

·临床研究 Clinical research·

脂蛋白 a 和同型半胱氨酸对冠状动脉支架内再狭窄影响的临床分析

林玉平, 魏 芹, 徐卫峰, 王 英, 陈治奎, 楼钊楠

【摘要】 目的 探讨脂蛋白 a[Lp(a)]和同型半胱氨酸(Hcy)对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后支架内再狭窄(ISR)的影响。**方法** 回顾性分析 2016 年 6 月至 2021 年 6 月在宁波市医疗中心李惠利医院接受 PCI 术并随访冠状动脉造影患者临床资料。根据 ISR 诊断标准随机选取 ISR 患者 102 例(ISR 组), 未发生 ISR 患者 101 例(无 ISR 组)。采用单因素和多因素 logistic 回归分析 Lp(a)和 Hcy 是否为 PCI 术后 ISR 的危险因素。**结果** ISR 组、无 ISR 组术后随访时 Lp(a)分别为 (0.28 ± 0.23) g/L、 (0.15 ± 0.08) g/L, 差异有统计学意义($t=5.62, P<0.01$); Hcy 分别为 (16.35 ± 11.12) $\mu\text{mol/L}$ 、 (10.37 ± 3.33) $\mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义($t=5.20, P<0.01$), 表明 Lp(a)和 Hcy 水平与 PCI 术后 ISR 呈正相关。多因素 logistic 回归分析结果显示, 血浆 Lp(a) ($OR=842.679, 95\%CI=31.117 \sim 22\,820.459, P<0.01$) 和 Hcy ($OR=1.248, 95\%CI=1.130 \sim 1.379, P<0.01$) 是 PCI 术后 ISR 的危险因素。**结论** Lp(a)和 Hcy 是 PCI 术后 ISR 的危险因素。

【关键词】 脂蛋白 a; 同型半胱氨酸; 支架内再狭窄; 经皮冠状动脉介入治疗后

中图分类号: R541 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2022)-06-0597-04

Clinical analysis of the influence of lipoprotein (a) and homocysteine on coronary in-stent restenosis

LIN Yuping, WEI Qin, XU Weifeng, WANG Ying, CHEN Zhikui, LOU Kenan. Department of Cardiology, Ningbo Municipal Medical Center LI Huili Hospital (Affiliated LI Huili Hospital of Ningbo University), Ningbo, Zhejiang Province 315040, China

Corresponding author: LOU Kenan, E-mail: loukenan@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the influence of lipoprotein(a), Lp(a) for short, and homocysteine (Hcy) on coronary in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** The clinical data of patients, who received PCI and follow-up coronary angiography at the Ningbo Municipal Medical Center LI Huili Hospital of China between June 2016 and June 2021, were retrospectively analyzed. According to the diagnostic criteria of in-stent restenosis(ISR), 102 patients having ISR (ISR group) and 101 patients having no ISR(non-ISR group) were randomly selected. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to determine whether Lp(a) and Hcy were the risk factors for ISR after PCI. **Results** In ISR group and non-ISR group, the follow-up Lp(a) levels were (0.28 ± 0.23) g/L and (0.15 ± 0.08) g/L respectively, the difference between the two groups was statistically significant($t=5.62, P<0.01$); the follow-up Hcy levels were (16.35 ± 11.12) $\mu\text{mol/L}$ and (10.37 ± 3.33) $\mu\text{mol/L}$ respectively, the difference between the two groups was statistically significant($t=5.20, P<0.01$); indicating that Lp(a) and Hcy levels had a parallel relationship with the occurrence of ISR after PCI. Logistic regression analysis revealed that Lp(a) ($OR=842.679, 95\%CI=31.117-22820.459, P<0.01$) and Hcy ($OR=1.248, 95\%CI=1.130-1.379, P<0.01$) were the risk factors for coronary ISR after PCI. **Conclusion** Lp(a) and Hcy are the risk factors for coronary ISR after PCI. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 597-600)

【Key words】 lipoprotein(a); homocysteine; in-stent restenosis; percutaneous coronary intervention

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.06.015

作者单位: 315040 浙江 宁波市医疗中心李惠利医院(宁波大学附属李惠利医院)心内科(林玉平、徐卫峰、王 英、陈治奎、楼钊楠),放疗科(魏 芹)

