

糖尿病对经皮冠状动脉介入治疗患者长期预后的影响

王卓, 于彤彤, 董媛媛, 宋娇磊, 李影, 陈子涵, 王传合, 韩苏, 孙志军, 孙兆青

(中国医科大学附属盛京医院内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 冠心病; 糖尿病; 经皮冠状动脉介入治疗; 预后

[摘要] **目的** 探讨糖尿病对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者长期预后的影响。**方法** 连续入选 2367 例接受 PCI 的冠心病患者,根据有无糖尿病分为两组:糖尿病组(719 例)及非糖尿病组(1648 例),通过 COX 回归分析研究糖尿病对 PCI 患者长期预后的影响。**结果** 与非糖尿病组相比,糖尿病组男性更少,甘油三酯、N 端 B 型利钠肽原更高,高密度脂蛋白胆固醇更低,合并陈旧性心肌梗死、心功能不全、高血压、肾功能不全、脑卒中的比例更高。糖尿病组患者冠状动脉 3 支病变比例、慢性闭塞比例、Gensini 评分更高,平均支架个数更多,平均支架长度更长。术后随访显示,两组患者的全因死亡、主要不良心血管事件、心源性死亡、非致死性心肌梗死、非计划再次血运重建均无显著差异。多因素 COX 回归分析显示,糖尿病与 PCI 患者长期预后无显著相关。**结论** 合并糖尿病的 PCI 患者在临床方面存在特殊性,但长期预后并无显著不良。

[中图分类号] R541.61

[文献标识码] A

The Influence of Diabetes on Long-term Prognosis in Patients Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention

WANG Zhuo, YU Tong-Tong, DONG Yuan-Yuan, SONG Jiao-Lei, LI Ying, CHEN Zi-Han, WANG Chuan-He, HAN Su, SUN Zhi-Jun, and SUN Zhao-Qing

(Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Diabetes; Percutaneous Coronary Intervention; Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the influence of diabetes on the long-term prognosis in patients with coronary heart disease (CHD) treated by percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 2367 consecutive patients with CHD treated by PCI were selected. According to whether there was diabetes, the patients were divided into two groups: diabetes group ($n=719$) and non-diabetes group ($n=1648$). The influence of diabetes on the long-term prognosis of patients with CHD after PCI was studied by the COX regression analysis. **Results** Compared with the non-diabetes group, the rate of male patients and level of high density lipoprotein cholesterol (HDL) were lower, the levels of triglyceride and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) were higher, the proportions of old myocardial infarction (OMI), cardiac dysfunction, hypertension, renal dysfunction and cerebral apoplexy were higher in the diabetes group. The proportion of coronary three-vessel lesion, chronic occlusion ratio and Gensini score were higher, average number of stents was more and the average length of stent was longer in the diabetes group. Postoperative follow-up showed that there was no significant difference on all-cause mortality, major adverse cardiovascular event (MACE), cardiac death, nonfatal myocardial infarction and unplanned repeat revascularization between the two groups. Multivariate COX regression analysis showed that there was no significant correlation between diabetes and long-term prognosis of patients with PCI. **Conclusions** PCI patients with diabetes have special clinical characteristics, but the long-term prognosis is not significantly adverse.

[收稿日期] 2015-10-12

[修回日期] 2015-12-31

[基金项目] 辽宁省科技厅社会发展攻关计划(2011225020)

[作者简介] 王卓,在读硕士研究生,研究方向为冠心病,E-mail 为 wang1314zhao@163.com。于彤彤,硕士研究生,主治医师,研究方向为心力衰竭、冠心病,E-mail 为 cmuytt@sina.cn。通讯作者孙兆青,硕士,主任医师,研究方向为冠心病、高血压,E-mail 为 sunzhaoqing@vip.163.com。

既往研究发现,冠心病合并糖尿病患者的冠状动脉病变较不合并糖尿病者更弥漫和复杂,经常累及多支病变,且以小血管病变为主^[1]。金属裸支架时代,糖尿病是支架再狭窄及非计划再次血运重建等不良预后事件发生的强预测因素^[2]。目前研究发现,随着新一代药物涂层支架的出现和双联抗血小板药物的应用,药物洗脱支架可以降低糖尿病患者支架植入术后再狭窄的发生率^[3-4],但并未降低非计划血运重建的发生^[5]。国内既往相关研究较少,且随访时间较短^[6-7]。本研究通过回顾性分析接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者的临床数据,旨在评估糖尿病对 PCI 患者长期预后的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2010 年 1 月至 2014 年 3 月就诊于中国医科大学附属盛京医院行冠状动脉造影术确诊为冠心病并行 PCI 治疗且病历及随访资料完整的患者 2367 例,平均年龄 62.0±11.7 岁,根据有无 2 型糖尿病病史分为糖尿病组和非糖尿病组,其中糖尿病组 719 例(30.4%),非糖尿病组 1648 例(69.6%)。2 型糖尿病定义为患者有糖尿病症状,且随机血糖≥11.1 mmol/L,或空腹血糖≥7.8 mmol/L,或口服糖耐量试验的餐后 2 h 血糖≥11.1 mmol/L(至少测量 2 次),或正在进行降糖治疗。排除标准:(1)年龄<18 岁;(2)靶病变介入治疗不成功;(3)1 型糖尿病;(4)住院期间发现恶性肿瘤,预期寿命小于 1 年;(5)住院期间资料不完整,患者签字出院、拒绝治疗等。

