

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-03-0278-06

冠心病 PCI 术后支架内再狭窄的相关因素分析

邓婵翠, 邓文文, 许官学, 王正龙, 谷宁, 俞凡, 石蓓, 刘志江

(遵义医学院附属医院心血管内科, 贵州省遵义市 563003)

[关键词] 冠心病; 经皮冠状动脉介入治疗; 支架内再狭窄; 危险因素

[摘要] 目的 分析冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后支架内再狭窄(ISR)的影响因素。方法 选取2007年1月至2016年1月在遵义医学院附属医院内科成功行支架植入术的冠心病患者1342例,依据复查造影结果分为ISR组(89例)和非ISR组(1253例)。回顾性分析两组患者病史资料、血液生物化学指标、心脏超声指标、冠状动脉病变、支架情况、服药情况及主要不良心血管事件(MACE)等,采用多因素 Logistic 回归分析其与冠状动脉支架术后ISR的关系。结果 入选患者ISR发生率为6.6%。ISR组糖尿病患病率、术后吸烟率、停用阿司匹林、1年内停用氯吡格雷患者比例明显高于非ISR组($P<0.05$);ISR组服用大剂量他汀患者比例低于非ISR组($P<0.05$)。ISR组复杂病变、串联支架数高于非ISR组($P<0.05$);ISR组植入支架长度较非ISR组长(28.43 ± 6.58 mm 比 26.27 ± 7.08 mm, $P=0.001$);ISR组植入支架直径(2.92 ± 0.41 mm 比 3.04 ± 0.43 mm, $P=0.003$)、术后最小管腔内径(MLD)(2.44 ± 0.34 mm 比 2.57 ± 0.35 mm, $P<0.001$)较非ISR组偏小;ISR组术后直径狭窄率高于非ISR组(8.46% 比 7.60% , $P=0.018$);ISR组早期获得低于非ISR组(1.77 ± 0.43 mm 比 1.87 ± 0.43 mm, $P=0.043$)。多因素 Logistic 回归分析显示,糖尿病、术后吸烟、停用阿司匹林、支架长度、支架直径、串联支架、术后MLD、术后直径狭窄率为冠状动脉支架术后ISR的独立危险因素。随访至8个月发现,ISR组复发心绞痛、靶病变再次血运重建(TLR)、复合MACE发生率明显高于非ISR组($P<0.001$);随访至1年发现,ISR组复发心绞痛、TLR、心肌梗死(MI)、复合MACE发生率明显高于非ISR组($P<0.05$)。ISR组支架血栓发生率明显高于非ISR组($P<0.001$)。结论 糖尿病、吸烟、停用阿司匹林、支架直径、支架长度、串联支架、术后MLD、术后直径狭窄率是PCI术后ISR的危险因素,PCI术后ISR可能增加MACE发生率。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of related factors of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease after PCI

DENG Chan-Cui, DENG Wen-Wen, XU Guan-Xue, WANG Zheng-Long, GU Ning, YU Fan, SHI Bei, LIU Zhi-Jiang
(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; In-stent restenosis; Risk factors

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the related factors of in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 1342 CHD patients who received PCI in our hospital from January 2007 to January 2016 were studied. These patients were divided into ISR group ($\geq 50\%$ diameter stenosis of in-stent) and non-ISR group according to the result of coronary angiography (CAG). The ISR group included 89 patients (94 with lesions), and the non-ISR group included 1253 patients (1754 with lesions). Retrospective analysis of their blood biochemical index, echocardiographic index, coronary artery lesions, stents, medication compliance and major adverse cardiac events were made by multivariate models to predict the occurrence of ISR.

