

合并糖尿病的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 支架置入术后远期随访研究

朱莹 刘正兵 谢亮 李建华 何松清 宫剑滨

【摘要】 目的:评价合并糖尿病的冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者接受支架置入术后的远期疗效。 方法:入选 2011 年 2 月至 12 月行支架置入术的冠心病患者 483 例,分为糖尿病组($n=138$),非糖尿病组($n=345$)。所有患者至少随访 5 年,主要终点事件为全因死亡,复合终点为主要心血管不良事件(MACE),包括心肌梗死、靶血管重建、支架内再狭窄和死亡。 结果:随访期间,糖尿病组发生心肌梗死 6 例、靶血管重建 16 例、支架内再狭窄 6 例、死亡 12 例、总 MACE 事件 30 例;非糖尿病组发生心肌梗死 3 例、靶血管重建 21 例、支架内再狭窄 10 例、死亡 10 例、总 MACE 事件 37 例。两组之间靶血管重建率及支架内再狭窄率无明显差异。Kaplan-meier 法预测 MACE 发生率(22.2% 对 11.1%, $P<0.05$)和全因死亡率(8.9% 对 3.1%, $P<0.05$)糖尿病组均高于非糖尿病组。COX 比例风险模型进行多因素分析结果显示,糖尿病是 MACE 发生($HR=3.02, 95\%CI:1.09\sim 8.34, P<0.05$)及全因死亡($HR=2.06, 95\%CI:1.12\sim 3.79, P<0.05$)的独立预测因素。 结论:合并糖尿病的冠心病患者置入支架后的远期 MACE 事件发生率及死亡率均显著高于非糖尿病患者,糖尿病是影响冠心病预后的重要因素。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;糖尿病;经皮冠状动脉介入术;死亡率

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.013

Long-term outcomes after stent implantation in patients with coronary atherosclerotic heart disease and diabetes mellitus ZHU Ying, LIU Zhengbing, XIE Liang, LI Jianhua, HE Songqing, GONGJianbin. Department of Cardiology, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Jiangsu 210000, China

【Abstract】 Objective: To assess the long-term effect of coronary stent implantation in patients with diabetes mellitus. **Methods:** Four hundred and eighty-three coronary atherosclerotic heart disease (CHD) patients who received percutaneous coronary intervention(PCI) with coronary stent implantation were enrolled in from February to December 2011. Of all patients involved, 138 were associated with diabetes mellitus (DM) and the others were non-diabetic. All patients were followed up for at least 5 years. The primary endpoint event was all-cause death, and the secondary endpoint events was a composite end point of major adverse cardiovascular events (MACE), including myocardial infarction (MI), target vessel revascularization (TVR), in-stent restenosis (ISR) and death. **Results:** During the follow-up period, there were 6 cases of MI, 16 cases of TVR, 6 cases of ISR, 12 cases of death and 30 cases of MACE in patients with DM and there were 3 cases of MI, 21 cases of TVR, 10 cases of ISR, 10 cases of death and 37 cases of MACE in patients without DM. The rates of TVR and ISR were not significantly different between two groups. Kaplan-Meier method predicted a higher MACE rate (22.2% vs. 11.1%, $P<0.05$) and all-cause mortality (8.9% vs. 3.1%, $P<0.05$) in patients with DM than

those without DM. Cox proportional hazards model identified diabetes as an independent predictor of the rate of MACE (HR = 3.02, 95% CI: 1.09~8.34, $P < 0.05$) and all-cause mortality (HR = 2.06, 95% CI: 1.12~3.79, $P < 0.05$). **Conclusions:** Long-term outcomes after coronary stent implantation showed higher MACE rate and all-cause mortality in patients with DM than those without DM. Diabetes is an important factor influencing the prognosis of coronary heart disease.