1.2 研究方法

收集符合入选标准患者的临床资料,包括既往疾病史、危险因素、体格检查、实验室指标、冠状动脉介入指标、用药情况等。其中实验室指标均为入院次日清晨空腹取外周静脉血检测的结果。以患者出院为研究起点,出院后进行电话、门诊或住院随访,终点事件为全因死亡及主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),MACE 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死(myocardial infarction, MI)、非计划再次血运重建,存活患者随访终点截止至 2015 年 4 月 1 日。

1.3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件包进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用

独立样本 *t* 检验;偏态分布计量资料以中位数(25%~75%)表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。两组之间的生存分析比较采用单因素、多因素 COX 回归分析;多因素 COX 回归分析采用进入法。以 *P*<0.05(双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

与非糖尿病组相比,糖尿病组的男性更少,陈旧性心肌梗死(old myocardial infarction, OMI)、肾功能不全、脑卒中、既往心功能不全、高血压更多,吸烟比例、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)更低,甘油三酯、N 端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)更高(表 1)。入院诊断方面,糖尿病组与非糖尿病组的构成比也不同。其余指标两组之间差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1. 两组患者临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data in the two groups

一般资料	糖尿病组 (<i>n</i> = 719)	非糖尿病组 (<i>n</i> = 1648)	χ^2 或 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
男性(例)	443(61.6%)	1167(70.8%)	19.477	<0.001
年龄(岁)	62.5±11.0	61.8±12.0	-1.415	0.157
吸烟史(例)	288(40.1%)	867(52.6%)	32.173	<0.001
PCI 史(例)	139(19.3%)	265(16.1%)	3.741	0.053
CABG 史(例)	4(0.6%)	5(0.3%)	0.845	0.358
OMI(例)	71(9.9%)	120(7.3%)	4.538	0.033
肾功能不全(例)	23(3.2%)	18(1.1%)	13.052	<0.001
脑卒中(例)	47(6.5%)	86(5.2%)	9.501	0.023
外周血管病(例)	10(1.4%)	13(0.8%)	1.885	0.170
心功能不全(例)	61(8.5%)	71(4.3%)	16.577	<0.001
高血压(例)	508(70.7%)	852(51.7%)	73.578	<0.001
入院诊断(例)			23.282	<0.001
SAP	14(1.9%)	38(2.3%)		
UAP	278(38.7%)	604(36.7%)		
急性 NSTEMI	227(31.6%)	400(24.3%)		
急性 STEMI	200(27.8%)	604(36.7%)		
NT-proBNP(ng/L)	1161.0 (218.5,3022.0)	900.5 (189.8,2653.5)	-2.386	0.017
hs-CRP(mg/L)	13.9±14.7	13.4±15.0	-0.733	0.464
血肌酐(μmol/L)	81.0±41.0	80.0±54.7	-0.460	0.645
总胆固醇(mmol/L)	4.45±1.22	4.49±1.11	0.816	0.415
甘油三酯(mmol/L)	2.20±2.17	1.82±1.61	-4.284	<0.001
HDLC(mmol/L)	0.97±0.33	1.06±0.44	5.315	<0.001
LDLC(mmol/L)	2.77±1.01	2.86±1.00	1.964	0.050

CABG:冠状动脉搭桥术(coronary artery bypass grafting);SAP:稳定型心绞痛(stable angina pectoris);UAP:不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris);NSTEMI:非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction);STEMI:ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction);hs-CRP:高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein);LDLC:低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol)。

2.2 两组患者冠状动脉介入指标比较

与非糖尿病组相比,糖尿病组的冠状动脉 3 支病变、慢性闭塞比例、Gensini 评分更高,平均支架长度更长,平均支架个数更多(表 2)。其余指标两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2. 两组患者冠状动脉介入指标比较
Table 2. Comparison of coronary intervention indexes in the two groups

