

• 综述 •

糖尿病冠心病患者支架置入后内膜修复研究现状

张浩天 张瑞岩

【摘要】 糖尿病冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉支架置入后临床预后不良, 支架内再狭窄及支架内血栓发生率较非糖尿病患者升高。该文介绍利用光学相干断层扫描成像方法评估糖尿病患者冠状动脉支架置入后内膜增生与愈合不良的原因及对临床预后的影响。

【关键词】 糖尿病; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 药物洗脱支架; 内膜修复; 光学相干断层扫描

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.04.001

糖尿病是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)重要的危险因素, 糖尿病冠心病患者的心血管事件发生率显著高于非糖尿病冠心病患者, 前者的死亡率是后者的2~4倍。随着药物洗脱支架(DES)的发展, 糖尿病冠心病患者冠状动脉支架置入术后不良事件明显减少, 但糖尿病仍是支架置入术后发生支架内血栓和支架内再狭窄的重要因素^[1]。

得益于冠状动脉影像学检测方法尤其是光学相干断层扫描(OCT)技术的不断发展, 我们能够清楚地观察到糖尿病冠心病患者DES置入后内膜的愈合情况^[2]。研究发现DES置入后糖尿病患者与非糖尿病患者在内膜愈合方面存在差异^[3]。本文介绍DES置入后糖尿病患者内膜愈合情况及内膜愈合与预后的关系。

1 内膜过度增生

支架置入后适度的内膜增生是内膜修复的理想状态。糖尿病患者支架置入后新生内膜增生较非糖尿病患者显著, 晚期管腔丢失率与支架内再狭窄率偏高, 提示糖尿病患者内膜增生是支架内再狭窄的重要因素。随着支架工艺的改进, 第一代及第二代DES与裸金属支架(BMS)相比, 支架内再狭窄率显著降低, 但其在糖尿病冠心病患者中仍难以避免^[4]。Takana等^[5]分析了63例置入第一代DES——雷帕霉素药物洗脱支架(SES)后9个月的患者, 发现糖尿病患者的内膜厚度显著高于非糖尿病患者, 糖尿病患者仍有更高的支架内再狭窄率。

而Iwasaki等^[6]比较置入第二代DES——依维莫司药物洗脱支架(EES)后9个月的患者, 发现内膜厚度在糖尿病组与非糖尿病组之间并无明显差异。总之, 支架技术的更新使得内膜增生减少, 进而使支架内再狭窄率降低。

2 微血管形成

微血管形成是促进粥样斑块形成、导致斑块不稳定的重要原因, 可能与微血管炎症或出血有关^[7]。在糖尿病患者的新生内膜中更易观察到微血管形成。Suzuki等^[8]在50例支架置入术后发生支架内再狭窄的患者中发现, 血糖升高与新生微血管形成之间存在显著相关性。Gao等^[9]随访了115例置入DES的患者, 发现糖尿病患者新生微血管发生率较非糖尿病患者升高。这些研究表明微血管形成与糖尿病冠心病患者支架内再狭窄有关, 应引起足够重视。目前有关糖尿病患者置入DES后新生微血管形成及影响因素的研究较少, 有待进一步验证。

3 内皮覆盖不全与贴壁不良

随着DES的广泛使用, 内膜过度增生得到有效抑制, 但晚期支架内血栓的发生率却较BMS时代有所上升。Ozaki等^[10]发现支架内血栓主要发生在支架贴壁不良的部位, Finn等^[11]则发现支架内新生内皮覆盖不全是支架内血栓的预测因子, 提示支架置入后内皮覆盖和支架贴壁情况与支架内血栓的发生关系密切。然而在糖尿病冠心病患者中, 这一机制或许并非是主要原因。Iwasaki等^[6]将123例置入EES的糖尿病患者与非糖尿病患者进行对比, 发现两者在内膜未覆盖率及贴壁不良率之间无明显差异; Takana等^[5]发现置入SES的糖尿病患者

支架内皮覆盖情况反而略优于非糖尿病患者; Tian 等^[3]发现 SES 置入 1 年后, 尽管糖尿病组支架小梁未覆盖率高于非糖尿病组, 但糖尿病组中支架内血栓发生率高于非糖尿病组。这些研究提示糖尿病冠心病患者支架内血栓形成另有原因。