通信作者: 楼钊楠 E-mail: loukenan@163.com

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠心病治疗的主要手段之一,但有研究显示术后支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)发生率为 15%~30%^[1-3]。随着介入技术进步,药物洗脱支架和生物可吸收支架大大提高了 PCI 治疗成功率^[45],但仍存在 ISR 问题。研究显示,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是动脉粥样硬化性心血管疾病的主要危险因素,脂蛋白 a[Lp(a)]可能是其独立危险因素^[6-7]。然而,Lp(a)由 LDL-C 和载脂蛋白 a 组成,其分解代谢对 LDL-C 受体依赖性较低^[8]。Lp(a)不仅能促进动脉粥样硬化,还能通过损害纤维蛋白溶解促进血栓形成^[9]。ISR 病理生理过程以内皮功能障碍、平滑肌细胞增殖和纤维蛋白积累为特征^[10]。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,其水平升高与冠心病、心房颤动、脑卒中、动脉硬化等心脑血管疾病密切相关,同时其可能通过引起内皮细胞损伤、血栓形成、平滑肌细胞增殖、胶原合成等作用促进 ISR^[11-14]。本研究探讨 Lp(a)和 Hcy 是否是 PCI 术后 ISR 的危险因素。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 6 月至 2021 年 6 月宁波市李惠利医院采用 PCI 治疗的 3 120 例冠心病患者中于术后 1 年随访冠状动脉造影或 1 年间出现严重胸闷胸痛症状药物无法缓解而提前随访冠状动脉造影患者的临床资料。根据 ISR 诊断标准(支架内或支架边缘 5 mm 内管腔狭窄 $\geq 50\%$ ^[15]) 随机选取 ISR 患者 102 例(ISR 组),未发生 ISR 患者 101 例(无 ISR 组)。排除标准:①PCI 术后冠状动脉造影显示支

架内或支架边缘 5 mm 内管腔狭窄 $\leq 50\%$;②非 PCI 术后或已行冠状动脉旁路移植术;③伴有恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重肝肾功能障碍以及心脏病、先天性心脏病、心脏瓣膜病。记录两组患者年龄、性别、身高、体质量、吸烟史、伴发疾病、实验室指标及服药情况等基线资料。出现临床症状的 ISR 定义参考文献^[16]。本研究已经医院伦理委员会批准(KY2022PJ011)。

1.2 血常规和一般生化指标采集

患者入院后第 2 天清晨空腹采集静脉血,检测血常规、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及血生化指标如总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、Lp(a)、Hcy、糖化血红蛋白(HbA1c)等指标。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。采用单因素和多因素 logistic 回归分析 PCI 术后 ISR 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者基线资料比较见表 1,其中 ISR 组 TC、LDL-C、HbA1c 及 hs-CRP 指标较无 ISR 组偏高(均 $P < 0.05$),与 PCI 术后 ISR 相关。

两组冠状动脉造影基线特征单因素分析结果见表 2,其中两组分叉病变、SYNTAX 评分差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ISR 组患者 PCI 术前、随访时血浆 Lp(a)、Hcy 水平显著高于无 ISR 组(均 $P <$

表 1 两组患者基线资料

指标	ISR 组(n=102)	无 ISR 组(n=101)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	63.1 \pm 11.4	62.8 \pm 10.5	0.19	0.85
男性[n(%)]	81(79.41)	79(78.22)	0.04	0.83
吸烟史[n(%)]	52(50.98)	39(38.61)	3.14	0.08
体质量指数(kg/m ²)	24.97 \pm 3.33	24.25 \pm 2.73	1.69	0.09
TC(mmol/L)	3.50 \pm 0.89	3.03 \pm 0.48	4.70	<0.01
HDL-C(mmol/L)	1.01 \pm 0.25	1.05 \pm 0.28	-0.92	0.36
LDL-C(mmol/L)	2.01 \pm 0.69	1.67 \pm 0.37	4.37	<0.01
血红蛋白(g/L)	133.09 \pm 18.10	136.69 \pm 12.35	-1.66	0.10
肌酐(mmol/L)	81.25 \pm 25.17	76.48 \pm 18.20	1.55	0.12
肾小球滤过率估值(mL \cdot min ⁻¹ \cdot 1.73 m ⁻²)	89.84 \pm 25.07	92.62 \pm 20.99	-0.86	0.39
HbA1c(%)	6.44 \pm 1.23	5.98 \pm 0.78	3.22	<0.01
hs-CRP(mg/L)	2.98 \pm 2.53	1.96 \pm 1.77	2.13	<0.01
伴高血压[n(%)]	73(71.57)	70(69.31)	0.13	0.72
伴糖尿病[n(%)]	41(40.20)	31(30.69)	2.00	0.16
双联抗血小板治疗[n(%)]	102(100)	101(100)		
他汀类调脂治疗[n(%)]	102(100)	101(100)		
左心室射血分数(%)	60.58 \pm 8.06	62.30 \pm 5.93	-1.73	0.09

