

他汀类药物减少冠心病患者支架术后 再狭窄的影响因素及意义

徐凯¹, 韩雅玲², 荆全民², 王守力², 马颖艳², 栾波², 王祖禄², 王冬梅²

(1. 第四军医大学附属西京医院心内科, 陕西省西安市 710032;

2. 中国人民解放军沈阳军区总医院心内科, 辽宁省沈阳市 110016)

[关键词] 内科学; 他汀类; 冠状动脉疾病; 支架术后再狭窄; 非高密度脂蛋白胆固醇

[摘要] 目的 通过大样本的临床病历回顾性研究来进一步证实他汀类药物减少再狭窄的作用并阐明各种血脂指标水平的变化在其中的意义。方法 对 2002 年 7 月至 2003 年 12 月行冠状动脉支架术并在术后 3~6 个月复查冠状动脉造影的 948 例患者的临床资料行回顾性分析。根据患者术后是否持续服用他汀类药物分为他汀组及对照组。所有患者均按常规方法行冠状动脉内支架植入术, 再狭窄判定标准为原支架内管径狭窄 $\geq 50\%$ 。首次入院时及复查造影前 1 天空腹测定的血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 及非高密度脂蛋白胆固醇行统计分析。结果 他汀组及对照组再狭窄率分别为 20.1% 和 26.3% ($P < 0.05$)。两组间甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 A 无显著差异(均 $P > 0.05$), 而非高密度脂蛋白胆固醇($P < 0.05$)及载脂蛋白 B($P < 0.05$)差异显著。Spearman 等级相关分析发现再狭窄患者非高密度脂蛋白胆固醇水平的变化值与再狭窄程度明显相关($r = 0.207, P < 0.05$)。其余血脂指标水平变化与再狭窄程度间无相关关系(均 $P > 0.05$)。应用多因素 Logistic 回归模型对非血脂类冠心病危险因素及随访时各项血脂指标与再狭窄之间的关系进行多因素分析, 发现随访时所有血脂指标中只有非高密度脂蛋白胆固醇进入方程。结论 冠状动脉支架术后持续服用他汀类药物可能会减少再狭窄的发生, 这一作用可能与血清非高密度脂蛋白胆固醇的降低有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Statin Reduces In-stent Restenosis in Patients with Coronary Heart Disease; Influencing Factors and Implications

XU Kai¹, HAN Ya-Ling², JING Quan-Min², WANG Shou-Li², MA Ying-Yan², LUAN Bo², WANG Zu-Lu², and WANG Dong-Mei²

(1. Department of Cardiology; Xijing Hospital, Fourth Military Medical University; 2. Department of Cardiology; General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China)

[KEY WORDS] Non-High Density Lipoprotein Cholesterol; Statin; In-stent Restenosis; Coronary Diseases

[ABSTRACT] **Aim** To elucidate whether Statin can reduce in-stent restenosis (ISR) and what kind of role plasma lipid parameters plays during ISR process. **Methods** 948 patients who had undergone successful stent implantation were studied, and they all received angiograph 3~6 months after stenting procedures. Blood samples after overnight fasting were collected one day before angiography for determination of serum lipids including cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein (HDL), apolipoprotein A (apoA) and apolipoprotein B (apoB). The non-HDL-C equals the plasma total cholesterol concentration minus the HDLC concentration. **Results** Restenosis was significantly lower in the statin group (20.13%) compared with the control group (26.28%) ($P = 0.037$). There was no significant differences of TC, TG, LDL-C and apoA concentrations (all $P > 0.05$) between the two groups except the concentration of non-HDL-C ($P = 0.049$) and apoB ($P = 0.035$). There was a significant association between the changes of plasma concentrations of non-HDL-C and extent of ISR ($r = 0.207, P = 0.02$). Multiple logistic regression analysis reveals that non-HDL-C were only independent predictors of ISR among all follow up lipid parameters. **Conclusions** This study demonstrates that non-HDL-C probably plays an important role during ISR-reducing process by statins

