

• 论著—临床研究 •
冠心病介入药物洗脱支架术后再狭窄患者支架内新生钙化斑块
的发生率及预测因素*张茜^{1,2} 冯欢欢^{1,3} 韩燕^{1,2} 袁晓航^{1,2} 蒋梦婷^{1,2} 王威² 高磊²

【摘要】 目的:本研究旨在探索药物洗脱支架术后再狭窄(DES-ISR)患者支架内新生钙化斑块的发生率及预测因素。方法:回顾性连续入组 2010 年 1 月—2022 年 3 月于解放军总医院接受光学相干断层成像(OCT)检查的 DES-ISR 患者。将所有病变按照 OCT 下是否有新生钙化斑块形成分为新生钙化斑块组和非新生钙化斑块组,收集患者基线资料和手术特征资料,分析两组患者临床资料和病变特征的组间差异,并通过多因素 logistic 回归分析支架内新生钙化斑块的独立危险因素。结果:纳入包含 249 个病变的 DES-ISR 患者 230 例,平均年龄(63.1±10.4)岁,男性 188 例(81.7%),DES-ISR 中位发病时间为 6(2,9)年,钙化斑块组 24 例(10.4%),非钙化斑块组 206 例(89.6%)。与非钙化斑块组患者相比,钙化斑块组患者男性较多见(100% vs. 79.6%, $P=0.030$),ISR 发生时长较长[8.25(6.00,10.25) vs 5.00(2.00,9.00), $P=0.006$],且病灶分布特征多为弥漫性(61.5% vs 36.3%, $P=0.041$)。另外,OCT 下病变长度更长(31.3 vs 22.3, $P=0.003$),并且薄纤维帽粥样硬化斑块(TC-FA)的发生率高(73.1% vs 27.8%, $P<0.001$)。多因素二元 logistic 回归分析显示,较高的空腹血糖($OR=1.14$, $P=0.007$)、较长的 ISR 发生时长($OR=1.17$, $P=0.001$)、更长的病变长度($OR=1.05$, $P=0.009$)、未使用他汀类药物($OR=3.46$, $P=0.024$)是 DES-ISR 患者支架内新生钙化斑块发生的独立危险因素。结论:DES-ISR 患者支架内新生钙化斑块的发生率为 10.4%。另外,未使用他汀类药物、较高的空腹血糖、较长的 ISR 发生时长和更长的病变长度是 DES-ISR 患者支架内新生钙化斑块形成的独立危险因素。

【关键词】 支架内再狭窄;药物洗脱支架;光学相干断层成像;新生动脉粥样硬化;钙化斑块

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.007

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81970443);中国人民解放军总医院第六医学中心创新培育基金(No:CXPY202202)

¹解放军医学院(北京,100853)

²中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部

³中国人民解放军总医院第一医学中心急诊科

通信作者:高磊,E-mail:nkgaolei2010@126.com

引用本文:张茜,冯欢欢,韩燕,等.药物洗脱支架术后再狭窄患者支架内新生钙化斑块的发生率及预测因素[J].临床心血管病杂志,2023,39(5):354-360. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.05.007.

- [26] Lee WJ, Chuang HN, Chen YM, et al. Familial hypercholesterolemia genetic variations and long-term cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia who underwent coronary angiography [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(9):1413.
- [27] 吴硕,赵志豪,史宛鑫,等.脂蛋白 a 在心血管疾病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12): 1151-1156.
- [28] Rieck L, Bardey F, Grenkowitz T, et al. Mutation spectrum and polygenic score in German patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Clin Genet*, 2020, 98(5):457-467.
- [29] Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. Genetic architecture of familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(5):44.
- [30] Leren TP, Bogsrud MP. Molecular genetic testing for autosomal dominant hypercholesterolemia in 29,449 Norwegian index patients and 14,230 relatives during the years 1993-2020 [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 322: 61-66.
- [31] Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U. S. health care system [J]. *Science*, 2016, 354(6319):aaf7000.
- [32] Hori M, Ohta N, Takahashi A, et al. Impact of LDLR and PCSK9 pathogenic variants in Japanese heterozygous familial hypercholesterolemia patients [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289:101-108.
- [33] Chacón-Camacho OF, Pozo-Molina G, Méndez-Catalá CF, et al. Familial hypercholesterolemia: update and review [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(2):198-211.
- [34] Hendricks-Sturup RM, Lu CY. Understanding implementation challenges to genetic testing for familial hypercholesterolemia in the United States [J]. *J Pers Med*, 2019, 9(1):9.