Results The incidence of ISR was 6.6% in the selected patients. The prevalence of diabetes, smoking rate, patients with the discontinuation of clopidogrel in 1 year and discontinuation of aspirin were significantly higher in ISR group, as compared with non-ISR group ($P<0.05$). Patients in ISR group taking adequate statin was more than that of non-ISR group ($P<0.05$). The complex lesions, reference vessel diameter before procedure, serial stents in ISR group were higher than those in non-ISR group ($P<0.001$), the stent length was longer in ISR group than that in non-ISR group (28.43 ± 6.58

[收稿日期] 2016-06-16

[修回日期] 2016-10-20

[作者简介] 邓婵翠, 硕士, 住院医师, 主要从事冠心病介入治疗, E-mail 为 714662148@qq.com。通讯作者石蓓, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病介入治疗与再狭窄研究, E-mail 为 shibei2147@163.com。

mm vs. 26.27 ± 7.08 mm, $P=0.001$), the stent diameter (2.92 ± 0.41 mm vs. 3.04 ± 0.43 mm, $P=0.003$) and postoperative minimal lumen diameter (MLD) (2.44 ± 0.34 mm vs. 2.57 ± 0.35 mm, $P<0.001$) were smaller and the percent of diameter stenosis (8.46% vs. 7.60% , $P=0.018$) was significantly greater in ISR group than those in non-ISR group. The acute gain was lower in ISR group than that in non-ISR group (1.77 ± 0.43 mm vs. 1.87 ± 0.43 mm, $P=0.043$). Multivariable Logistic regression analysis showed that diabetes, smoking, discontinuing aspirin, diameter or length of previously implanted drug-eluting stents (DES), postoperative MLD, serial stents, and the percent of diameter stenosis were independent risk factors for restenosis after PCI ($P<0.05$). In an 8 months follow-up, the incidence of recurrent angina, target lesion revascularization (TLR) and combined major adverse cardiovascular events (MACE) in ISR group was significantly higher ($P<0.001$). In the 1 year follow-up, the incidence of recurrent angina, myocardial infarction (MI), TLR, composite MACE were significantly higher in ISR group ($P<0.05$). The incidence of stent thrombosis was significantly higher in ISR group ($P<0.001$). **Conclusions** Diabetes, smoking, discontinuing aspirin, the diameter or length of previously implanted DES, serial stents, postoperative MLD and the percent of diameter stenosis are risk factors for the development of ISR. Restenosis after PCI may increase the incidence of MACE.

冠心病是一种严重危害人类生命健康的常见心血管疾病,其发病率及死亡率高,且发病年龄也逐渐呈现年轻化趋势。而目前冠心病介入治疗的瓶颈问题是支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR),药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)通过抑制平滑肌细胞增殖及血管内膜增生,从而阻止 ISR 的发生^[1],但随着 DES 的广泛运用,临床实践中 DES 相关的 ISR 越来越多见,至今尚无有关 DES 相关 ISR 的标准治疗方案^[2]。而 ISR 并不总是一个稳定的过程,部分 ISR 患者出现急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。影像学研究显示支架内新生内膜可能演变为不稳定的动脉粥样硬化斑块^[3],甚至发生破裂引发急性心脏不良事件。因此,如何预防及治疗药物支架时代的 ISR,依然是当前冠心病介入治疗的焦点和难题,同时也是 PCI 治疗所面临的最大挑战。因此,本研究以预防、降低支架内再狭窄率及改善患者预后为出发点,从患者临床相关资料、手术相关资料、服药情况及心血管事件的角度,探讨再狭窄的相关危险因素以及再狭窄与心脏不良事件的关系,以期再狭窄的预防及治疗提供理论依据与决策指导。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2007 年 1 月至 2016 年 1 月在遵义医学院附属医院心内科行 PCI 治疗,并于术后 6~8 个月成功完成冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)随访的患者共 1342 例。术前患者均已签署知情同意书。据复查造影结果分为 ISR 组和非 ISR 组,其中 ISR 组 89 例,男性 76 例,女性 13 例,年龄 63.53 ± 11.81 岁;非 ISR 组 1253 例,男性 971 例,女性 282

