

## 红细胞分布宽度预测 2 型糖尿病患者支架内再狭窄

赵凯, 李永健, 高晟, 王慧

(天津市南开医院心血管内科, 天津市 300100)

[关键词] 红细胞分布宽度; 2 型糖尿病; 支架内再狭窄; 经皮冠状动脉介入治疗

[摘要] **目的** 探讨红细胞分布宽度(RDW)对皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 2 型糖尿病患者植入药物洗脱支架后发生支架内再狭窄(ISR)的预测价值。**方法** 回顾性分析因不稳定型心绞痛入院、行 PCI 治疗植入药物洗脱支架的 582 例 2 型糖尿病患者的临床资料,其中 292 例在支架植入术后进行了冠状动脉造影随访,平均随访 8 个月。根据冠状动脉造影检查结果,将患者分为支架内再狭窄组( $n=45$ )和非再狭窄组( $n=247$ )。详细记录患者病史资料(年龄、性别、吸烟、既往病史)、实验室检查结果(RDW、C 反应蛋白水平等),以及心脏彩超、冠状动脉造影等结果。**结果** ISR 组体质指数和吸烟史均比非 ISR 组高( $P<0.05$ )。ISR 组 RDW、C 反应蛋白水平在入院和随访时均比非 ISR 组高。与非 ISR 组相比,ISR 组的支架长度更长、直径更小。单因素分析显示,RDW 与 ISR 呈正相关( $P<0.01$ )。多元回归分析显示,体质指数、吸烟、RDW、C 反应蛋白、支架长度、支架直径是药物洗脱支架 ISR 的预测因子( $P<0.01$ )。**结论** 糖尿病患者具备同样的危险因素情况下,RDW 对植入药物洗脱支架的不稳定型心绞痛患者发生 ISR 有预测作用,慢性炎症参与了 ISR 的形成过程。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Relationship between red blood cell distribution width and in stent restenosis in type 2 diabetes patients

ZHAO Kai, LI Yong-Jian, GAO Sheng, WANG Hui

(Department of Cardiology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

[KEY WORDS] Red blood cell distribution width; Type 2 diabetes; In-stent restenosis; Percutaneous coronary intervention

[ABSTRACT] **Aim** To explore the predictive value of red blood cell distribution width (RDW) for in-stent restenosis (ISR) after coronary stenting with drug-eluting stent (DES) in patients of type 2 diabetes. **Methods** The study retrospectively searched data at Tianjin Nankai Hospital for 582 unstable angina pectoris patients with type 2 diabetes who underwent PCI from January 2012 to December 2016. Among these patients, 292 patients with coronary DES implantation were enrolled in this study. The ISR was analyzed by coronary angiography analysis at a mean follow-up of eight months. According to whether ISR was detected, type 2 diabetes patients were divided into two groups: the ISR group ( $n=45$ ) and the non-ISR group ( $n=247$ ). Patients' clinical and demographic characteristics were recorded including age, gender, smoking, anamnesis, RDW, C-reactive protein (CRP), cardiac ultrasound, coronary angiography, and so on. **Results** The body mass index (BMI) levels were higher in the ISR group than that in the non-ISR group ( $P<0.05$ ). Patients with ISR had higher smoking rates ( $P<0.05$ ). In addition, patients in the ISR group had significantly higher RDW levels compared with patients in the non-ISR group both at admission and at follow-up ( $P<0.01$ , respectively). Furthermore, the ISR group had significantly longer stent length and lower stent diameter compared with the non-ISR group ( $P<0.01$ , respectively). In an univariate model using RDW as a continuous variable, there was a significantly positive association between RDW levels and the incidence of ISR ( $P<0.01$ ). Further multivariate logistic regression analysis revealed that BMI, smoking, RDW, CRP, stent length, and stent diameter were associated independently with ISR. **Conclusion** Elevated RDW has predictive value for ISR occurrence in type 2 diabetes patients with coronary DES implantation, which indicates that a chronic inflammatory response might be involved in the pathogenesis of ISR.