指 标	糖尿病组 (n = 719)	非糖尿病组 (n = 1648)	χ^2 或 t 值	P 值
病变支数(例)			43.320	<0.001
单支和双支	422(58.8%)	1160(70.7%)		
3 支	296(41.2%)	483(29.3%)		
慢性闭塞(例)	165(22.9%)	302(18.3%)	6.756	0.009
左主干病变(例)	68(9.5%)	128(7.8%)	4.203	0.122
分支病变(例)	62(8.6%)	119(7.2%)	1.394	0.238
中重度钙化(例)	52(7.2%)	121(7.3%)	0.009	0.925
Gensini 评分(分)	65±39	59±36	-3.326	0.001
支架个数(个)	2(1,3)	2(1,2)	-5.585	<0.001
支架长度(mm)	51(30,84)	38(25,70)	-5.664	<0.001

2.3 两组患者出院后药物使用情况比较

与非糖尿病组相比,糖尿病组肾素血管紧张素阻断剂及 β 受体阻滞剂的使用率更高(表 3)。其余指标两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3. 两组患者出院后药物使用情况比较(例)
Table 3. Comparison of medication use after discharge in the two groups (cases)

出院后用药	糖尿病组 (n = 719)	非糖尿病组 (n = 1648)	χ^2 值	P 值
阿司匹林	683(95.0%)	1581(95.9%)	3.649	0.302
氯吡格雷	658(91.5%)	1521(92.3%)	1.670	0.796
替格瑞洛	4(0.6%)	15(0.9%)	1.396	0.706
他汀类药物	671(93.3%)	1545(93.8%)	0.790	0.852
肾素血管紧张素 阻断剂	441(61.3%)	895(54.3%)	10.800	0.013
β 受体阻滞剂	409(56.9%)	846(51.3%)	6.641	0.084

2.4 两组患者术后随访结果比较

两组患者术后随访 12~61 个月,平均 31 个月,两组之间预后的差异均无统计学意义($P>0.05$;表 4)。

2.5 长期预后的 COX 回归分析

以是否有糖尿病作为应变量,进入 COX 回归分析模型,无论是单因素分析,还是校正了其他临床因素的多因素分析,均显示糖尿病与 MACE 增加无关(表 5)。

表 4. 两组患者术后随访结果比较(例)
Table 4. Comparison of postoperative follow-up results in the two groups (cases)

术后随访结果	糖尿病组 (n = 719)	非糖尿病组 (n = 1648)	χ^2 值	P 值
全因死亡	19(2.6%)	35(2.1%)	0.604	0.437
MACE	64(8.9%)	118(7.2%)	2.138	0.144
心源性死亡	15(2.1%)	26(1.6%)	0.761	0.383
非致死性 MI	21(2.9%)	36(2.2%)	1.155	0.283
非计划再次血运重建	48(6.7%)	89(5.4%)	1.493	0.222

表 5. PCI 患者长期预后糖尿病病史差异的 COX 回归分析
Table 5. COX regression analysis of long-term prognosis and diabetes difference in patients with PCI

项 目	β 值	Wald χ^2	P 值	HR 值	HR 值的 95%CI
糖尿病史单因素 分析	0.244	2.469	0.116	1.277	0.941~1.732
模型 1 多因素 分析 ^a	0.240	2.357	0.125	1.271	0.936~1.725
模型 2 多因素 分析 ^b	0.308	3.508	0.061	1.361	0.986~1.880
模型 3 多因素 分析 ^c	0.216	1.710	0.191	1.241	0.898~1.716

a:模型 1 多因素包括糖尿病病史、性别及年龄;b:模型 2 多因素包括模型 1 及表 1 中所列临床变量;c:模型 3 多因素包括模型 2 及表 2、3 中所列临床变量。

3 讨 论

既往研究发现,患有糖尿病的冠心病患者更易合并心力衰竭^[8-9];其可能的机制包括:原有的亚临床糖尿病心肌病、局部左心室功能不全和神经内分泌的过度激活。本研究也发现,与非糖尿病组相比,糖尿病组既往心功能不全的患病率要显著增高,同时 NT-proBNP 也更高。糖尿病可促进动脉粥样硬化的发生,引起内皮功能紊乱,最终导致严重的动脉粥样硬化性疾病。本研究中,糖尿病组合并 OMI、脑卒中、外周血管病的比例更高。血脂异常是糖尿病患者常见的伴随疾病,常表现为甘油三酯及小而密 LDLC 升高、HDLc 降低,原因是糖尿病患者脂肪组织的脂肪酸流出量增加和胰岛素介导的摄取功能受损^[10]。本研究也显示,糖尿病组的甘油三酯更高,而 HDLC 更低。血脂异常在糖尿病患者动脉粥样斑块形成中发挥重要的作用,因此,积极诊治糖尿病患者的血脂异常有重要意义^[10]。同时,血糖控制不佳也会加重糖尿病患者的血脂异常,因此,严格控制血糖可减少脂肪酸的流出和肝脏小而密 LDLC 的产生。