例,年龄 62.21 ± 11.06 岁。纳入标准:①通过行 CAG 检查明确诊断为冠心病并行 PCI 治疗;②术后成功完成 CAG 随访。排除标准:①严重感染性疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病;②近期有活动性出血者。诊断标准及相关指标界定:①冠心病根据国际心脏病学会和协会 1979 年缺血性心脏病诊断标准。②ISR 诊断标准:PCI 术后随访 CAG 显示支架内或支架边缘 5 mm 内血管内径狭窄大于或等于参照血管的 50%^[4]。早期获得:支架术后最小管腔内径(minimum lumen diameter, MLD)-术前 MLD;晚期丢失:支架术后 MLD-随访时 MLD;晚期丢失系数:晚期丢失/早期获得;净获得:早期获得-晚期丢失。③稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)的诊断标准:根据中华医学会 2007 年慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南等。④高血压:按《2010 年中国高血压防治指南》标准,收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg,或正在服用降压药物治疗的患者。⑤糖尿病:参照 2009 年 7 月中国糖尿病协会制定的标准,具有糖尿病症状,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或者 OGTT 实验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,和/或已经确诊为糖尿病并经过治疗的患者。⑥吸烟:吸烟定义为既往吸烟且支架术后未成功戒烟并继续吸烟者;无吸烟史和既往存在吸烟史,但支架术后成功戒烟者定义为不吸烟。⑦术后依从性差:PCI 术后不能规律服用阿司匹林、阿托伐他汀,术后 1 年内不能规律服用氯吡格雷,上述三种药物中任何一种药物停用时间 ≥ 3 天者定义为术后依从性差。⑧大剂量他汀定义为 40~80 mg。⑨支架内血栓形成分期^[5]:早期 ≤ 30 天, 30 天 < 晚期 ≤ 1 年,极晚期 > 1 年。

1.2 临床资料收集

病史资料、血清学指标及心脏超声指标,如年

龄、性别、吸烟、合并高血压、合并糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 等; 临床诊断: 无症状性心肌缺血 (silent myocardial ischemia, SMI)、SAP、不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP)、急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)、陈旧性心肌梗死 (old myocardial infarction, OMI) 等。冠状动脉病变情况: 冠状动脉病变部位、病变支数、病变长度、慢性闭塞性 (CTO) 病变、分叉病变、开口病变、参考血管直径、MLD、直径狭窄率。支架情况: 支架类型、支架长度、支架直径、重叠支架等。药物治疗情况: 阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物、ACEI/ARB 等。主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 包括心源性死亡、复发心绞痛、心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、靶病变再次血运重建 (target lesion revascularization, TLR)、靶血管再次血运重建 (target vessel revascularization, TVR)、心力衰竭、严重心律失常、支架血栓 (stent thrombosis, ST) 等。PCI 术后随访内容包括复发心绞痛、心肌梗死、心律失常、TLR、TVR 等; 随访方式: 电话随访、门诊随访等。

1.3 冠状动脉造影定量分析

病变长度、参考血管直径、MLD、直径狭窄率由冠状动脉造影定量分析 (quantitative coronary angiography, QCA) 软件分析与目测相结合, QCA 分析由 1~2 名具有丰富经验的冠心病介入专业人员完成。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学分析。计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率计算法检验; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较正态分布采用 t 检验, 非正态分布采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。多因素分析采用二分类 Logistic 回归分析, 计算比值比 (odds ratio, OR)、95% 可信区间。

2 结 果

2.1 再狭窄组与非再狭窄组基本资料比较

入选病例共 1342 例, 其中男性 1047 例, 女性 295 例, 年龄 62.30 ± 11.11 岁; 根据随访时 CAG 结果分为 ISR 组 ($n = 89$) 与非 ISR 组 ($n = 1253$), 入选病例中 ISR 发生率为 6.6%。对比分析两组患者的基本资料发现, ISR 组术后吸烟、糖尿病患病、术后依从性差患者比例明显高于非 ISR 组 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 再狭窄组与非再狭窄组基本资料