[收稿日期] 2017-05-18

[修回日期] 2017-07-21

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81503409)

[作者简介] 赵凯, 硕士, 副主任医师, 主要从事冠心病介入治疗及其相关并发症的研究, E-mail 为 zhaokai150603@163.com。

近年来,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已发展成为冠心病最有效的治疗方法之一。尽管药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的问世,可显著减少支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生,但其并不能完全解决PCI术后ISR的问题。据报道,每年在美国置入DES后发生ISR的患者仍有约20万<sup>[1]</sup>。因此如何找到早期及时诊断ISR的标记物就显得尤为重要。ISR的发生机制十分复杂,研究发现炎症反应在ISR的形成过程中起重要作用,糖尿病是ISR的独立危险因素之一<sup>[2]</sup>。红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是测量血液循环中红细胞形态变异性的指标,反映了红细胞体积大小的离散状态。近年研究显示RDW是机体炎症水平的标志,可以预测冠心病患者心血管事件的发生率和死亡率<sup>[3]</sup>。目前国内外关于RDW与糖尿病患者发生ISR的研究很少,因此本研究主要通过回顾性研究来探讨2型糖尿病患者RDW与ISR之间的关系,以分析RDW能否做为糖尿病患者ISR的早期预测手段。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

收集2012年1月至2016年12月在本科室住院行经皮冠状动脉介入治疗且临床资料完整的2型糖尿病伴有不稳定型心绞痛患者582例,所有患者均植入雷帕霉素药物洗脱支架。2型糖尿病诊断标准:空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L或随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L<sup>[4]</sup>。纳入标准:不稳定型心绞痛患者均经冠状动脉造影证实存在冠状动脉狭窄,有PCI指征,且心肌酶学标记物肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白I为阴性。排除标准:贫血、甲状腺疾患、严重心力衰竭[纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 $\geq 3$ 级]、透析患者、严重肝功能不全、恶性肿瘤、自身免疫病、炎症以及接受抗炎药物治疗。ISR诊断标准:PCI后冠状动脉造影发现支架本身及支架边缘5 mm内管腔丢失 $\geq 50\%$ <sup>[5]</sup>。

582例中有292例患者在支架植入术后进行了冠状动脉造影随访,平均随访8个月。根据冠状动脉造影检查结果,将患者分为支架内再狭窄组( $n=45$ )和非再狭窄组( $n=247$ ),分析比较两组之间的基线资料、生化指标、造影结果等。基本信息收集包括年龄、身高、性别、体重、高血压病史、吸烟史、卒中史、冠心病家族史,并计算体质指数(BMI)=体

重/身高<sup>2</sup>。

### 1.2 研究方法

分别收集患者入院及随访时的数据,患者入院后采集肘静脉血,送本院检验科测定。检验指标包括血常规、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C反应蛋白(CRP)、空腹血糖。血液生化由Manheim全自动生化仪(瑞士罗氏公司)进行检测,血常规由日本XE-1200全自动血细胞分析仪检测。RDW正常值范围是11.5%~14.5%。入院后第2天对所有患者进行心脏彩超检查,测量左心室射血分数(LVEF)。

PCI手术由经验丰富的心脏介入医师完成,所有患者术前给予负荷剂量阿司匹林300 mg、氯吡格雷300 mg,术中均使用低渗对比剂碘海醇(扬子江药业集团有限公司)、均植入雷帕霉素药物洗脱支架,术后每天口服阿司匹林(100 mg)及氯吡格雷(75 mg),持续至少12个月。由心脏专科医师根据患者的病情决定给予他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂、低分子肝素、利尿剂、钙离子拮抗剂等治疗。所有患者PCI术后6~9个月内(平均8个月)通过Judkin方法进行选择性冠状动脉造影检查,了解各冠状动脉血管及支架内情况。

### 1.3 统计学处理

所有数据应用SPSS 17.0统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用中位数或百分位数表示。满足正态分布的计量资料之间的差异性检验采用独立样本 $t$ 检验。分类变量及有序变量之间的比较采用 $\chi^2$ 检验。将各变量进行单因素分析,根据其结果,确定纳入多因素Logistic回归分析变量,并进一步求比值比(OR)及95%可信区间(CI)。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

292例2型糖尿病患者行PCI治疗后进行了冠状动脉造影随访,其中有45例患者发生了ISR(15.41%)。表1显示:ISR组与非ISR组患者的基线资料相比较,ISR组患者体质指数更大( $P < 0.05$ )、吸烟史更多( $P < 0.05$ ),RDW和CRP水平明显升高( $P < 0.01$ ),其余资料比较两组患者无统计学差异( $P > 0.05$ )。与非ISR组比较,ISR组患者支架总长度更长、支架直径更小( $P < 0.01$ ,表2)。