(收稿日期:2022-11-05)

Incidence and predictors of calcified plaque in stents in patients with restenosis after drug-eluting stents

ZHANG Xi^{1,2} FENG Huanhuan^{1,3} HAN Yan^{1,2} YUAN Xiaohang^{1,2}
JIANG Mengting^{1,2} WANG Wei² GAO Lei²

(¹Medical School of Chinese PLA, Beijing, 100853, China; ²Department of Cardiology, Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital; ³Department of Emergency, First Medical Center of Chinese PLA General Hospital)

Corresponding author: GAO Lei, E-mail: nkgaolei2010@126.com

Abstract Objective: To investigate the incidence and predictive factors of calcified plaque in stent in patients with restenosis after drug-eluting stents. **Methods:** The consecutive patients with DES-ISR undergoing optical coherence tomography(OCT) examination in the PLA General Hospital from January 2010 to March 2022 were enrolled retrospectively. All lesions were divided into calcified and non-calcified plaque group according to whether there was calcified plaque formation under OCT. The clinical indicators, intervention-and OCT-related data were collected, the differences between the two groups in clinical data and lesion characteristics were analyzed, and the independent risk factors of calcified plaque in the stent were analyzed by multivariable binary logistic regression. **Results:** 230 DES-ISR patients with 249 lesions were included. Compared with the non-calcified plaque group, the calcified plaque group was more common in men(100% vs. 79.6%, $P=0.030$), the interval after DES implantation was longer[8.25(6.00, 10.25) vs. 5.00(2.00, 9.00), $P=0.006$], the lesions showed more diffuse(61.5% vs. 36.3%, $P=0.041$) and longer in length[31.3(21.3, 36.5) vs. 22.3(15.0, 31.4), $P=0.003$], and the incidence of and the thin fibrous cap atherosclerotic plaque occurred more frequent(73.1% vs. 27.8%, $P<0.001$). Multivariable binary logistic regression analysis demonstrated that higher fasting blood glucose($OR=1.14$, $P=0.007$), longer duration of ISR($OR=1.17$, $P=0.001$), longer lesion length($OR=1.05$, $P=0.009$), and no statins($OR=3.46$, $P=0.024$) were independent predictors of calcified plaque in DES-ISR patients. **Conclusion:** In this study, the incidence of calcified plaque in stents in patients with DES-ISR was 10.4%. In addition, no statin using, higher fasting glucose, longer duration of ISR and longer lesion length were independent risk factors for the calcified plaque in DES-ISR patients.

Key words in-stent restenosis; drug-eluting stent; optical coherence tomography; neoatherosclerosis; calcified plaque

与裸金属支架(bare-metal stent, BMS)相比, 药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的应用在接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者中展现了更好的临床和血管造影改善结果^[1]。但是支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生率依然在5%~10%^[2]。研究发现, 4.2%的ISR病变中存在钙化结节(calcified nodules, CN)^[3]。一项研究也证明了在DES置入2年后, 能够在ISR病变中发现CN^[4], 存在支架内钙化斑块的ISR患者在临床中不在少数。另外, 与没有钙化斑块的ISR病变相比, 存在钙化斑块的ISR病变有更高的靶病变血运重建和复发风险^[5]。所以钙化斑块目前仍是影响ISR患者预后的重要因素, 但关于DES-ISR新生钙化斑块的系统研究较少。光学相干断层成像(OCT)是具有极高分辨力的血管内成像技术, 相比血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS), OCT系统能够准确识别ISR处钙化斑块的形态特征^[6]。本文旨在通过OCT阐明DES-ISR患者支架内新生钙化斑块的发生率及相关预测因素, 为临床ISR患者钙化斑块的防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为单中心、回顾性、观察性研究, 连续入组2010年1月—2022年3月于中国人民解放军总医院接受OCT检查的DES-ISR患者。ISR定义为冠心病患者在PCI后再次复查冠状动脉(冠脉)造影时发现支架内及其近、远端5 mm范围内管腔狭窄程度 \geq 原有管腔的50%^[6]。

