

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.017

支架术后再发急性冠脉综合征患者冠脉病变程度的影响因素分析*

张凤云¹ 王向东¹ 段 洋¹ 张柏祥¹ 王志荣^{1Δ}

(徐州医科大学附属医院心内科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:探讨既往支架术后再次发生急性冠脉综合征患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关性。**方法:**收集本院2017年7月至2018年7月收治的支架术后再次因急性冠脉综合征住院的107例患者,根据冠脉造影结果进行Gensini评分,按照评分高低将冠脉病变严重程度分为轻度(0-6分)、中度(7-14分)、重度组(>14分),对冠心病危险因素进行研究,并探讨支架术后再次发生急性冠脉综合征患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素之间的相关性。**结果:**冠脉病变重度组2型糖尿病、吸烟、血脂(TC、TG、LDL-C、ApoB)、肌酐水平升高患者比例较轻度组明显升高($P<0.05$),血脂(TC、LDL-C、ApoB)、肌酐水平升高患者比例显著高于中度组($P<0.05$)。多元非条件 Logistic 回归分析显示:吸烟、肌酐水平与冠脉病变程度相关($P=0.033/P<0.01$),OR(95% CI)分别为 4.553(0.087-2.046),15.991(0.042-0.123)。冠脉病变程度与年龄、高血压、性别、人类 SLC01B1 和 ApoE 基因检测(他汀)检测结果、既往支架至本次发病时间无关。**结论:**2型糖尿病、吸烟、血脂、肌酐水平与既往支架术后患者再次发生急性冠脉综合征患者的冠脉病变严重程度有关,其中吸烟、肌酐水平是支架术后再次发生急性冠脉综合征患者冠状动脉病变严重程度的独立危险因素。

关键词:急性冠脉综合征;支架治疗;危险因素;冠脉病变程度

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)18-3482-04

Analysis of the Influencing Factors of the Severity of Coronary Artery Lesions in the Patients with ACS Onset after Previous PCI Treatment*

ZHANG Feng-yun¹, WANG Xiang-dong¹, DUAN Yang¹, ZHANG Bai-xiang¹, WANG Zhi-rong^{1Δ}

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical characteristics of coronary heart disease risk factors, and explore the relationship of severity of coronary artery lesions in the patients with acute coronary symptom (ACS) onset after previous percutaneous coronary intervention (PCI) treatment and coronary heart disease risk factors. **Methods:** 107 patients with ACS onset after previous PCI treatment in our hospital during July 2017 to July 2018 were prospectively evaluated. The patients undergoing CAG were graded with Gensini method, and assigned to: group A, the total score 0-6; and group B, the total score 7-14; and group C, the total score >14. The clinical data of 3 groups were used to analyse the relationship between severity of coronary artery pathological changes and coronary heart disease risk factors. **Results:** Compared with the mild coronary stenosis group, the percentage of smoking, type 2 diabetes, lipid level (TC, TG, LDL-C, ApoB) and Scr level increased patients were obviously higher in the severe group ($P<0.05$), the percentage of patients with smoking and type 2 diabetes, the lipid level (TC, LDL-C, ApoB) and Scr level were significantly higher in the severe group than those of the moderate group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression shown that smoking, Scr had close relationship with coronary stenosis degree in the above patients ($P=0.033/P<0.01$), OR (95% CI) were 4.553(0.087-2.046) and 15.991(0.042-0.123), respectively. The results found there was no relationship among age, sex, hypertension, human SLC01B and ApoE gene test result and the time between previous PCI treatment and second ACS onset. **Conclusions:** Type 2 diabetes, smoking, lipid level (TC, TG, LDL-C, ApoB) and Scr level had close relationship with the severity of coronary artery in the patients of ACS onset after previous PCI treatment, smoking and Scr were identified as the independent predictors of the severity of coronary artery lesions.