Jensen 等^[11]入选了发生急性 STEMI 并接受

PCI 治疗的患者 3655 名,其中糖尿病患者 316 名(8.6%)和非糖尿病患者 3339 名,发现糖尿病组平均支架长度为 16 mm(13~23 mm),低于本研究的 38(25,70)mm。在 Kahn 等^[12]的研究中,糖尿病组患者所占比例为 12.0%,冠状动脉造影发现冠状动脉 3 支病变的比例为 33.8%;Rousan 等^[13]对 243861 名急性 MI 患者的资料进行分析显示,糖尿病患者所占比例为 30.6%,其中 3 支病变比例为 39.2%。本研究结果显示,合并糖尿病的冠心病患者的冠状动脉病变更弥漫,3 支血管病变占 41.2%,高于 Kahn 等^[12]的研究,与 Rousan 等^[13]的研究结果相似;本研究同时显示,冠状动脉狭窄更为严重,平均支架长度更长,平均支架个数更多,且易累及左主干。

既往研究显示,患有糖尿病的 PCI 患者的 MACE、全因死亡、心源性死亡、冠状动脉再次血运重建及非致死性 MI 的比例明显高于非糖尿病患者^[11-15];另有研究显示,PCI 患者的冠状动脉再次血运重建、支架内血栓的比例在糖尿病患者与非糖尿病患者之间无明显差别^[14]。其可能的原因包括:(1)合并糖尿病的冠心病患者既往 MI 和多支冠状动脉病变比例较高;(2)糖尿病患者 MI 后的 TIMI 血流分级较非糖尿病患者低,微血管的灌注减少可能也是其预后不良的一个原因^[16-17];(3)合并糖尿病的冠心病患者的临床症状不典型,导致临床诊断困难,从而使发病至手术时间延长而影响预后。本研究则发现,糖尿病组的长期预后与非糖尿病组相似。

本研究存在以下的局限性:单中心回顾性研究;糖尿病对行 PCI 的冠心病患者的预后影响是一个长期缓慢的过程,平均随访时间仍不够长;入选患者的病情严重程度不同。

通过本研究我们发现,合并糖尿病的冠心病患者在临床方面存在特殊性,长期预后则与非糖尿病患者相似;通过积极控制相关危险因素,可以更好的改善此类患者的预后。

[参考文献]

- [1] Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II[J]. Eur Heart J, 2013, 34(31): 2 444-452.
- [2] Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(7): 1 866-873.
- [3] Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomised trials[J]. BMJ, 2012, 345: e5 170.
- [4] Iijima R, Byrne RA, Dibra A, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in diabetic patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: a pooled analysis of individual patient data from seven randomized trials[J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62(4): 354-364.
- [5] Tada T, Kimura T, Morimoto T, et al. Comparison of three-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation among insulin-treated diabetic, non-insulin-treated diabetic, and non-diabetic patients from J-Cypher registry[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(8): 1 155-162.
- [6] 张赫男, 李曦铭, 胡越成, 等. 冠心病伴 2 型糖尿病患者 PCI 预后分析[J]. 天津医药, 2013, 41(1): 29-32.
- [7] 左鹏飞, 马根山. 糖尿病急性心肌梗死患者的临床特点及随访研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2014, 33(2): 182-186.
- [8] Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS registry[J]. Circulation, 2000, 102(9): 1 014-019.
- [9] McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes: Findings from the GUSTO-IIb study--GUSTO IIb Investigators[J]. Eur Heart J, 2000, 21(21): 1 750-758.
- [10] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. JAMA, 2002, 287(19): 2 570-581.
- [11] Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(5): 629-635.
- [12] Kahn MB, Cubbon RM, Mercer B, et al. Association of diabetes with increased all-cause mortality following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in the contemporary era[J]. Diab Vasc Dis Res, 2012, 9(1): 3-9.
- [13] Rousan TA, Pappay RM, Chen AY, et al. Impact of diabetes mellitus on clinical characteristics, management, and in-hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction (from the NCDR)[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(8): 1 136-144.
- [14] Park KH, Ahn Y, Jeong MH, et al. Different impact of diabetes mellitus on in-hospital and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention: results from the Korean acute myocardial infarction registry[J]. Korean J Intern Med, 2012, 27(2): 180-188.
- [15] Kedhi E, G  n  reux P, Palmerini T, et al. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(20): 2 111-118.
- [16] Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(4): 508-514.
- [17] Marso SP, Miller T, Rutherford BD, et al. Comparison of myocardial reperfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction with versus without diabetes mellitus (from the EMERALD trial)[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(2): 206-210.

(此文编辑 曾学清)