Table 1. Baseline characteristics of ISR group and non-ISR group

项目	ISR 组 (<i>n</i> = 89)	非 ISR 组 (<i>n</i> = 1253)	<i>P</i> 值
一般资料			
年龄 (岁)	63.53±11.81	62.21±11.06	0.279
男性 (例)	76 (85.4)	971 (77.5)	0.086
吸烟 [例 (%)]	37 (41.6)	361 (28.8)	0.011
高血压 [例 (%)]	53 (59.6)	637 (50.8)	0.112
糖尿病 [例 (%)]	27 (30.3)	236 (18.8)	0.008
冠心病家族史 [例 (%)]	3 (3.4)	20 (1.6)	0.410
LVEF (%)	55.63±9.37	57.35±9.78	0.108
LDLC (mmol/L)	2.44±0.78	2.31±0.81	0.132
术后依从性差 [例 (%)]	31 (34.8)	312 (24.9)	0.038
临床诊断			
SMI [例 (%)]	4 (4.5)	65 (5.2)	0.970
SAP [例 (%)]	5 (5.6)	142 (11.3)	0.095
UAP [例 (%)]	40 (44.9)	669 (52.6)	0.165
AMI [例 (%)]	31 (34.8)	292 (23.3)	0.072
OMI [例 (%)]	9 (10.1)	85 (6.8)	0.234

2.2 再狭窄组与非再狭窄组手术相关资料比较

2.2.1 再狭窄与病变部位、病变类型的关系 在冠状动脉病变方面, 89 例 ISR 患者中共有 94 处再狭窄病变, 1253 例非 ISR 患者中共有 1754 处病变, 对比分析两组发现, 在多支病变、病变部位、CTO 病变、开口病变、分叉病变方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但在 ACC/AHA 病变分型方面, ISR 组以复杂病变为主 ($P < 0.05$)。而急诊手术与管腔内血栓在两组间未见明显差异 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 2. 再狭窄组与非再狭窄组造影结果

Table 2. Angiography results of ISR group and non-ISR group

项目	ISR 组	非 ISR 组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	89	1253	
病变数 (例)	94	1754	
急诊手术 [例 (%)]	10 (11.2)	215 (17.2)	0.148
管腔内血栓 [例 (%)]	7 (7.9)	78 (6.2)	0.539
多支病变 [例 (%)]	70 (78.7)	865 (69.0)	0.056
病变部位 [例 (%)]			0.114
LM	0	8 (0.5)	
LAD	51 (54.3)	848 (48.3)	
LCX	13 (13.8)	425 (24.2)	
RCA	30 (31.9)	473 (27.0)	
病变类型 [例 (%)]			
CTO 病变	10 (9.6)	125 (7.1)	0.342
分叉病变	7 (7.4)	70 (4.0)	0.171
开口病变	12 (12.8)	136 (7.8)	0.081
ACC/AHA 病变分型 [例 (%)]			0.045
A	5 (5.3)	238 (13.6)	
B1	11 (11.7)	288 (16.4)	
B2	38 (40.4)	615 (35.1)	
C	40 (42.6)	613 (34.9)	

2.2.2 再狭窄与支架情况及术中操作的关系

ISR 组 94 处病变,共植入 125 枚支架;非 ISR 组 1754 处病变,共植入 1942 枚支架。与非 ISR 组相比,ISR 组平均支架长度较长,平均支架直径偏小,串联支架数较多($P<0.05$;表 3)。

表 3. 再狭窄组与非再狭窄组支架情况及术中操作

Table 3. Stents and intraoperative operation of ISR group and non-ISR group

项目	ISR 组	非 ISR 组	P 值
病变数(例)	94	1754	
植入支架数(例)	125	1942	
支架长度(mm)	28.43±6.58	26.27±7.08	0.001
支架直径(mm)	2.92±0.41	3.04±0.43	0.003
串联支架数[例(%)]	29(30.9)	182(10.1)	<0.001
支架类型[例(%)]			1.0
第一代 DES	122(97.6)	1894(97.5)	
第二代 DES	3(2.4)	48(2.5)	
术中操作			
最大球囊直径(mm)	2.93±0.64	3.05±0.66	0.093
最大球囊扩张压力(atm)	13.13±2.80	13.60±3.18	0.156

2.2.3 支架植入前后及随访时血管特点 QCA 显示,病变长度、术前 MLD、直径狭窄率在两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),而参考血管直径、术后 MLD、术后直径狭窄率、早期获得、随访时 MLD、随访时直径狭窄率、晚期丢失、晚期丢失系数、净获得在两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$;表 4)。