排除标准: ①OCT或血管造影图像质量较差的患者; ②临床和血管造影资料不完整的患者; ③BMS-ISR患者。所有患者均于术前1 d接受双联抗血小板(阿司匹林100 mg, 氯吡格雷75 mg或替格瑞洛90 mg)负荷治疗, 且于术前签署手术知情同意书。本研究已通过中国人民解放军总医院伦理委员会审查, 所有程序符合赫尔辛基宣言。

1.2 方法

回顾性的收集所有患者基线资料和手术特征资料。基线资料包括: 年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症等; 手术特征资料包括: 定量冠脉血管造影分析(quantitative coronary angiography, QCA)和病变分型及分布特征数据等。

所有患者的冠脉造影资料由 2 名研究者在解放军总医院影像核心实验室使用离线软件(QAngio XA software; Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Netherlands)进行独立分析。ISR 的血管造影分级按照 Mehran 分级^[7], 病灶分布特征分为:局灶性(长度 <10 mm);节段性(长度 <10 mm 且病灶之间距离 >5 mm);弥漫性(长度 ≥ 10 mm)。

1.3 OCT 检查及图像分析

本研究采用雅培频域 OCT 系统采集 OCT 图像(C7-XRTM 或 ILUMIENTM OPTISTM OCT Intravascular Imaging System; St Jude Medical),并由经验丰富的 2~3 名人员共同操作,采用非闭塞技术,拉回速度为 18 mm/s,旋转速度为 180 帧/s。定量和定性的光学相干断层扫描分析是由 2 名有经验的独立观察人员使用离线软件(St Jude Medical)离线进行,他们对血管造影结果和治疗策略不知情。当 2 名观察员的意见有分歧时,交由第 3 名独立专家评估。此外,2 名观察者之一在初次评估 4 个月对所有 OCT 图像再次进行评估,以评估观察者在判断新生内膜特征时出现的观察者内偏差。

1.4 定义

对近端和远端参考截面之间的 OCT 图像以 1 mm 为间隔进行分析,在任何截面上发现的 ISR 内膜特征均可视为该病变段的病变特征。

在定性分析中,钙化斑块定义为边界清晰的低信号强度区域,脂质斑块表现为低背向散射,弥漫性边界不清。在脂质含量最大的截面图像上测量最大脂质弧,在最薄的部分测量最小纤维帽厚度。支架内新生动脉粥样硬化(in-stent neoatherosclerosis, ISNA)定义为脂质或钙化新生内膜^[8]。在 OCT 图像中,将薄纤维帽(纤维帽的厚度 <65 μm)的富含脂质的斑块称为薄纤维帽粥样硬化斑块^[9]。新生内膜巨噬细胞被定义为 OCT 图像上高反射、强衰减的点状或条带状结构,通常在高信号的点状区域后形成放射状光影^[10],且常在纤维帽和脂质池边界聚集。斑块破裂被定义为脂质斑块的纤维帽连续性中断,继而使斑块内易引起血栓的核心暴露到血流中。根据内膜增殖类型,ISR 的组织结构分为均质性(光学性质均匀)、异质性(有局灶性改变和不同的背向散射特性)、分层性(光学性质不同,有高和低散射层)3 类。在 OCT 图像上高背向散射呈亮色,低背向散射呈暗黑色。微通道在 OCT 图像上的特征为直径 50~300 μm 、信号低且边缘锐利的空洞样结构,可以在多个连续性截面中观察到^[9]。支架贴壁不良定义为其表面和相邻血管表面之间的测量距离大于支柱厚度和聚合物厚

度的总和^[11]。支架膨胀不全定义为最小支架面积与平均参考管腔面积的比值 <0.8 ^[11]。

定量分析时,面积狭窄百分比计算为[(平均参考管腔面积-最小管腔面积)/平均参考管腔面积] $\times 100\%$,近端和远端参考管腔面积被定义为在 10 mm 节段内斑块近端和远端管腔面积最大的部位,平均参考管腔面积为二者的平均值。

