sup>[22]</sup>。最近一项 meta 分析显示,血清 TB 水平升高可增加急性心肌梗死患者出现严重心血管不良事件和死亡风险<sup>[23]</sup>。然而动物模型研究显示,胆红素可抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,抑制内膜增生<sup>[24]</sup>。研究表明血清 TB 是冠状动脉 ISR 独立预测指标,TB 升高患者与低 TB 患者相比,ISR 发生率降低,为冠状动脉支架植入术中胆红素涂层支架应用提供了额外支持<sup>[25]</sup>。本研究经单因素和多因素分析均显示,股腘动脉 CTO 患者外周血 TB 是支架植入术后 ISR 的独立预测因子,术前 TB 较高可明显降低术后 1 年发生 ISR 风险,表明 TB 对 ISR 具保护作用。股腘动脉 CTO 患者 TB 较低,术后 ISR 发生率更高。但具体作用机制还需进一步研究证实。

血小板通过慢性炎症诱导血管细胞增殖和分化影响血管壁重塑<sup>[26]</sup>。MPV 可反映血小板活化程度,血小板体积增加可影响血小板聚集、血栓素合成和  $\beta$ -血栓球蛋白释放增强以及黏附分子表达上调<sup>[27-28]</sup>。MPV 被证明可预测冠状动脉介入治疗后心脏死亡或主要心血管不良事件<sup>[29]</sup>。本研究中股腘动脉 CTO 患者 MPV 升高可促使支架植入术后发生 ISR,但在多因素分析中 MPV 并非独立预测因子,因此还需进一步研究证实。

血脂异常参与动脉粥样硬化发展过程。研究表明血脂控制不佳可推动内膜增生过程,与冠心病介入治疗术后发生 ISR 密切相关<sup>[30-32]</sup>,其在股腘动脉 CTO 病变发生 ISR 中的作用尚不完全清楚。本研究中 ISR 组 TG 水平明显高于非 ISR 组,表明血脂水平增高可加快股腘动脉 CTO 病变发生 ISR 进程,因此血管内支架植入术后有效控制血脂水平可改善患者预后。

本研究局限性在于是一项回顾性、非随机研究,样本量较小,研究结果仅适用于纳入患者样本,能否广泛应用于临床还需要进一步证实;随访时间较短,生化指标与远期主要通畅率间关系仍有待确定。

常规生化指标在股腘动脉 CTO 病变中具有较高的应用价值。本研究表明 TB 可能是股腘动脉 CTO 血管内支架植入术后发生 ISR 的保护因素,MVP 和 TG 可能是其危险因素。但这一结论尚需随机对照试验研究进一步验证。

## [参考文献]

- [1] Jim J, Owens PL, Sanchez LA, et al. Population-based analysis of inpatient vascular procedures and predicting future workload and implications for training[J]. J Vasc Surg, 2012, 55: 1394-1399.
- [2] 蔡志文, 谷涌泉. 定向斑块旋切联合药物涂层球囊治疗股腘动脉病变进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:301-304.
- [3] 何榕洲, 王 姚. 药物涂层球囊在下肢动脉硬化闭塞腔内治疗中的应用[J]. 中国血管外科杂志, 2018, 10:1-3.
- [4] Conte MS, Pomposelli FB. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities; management of asymptomatic disease and claudication[J]. J Vasc Surg, 2015, 61(3 Suppl): 1S.
- [5] 解旭品, 方 欣, 黄昌拼, 等. 紫杉醇药物涂层球囊治疗股腘动脉支架内再狭窄 18 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 544-547.
- [6] 王海瑞, 刘兆玉. 炎症因子及生化指标在支架内再狭窄中作用的研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28: 294-297.
- [7] 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再狭窄相关[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40:177-181.
- [8] 秦永林, 邓 钢, 郭金和, 等. 下肢动脉球囊扩张成形术后血清  $\beta_2$  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.
- [9] Chan C, Puckridge P, Ullah S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2014, 60: 661-668.
- [10] Chang Z, Zheng J, Liu Z, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and in-stent restenosis in patients with femoropopliteal chronic total occlusions[J]. Angiology, 2018, 69: 177-182.
- [11] Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction[J]. J Endovasc Ther, 2002, 9:59-66.
- [12] Radak D, Djukic N, Tanaskovic S, et al. Should we be concerned about the inflammatory response to endovascular procedures?[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15: 230-237.
- [13] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation intravascular ultrasound analysis[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4: 9-14.
- [14] Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3: 267-276.
- [15] Zhen YH, Chang ZH, Liu ZY, et al. Relationship between postoperative neutrophil-lymphocyte ratio and 6-month primary patency of percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal disease with drug-coated and uncoated balloons[J]. Angiology, 2019, 70, 244-248.
- [16] Dai ZZ, Li RR, Zhao N, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of restenosis after angioplasty and stenting for asymptomatic carotid stenosis[J]. Angiology, 2019, 70: 160-165.
- [17] Zhu G, Li Z, Yuan L, et al. The relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and in-stent restenosis[J]. Angiology, 2018, 69: 642-643.
- [18] Nakazawa KR, Wengerter SP, Power JR, et al. Preoperative inflammatory status as a predictor of primary patency after femoropopliteal stent implantation[J]. J Vasc Surg, 2017, 66: 151-159.
- [19] Stone PA, Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease[J]. Semin Vasc Surg, 2014, 27: 148-151.
- [20] Signorelli SS, Fiore V, Malaponte G. Inflammation and peripheral arterial disease; the value of circulating biomarkers (review) [J]. Int J Mol Med, 2014, 33:777-783.
- [21] 严守美, 崔新江, 于志军, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗巨块型肝癌术前中性粒细胞与淋巴细胞比率监测的临床意义[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:632-635.
- [22] Gupta N, Singh T, Chaudhary R, et al. Bilirubin in coronary artery disease: cytotoxic or protective? [J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2016, 7:469-476.
- [23] Shen H, Zeng C, Wu X, et al. Prognostic value of total bilirubin in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98: e13920.
- [24] Peyton KJ, Shebib AR, Azam MA, et al. Bilirubin inhibits neointima formation and vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 48.
- [25] 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.
- [26] Fuentes QE, Fuentes QF, Andres V, et al. Role of platelets as mediators that Link inflammation and thrombosis in atherosclerosis[J]. Platelets, 2013, 24: 255-262.
- [27] Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease[J]. Korean J Intern Med, 2016, 31: 1009-1017.
- [28] 王海瑞, 刘兆玉. 平均血小板容积对肝细胞癌 TACE 术后疗效判断的临床价值[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 257-262.
- [29] Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 144: 118-125.
- [30] 童元焱. 冠状动脉支架植入术后阿托伐他汀防治再狭窄的实验临床研究[J]. 中外医疗, 2018, 37: 111-112.
- [31] 张 军, 马 斐, 刘 超, 等. 经皮冠状动脉介入治疗后患者血脂控制水平与支架内再狭窄的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2018, 24:644-647.
- [32] 李鹤飞, 白志超, 陈名超, 等. 血脂与冠脉支架植入术后再狭窄相关性分析[J]. 三峡大学学报(自然科学版), 2017, 39:44-45.

(收稿日期:2019-06-18)

(本文编辑:边 洁)