【Key words】 Coronary atherosclerotic heart disease; Diabetes mellitus; Percutaneous coronary intervention; Mortality

合并糖尿病的冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病(冠心病)患者的病变常较严重^[1],冠脉病变以多支病变、弥漫性病变较多见^[2]。随着经皮冠脉介入术(PCI)的发展,药物洗脱支架(DES)已广泛应用于冠心病的治疗。已有大量的临床试验证明 DES 可以降低冠心病患者 PCI 后晚期血管狭窄及血栓形成风险^[3],而合并糖尿病的冠心病患者 PCI 后再狭窄率、主要不良心血管事件(MACE)发生率及死亡率较非糖尿病患者明显增加^[4]。本研究通过长期随访观察,评价合并糖尿病的冠心病患者在行支架置入术后的远期疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入标准:(1)接受 PCI 并置入至少 1 枚 DES;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)合并先天性心脏病、既往行心脏瓣膜置换或修复术后;(2)严重肝肾功能不全;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并自身免疫性疾病。共入选 2011 年 2 月至 12 月在南京军区总医院就诊的 483 例冠心病患者,其中糖尿病 138 例,非糖尿病患者 345 例。

1.2 诊断标准

糖尿病:根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》的标准,存在糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体重下降)伴空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,和(或)已确诊糖尿病且接受治疗的患者。

高血压:根据《2010 中国高血压防治指南》标准,收缩压 ≥ 140 mmHg,和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,或正在服用降压药物的患者。

血脂异常:根据《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》的标准,定义为总胆固醇(TC) ≥ 5.2 mmol/L,和(或)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 3.4 mmol/L,和(或)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.0 mmol/L,和(或)三酰甘油(TG) ≥ 1.7 mmol/L。

吸烟定义为正在吸烟或有吸烟史且 1 年内仍有

吸烟,已戒烟 1 年以上者为不吸烟。

1.3 方法

所有患者术前均至少口服氯吡格雷 300 mg(急诊 PCI 患者口服 600 mg)或替格瑞洛 180 mg、阿司匹林 300 mg;术后均长期接受抗血小板治疗至少 1 年,剂量为阿司匹林 100 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d 或替格瑞洛 180 mg/d,且术后长期服用他汀类药物。所有患者均接受 DES 置入,型号包括 Firebird2(上海微创医疗器械有限公司)、Resolute(Medtronic 公司)、Xience prime(Abbott 公司)等。

1.4 随访及终点

所有患者均至少随访 5 年,或至死亡。随访方式包括门诊随访、住院随访及电话随访,每年随访 1 次。主要终点事件为全因死亡;次要终点事件包括再发心肌梗死、靶血管重建、支架内再狭窄。靶血管重建包括靶血管经皮腔内冠脉成形术(PTCA)或 PTCA+支架置入;支架内再狭窄为复查冠脉造影显示支架内管腔丢失 $\geq 50\%$ 。

1.5 统计分析

数据分析使用 SPSS 20.0 软件。计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较使用 t 检验,样本不符合正态分布时,采用非参数检验;计数资料组间比较采用卡方检验;生存率及无 MACE 事件生存率的组间比较采用 Kaplan-meier 法和 Log-rank 检验;多因素分析采用 COX 比例风险模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

两组患者的基本资料见表 1.,糖尿病组男性比例低于非糖尿病组,而有高血压和卒中病史的患者比例均高于非糖尿病组($P < 0.05$),余两组无明显差异($P > 0.05$)。

2.2 两组冠脉病变特点及支架置入情况比较

糖尿病组 3 支病变比例明显高于非糖尿病组,冠脉病变 Genisi 评分^[5]、平均病变数、平均置入支架数均高于非糖尿病组(P 均 < 0.05);两组分叉病变、钙化病变、闭塞病变比例及置入支架的直径、长度均无明显差异。见表 2。

表 1 糖尿病组与非糖尿病组一般临床资料比较

项目	糖尿病组 (n = 138)	非糖尿病组 (n = 345)	P 值
年龄/岁	65.7 ± 10.5	64.1 ± 11.7	0.258
男性/例(%)	84(60.9)	243(70.4)	0.042
吸烟/例(%)	48(34.8)	144(41.7)	0.158
高血压/例(%)	114(82.6)	222(64.3)	<0.001
血脂异常/例(%)	59(42.8)	159(46.1)	0.429
心肌梗死史/例(%)	10(7.2)	24(7.0)	0.910
PCI 史/例(%)	18(13.0)	42(12.2)	0.794
卒中史/例(%)	22(15.9)	24(7.0)	0.002
心房颤动史/例(%)	12(8.7)	18(5.2)	0.152
左室射血分数/%	60.4 ± 9.1	59.0 ± 12.2	0.451
* ACS/例(%)	83(60.1)	213(61.7)	0.745