1.5 统计学处理

所有分析均使用 SPSS 13.0 软件进行,计数资料以率(%)表示,采用卡方检验或 Fisher 精确概率检验进行组间比较。对于正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 进行描述,组间比较采用独立样本 t 检验;对于不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。为了确定与 DES-ISR 新生钙化斑块相关的变量,将单因素 logistic 回归分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 logistic 回归分析当中,以确定 DES-ISR 新生钙化斑块发生的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料与手术特征

2010 年 1 月—2022 年 3 月,本研究共入组了 230 例 DES-ISR 患者及 249 处 ISR 病变,他们均在术前行 OCT 评估靶病变情况。纳入本研究的患者平均年龄为(63.1 \pm 10.4)岁,81.7%的患者为男性(188 例)。除性别(100% vs 79.6%, $P=0.030$)及支架置入时长[8.25(6.00, 10.25) vs 5.00(2.00, 9.00), $P=0.006$]外,钙化斑块组与非钙化斑块组患者基线资料及手术特征资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1、2。

2.2 病变的 OCT 分析

与非钙化斑块组患者相比,钙化斑块组患者显示病灶分布特征为弥漫性的比例更高(61.5% vs 36.3%, $P=0.041$),病变长度更长[31.3(21.3, 36.5) vs 22.3(15.0, 31.4), $P=0.003$],TCFA 的发生率高(73.1% vs 27.8%, $P < 0.001$),且差异均有统计学意义,见表 3。其余 OCT 定性、定量指标在钙化斑块组与非钙化斑块组之间差异无统计学意义。

2.3 钙化斑块的预测因素

对 DES-ISR 新生钙化斑块的预测因素进行了单因素、多因素 logistic 分析,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的自变量纳入多因素回归分析中。结果表明未接受他汀类药物(OR=3.46, $P=0.024$)、空腹血糖较高(OR=1.14, $P=0.007$)、较长的 ISR 发生时长(OR=1.17, $P=0.001$)和 OCT 图像下更长的病变长度(OR=1.05, $P=0.009$)是 DES-ISR 新生钙化斑块发生的独立危险因素。见表 4。

表 1 两组基本资料及术后服药比较

Table 1 Comparison of basic data and postoperative medication between the two groups

例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

项目	总体(230 例)	钙化斑块组(24 例)	非钙化斑块组(206 例)	$Z/t/\chi^2$	P
年龄/岁	63.1±10.4	65.3±9.9	62.8±10.5	-0.289	0.197
男性	188(81.7)	24(100)	164(79.6)	4.698	0.030
高血压	141(61.3)	17(70.8)	124(60.2)	1.026	0.311
糖尿病	108(47)	14(58.3)	94(45.6)	1.392	0.238
高脂血症	67(29.1)	7(29.2)	60(29.1)	<0.001	0.997
慢性肾功能不全	7(3.0)	2(8.3)	5(2.4)		0.158
慢性心功能不全	23(10.0)	4(16.7)	19(9.2)	0.625	0.429
冠脉旁路移植术	0	0	0		
吸烟史	109(47.4)	12(50)	97(47.1)	0.073	0.787
既往用药史					
阿司匹林	219(95.2)	22(91.7)	197(95.6)	0.127	0.722
氯吡格雷	157(68.3)	14(58.3)	143(69.4)	1.219	0.270
替格瑞洛	56(24.3)	3(12.5)	53(25.7)	2.042	0.153
他汀类	202(87.8)	18(75.0)	184(89.3)	2.892	0.089
空腹血糖/(mmol/L)	5.8(5.0,8.3)	6.1(4.8,9.7)	5.8(5.0,8.2)	-0.582	0.561
低密度脂蛋白/(mmol/L)	1.8(1.4,2.3)	1.7(1.2,2.2)	1.9(1.4,2.3)	-1.089	0.276

表 2 两组病变特征及定量冠脉造影分析

Table 2 Analysis of pathological characteristics and quantitative coronary angiography in two groups