0.01);两组随访时血浆 Lp(a)、Hcy 水平与术前相比显著下降(均 $P<0.01$);ISR 组随访时血浆 Lp(a)、Hcy 水平与术前相比虽显著下降,但较无 ISR 组仍偏高,说明仍未达到理想水平,见表 3。将单因素分析中差异有统计学意义的变量指标纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示除分叉病变外,血浆 Lp(a)和 Hcy 是 PCI 术后 ISR 的重要危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组患者冠状动脉造影基线特征单因素分析

参数	ISR 组 (n=102)	无 ISR 组 (n=101)	χ^2 值	P 值
病变血管[n(%)]				
单支	22(21.57)	15(14.85)	1.54	0.23
2 支	26(25.49)	38(37.62)	3.46	0.06
3 支及以上	54(52.94)	48(47.52)	0.60	0.44
靶血管[n(%)]				
左主干	6(5.83)	2(1.98)	2.04	0.15
左前降支	34(33.33)	33(32.67)	0.01	0.92
回旋支	28(27.45)	31(30.69)	0.26	0.61
右冠状动脉	34(33.33)	35(34.65)	0.04	0.84
开口病变[n(%)]	22(21.57)	15(14.85)	1.54	0.22
分叉病变[n(%)]	23(22.55)	11(10.89)	4.95	<0.01
慢性闭塞病变[n(%)]	16(15.69)	11(10.89)	1.01	0.31
SYNTAX 评分	14.98±2.81	13.80±2.77	3.01	<0.01

表 3 两组患者手术前后血浆 Lp(a)和 Hcy 水平比较

参数	ISR 组 (n=102)	无 ISR 组 (n=101)	t 值	P 值
术前				
Lp(a)(g/L)	0.42±0.20	0.28±0.05	6.66	<0.01
Hcy(μmol/L)	25.53±8.49	15.26±2.05	11.82	<0.01
随访时				
Lp(a)(g/L)	0.28±0.23*	0.15±0.08*	5.62	<0.01
Hcy(μmol/L)	16.35±11.12*	10.37±3.33*	5.20	<0.01

* 与术前比较, $P<0.05$

3 讨论

PCI 治疗历经 40 多年球囊扩张术和支架植入术,使冠心病治疗发生了巨大变化。尽管 PCI 技术不断进步,但支架应用仍受到限制。除术后一小部分患者出现支架内血栓外,还可能发生 ISR,导致植入支架无效^[17]。作为支架植入部位组织损伤的病理

生理反应,ISR 对 PCI 提出了重大挑战^[18]。在引入新型药物洗脱支架临床应用初期,PCI 术后 ISR 发生有所减少,但随着药物洗脱支架应用增多,ISR 发生率随之上升,3%~36%患者术后出现 ISR^[19-20]。甚至新一代药物洗脱支架也未能完全阻止术后 ISR 发生,这给临床治疗带来高昂成本^[21-22]。因此,有必要对 ISR 病理生理学进行研究。

Lp(a)水平与 PCI 术后 ISR 关系一直存在争议。一项对既往 9 个队列研究进行的 meta 分析结果表明,基线血浆 Lp(a)水平与 ISR 风险间存在显著关联,尤其是在植入药物洗脱支架时或亚洲人群中^[17]。本研究结果表明,血浆 Lp(a)水平与 ISR 存在显著关联,多因素 logistics 回归分析进一步证实血浆 Lp(a)是 ISR 发生的危险因素。

Hcy 水平升高被认为是冠心病的独立危险因素。一项回顾性研究提示 Hcy 是 PCI 术后 ISR 发生的独立危险因素^[23]。本研究结果表明,血浆 Hcy 与 ISR 存在显著关联,多因素 logistics 回归分析进一步证实血浆 Hcy 是 ISR 发生的危险因素。