表 1. 两组患者基本信息和基线资料的比较

Table 1. Baseline data and information of two groups of patients

项 目	入院			随访		
	ISR 组 (n=45)	非 ISR 组 (n=247)	P 值	ISR 组 (n=45)	非 ISR 组 (n=247)	P 值
年龄 (岁)	60.1±11.2	58.9±10.8	0.71			
男性 [例 (%)]	35 (77.8)	195 (78.9)	0.82			
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	27.62±4.39	24.98±5.78	0.03			
高血压史 [例 (%)]	31 (68.9)	164 (66.4)	0.75			
卒中病史 [例 (%)]	12 (26.7)	63 (25.5)	0.42			
吸烟史 [例 (%)]	19 (42.2)	77 (31.2)	0.02			
冠心病家族史 [例 (%)]	23 (51.1)	131 (53.0)	0.24			
治疗方案 [例 (%)]						
他汀	34 (75.6)	198 (80.2)	0.86	44 (97.8)	245 (99.2)	0.72
β-受体阻滞剂	37 (82.2)	206 (83.4)	0.44	41 (85.4)	231 (90.6)	0.28
ACEI/ARB	21 (46.7)	110 (44.5)	0.19	40 (83.3)	181 (71.0)	0.08
钙离子拮抗剂	39 (86.7)	217 (87.9)	0.48	42 (93.3)	231 (93.5)	0.48
实验室数据						
甘油三酯 (mmol/L)	1.94±1.43	1.95±1.21	0.91	1.89±1.01	1.85±1.03	0.78
总胆固醇 (mmol/L)	4.76±1.12	4.93±1.05	0.28	3.98±0.72	4.03±0.85	0.65
LDLC (mmol/L)	2.97±0.93	3.02±0.89	0.41	2.05±0.69	2.12±0.81	0.49
HDLC (mmol/L)	1.17±0.32	1.16±1.29	0.85	1.32±0.38	1.36±0.34	0.57
血清肌酐 (μmol/L)	66.51±13.45	71.51±11.52	0.90	58.36±10.69	61.27±9.18	0.78
C 反应蛋白 (mg/L)	5.91±2.37	3.69±1.94	<0.01	4.12±1.86	2.93±1.75	<0.01
红细胞分布宽度 (%)	14.71±3.32	13.43±2.61	<0.01	13.96±2.88	12.87±1.95	<0.01
血红蛋白 (g/L)	138.6±16.8	139.7±15.9	0.46	140.1±17.2	140.5±16.3	0.53
白细胞计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	6.51±1.12	6.37±1.03	0.38	5.78±1.57	5.14±1.39	0.38
血小板计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	241±70	255±80	0.22	232±65	243±72	0.52
空腹血糖 (mmol/L)	8.11±1.82	7.96±2.01	0.55	7.97±1.74	7.61±1.98	0.51
左心室射血分数 (%)	65.82±8.9	63.53±8.2	0.42	69.26±9.6	67.36±10.1	0.37

ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂, ARB 为血管紧张素受体拮抗剂。

表 2. 两组患者冠状动脉病变和支架植入情况比较

Table 2. Angiographic and procedural findings of two groups of patients

项 目	ISR 组 (n=45)	非 ISR 组 (n=247)	P 值
冠状动脉造影结果 [例 (%)]			
左主干病变	4 (8.9)	19 (7.8)	0.33
左前降支病变	25 (55.6)	160 (64.8)	0.08
左回旋支病变	16 (35.6)	82 (33.2)	0.54
右冠状动脉病变	22 (48.9)	88 (35.6)	0.07
多支血管病变	37 (82.2)	195 (78.9)	0.30
慢性完全闭塞病变	5 (11.1)	40 (16.2)	0.16
术前狭窄程度 (%)	90.03±6.43	87.96±7.55	0.07
手术过程			
参考血管直径 (mm)	3.07±0.45	3.03±0.40	0.63
最小内径 (mm)	0.38±0.25	0.35±0.23	0.58
总病变长度 (mm)	76 (60~100)	72 (62~98)	0.12
支架直径 (mm)	2.93±0.41	3.06±0.33	<0.01
支架长度 (mm)	19.21±6.38	17.38±5.92	<0.01
植入支架数量 (个)	1.98±1.32	2.24±1.33	0.06
造影随访时间 (月)	8.04±3.22	9.02±2.11	0.17

单因素分析显示, RDW 与 2 型糖尿病患者植入 DES 后 ISR 的发生率明显相关 (OR = 0.207,  $P < 0.01$ )。Logistic 多元回归分析, BMI、吸烟、RDW、CRP、支架直径、支架总长度是 2 型糖尿病患者植入 DES 后发生 ISR 的预测因子 (表 3)。