例(%), $M(P_{25}, P_{75})$

项目	总体(249 例)	钙化斑块组(26 例)	非钙化斑块组(223 例)	$Z/t/\chi^2$	P
靶血管					0.579
前降支	162(65.1)	19(73.1)	143(64.1)		
回旋支	34(13.7)	4(15.4)	30(13.5)		
右冠脉	51(20.5)	3(11.5)	48(21.5)		
其他	2(0.8)	0	2(0.9)		
病变特征				3.516	0.172
体部	144(57.8)	12(46.2)	132(59.2)		
开口	16(6.4)	4(15.4)	12(5.4)		
分叉	89(35.7)	10(38.5)	79(35.4)		
ISR 发生时长/年	6.00(2.00,9.00)	8.25(6.00,10.25)	5.00(2.00,9.00)	-2.759	0.006
ISR 的 mehran 分型				3.045	0.385
I	88(35.3)	13(50.0)	75(33.6)		
II	72(28.9)	5(19.2)	67(30.0)		
III	73(29.3)	7(26.9)	66(29.6)		
IV	16(6.4)	1(3.8)	15(6.7)		
手术前					
病变长度 QCA/mm	11.3(7.9,15.4)	9.2(7.3,14.0)	11.7(8.0,15.5)	-1.321	0.187
参考直径 QCA/mm	2.7(2.3,3.1)	2.8(2.2,3.1)	2.7(2.3,3.1)	-0.278	0.781
最小管腔直径 QCA/mm	1.0(0.7,1.3)	1.2(0.8,1.6)	1.0(0.7,1.3)	-1.597	0.110
直径狭窄率 QCA/%	62.0(50.7,74.1)	54.9(47.2,69.3)	62.4(50.9,74.7)	-1.607	0.108

表 3 两组 OCT 定量及定性分析

Table 3 Quantitative and qualitative analysis of two groups of OCT

例(%), $M(P_{25}, P_{75})$

项目	总人数 (249 例)	钙化斑块组 (26 例)	非钙化斑块组 (223 例)	$Z/t/\chi^2$	P
定量数据					
远端参考节段管腔面积 OCT/mm ²	5.4(4.1,6.7)	5.0(4.3,6.2)	5.4(4.1,6.8)	-0.299	0.765
近段参考节段管腔面积 OCT/mm ²	6.8(5.7,8.2)	6.5(5.8,7.9)	6.9(5.7,8.2)	-0.322	0.747

续表 3

项目	总人数 (249 例)	钙化斑块组 (26 例)	非钙化斑块组 (223 例)	Z/t/ χ^2	P
最小管腔面积 OCT/mm ²	1.9(1.4,2.7)	1.8(1.4,2.7)	1.9(1.4,2.7)	-0.492	0.623
最小管腔直径 OCT/mm	1.5(1.3,1.8)	1.5(1.3,1.9)	1.5(1.3,1.8)	-0.501	0.617
最小支架面积 OCT/mm ²	6.6(5.4,7.8)	6.8(6.0,8.1)	6.5(5.4,7.8)	-0.899	0.369
最小支架直径 OCT/mm	2.9(2.6,3.2)	2.9(2.7,3.2)	2.9(2.6,3.2)	-0.386	0.700
最小管腔处新生内膜面积 OCT/mm ²	4.5(3.0,5.5)	4.7(3.2,5.7)	4.5(3.0,5.5)	-0.593	0.553
最小管腔处平均新生内膜厚度 OCT/ mm	0.7(0.5,0.8)	0.7(0.5,0.9)	0.6(0.5,0.8)	-0.561	0.575
病变长度/mm	22.8(15.5,32.7)	31.3(21.3,36.5)	22.3(15.0,31.4)	-2.951	0.003
面积狭窄百分比/%	67.2(58.5,76.7)	70.5(55.0,78.1)	67.1(58.9,76.5)	-0.216	0.829
定性分析					
内膜增殖类型				3.081	0.214
异质性	142(57.0)	19(73.1)	123(55.2)		
均质性	57(22.9)	4(15.4)	53(23.8)		
分层性	50(20.1)	3(11.5)	47(21.1)		
病灶分布特征				6.395	0.041
局灶	57(22.9)	3(11.5)	54(24.2)		
节段	95(38.2)	7(27.0)	88(39.5)		
弥漫	97(39.0)	16(61.5)	81(36.3)		
背向散射				0.266	0.606
高	88(35.3)	8(30.8)	80(35.9)		
低	161(64.7)	18(69.2)	143(64.1)		
斑块破裂	42(16.9)	3(11.5)	39(17.5)	0.240	0.624
支架膨胀不全	7(2.8)	0(0)	7(3.1)		>0.999
支架贴壁不良	17(6.8)	1(3.8)	16(7.2)	0.051	0.821
TCFA	81(32.5)	19(73.1)	62(27.8)	21.746	<0.001
巨噬细胞聚集	94(37.8)	11(42.3)	83(37.2)	0.257	0.613
微通道	67(26.9)	11(42.3)	56(25.1)	3.501	0.061
脂质斑块	187(75.1)	19(73.1)	168(75.3)	0.064	0.801
最大脂质角度/°	300(208,360)	320(184,360)	300(207,360)		0.606
血栓	32(12.9)	4(15.4)	28(12.6)	0.010	0.922