Key words: Acute coronary symptom; Percutaneous coronary intervention; Risk factor; Coronary stenosis degree

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2019)18-3482-04

前言

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD)已成为人类死亡率最高的疾病之一,急性冠脉综

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81700231)

作者简介:张凤云(1989-),女,博士,主治医师,主要研究方向:间充质干细胞与心肌缺血,

电话:15162169306, E-mail:805137949@qq.com

Δ 通讯作者:王志荣,男,博士,主任医师,教授,主要研究方向:心律失常诊疗, E-mail:xzzrw@163.com

(收稿日期:2018-12-28 接受日期:2019-01-23)

合征(acute coronary syndrome, ACS)是 CAD 致死的主要原因, ACS 患者 1 年后死亡率约为 15%, 3 年后递增至 25%, 4 年后可达 41%^[1]。且随着人们生活水平的不断提高及生活习惯的不断变化, 支架术后再次因急性冠脉综合征住院的病人数量逐年提高, 不断加重家庭和社会经济负担^[2]。既往研究表明糖尿病、吸烟、血脂代谢紊乱、男性等多种因素参与冠心病发生发展过程^[3-6]。但既往大多数研究集中在对初发冠心病患者冠脉病变严重程度的探究上, 对于支架术后再次发急性冠脉综合征病人的研究尚少。本研究主要探讨了冠心病危险因素与支架术后再次发急性冠脉综合征病变严重程度相关性, 以期有助于预防支架术后再次发 ACS。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 7 月至 2018 年 7 月于我院收治的既往支架术后再次因急性冠脉综合征住院患者 107 例。入选标准: ① 根据患者临床症状、心电图及心肌酶血等指标提示患者发生急性冠脉综合征 (包括不稳定型心绞痛, ST 段抬高型心肌梗死, 非 ST 段抬高型心肌梗死); ② 既往明确支架术病史, 残余血管病变程度 50% 以下, 且此次冠脉造影结果示患者原支架通畅。排除标准: ① 首次诊断的急性冠脉综合征或者既往诊断急性冠脉综合征但未行支架治疗病人; ② 冠脉残留病变明确, 择期行二次支架治疗患者除外 (本实验排除既往支架术后至本次因急性冠脉综合征住院时间 < 1 年患者); ③ 瓣膜性心脏病病人; ④ 6 个月内行 CABG 术治疗病人; ⑤ 严重肝肾功能不全 (肌酐大于 221 $\mu\text{mol/L}$); ⑥ 严重感染 / 出血倾向等; ⑦ 临床或者检查、实验室资料不全患者。

1.2 方法

1.2.1 检查方法及标准 详细询问入院病人病史并认真进行体格检查, 其中: (1) 高血压诊断标准为: 收缩压 ≥ 140 mmHg 和或舒张压 ≥ 90 mmHg (继发性高血压患者除外); (2) 2 型糖尿病诊断标准: 任意 2 次空腹血糖 ≥ 7.0 mmol / L 或者经过葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol / L; (3) 吸烟史: 患者每日吸烟 ≥ 1 支, 时间 > 1 年 (戒烟时间 > 6 个月患者除外)。

1.2.2 实验室检查 采用实验室常规方法进行血脂 (TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1C)、肌酐 (Scr) 等检测; 使用基因芯片法检测人类 SLCO1B1 和 ApoE 基因检测 (他汀)。

1.2.3 冠脉病变程度分析 对冠心病患者实施冠脉造影术, 由两位有经验的介入医生对造影结果进行记录和诊断, 采用盲法分析研究对象的数据。使用 Gensini 方法对冠脉病变严重程度进行评分, 对冠脉八个主要节段中狭窄病变程度最严重的情况进行评分: 0 分为正常, 狭窄 1-49% 得 1 分, 50-74% 得 2 分, 75-99% 得 3 分, 100% 得 4 分, 将所有得分累加, 以总分为标准定量评价发生病变的冠脉血管狭窄程度。其中轻度 (0-6)、中度 (7-14 分)、重度 (大于 14 分)。

1.3 统计学方法

数据应用 SPSS18.0 进行分析, 其中计数组间比较采用 χ^2 (%) 检验, 计量组间比较采用 t 检验 ($\bar{x} \pm s$) 检验, 使用多元非条件 Logistic 回归分析方法对冠脉病变严重程度危险因素进行分