4 内膜形态学改变

许多学者发现支架置入术后新生内膜的组织形态与其 OCT 图像中的信号模式具有对应关系, 同质性高信号代表平滑肌细胞, 提示内膜愈合良好; 低信号代表泡沫细胞、纤维蛋白及钙化组织等, 提示新生内膜愈合不佳; 分层信号代表平滑肌细胞、纤维蛋白、细胞外基质等分层排列, 而异质信号则提示机化血栓的存在^[12]。Lee 等^[13]分析了 507 例置入 DES 患者术后目标血管的 OCT 图像, 发现内膜分层信号和异质信号与支架内严重狭窄(横截面积狭窄程度>50%)之间存在相关性。Gonzalo 等^[14]发现支架置入 12 个月以内出现的支架内再狭窄, 内膜以分层信号为主, 提示内膜愈合不佳。Takana 等^[5]则发现糖尿病患者置入 SES 后内膜低信号较非糖尿病患者偏多, 提示内膜愈合不全, 可能与支架内血栓形成有关。目前有关支架置入术后内膜形态学改变的研究尚不充分, 需进一步验证糖尿病冠心病患者内膜形态学改变对内膜愈合的影响。

5 内膜增生不均

内膜增生不均是指冠状动脉支架置入后新生内膜出现增生厚度不均匀的现象。临幊上常用新生内膜不均指数(neointimal unevenness score, NUS)描述内膜增生的均一度。Otake 等^[15]在置入 SES 的患者中发现内膜增生不均与血栓发生率相关, 提示内膜增生不均是支架内血栓发生的可能原幊。而在糖尿病冠心病患者的研究中, Iwasaki 等^[6]发现置入 EES 的糖尿病患者内膜增生不均程度明显高于非糖尿病患者; Yamawaki 等^[16]也得出了类似结论, 提示内膜增生不均是糖尿病冠心病患者支架内血栓发生的重要因素。

6 糖尿病冠心病患者置入 DES 的预后

糖尿病冠心病患者总体预后较差, 其住院率、心肌梗死发生率及死亡率均高于非糖尿病冠心病患者^[17-18]。虽然冠状动脉支架的使用和发展降低了糖尿病冠心病患者严重并发症的发生, 但对第一代 DES 及第二代 DES 的研究均提示糖尿病患者再次血运重建率仍高于非糖尿病患者^[19]。大量研究表明, 糖尿病患者的支架内再狭窄及支架内血栓形

成发生率高于非糖尿病患者, 是导致糖尿病患者主要心脑血管事件(MACCE)的直接原因^[20]。

尽管如此, 第二代 DES 在糖尿病患者中的疗效显著优于 BMS 及第一代 DES。Bangalore 等^[21]分析了 42 项临床试验中的 22 844 例受试者(包括糖尿病及非糖尿病患者), 发现 EES 与第一代 DES(包括 SES 及紫杉醇洗脱支架)相比拥有更低的靶血管血运重建率。Kawecki 等^[22]发现置入第二代 DES 的糖尿病患者支架内血栓发生率低于第一代 DES。

虽然部分研究对 Endeavor 佐他莫司洗脱支架(E-ZES)在糖尿病患者预后中的作用存在争议^[23-24], 但 Vardi 等^[25]却发现 E-ZES 置入后糖尿病患者 5 年 MACCE 发生率及心肌梗死发生率低于置入其他 DES 的患者。Park 等^[26]也发现糖尿病患者置入 Resolute ZES(R-ZES)后不良事件发生率与 EES 相仿。改进的 R-ZES 在多个临床试验中表现出对糖尿病冠心病患者疗效的良好一致性^[27-28], 并且获得了美国食品药品监督管理局(US-FDA)的肯定^[29]。

7 结语

糖尿病冠心病患者在冠状动脉支架置入后内膜增生显著, 新生血管增多, 新生内膜愈合不良, 内膜增生厚度不均匀, 导致支架内再狭窄及支架内血栓的发生率高于非糖尿病冠心病患者。第二代 DES 的使用能够明显降低糖尿病冠心病患者心血管不良事件的发生。相信随着介入技术及相关器械的进一步发展, 糖尿病冠心病患者能够获得更好的预后。

参 考 文 献

- [1] 刘慧竹, 张瑞岩. 影响药物洗脱支架置入术后新生内膜生成的因素[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(5):316-319.
- [2] 张文俐, 张瑞岩. 光学相干断层扫描评价糖尿病冠心病患者冠脉病变的进展[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(5):327-330.
- [3] Tian F, Chen YD, Liu HB, et al. Assessment of characteristics of neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: an optical coherence tomography analysis[J]. Cardiology, 2014, 128(1):34-40.
- [4] Goto K, Zhao Z, Matsumura M, et al. Mechanisms and patterns of intravascular ultrasound in-stent restenosis among bare metal stents and first- and second-generation drug-eluting stents[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(9):1351-1357.
- [5] Tanaka N, Terashima M, Rathore S, et al. Different patterns of vascular response between patients with or without diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation optical coherence tomographic analysis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(10):1074-1079.