表 4 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis

自变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	1.02(0.98~1.06)	0.432		
糖尿病	1.65(0.72~3.75)	0.234		
慢性肾功能不全	3.66(0.67~19.75)	0.135		
未使用阿司匹林	1.78(0.37~8.58)	0.475		
未使用替格瑞洛	2.51(0.73~8.68)	0.146		
未使用氯吡格雷	1.40(0.60~3.23)	0.437		
未使用他汀类	3.06(1.16~8.02)	0.023	3.46(1.18~10.11)	0.024
空腹血糖	1.10(1.01~1.19)	0.033	1.14(1.04~1.25)	0.007
低密度脂蛋白胆固醇	0.65(0.35~1.23)	0.188		
ISR 发生时长	1.17(1.07~1.28)	0.001	1.17(1.07~1.29)	0.001
最小管腔直径	1.78(0.89~3.59)	0.105		
最小管腔面积	1.12(0.75~1.68)	0.586		
最小管腔直径	1.36(0.44~4.13)	0.592		
病变长度	1.05(1.02~1.09)	0.005	1.05(1.01~1.10)	0.009
斑块破裂	0.62(0.18~2.15)	0.447		
支架贴壁不良	0.52(0.07~4.07)	0.531		
巨噬细胞聚集	1.24(0.54~2.82)	0.613		

3 讨论

本研究回顾性分析了本中心 DES-ISR 患者的基线资料、手术特征及 OCT 特征数据,我们发现:本中心 ISR 患者中,新生钙化斑块的发生率为 10.4%。与非钙化斑块组患者相比,钙化斑块组患者男性较多见,ISR 发生时长较长,病变长度更长。多因素 logistic 回归分析显示,更长的 ISR 发生时长、未使用他汀类药物治疗、空腹血糖升高、更长的病变长度是 DES-ISR 患者支架内新生钙化斑块的独立危险因素。

钙化病变增加术前评估难度,并影响术中支架的输送与扩张,增加并发症风险,因此钙化病变的 PCI 是介入心脏病学中最具挑战性的手术之一^[12]。与严重钙化病变相关的另一个问题是支架内新生钙化内膜的出现导致支架失败^[5]。既往有研究表明,在 10% 的 ISR 病变中发现钙化的新生内膜^[13],这与本研究所得出的新生钙化斑块的发生率为 10.4% 相似。

在一项讨论支架内钙化病变的发生率及预测因素的研究中,发现女性比男性更常见,但是调整年龄、肾功能等混杂因素以后,女性与男性的差异不再显著^[3]。而本研究钙化斑块组均为男性,这可能是由于样本量小,但是反映了男性比女性更容易发生支架内钙化的趋势,未来可能需要更大样本的研究证明支架内新生钙化斑块的性别差异。

支架内的内膜钙化会影响 PCI 过程中支架的扩张,导致即刻管腔获益不佳^[14],因此发现钙化斑块的危险因素并对其进行早期干预,对伴有新生内膜钙化的 ISR 患者具有潜在的临床价值。近年来,由于 DES 表面的抗增殖药物显著抑制了平滑肌细胞的增生,DES 相比 BMS 的 ISR 整体发生率有所下降^[15],但 ISNA 的发生率却更高。ISNA 是晚期支架失效和不良长期临床结局的潜在原因^[16],而新生内膜钙化是 ISNA 的重要组成部分。研究发现,在 313 处 ISR 病变中,ISNA 的发生率为 47.0%,同时该研究通过多因素 logistic 分析显示 PCI 至 ISR 发生时长是 ISNA 发生的独立预测因素^[8]。另一项研究证明支架内新生内膜钙化的发生与支架置入时间呈正相关,支架置入超过 1 年的 ISR 患者支架内新生钙化的发生率明显增高^[17],因为支架置入 1 年后发生的 ISR 比早期(支架置入时间 < 1 年)发生的 ISR 更多表现为富含脂质的新生内膜、TCFA、新生血管形成以及更多的巨噬细胞浸润,而巨噬细胞浸润坏死核心可发生凋亡并形成点状钙化^[5-6],与本研究的结果相符。