表 4. 再狭窄组与非再狭窄组 QCA 分析($\bar{x}\pm s$)

Table 4. Quantitative coronary angiography analysis of ISR group and non-ISR group($\bar{x}\pm s$)

项目	ISR 组 (n=94)	非 ISR 组 (n=1754)	P 值
病变长度(mm)	17.79±6.95	16.66±6.66	0.110
术前			
参考血管直径(mm)	2.68±0.49	2.79±0.50	0.045
MLD(mm)	0.66±0.27	0.70±0.29	0.204
直径狭窄率(%)	88.26±7.89	87.01±7.33	0.108
术后			
参考血管直径(mm)	2.69±0.49	2.80±0.50	0.045
MLD(mm)	2.44±0.34	2.57±0.35	<0.001
直径狭窄率(%)	8.46±3.76	7.60±3.40	0.018
早期获得(mm)	1.77±0.43	1.87±0.43	0.043
随访时			
参考血管直径(mm)	2.68±0.48	2.79±0.50	0.028
MLD(mm)	0.93±0.24	2.29±0.32	<0.001
直径狭窄率(%)	69.56±7.89	12.67±7.34	<0.001
晚期丢失(mm)	1.50±0.39	0.29±0.21	<0.001
晚期丢失系数	0.85±0.13	0.15±0.10	<0.001
净获得(mm)	0.29±0.18	1.58±0.41	<0.001

2.3 再狭窄与服药情况的关系

ISR 组停用阿司匹林、1 年内停用氯吡格雷患者比例明显高于非 ISR 组,服用大剂量他汀类药物患者比例明显少于非 ISR 组($P<0.05$;表 5)。

表 5. 再狭窄组与非再狭窄组服药情况[例(%)]

Table 5. Postoperative medication of ISR group and non-ISR group[Cases(%)]

项目	ISR 组 (n=89)	非 ISR 组 (n=1253)	P 值
停用阿司匹林	10(11.2)	29(2.3)	<0.001
1 年内停用氯吡格雷	6(6.7)	36(2.9)	0.043
β 受体阻滞剂	67(75.3)	870(69.4)	0.246
ACEI/ARB	54(60.7)	782(62.4)	0.744
替罗非班	21(23.6)	262(20.9)	0.548
他汀剂量			
≤20 mg	51(57.3)	649(51.8)	0.315
≥40 mg	29(32.6)	551(44.0)	0.036

2.4 再狭窄与心脏不良事件的关系

随访至 8 个月发现,ISR 组复发心绞痛、TLR、复合 MACE 发生率明显高于非 ISR 组($P<0.001$),而 MI、TVR、心力衰竭、严重心律失常在两组间未见明显差异($P>0.05$);随访至 1 年发现,ISR 组复发心绞痛、TLR、MI、复合 MACE 发生率明显高于非 ISR 组($P<0.05$),而 TVR、心力衰竭、严重心律失常在两组间未见明显差异($P>0.05$)。ISR 组支架血栓发生率明显高于非 ISR 组($P<0.001$);在血栓分期方面,晚期、极晚期血栓主要见于 ISR 组($P<0.05$),而早期血栓在两组间无明显差异($P>0.05$;表 6)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示,支架长度、串联支架、术后直径狭窄率与 ISR 发生呈正相关,支架直径、术后 MLD 与 ISR 发生呈负相关(表 7)。

3 讨论

再狭窄的发生发展是一个复杂的病理过程,涉及平滑肌细胞增殖迁移、炎症反应,支架内新生动脉粥样硬化斑块(in-stent neoatherosclerotic, ISNA)也扮演了重要的角色^[6-8]。既往研究发现,高龄、糖尿病、吸烟、血脂异常与再狭窄发生发展相关,糖尿病对 PCI 术后 ISR 的影响可能与胰岛素对平滑肌细胞增殖的影响有关。吸烟不仅可诱发冠状动脉痉挛和内皮细胞损伤^[9],还可诱发动脉粥样硬化和血栓形成,戒烟可大大降低冠心病患者的远期死亡风