析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料分析

既往支架术后再次发急性冠脉综合征冠心病患者 107 例, 其中, 8 例患者为急性心肌梗死患者, 99 例为不稳定型心绞痛患者。其中所有患者入院后均开接受双抗治疗 (阿司匹林联合波立维或替格瑞洛)、他汀、ACEI/ARB 等药物治疗。按照冠脉造影结果所示的冠脉病变程度将患者分为轻、中、重度, 重度组患者吸烟、2 型糖尿病、TC、TG、LDL-C、ApoB 水平升高、肌酐水平升高患者比例明显高于轻度组 ($P < 0.05$), TC、LDL-C、ApoB、肌酐水平升高患者比例明显高于中度组 ($P < 0.05$)。不同冠脉病变程度组患者年龄、高血压、性别、人类 SLCO1B1 和 ApoE 基因检测 (他汀) 检测结果、既往支架至本次发病时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 冠心病的危险因素分析

以冠脉病变程度为因变量, 2 型糖尿病、吸烟、血脂水平 (TC、TG、LDL-C、ApoB)、肌酐水平为自变量, 多元非条件 Logistic 回归分析显示: 吸烟、肌酐水平与冠脉病变程度相关 ($P = 0.033 / P < 0.01$), OR (95% CI) 分别为 4.553 (0.087-2.046)、15.991 (0.042-0.123), 是支架术后再次发生急性冠脉综合征患者冠状动脉病变严重程度的独立风险因素, 见表 2。

3 讨论

冠状动脉性心脏病简称为冠心病, 是全球范围内致死率最高的疾病之一, 中国心血管病患者已达 2.9 亿, 是目前需要密切关注和治疗的疾病^[7]。尽管冠心病治疗手段不断更新, 但积极做好冠心病的二级预防仍是减轻冠心病患者住院率和死亡率的重要措施^[8-10]。本研究主要针对既往支架术后再次因急性冠脉综合征住院病人进行分析, 探究这部分患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素之间的相关性。

糖尿病患者具有较高的心血管疾病风险和较差的心肌梗死临床预后^[11]。有研究表明冠心病病人中, 大约 25% 患者被诊断同时患有糖尿病, 合并高糖血症增加了心肌梗死患者 50% 死亡率和住院期间的并发症。反之, 心血管疾病是糖尿病患者致死率和致残率首位因素, 在北美人群中大约 80% 糖尿病患者死于心血管疾病, 其中 75% 为心肌梗死和心衰^[12]。长期慢性高糖暴露是冠心病患者心血管事件发生率和全因死亡率增加的重要原因。高糖血症是心肌梗死发生发展的重要促动者。慢性高血糖增加了心脏 QT 间区, 弱化缺血预处理的保护作用, 增加了无复流现象, 异常的糖酵解过程加重了氧耗量, 进一步加重缺血损伤^[13]。长期高糖使得机体处于一种慢性炎症状态, 炎症因子和血管收缩因子的释放增加, 导致内皮细胞功能受损, 增加血小板的聚集。长期高糖也使得机体处于慢性氧化应激状态, 诱导体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成, 而 ROS 的生成加重高糖暴露下心肌细胞的凋亡^[14]。高糖还可通过激活心脏蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 同工酶, 导致心肌细胞的凋亡^[15]。

既往研究表明糖尿病是冠脉病变严重程度的重要危险因素, 但对既往支架术后再次发急性冠脉综合征患者病变严重程度

表 1 冠脉病变程度与危险因素的相关性分析
Table 1 Analysis between the risk factors and the severity of coronary artery disease