[收稿日期] 2004-09-15 [修回日期] 2005-06-02

[作者简介] 徐凯, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病的诊治, 联系电话为 024-23051599, 13842038321; E-mail 为 xukai2001@sina.com。韩雅玲, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师、国务院特殊津贴获得者; 主要从事心血管病的基础和临床研究工作, 联系电话为 024-23051358。荆全民, 主任医师, 硕士研究生导师, 联系电话为 024-23051358。

目前冠状动脉内支架植入术已经越来越多地应用于临床实践中, 但术后支架再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 已经成为限制该技术广泛应用的障碍^[1]。他汀类药物在冠心病的一级预防和二级预防中的有效性已得到公认, 近年报道发现这类药物还

可以减少冠状动脉介入治疗术后 ISR 的发生^[2,3]。血脂代谢异常与冠心病的关系非常密切^[4],但其在 ISR 的防治中的意义尚不清楚。本文通过大样本的临床病历回顾性研究来进一步证实他汀类药物减少 ISR 的作用并阐明各种血脂指标水平的变化在其中的意义。

1 对象和方法

1.1 对象

2002 年 7 月至 2003 年 12 月在我科成功行冠状动脉支架植入术的患者共有 948 例,均排除其他内科疾病,并在术后 3~6 个月内接受冠状动脉造影复查。而植入药物洗脱支架、活动性肝病或不能解释的持续 ALT 升高、具有其他严重内科疾病(如肿瘤、心肺肾血液疾病)、怀孕、哺乳和服避孕药妇女、由甲状腺功能减低、痛风、胰腺炎、酒精中毒或嗜酒、药物等原因引起的继发性高脂血症的患者被排除本分析研究。948 例患者中有 210 例(22.2%)经冠状动脉造影证实发生 ISR。

1.2 分组

根据患者术后是否坚持服用他汀类药物分为他汀组及对照组两组。服药情况根据术后医嘱、病历记载及信件或电话随访获得,其中有 636 名(67.1%)患者坚持服用他汀类降脂药物至完成复查冠状动脉造影。312 名(32.9%)患者在院期间或出院后因故停用(其中因不良反应停药 69 例,经济原因 98 例,顺从性差 145 例),平均服用调脂药物的时间为 1.1 ± 0.3 周。他汀组患者服用他汀类药物的种类及平均剂量为:阿托伐他汀 12.5 ± 0.7 mg/d,普伐他汀 14.6 ± 1.3 mg/d,辛伐他汀 21.6 ± 1.4 mg/d,氟伐他汀 49.5 ± 3.7 mg/d。平均服用调脂药物的时间为 19.3 ± 2.3 周。术后两组患者均按常规服用阿司匹林及氯吡格雷等抗凝药物。

1.3 手术及支架再狭窄判定方法

以 Seldinger 技术建立股动脉或桡动脉通路,行 Judkins 法选择冠脉造影术,采用德国西门子 Coroskop Plus 型 X 线血管造影机多角度造影电影摄像,左冠状动脉至少 3 个角度,右冠状动脉至少 2 个角度,由 2 人以上观看电影摄像判断冠状动脉狭窄程度。按常规方法行冠状动脉内支架植入术^[5],成功标准:支架置入术终残余狭窄 < 30%,TIMI 血流 3 级,无严重并发症。ISR 判定标准为原支架内管径狭窄 $\geq 50\%$ 。

1.4 血脂指标的测量

患者首次入院及复查造影前 1 天空腹抽取静脉血,甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的测定采用酶试剂法,载脂蛋白 A 及载脂蛋白 B 的测定采用免疫比浊法。non-HDL-C 等于 TC 减 HDL-C。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 12.0 软件进行统计学分析,组间率的比较采用卡方检验,均数的比较采用单因素 t 检验,ISR 患者随访前后血脂指标水平的变化值与 ISR 程度的关系采用 Spearman 等级相关分析,各种冠心病危险因素(包括随访时各项血脂指标)与再狭窄之间的关系采用多因素 logistics 回归分析, $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 两组的临床资料及支架再狭窄率