表 6. 再狭窄组与非再狭窄组心脏不良事件[例(%)]
Table 6. Major adverse cardiovascular events of ISR group and non-ISR group[Cases(%)]

项目	ISR 组 (n = 89)	非 ISR 组 (n = 1253)	P 值
随访 8 月			
心源性死亡	0	0	1.00
复发心绞痛	56(62.9)	253(20.2)	<0.001
MI	2(2.2)	8(0.6)	0.138
TLR	6(6.7)	0	<0.001
TVR	1(1.1)	2(0.2)	0.186
心力衰竭	19(21.3)	186(14.8)	0.099
严重心律失常	3(3.4)	32(2.6)	0.902
复合 MACE	15(16.9)	66(5.3)	<0.001
随访 1 年			
心源性死亡	0	0	1.00
复发心绞痛	67(75.3)	279(22.3)	<0.001
MI	4(4.5)	10(0.8)	0.011
TLR	14(15.7)	0	<0.001
TVR	2(2.2)	8(0.6)	0.138
心力衰竭	22(24.7)	209(16.7)	0.052
严重心律失常	5(5.6)	46(3.7)	0.521
复合 MACE	39(43.8)	81(6.5)	<0.001
支架内血栓	9(10.1)	17(1.4)	<0.001
早期血栓	1(1.1)	8(0.6)	0.462
晚期血栓	3(3.4)	5(0.4)	0.012
极晚期血栓	5(5.6)	4(0.3)	<0.001

表 7. 多因素 Logistic 回归分析
Table 7. Multivariate Logistic regression analysis

危险因素	B	Wald	OR 值	95%CI	P 值
吸烟	0.576	6.437	1.779	1.14~2.776	0.011
糖尿病	0.655	7.142	1.926	1.191~3.114	0.008
停用阿司匹林	1.680	18.583	5.366	2.500~11.520	<0.001
支架直径	-0.835	8.071	0.434	0.244~0.772	0.004
支架长度	0.034	4.553	1.035	1.003~1.067	0.033
串联支架	1.482	36.875	4.400	2.728~7.098	<0.001
术后 MLD	-1.115	12.670	0.328	0.177~0.606	<0.001
术后直径狭窄率	0.079	6.479	1.082	1.018~1.150	0.011

险^[10],但 PCI 术后戒烟与冠状动脉支架术后 ISR 的关系目前仍存在争议^[11-12]。本研究通过回顾性分析发现,糖尿病、PCI 术后继续吸烟是 ISR 发生的独立危险因素,积极控制血糖及戒烟可降低 PCI 术后再狭窄率。多项研究显示,小血管病变、分叉病变、弥漫性病变、ACC/AHA 分型中的 C 型病变、闭塞性病变、术前最小管腔内径是 ISR 的危险因素^[9,11,13],但在本研究中只发现术后 MLD、术后直径狭窄率及早期获得与 ISR 相关,ISR 组术后直径狭窄率高于非 ISR 组,ISR 组早期获得低于非 ISR 组,说明术后残余狭窄参与了 DES 术后 ISR 的发生。除上述因素影响再狭窄发生外,药物治疗仍然是冠心病治疗

的基石,适当延长双联抗血小板治疗时间可以使再狭窄再次支架术后患者获益^[14]。本研究也发现 ISR 组不规则服用阿司匹林、氯吡格雷患者比例明显高于非 ISR 组,再次说明阿司匹林与氯吡格雷在预防再狭窄发生中的作用不可忽视。有研究揭示强化他汀类药物治疗不仅可以升高患者的一氧化氮,而且还能降低内皮素,改善患者的血脂状态,调节炎症反应,从而减少血管内皮受损^[15]。本研究中,单因素分析也揭示 ISR 组服用足量他汀类药物患者比例明显低于非 ISR 组,但多因素分析未发现两组间存在明显差异,由此暗示,ISR 是多因素参与的复杂病理过程,不是所有冠心病患者服用大剂量他汀类药物均能获益,应综合患者的临床资料及冠状动脉病变情况给予合适剂量的他汀类药物治疗。