本研究存在一定的局限性:作为回顾性研究,所获资料有限,可能存在潜在偏差;由于符合研究的数据不足,无法确定最能预测 ISR 风险的 Lp(a)和 Hcy 适当截断值;Lp(a)和 Hcy 水平与 ISR 风险的关系可能因患者疾病类型不同存在差异,有可能影响疾病谱分析结果并导致偏倚。未来可通过多中心前瞻性队列研究进一步揭示 Lp(a)和 Hcy 在 ISR 发病机制中具体作用,为临床预防和治疗 ISR 提供理论支持。

[参考文献]

- [1] Hoole SP, Bambrough P. Recent advances in percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2020, 106:1380-1386.
- [2] Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, et al. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary

表 4 两组患者多因素 logistic 回归分析

变量指标	系数值	标准误	卡方值	P 值	OR 值	95%CI
分叉病变	1.132	0.506	5.009	<0.01	3.101	1.151~8.356
SYNTAX 评分	0.108	0.069	2.494	0.114	1.114	0.974~1.275
TC	1.625	0.762	4.549	0.053	5.079	1.141~22.610
LDL-C	-1.005	0.970	1.073	0.300	0.366	0.055~2.450
HbA1c	0.439	0.231	3.609	0.057	1.550	0.986~2.438
hs-CRP	0.034	0.071	0.229	0.632	1.035	0.900~1.190
Lp(a)	6.737	1.683	16.020	<0.01	842.679	31.117~22 820.459
Hcy	0.222	0.051	18.958	<0.01	1.248	1.130~1.379

- intervention: insights from AUGUSTUS[J]. *Circulation*, 2020, 141:1618-1627.
- [3] Alfonso F, Perez - Vizcayno MJ, Cuesta J, et al. 3 - year clinical follow-up of the RIBS IV clinical trial: a prospective randomized study of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis in coronary arteries previously treated with drug-eluting stents[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11:981-991.
- [4] Picard F, Doucet S, Asgar AW. Contemporary use of drug-coated balloons in coronary artery disease: where are we now?[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017, 110:259-272.
- [5] 谢孟君, 王春芝, 张关禹. 微小核糖核酸-590 与急性冠脉综合征介入术后 1 年内支架内再狭窄的关系[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31:69-73.
- [6] Soran H, Adam S, Mohammad JB, et al. Hypercholesterolaemia - practical information for non-specialists[J]. *Arch Med Sci* 2018, 14:1-21.
- [7] Sun L, Zong M, Chen C, et al. Low LPA gene kringle IV-2 repeat copy number association with elevated lipoprotein(a) concentration as an independent risk factor of coronary atherosclerotic heart disease in the Chinese Han population[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17:111.
- [8] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31:2844-2853.
- [9] Saeed A, Virani SS. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: current state and future directions for an enigmatic lipoprotein[J]. *Front Biosci*, 2018, 23:1099-1112.
- [10] Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8:E1150-E1162.
- [11] Dhar I, Svingen GFT, Pedersen ER, et al. Plasma cystathionine and risk of acute myocardial infarction among patients with coronary heart disease: results from two independent cohorts[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 266:24-30.
- [12] Kubota Y, Alonso A, Heckbert SR, et al. Homocysteine and incident atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28:615-622.
- [13] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002, 288:2015-2022.
- [14] Chen L, Wang B, Wang J, et al. Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20:686-693.
- [15] Yu Y, Zhou Y, Ma Q, et al. The conical stent in coronary artery improves hemodynamics compared with the traditional cylindrical stent[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227:166-171.
- [16] Goel SS, Dilip Gajulapalli R, Athappan G, et al. Management of drug eluting stent in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87:1080-1091.
- [17] Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36:3320-3331.
- [18] Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56:1897-1907.
- [19] Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10004 patients with surveillance angiography[J]. *Heart*, 2014, 100:153-159.
- [20] Mansour OY, Ibrahim A, Talaat M. Restenosis predictors after carotid angioplasty and stenting and its influence on procedure durability, single-center experience[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26:2215-2222.
- [21] Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, et al. Current treatment of in-stent restenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63:2659-2673.
- [22] 钟继明, 黄学成, 张景昌, 等. 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[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26:874-877.
- [23] Cheng G, Chang FJ, Wang Y, et al. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: a clinical trial based on 1 - year follow-up[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:240-247.

(收稿日期:2022-02-08)

(本文编辑:边 佑)