### 3 讨 论

目前 PCI 介入治疗已成为治疗冠心病的重要手段之一, 但冠状动脉支架内再狭窄的发生率仍然很高, 冠状动脉 ISR 依然是 PCI 治疗所面临的重大挑战。ISR 的危险因素包括年龄、生活方式、代谢因素、家族遗传、病变部位、支架因素、手术操作过程等等<sup>[6]</sup>。ISR 的发病是多因素、十分复杂的, 目前认为血小板激活血栓形成、血管内膜增生与血管重构、炎症和氧化应激反应是 ISR 可能的机制<sup>[7]</sup>。尽管近年来临床上不断探索治疗 ISR 的方法, 但仍不能完全解决。因此早期识别 ISR 就显得尤为重要,

表 3. ISR 影响因素的 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate regression analysis for the prediction of ISR

项 目		标准误	Wald 值	偏回归系数	OR	95% CI	P 值
体质指数		0.293	9.467	1.081	2.046	1.563~4.485	0.03
吸烟史		0.241	8.377	0.697	1.063	0.363~1.891	0.04
RDW	入院	0.142	5.703	0.374	1.411	1.183~1.674	<0.01
	随访	0.042	6.116	0.024	1.525	1.312~1.758	<0.01
CRP	入院	0.368	13.487	0.973	6.299	2.722~14.577	<0.01
	随访	0.279	12.109	0.846	5.582	2.533~12.306	<0.01
支架直径		0.348	8.783	-1.041	0.789	0.672~0.941	<0.01
支架总长度		0.037	9.172	0.089	2.017	1.976~3.764	<0.01

临床上迫切需要找到新的标志物来早期判断 ISR 的发生。

RDW 是衡量红细胞变异性的一项参数,通过全血细胞计数分析获得,以往常被用来诊断各种类型的贫血。在红细胞生成障碍、红细胞破坏增加、妊娠、输血等人群中, RDW 可以升高<sup>[8]</sup>。近年研究显示,心力衰竭、心肌梗死、心房纤颤、冠状动脉病变严重程度、对比剂肾病等疾病的发生发展与 RDW 有密切的关联。炎症和氧化应激反应是 RDW 增高的主要机制<sup>[9-14]</sup>。

近年研究显示,炎症反应是 ISR 发生发展的重要因素。PCI 整个过程可能导致血管内皮细胞受损,严重者可损伤血管壁中层组织,而冠状动脉支架做为异物也能引起机体免疫应答,冠状动脉损伤及支架植入后,吸引以单核细胞、中性粒细胞等白细胞迁移到受损部位,释放多种炎症介质参与炎症反应,并建立生理性屏障阻止炎症扩散,冠状动脉血管持续受到支架刺激,血管中层继发慢性炎症反应,持续较长时间,从而刺激内膜增生<sup>[15]</sup>。炎症细胞在 ISR 的各个阶段都能观察到,并且相关炎症分子(如 C 反应蛋白等)水平明显升高。研究表明, CRP 增高与动脉粥样硬化斑块破裂及支架植入后的内膜增生相关, CRP 是 ISR 的独立预测因子<sup>[16]</sup>。本研究中 ISR 组患者 CRP 水平较非 ISR 组明显升高,提示支架植入后 ISR 与局部炎性反应有关,炎症参与了 ISR 的形成。本研究结果提示,体质指数(BMI)也是 ISR 的危险因素。现在认为肥胖本身就是一种炎症状态即“肥胖炎”,炎症细胞对脂肪组织的浸润可能与脂肪细胞代谢改变促进脂肪分解和脂肪组织细胞因子生成相关,而脂肪组织可以下调其他重要组织的代谢<sup>[17]</sup>。

既往研究表明糖尿病是 ISR 的危险因素之一。糖尿病患者由于长期受到高血糖等高渗环境因素

影响后,红细胞大小和形态发生改变,导致红细胞变形能力下降,进而引起 RDW 增高。机体利用葡萄糖氧化障碍,引起内皮功能不全使血小板聚集,刺激多种生长因子合成并释放,进而促进平滑肌细胞的增殖,导致支架术后再狭窄<sup>[18-19]</sup>。有研究通过对照分析认为,糖尿病患者支架植入术后,最小管腔直径更小,内皮增生更多;生长激素滴度更多,需要更多的血管紧张素转换酶抑制剂,这些因素都会增加 ISR 的发生率增加<sup>[20]</sup>。本研究结果提示,吸烟是导致 ISR 的重要危险因素。吸烟不仅损伤内皮细胞,而且增加血浆纤维蛋白原浓度,使血液凝固性增强;同时,吸烟可促进血管内皮细胞增殖,加速冠状动脉 ISR 的发生<sup>[21]</sup>。本研究结果提示支架长度、直径也是影响 ISR 的因素。支架直径较小或长度较长,则增加 ISR 风险,这可能是因为在对小血管病变行 PCI 术时导丝或支架输送过程中容易损伤血管内膜,流经直径小、长度大的支架血流量偏小,血管阻力增加,支架释放需要更大压力的缘故。显然,即使内膜增生程度相似,直径较小支架将产生更多管腔内径丢失,ISR 程度更严重。植入长支架时损伤血管内膜面积增加,炎性反应加剧<sup>[22]</sup>。