- [6] Iwasaki M, Otake H, Shinke T, et al. Vascular responses in patients with and without diabetes mellitus after everolimus-eluting stent implantation [J]. Circ J, 2014, 78(9): 2188-2196.
- [7] Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, et al. Vasa vasorum restructuring in human atherosclerotic plaque vulnerability a clinical optical coherence tomography study[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(23):2469-2477.
- [8] Suzuki N, Kozuma K, Kyono H, et al. Predominant microvessel proliferation in coronary stent restenotic tissue in patients with diabetes: insights from optical coherence tomography image analysis[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 843-847.
- [9] Gao L, Park SJ, Jang Y, et al. Comparison of neoatherosclerosis and neovascularization between patients with and without diabetes an optical coherence tomography study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(8):1044-1052.
- [10] Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study[J]. Eur Heart J, 2010, 31(12):1470-1476.
- [11] Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization[J]. Circulation, 2007, 115(18):2435-2441.
- [12] Nagai H, Ishibashi-Ueda H, Fujii K. Histology of highly echoluent regions in optical coherence tomography images from two patients with sirolimus-eluting stent restenosis[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75(6):961-963.
- [13] Lee SY, Shin DH, Kim JS, et al. Optical coherence tomographic observation of morphological features of neointimal tissue after drug-eluting stent implantation [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(4):944-952.
- [14] Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis [J]. Am Heart J, 2009, 158(2):284-293.
- [15] Otake H, Shite J, Ako J, et al. Local determinants of thrombus formation following sirolimus-eluting stent implantation assessed by optical coherence tomography[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2(5):459-466.
- [16] Yamawaki M, Terashita D, Takahashi H, et al. Impact of diabetes mellitus on intravascular ultrasound-guided provisional stenting in coronary bifurcation lesions J-REVERSE sub-study[J]. J Interv Cardiol, 2016, 29(6): 576-587.
- [17] Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes [J]. Eur Heart J, 2003, 24(12):1087-1103.
- [18] Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. Circulation, 1995, 91(4): 979-989.
- [19] De Luca G, Sauro R, Capasso M, et al. Impact of diabetes on the benefits from everolimus-eluting stent as compared to first-generation drug-eluting stent in patients with ST elevation myocardial infarction[J]. Diab Vasc Dis Res, 2015, 12(5):306-314.
- [20] Ritsinger V, Saleh N, Lagerqvist B, et al. High event rate after a first percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus results from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(6):e002328.
- [21] Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials [J]. BMJ, 2012, 345:e5170.
- [22] Kawecki D, Morawiec B, Dola J, et al. Comparison of first- and second-generation drug-eluting stents in an all-comer population of patients with diabetes mellitus (from Katowice-Zabrze registry)[J]. Med Sci Monit, 2015, 21:3261-3269.
- [23] Parikh PP, Levy MS. Drug-eluting stents and diabetes: a generation gap? [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 81(7):1115-1116.
- [24] Ndrepepa G, King L, Kastrati A. More deserved focus on diabetic patients[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(2): 115-117.
- [25] Vardi M, Burke DA, Bangalore S, et al. Long-term efficacy and safety of Zotarolimus-eluting stent in patients with diabetes mellitus: pooled 5-year results from the ENDEAVOR III and IV trials[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 82(7):1031-1038.
- [26] Park KW, Lee JM, Kang SH, et al. Everolimus-eluting Xience v/Promus versus zotarolimus-eluting resolute stents in patients with diabetes mellitus[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(5):471-481.
- [27] Saito S, Maehara A, Vlachojannis GJ, et al. Clinical and angiographic evaluation of the resolute zotarolimus-eluting coronary stent in Japanese patients—long-term outcome in the RESOLUTE Japan and RESOLUTE Japan small vessel study[J]. Circ J, 2015, 79(1):96-103.
- [28] Lowik MM, Lam MK, Sen H, et al. Safety of second-generation drug-eluting stents three years after randomised use in the TWENTE trial[J]. EuroIntervention, 2015, 10(11):1276-1279.
- [29] Silber S, Serruys PW, Leon MB, et al. Clinical outcome of patients with and without diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with the resolute zotarolimus-eluting stent 2-year results from the prospectively pooled analysis of the international global RESOLUTE program[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(4):357-368.

(收稿:2017-02-09 修回:2017-05-09)

(本文编辑:胡晓静)