另外,既往研究提示未接受他汀类药物或 ACEI/ARB 类药物治疗的患者更易于在支架内发生点状新生钙化内膜^[14]。本研究通过多因素分析发现未接受他汀类药物治疗能够增加新生钙化斑

块的发生率。本研究结果显示高血糖是支架内新生钙化斑块的危险因素,但是具体机制尚不明确。高血糖是引起原位冠脉钙化的经典相关因素^[18],可能的机制如下:首先,高血糖可以通过诱导转录因子 NF- κ B 的激活,增加粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的分泌,刺激单核-巨噬细胞系增殖、分化、成熟,促进斑块内巨噬细胞浸润,并诱导多种相关细胞因子的分泌,加速动脉粥样硬化的形成和发展^[19]。而在加速动脉粥样硬化形成过程中产生的炎性细胞因子和单核细胞-巨噬细胞产物等,也被证明能够促进血管细胞中的骨生成和基质钙化^[20]。另外,既往已有研究证明血管钙化形成过程与骨形成过程极其相似,均受多种机制调控,其中炎症在冠脉钙化中扮演着重要角色,炎症因子如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)等能够诱导血管细胞亚群的成骨分化,发生血管钙化^[21],同样高血糖也可以激活成骨程序,从而引起血管钙化^[18]。因此,推测高血糖可能是在促进动脉粥样硬化形成的同时也促进了基质钙化,也可能是通过促进骨形成而引起血管钙化,这一过程可能与高血糖引起支架内新生钙化相似。本研究另外一个发现是钙化斑块组 OCT 下病变长度大于非钙化斑块组,研究了 2 736 例患者初始病变长度与随后发生 ISR 之间的关系,随访时的血管造影结果显示,病变长度 > 15 mm 的 ISR 发生率明显高于长度 < 15 mm 的病变^[22]。与此同时,长病变往往需要长支架或多个支架的置入,研究表明,靶病变内的平均支架长度与发生 ISR 的风险相关^[23],这是由于长的支架置入会造成更严重的血管损伤,诱导强烈的炎症反应,加速内膜增殖,从而增加了 ISR 的发生风险。本研究经过多因素 logistic 回归分析得出病变长度也是钙化斑块形成的危险因素之一,而病变长度与支架内新生钙化的关系在既往研究中尚未见报道,未来需要更大样本的研究验证这一发现。

值得注意的是,同高血糖一样,终末期肾病和透析也是严重原位冠脉钙化的既定危险因素^[20],同时其也与支架内新生钙化内膜的发生有关。而在本研究中,并未发现肾功能不全与新生钙化斑块的发生有相关关系,这可能是由于本研究纳入慢性肾功能不全的患者数量过少,分析此项结果有一定的偏倚。

本研究也存在一些局限性:首先,本研究是单中心回顾性研究,在筛选本文纳入患者时,不少 DES-ISR 患者未行 OCT 检查而被排除在本研究之外,因此纳入患者存在一定的选择偏倚。其次,本研究无法追踪 DES-ISR 患者原位支架的类型是第 1 代支架还是第 2 代支架,所以不能得知支架类型不同所导致的新生钙化内膜的发生率之间是否

有差异。第三,在先前的支架置入之前,没有使用冠脉内成像进行形态学斑块评估。最后,本研究未采集纳入患者的临床随访结果相关数据,因此无法评估新生钙化斑块对患者预后的影响,未来可能需要更进一步的前瞻性临床试验来深入探究。