两组患者的一般临床资料及支架术后再狭窄率见表 1(Table 1)。可见除 ISR 率外($P < 0.05$),其他各项指标两组的差异均无显著性统计学意义。

表 1. 两组的一般资料及支架再狭窄率比较

Table 1. Comparison of general data and rate of ISR in the two groups

指 标	对照组	他汀组
例数	312	636
年龄(岁)	60.8 ± 10.1	62.0 ± 10.9
男性[例(百分比)]	250 (80.1%)	499 (78.5%)
吸烟史[例(百分比)]	131 (42.0%)	273 (42.9%)
糖尿病史[例(百分比)]	82 (26.3%)	153 (24.1%)
高血压史[例(百分比)]	233 (74.6%)	442 (69.5%)
AMI 史[例(百分比)]	83 (26.6%)	147 (23.1%)
ISR 率(例)	26.28% (82)	20.13% (128)

a 为 $P < 0.05$, 与对照组相比。

2.2 两组各项血脂指标的比较

两组患者各项血脂指标的基线水平无明显差异,有可比性(表 2, Table 2)。随访时复查血脂,结果发现,两组间 TG、TC、LDL-C、HDL-C 及载脂蛋白 A 无显著性差异(均 $P > 0.05$),而 non-HDL-C ($P < 0.05$)及载脂蛋白 B ($P < 0.05$)差异显著(表 2, Table 2)。对 ISR 患者 non-HDL-C 水平的变化值与 ISR 程度进行 Spearman 等级相关分析,结果发现,两者明显相关($r = 0.207$, $P < 0.05$)。其余血脂指标水平变化与 ISR 程度间无相关关系(均 $P > 0.05$)。应用多因

素 Logistic 回归模型对非血脂类冠心病危险因素及随访时各项血脂指标与再狭窄之间的关系进行多因素分析,发现随访时所有血脂指标中只有 nonr-HDLc 进入方程(表 3, Table 3)。

表 2. 两组患者血脂水平的比较

Table 2. Comparison of blood lipid parameters in two group

指 标	基线水平		随访时	
	对照组	他汀组	对照组	他汀组
TC (mmol/L)	4.64 ± 0.62	4.73 ± 0.69	4.66 ± 1.25	4.51 ± 1.06
TG (mmol/L)	3.02 ± 0.46	2.97 ± 0.63	2.24 ± 1.90	2.01 ± 1.46
载脂蛋白 A (g/L)	1.36 ± 0.10	1.39 ± 0.26	1.30 ± 0.12	1.31 ± 0.11
载脂蛋白 B (g/L)	1.25 ± 0.20	1.24 ± 0.26	0.96 ± 0.21	0.93 ± 0.14 ^a
HDLc (mmol/L)	0.94 ± 0.18	0.92 ± 0.28	1.29 ± 0.33	1.29 ± 0.25
LDLc (mmol/L)	3.30 ± 0.71	3.21 ± 0.86	2.63 ± 0.64	2.56 ± 0.53
nonr-HDLc (mmol/L)	3.78 ± 0.59	3.81 ± 0.75	3.37 ± 1.19	3.23 ± 0.91 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 3. 再狭窄危险因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multiple logistic regression analysis of risk factors related to restenosis

因素	回归系数	标准误	P 值	OR 值
高血压	0.382	0.105	< 0.001	1.465
糖尿病	1.105	0.168	< 0.001	3.018
年龄	0.084	0.006	< 0.001	1.087
nonr-HDLc	0.548	0.269	0.042	1.729