过去认为,ISR 具有稳定的临床表现,并且再次介入干预后效果大部分是令人满意的。然而,随着研究的深入,部分 ISR 患者出现 ACS,光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)研究发现 BMS 内新生内膜可能转化为富含脂质的动脉粥样硬化斑块^[3],血管内超声(intravascular ultrasonography, IVUS)显示支架内再狭窄病变晚期多有 ISNA 形成^[8],且新近研究显示,70%的极晚期血栓是由于 ISNA 破裂引起^[16]。虽然支架血栓形成不常见,但却通常是灾难性事件,可导致 MI 或猝死^[17]。本研究随访发现,PCI 术后 ISR 与心脏不良事件发生率增加有关,再狭窄使心脏不良事件发生率增加,且不良事件发生率随时间的延长而逐渐增加,如复发心绞痛、TLR、MI、支架血栓,而在支架血栓具体分期方面,ISR 组以晚期、极晚期血栓为主,早期血栓在两组间无明显差异。

由此可见,ISR 并不总是一个稳定的过程,部分 ISR 病变可能演变为不稳定的动脉粥样硬化斑块,甚至发生破裂,继发血栓形成和血管痉挛,从而引发急性心脏不良事件。因此,早期预测及识别再狭窄变得至关重要,虽然 CAG、IVUS、OCT 可以识别再狭窄病变的存在,特别是 OCT 可以准确评估再狭窄病变的稳定性、识别易损斑块,但由于上述检查为有创检查,且费用较高,不利于广泛应用。因此,本研究在分析再狭窄的危险因素之上并进一步分析再狭窄与心脏不良事件的相关性,以期再狭窄的早期识别、预防及治疗提供理论依据与决策指导,降低再狭窄率,改善患者预后。

[参考文献]
[1] Hakeem A, Garg N, Bhatti S, et al. Effectiveness of percu-

- taneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease; comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(4): e000354.
- [2] Ko YG, Kim JS, Kim BK et al. Efficacy of drug-eluting stents for treating in-stent restenosis of drug-eluting stents (from the Korean DES ISR multicenter registry study) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(5): 607-613.
- [3] Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 55(1): 26-32.
- [4] 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(1): 9-14.
- [5] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions [J]. *Circulation*, 2007, 115(17): 2 344-351.
- [6] Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, et al. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation[J]. *Circulation*, 2011, 123(25): 2 954-963.
- [7] Yonetsu T, Kato K, Kim SJ, et al. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5): 660-666.
- [8] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Tissue characterization of in-stent neointima using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(11): 1 561-565.
- [9] Yagi H, Komukai K, Hashimoto K, et al. Difference in risk factors between acute coronary syndrome and stable angina pectoris in the Japanese: smoking as a crucial risk factor of acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2010, 55(3): 345-353.
- [10] Apelberg BJ, Onicescu G, Avila-Tang E, et al. Estimating the risks and benefits of nicotine replacement therapy for smoking cessation in the United States [J]. *Am J Public Health*, 2010, 100(2): 341-348.
- [11] Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention [J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 2 727-731.
- [12] Hauseiter J, Kastrati A, Mehili J, et al. Predictive factors for early events and angiographic restenosis after coronary stent placement small coronary arteries [J]. *JACC*, 2002, 5(40): 882-889.
- [13] 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(2): 153-159.
- [14] Campo G, Tebaldi M, Vranckx P, et al. Short-versus long-term duration of dual antiplatelet therapy in patients treated for in-stent restenosis: a PRODIGY trial substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(6): 506-512.
- [15] 牟英, 罗彩东, 刘云兵. 强化阿托伐他汀治疗对急性冠状动脉综合征患者 PCI 围手术期炎症反应和心肌损伤的影响 [J]. *西南军医*, 2012, 14: 708-711.
- [16] Kang SJ, Lee CW, Song H, et al. OCT analysis in patients with very late stent thrombosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6): 695-703.
- [17] Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials [J]. *Circulation*, 2001, 103(15): 1 967-971.
- (此文编辑 文玉珊)