综上所述,DES-ISR患者支架内新生钙化斑块的发生率为10.4%。较长的ISR发生时长、未使用他汀类药物治疗、空腹血糖升高、病变长度更长是DES-ISR患者支架内新生钙化斑块的独立危险因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Iwai S, Watanabe M, Okamura A, et al. Prognostic impact of calcified plaque morphology after drug eluting stent implantation-an optical coherence tomography study[J]. *Circ J*, 2021, 85(11):2019-2028.
- [2] Moussa ID, Mohananey D, Saucedo J, et al. Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the United States[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(13):1521-1531.
- [3] Tada T, Miura K, Ikuta A, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of in-stent restenosis with calcified nodules[J]. *Euro Intervention*, 2022, 17(16):1352-1361.
- [4] Alfonso F, Cuesta J, Bastante T, et al. In-stent restenosis caused by a calcified nodule; a novel pattern of neoatherosclerosis[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(6):830-833.
- [5] Adriaenssens T, Allard-Ratick MP, Thondapu V, et al. Optical coherence tomography of coronary plaque progression and destabilization: JACC Focus Seminar Part 3/3[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(12):1275-1287.
- [6] 杨旺伟,刘毅,李妍,等. 支架内再狭窄38例光学相干断层成像影像分析[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(3):138-143.
- [7] 郝伟,赵晨,胡思宁,等. 冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄的最新研究进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31(1):63-68.
- [8] Nakamura D, Dohi T, Ishihara T, et al. Predictors and outcomes of neoatherosclerosis in patients with in-stent restenosis[J]. *Euro Interven*, 2021, 17(6):489-496.
- [9] Yin Y, Fang C, Jiang S, et al. Culprit and non-culprit plaque characteristics with vs. without a healed phenotype in patients with acute myocardial infarction caused by plaque erosion-a 3-vessel OCT Study[J]. *Circ J*, 2022, 86(5):846-854.
- [10] Kato A, Kinoshita D, Nagata T, et al. Lipoprotein(a) levels and vulnerable characteristics in nonculprit plaque in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2022, 43:101120.
- [11] Yuan X, Han Y, Hu X, et al. Lipoprotein(a) is related to In-Stent neoatherosclerosis incidence rate and plaque vulnerability: Optical Coherence Tomography Study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023, 39(2):275-284.
- [12] 吴永健. 冠状动脉钙化病变预处理不同方法的选择[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(7):517-520.
- [13] Lee T, Mintz GS, Matsumura M, et al. Prevalence, predictors, and clinical presentation of a calcified nodule as assessed by optical coherence tomography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8):883-891.
- [14] Garcia-Guimaraes M, Antuna P, Maruri-Sanchez R, et al. Calcified neoatherosclerosis causing in-stent restenosis: prevalence, predictors, and implications[J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(1):1-8.
- [15] Bennett E, Delgado-Corcoran C, Pannucci CJ, et al. Outcomes of prophylactic enoxaparin against venous thromboembolism in hospitalized children[J]. *Hosp Pediatr*, 2022, 12(6):617-625.
- [16] 盛洁,王尚中. 冠状动脉支架植入术后新生动脉粥样硬化的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(12):1844-1848.
- [17] Song L, Mintz GS, Yin D, et al. Characteristics of early versus late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography study[J]. *Euro Interven*, 2017, 13(3):294-302.
- [18] 柴萌,张海涛,杨丽霞,等. 血浆白介素-37水平与糖尿病患者冠状动脉钙化程度的相关性分析[J]. *心肺血管杂志*, 2021, 40(12):1211-1214.
- [19] 方岩,张唯薇,蒋梦婷,等. 达格列净对糖尿病动脉粥样硬化模型小鼠斑块改善的作用机制[J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43(2):186-192.
- [20] Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, et al. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 306:85-95.
- [21] 刘林鑫,孟华,杨冠旭,等. HMGB1及HMGB2与冠状动脉钙化相关性的分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12):1085-1089.
- [22] Sakamoto A, Sato Y, Kawakami R, et al. Risk prediction of in-stent restenosis among patients with coronary drug-eluting stents: current clinical approaches and challenges[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(9):801-816.
- [23] 苗旭光,崔松,柳景华,等. 磷脂及鞘磷脂在冠状动脉支架内再狭窄中的研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(1):29-33.

(收稿日期:2023-01-16)