Parameters	Degree of conorany stenosis degree			P-value
	Mild (n=22)	Moderate(n=48)	Severe(n=37)	
Age,yrs	66.91± 11.12	66.54± 11.20	67.11± 12.0	0.990
Male n(%)	16(72.7%)	32(66.7%)	24(64.9%)	0.818
Clinical presentation				0.147
MI n(%)	0	3(6.3%)	5(13.5%)	
UAP n(%)	22(100%)	45(93.7%)	32(86.5%)	
Time,yrs	3± 2	4.23± 2.75	4.62± 3.55	0.158
Smoking	4(22.7%)	11(22.9%)	17(35.1%)*	0.029
EH	11(50%)	27(56.3%)	20(54.1%)	0.888
DM	4(31.8%)	16(37.5%)	19(51.4%)*	0.031
Laboratory finding				
FPG(mg/dL)	6.40± 1.51	6.53± 1.82	7.07± 2.79	0.679
HbA1C(%)	6.06± 1.91	6.29± 1.71	6.92± 1.72	0.072
TC	3.48± 0.66	3.73± 0.66	4.99± 1.27** ^{###}	<0.001
TG	1.12± 0.59	1.20± 0.49	1.82± 1.29*	0.01
LDL-C	1.77± 0.35	2.01± 0.55	2.74± 1.10** ^{##}	<0.001
HDL-C	1.28± 0.32	1.15± 0.23	1.25± 0.35	0.260
ApoA	1.08± 0.32	1.20± 1.45	1.14± 0.46	0.218
ApoB	0.62± 0.11	0.70± 0.21	0.92± 0.28** ^{###}	<0.001
Scr	56.14± 9.91	60.75± 10.80	71.81± 19.91* ^{*/#}	0.001
SLCO1B1 and ApoE gene				0.195
Low or normal risk	22	44(91.7%)	32(86.5%)	
High risk	0	4(8.3%)	5(13.5%)	

Note: compared with the mild group, * $P<0.05$, ** $P<0.001$; compared with the moderate group, [#] $P<0.05$, ^{###} $P<0.001$.

表 2 冠脉病变程度与危险因素的相关性多元回归分析
Table 2 Multiple regression analysis between risk factors and the severity of coronary artery disease

	Degree of conorany stenosis degree		
	OR	95%CI	P value
Smoking	4.553	0.087-2.046	0.033
DM	3.237	-0.77-1.797	0.72
TC	3.695	-0.23-2.343	0.55
TG	2.322	-0.164-1.313	0.128
LDL-C	0.023	-0.136-1.328	0.879
ApoB	0.718	-1.968-4.967	0.397
Scr	15.991	0.042-0.123	<0.01

与糖尿病关系的研究尚少,我们的研究表明既往支架术后再发急性冠脉综合征患者血管严重程度与糖尿病有明显关系,合并糖尿病患者更容易再发生急性冠脉综合征,且往往病变程度较重,伴有肾功能障碍的情况越严重。有研究表明,即使是基础肾功能正常病人,在发生急性心肌梗死后也常常会发生肾功能不

全,且肾功不全的发生加重了冠心病的治疗难度^[16]。我们的研究也表明肌酐水平在冠心病变重度患者中明显升高,差异有统计学意义,是冠心病病变程度独立危险因素,表明肾功能恶化加重患者冠脉病变程度。这可能与高水平的肌酐对血管内皮细胞的损伤,以及肾功能不全患者身体的炎症状态相关。

我们研究表明吸烟是冠心病的独立危险因素,既往研究表明香烟中尼古丁等有害物质会刺激冠脉血管发生痉挛,对血管内皮造成损伤,增加血糖和血脂对血管内皮损伤程度^[17],对于既往支架术后再次发生急性冠脉综合征患者而言,血管病变严重程度与吸烟明显相关,吸烟患者更容易发生重度冠脉病变。血脂异常是冠心病独立危险因素,通过控制血脂等危险因素可干预动脉粥样硬化斑块进展,相关研究表明即使是强化降低低密度脂蛋白胆固醇,进一步减少的心血管相对风险达 22 %^[18]。本实验中,重度冠脉病变组血脂包括 TC、TG、LDL-C、ApoB 水平明显升高。冠心病被认为是多基因相关疾病^[19],考虑患者服用降脂药物存在个体差异,且个体基因对血脂紊乱、高血压、糖尿病等许多心血管疾病的危险因素会产生影响,本实验对所有患者入组患者进行 SLCO1B1 和 ApoE 基因检测,研究结果显示中、重度组中冠心病高风险基因(E3/E4、E4/E4 基因检出)数量较轻度组增加,轻度组人群中未检出高风险基因,但差异无统计学差异,考虑可能与样本量偏小有关,后续研究应增加样本量,联合多中心进行统计分析。多元非条件 Logistic 回归分析显示:吸烟、肌酐水平与既往支架术后再次发生急性冠脉综合征患者冠脉病变严重程度有关,表明二者是上述人群冠脉病变严重程度的独立危险因素。