3 讨论

我们通过这一病历回顾性研究发现,坚持服用他汀类药物患者与因故停用此类药物患者间的再狭窄率有明显的区别,从侧面证实了先前关于他汀类药物降低冠状动脉介入治疗术后 ISR 方面的研究^[2]。但目前关于血脂成分在他汀类药物预防 ISR 中的作用目前尚不清楚。我们的研究发现,与对照组相比他汀组患者随访时血清 nonr-HDLc 及载脂蛋白 B 水平明显降低。进一步通过相关分析及回归分析发现,ISR 患者 nonr-HDLc 水平的变化值与 ISR 程度明显相关,而随访时血清 nonr-HDLc 水平升高是再狭窄的预测因素,提示他汀类药物可能是通过降低 nonr-HDLc 水平来抑制 ISR 的发生,但由于本文为病历回顾性研究,nonr-HDLc 真正的意义还需要前瞻性的研究来证实。我们的统计结果发现,随访时

两组间的血清 TC 和 LDLc 水平无明显差异,考虑可能是因为治疗时间短造成的。而我们的研究结果也发现治疗组这两项指标较本组治疗前已经有明显下降,并且与对照组随访时的水平相比已经有下降的趋势。

nonr-HDLc 反映了含有载脂蛋白 B 的脂蛋白数量,包括 LDL 及脂蛋白 a,所有这些成分都促进胆固醇在动脉壁内的蓄积^[6]。许多临床试验证实它是心血管病死亡率的强有力的预测因子。血清 nonr-HDLc 含量变化在冠心病的诊断和病情监测上有意义,并且与 LDLc 呈正相关^[7]。急性冠心病事件的发病率随 nonr-HDLc 与 LDLc 水平的升高而升高,随着 HDLc 增高而下降。nonr-HDLc 与 LDLc 低于正常高限时,其水平越低则冠心病发病越少见^[8]。我们的研究提示,在冠状动脉介入治疗后二级预防的药物治疗过程中,应加强对 nonr-HDLc 这一血脂指标的监测。

我们的研究尚有局限之处。病历回顾性研究的中混杂因素尚未完全排除,如治疗组患者所用的调脂药物不均一,此外对照组亦存在短暂服药情况。但我们的研究可以提示,他汀类药物可能会降低 ISR 的发生,而这一作用可能与 nonr-HDLc 的降低有关。这一结论还需以后大规模随机对照试验来进一步验证。

[参考文献]

- [1] 樊冰,葛均波, von Birgelen C, 钱菊英,王齐兵,葛雷,等. 切割球囊成形术与经皮腔内 β 射线放射疗法联合治疗冠状动脉支架内再狭窄. 中华心血管病杂志, 2004, 32 (5): 386-389
- [2] Mulder HJ, Bal ET, Jukema JW, Zwinteman AH, Schalij MJ, van Boven AJ, et al. Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial). Am J Cardiol, 2000, 86 (7): 742-746
- [3] Rittersma SZ, De Winter RJ, Koch KT, Plokker TH, Kelder JC, De Jongh BM, et al. Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement. Clin Chem, 2004, 50 (9): 1589-596
- [4] 杨志明,萧传实. 高甘油三酯一低高密度脂蛋白血症与冠状动脉病变. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (1): 59-61
- [5] Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the american college of cardiology/ american heart association task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (committee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol, 1993, 22 (7): 2033-054
- [6] 王惠珍,刘德文. 血清非高密度脂蛋白胆固醇在冠心病合并高脂蛋白血症中的诊断意义. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8 (1): 67-69
- [7] 许方,李晓兰,刘家正. 血清 r-HDLc 对冠心病合并高脂血症的诊断及监测. 大连医科大学学报, 2005, 27 (1): 49-51
- [8] 李健斋,王抒,曾平. 非高密度脂蛋白胆固醇用于评估及预测冠心病危险. 中华心血管病杂志, 2004, 32 (11): 963-966

(此文编辑 胡必利)