注：* 起病方式为急性冠脉综合征(ACS)

表 2 糖尿病组与非糖尿病组冠脉病变特点及支架情况比较

项目	糖尿病组 (n = 138)	非糖尿病组 (n = 345)	P 值
2 支病变/例(%)	28(20.3)	87(25.2)	0.251
3 支病变/例(%)	102(73.9)	202(58.5)	0.002
分叉病变/例(%)	21(15.2)	78(22.6)	0.101
钙化病变/例(%)	27(19.6)	52(15.1)	0.228
完全闭塞病变/例(%)	34(24.6)	65(18.8)	0.154
血栓形成/例(%)	5(3.6)	17(4.9)	0.535
病变数	4.8 ± 2.1	3.7 ± 1.9	<0.001
Gensini 评分	44.9 ± 34.3	34.3 ± 31.4	0.008
支架数	2.2 ± 1.2	1.8 ± 1.1	0.006
支架直径/mm	3.1 ± 0.5	3.1 ± 1.1	0.360
支架长度/mm	24.9 ± 6.7	24.5 ± 6.9	0.528

2.3 随访结果比较

所有患者均至少随访 5 年,或至患者死亡,糖尿病组平均随访(5.5 ± 0.45)年,非糖尿病组平均随访(5.4 ± 0.51)年。两组患者随访期间心肌梗死、靶血管重建、支架内再狭窄、心源性死亡及全因死亡情况见表 3。

表 3 糖尿病组及非糖尿病组随访期间心血管不良事件比较

	糖尿病组 (n = 138)	非糖尿病组 (n = 345)	P 值
心肌梗死/例(%)	6(4.3)	3(0.9)	0.011
靶血管重建/例(%)	16(11.6)	21(6.1)	0.040
支架内再狭窄/例(%)	6(4.3)	10(2.9)	0.421
心源性死亡/例(%)	6(4.3)	8(2.3)	0.230
全因死亡/例(%)	12(8.7)	10(2.9)	0.006

随访期间,糖尿病组发生 MACE 30 例、死亡 12 例,非糖尿病组发生 MACE 37 例,死亡 10 例,Kaplan-meier 法预测糖尿病组 MACE 发生率(22.3% 对 11.1%, $P<0.05$)、全因死亡率(8.9% 对 3.1%, $P<0.05$)均明显高于非糖尿病组。

将年龄、吸烟、高血压、血脂异常、糖尿病、卒中、ACS 起病等纳入 COX 比例风险模型对 MACE 发生率和全因死亡率进行多因素分析,结果显示,只有糖尿病、吸烟、血脂异常、ACS 进入方程,其中糖尿病是冠脉支架置入术后全因死亡和 MACE 增加的独立预测因素,见表 4。

表 4 COX 比例风险模型

变量	MACE		全因死亡	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
糖尿病	3.02(1.09~8.34)	0.033	2.06(1.12~3.79)	0.020
吸烟	2.44(0.74~8.04)	0.142	1.46(0.78~2.74)	0.242
血脂异常	0.61(0.21~1.79)	0.363	1.17(0.65~2.12)	0.600
ACS	1.46(0.50~4.22)	0.488	1.37(0.73~2.57)	0.324

3 讨论

大量研究表明,在糖尿病前期就已经存在血管内皮细胞功能异常,血糖升高、胰岛素抵抗、氧化应激及慢性炎症反应等多种因素影响使冠状动脉粥样硬化不断恶化^[6-7]。因此,合并糖尿病的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉病变往往更严重。本研究显示,糖尿病组以多支病变为主,冠脉狭窄程度 Gensini 评分明显偏高,且接受更多的支架置入。此结果与文献报道相符^[8]。