在本研究中,高血压、性别、年龄、SLCO1B1 和 ApoE 基因检测结果、既往支架至本次发病时间等与患者冠心病病变程度无明显统计学差异,其中样本量偏小,实验涉及研究中心个数少可能有关,更大规模、多中心的临床试验研究有待于进一步开展,积极控制血糖、血脂水平、严格戒烟有助于减少冠脉事件的发生,有助于改善冠心病患者(支架术后)预后。

总之,在当前已经明确的心血管疾病危险因素中,2 型糖尿病、吸烟、血脂异常、肌酐水平与既往支架术后再发急性冠脉综合征冠脉病变严重程度密切相关,临床上已引起足够重视。

参考文献(References)

- [1] Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study [J]. *Circulation*, 2014, 129 (14): 1483-1492
- [2] Goel K, Gupta T, Gulati R, et al. Temporal Trends and Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions in Nonagenarians: A National Perspective [J]. *JACC: Cardiovascular interventions*, 2018, 11 (18): 1872-1882
- [3] Aronson D. Coronary artery disease and diabetes mellitus [J]. *Cardiology clinics*, 2014, 32(3): 439-455
- [4] Gordon SM, Chung JH, Playford MP, et al. High density lipoprotein proteome is associated with cardiovascular risk factors and atherosclerosis burden as evaluated by coronary CT angiography[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 278-285
- [5] Ahluwalia IB, Smith T, Arrazola RA, et al. Current Tobacco Smoking, Quit Attempts, and Knowledge About Smoking Risks Among Persons Aged ≥ 15 Years - Global Adult Tobacco Survey, 28 Countries, 2008-2016[J]. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2018, 67(38): 1072-1076
- [6] Khamis RY, Ammari T. Gender differences in coronary heart disease [J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2016, 102(14): 1142-1149
- [7] Roger VL, Weston SA, Gerber Y, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2010, 121(7): 863-869
- [8] Yamashita S, Masuda D, Ohama T, et al. Rationale and Design of the PROSPECTIVE Trial: Probucol Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Prior Coronary Heart Disease [J]. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2016, 23(6): 746-756
- [9] Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, et al. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care[J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 1998, 80(5): 447-452
- [10] Nidorf SM, Eikelboom JW. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *Current atherosclerosis reports*, 2014, 16 (3): 391
- [11] Clodi M, Saly C, Hoppichler F, et al. Diabetes mellitus, coronary artery disease and heart disease [J]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2016, 128 Suppl 2: S212-5
- [12] Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2010, 6(2): 102-110
- [13] Bauters C, Ennezat PV, Tricot O, et al. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(5): 546-552
- [14] Shen E, Li Y, Li Y, et al. Rac1 is required for cardiomyocyte apoptosis during hyperglycemia[J]. *Diabetes*, 2009, 58(10): 2386-2395
- [15] Adebisi OA, Adebisi OO, Owira PM. Naringin Reduces Hyperglycemia-Induced Cardiac Fibrosis by Relieving Oxidative Stress[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149890
- [16] Hsieh MJ, Chen YC, Chen CC, et al. Renal dysfunction on admission, worsening renal function, and severity of acute kidney injury predict 2-year mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2013, 77(1): 217-223
- [17] 岳天霞,史金伟.冠心病患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关研究[J].*中国继续医学教育*, 2016, 8(25): 34-36
- [18] Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(14): 1425-1435
- [19] Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2013, 33(9): 2267-2272
- [20] 冯高科,汪小丁,陈晶晶,等.冠心病危险因素与冠脉病变程度的相关分析[J].*中国医师杂志*, 2018, 20(1): 72-75