综上所述,2 型糖尿病患者由于长期处于高血糖引起的高渗状态,导致 RDW 水平增高,高 RDW 水平则提示 ISR 发生的高风险。因此,对拟行 PCI 治疗的 2 型糖尿病患者进行 RDW 检测可以作为糖尿病患者 ISR 风险的判断指标。目前, RDW 是临床广泛应用的检验指标,应用此指标对 ISR 进行早期危险分层、初步预后评估,有着费用少、简单易行、可推广的优点,值得深入研究。

#### [参考文献]

- [1] 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(47): 3 320-331.
- [2] Zhao K, Li YJ, Gao S. Role of red blood cell distribution in predicting drug-eluting stent restenosis in patients with stable angina pectoris after coronary stenting [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(3): 220-224.
- [3] Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, et al. Red cell distribution width predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome [J]. *Angiology*, 2015, 66(5): 433-440.
- [4] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀(主编). 实用内科学 [M]. 第 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 984-987.
- [5] Pan J, Lu Z, Zhang J, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis classified by computed tomography in patients with drug-eluting stents: correlation with invasive coronary angiography [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(1): 101-107.
- [6] Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. The association of red cell distribution width with in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease [J]. *Platelets*, 2015, 26(1): 48-52.
- [7] Zhao K, Li YJ, Jin Z, et al. The association of red blood cell distribution width with drug-eluting stent restenosis in unstable angina pectoris patients [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191: 1-3.
- [8] 赵凯, 李永健. 老年心绞痛患者冠状动脉病变程度与红细胞分布宽度的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(5): 1 089-091.
- [9] Sargento L, Simões AV, Longo S, et al. Red blood cell distribution width is a survival predictor beyond anemia and Nt-ProBNP in stable optimally medicated heart failure with reduced ejection fraction outpatients [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 65(2): 185-194.
- [10] Yarlioglu M, Kurtul A. Association of red cell distribution width with noninfarct-related artery-chronic total occlusion in acute myocardial infarction patients [J]. *Biomark Med*, 2017, 11(3): 255-263.
- [11] Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. Red cell distribution width and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation: A cohort study [J]. *J Arrhythm*, 2017, 33(1): 56-62.
- [12] Zhao K, Li YJ, Gao S. The red blood cell distribution width and its relationship in elder patients with coronary artery disease [J]. *Cardiology*, 2014, 129(Suppl 1): 10.
- [13] 刘晓刚, 刘玉峰, 顾晔, 等. 红细胞分布宽度预测 2 型糖尿病患者对比剂肾病 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(8): 837-839.
- [14] Zhao K, Li YJ, Gao QY. Role of red blood cell distribution width in predicting contrast induced nephropathy in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 197: 276-278.
- [15] Yildiz A, Tekiner F, Karakurt A, et al. Preprocedural red blood cell distribution width predicts bare metal stent restenosis [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(6): 469-473.
- [16] Loprinzi PD. Comparative evaluation of red blood cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein in predicting all-cause mortality and coronary heart disease mortality [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 72-73.
- [17] Koca TT. Does obesity cause chronic inflammation? The association between complete blood parameters with body mass index and fasting glucose [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(1): 65-69.
- [18] Nada AM. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, 8: 525-533.
- [19] 梁祥文, 李平, 甘剑挺, 等. 冠状动脉支架置入后再狭窄危险因素的 Logistic 回归分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(3): 283-286.
- [20] Laufer Perl M, Havakuk O, Finkelstein A, et al. High red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 63(1): 35-43.
- [21] Hu RT, Liu J, Zhou Y, et al. Association of smoking with restenosis and major adverse cardiac events after coronary stenting: a meta-analysis [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(4): 1 002-008.
- [22] 邓婵翠, 邓文文, 许官学, 等. 冠心病 PCI 术后支架内再狭窄的相关因素分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(3): 278-283.

(此文编辑 朱雯霞)