在至少 5 年的随访中发现,糖尿病组 PCI 后远期支架内再狭窄率与非糖尿病患者相当,与 Iijima 等^[4]的研究类似;术后远期血运重建率两组无明显差别,且发生率均较低,与 Billinger 等^[9]的研究相符。另外,本研究的糖尿病患者心肌梗死发生率明显高于非糖尿病患者,与 Jensen 的研究一致^[10],而 Billinger 研究却显示二者远期心肌梗死发生率相当^[9]。上述研究^[4,9-10]均表明糖尿病患者 PCI 后远期死亡率明显高于非糖尿病患者,而本研究中两组患者心源性死亡率均较低,且组间无明显差异;但远期全因死亡率糖尿病组仍高于非糖尿病组,与以往研究结果一致。基于 COX 比例风险模型的多因素分析显示,糖尿病是冠心病患者 PCI 后远期 MACE 和全因死亡的独立危险因素。Andron 等^[11]对 11 482 例接受 PCI 的冠心病患者随访 9 个

月的研究表明,糖尿病是 PCI 后发生不良事件的独立危险因素。

本研究中,糖尿病组心源性死亡率与非糖尿病并无显著差异,但糖尿病组非心源性死亡的主要死亡原因为脑卒中,而糖尿病也是脑卒中的独立危险因素^[12],故考虑全因死亡率与糖尿病密切相关。

本研究的局限性有以下几点:(1)只有部分患者因再发心绞痛或心肌梗死入院复查冠脉造影,而对于没有复查冠脉造影的患者无法了解是否存在支架内再狭窄。(2)多项研究表明,血糖控制对于接受 PCI 的糖尿病患者的预后具有重要影响^[13-15],但本研究未对糖尿病患者的血糖控制情况进行随访。(3)纳入的病例数有限,未根据糖尿病患者术后血糖控制方案进行亚组分析。

参 考 文 献

- [1] Silva JA, Escobar A, Collins TJ, et al. Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients [J]. *Circulation*, 1995, 92 (7): 1731-1736.
- [2] Taubert G, Winkelmann BR, Schleiffer T, et al. Prevalence, predictors, and Consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3 266 patients scheduled for coronary angiography [J]. *Am Heart J*, 2003, 145(2):285-291.
- [3] Daemen J, Kuck KH, Macaya C, et al. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(24):1957-1967.
- [4] Iijima R, Ndrepega G, Mehili J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era [J]. *Am Heart J*, 2007, 154(4):688-693.
- [5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3):606.
- [6] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and

management[J]. *JAMA*, 2002, 287(19):2570-2581.

- [7] 李宏亮, 余叶蓉. 2 型糖尿病患者血管内皮细胞功能异常及其机理研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(2):146-148.
- [8] 姜华, 吴建国, 张我素. 冠状动脉粥样硬化性心脏病合并 II 型糖尿病患者冠状动脉病变特点[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2000, 8(3):118-120.
- [9] Billinger M, Beutler J, Taghetchian KR, et al. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic patients[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(6):718-725.
- [10] Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, et al. Long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with and without diabetes mellitus in Western Denmark[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(11):1513-1519.
- [11] Andron M, Perry RA, Egred M, et al. The impact of diabetes mellitus on two-year mortality following contemporary percutaneous coronary intervention: implications for revascularization practice [J]. *J Interv Cardiol*, 2009, 22(5):420-426.
- [12] Megherbi SE, Milan C, Minier D, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project[J]. *Stroke*, 2003, 34(3):688-694.
- [13] Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (6): 643-656.
- [14] Strojek K, Raz I, Jermendy G, et al. Factors associated with cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1):243-253.
- [15] Mathew V, Frye RL, Lennon R, et al. Comparison of survival after successful percutaneous coronary intervention of patients with diabetes mellitus receiving insulin versus those receiving only diet and/or oral hypoglycemic agents[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(4):399-403.

(收稿:2018-01-11 修回:2018-03-30)

(本文编辑:丁媛媛)