

经皮冠状动脉介入治疗术后急性、亚急性支架内血栓形成的危险因素分析

张燕,任艺虹,周超飞,张庆考,刘国树,刘陪沛

摘要

目的:探讨经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)后急性、亚急性支架内血栓形成(AST/SST)的危险因素及其冠脉造影特点,以早期识别高危患者并减少该并发症的发生。

方法:回顾性分析 2007-01 至 2011-01 收治的冠心病行 PCI 术者 5 129 例的临床资料,其中冠脉造影证实 AST/SST (AST/SST 组)43 例。按年龄、性别(3:1)匹配原则抽取 PCI 术后未出现 AST/SST 者 120 例作为对照组。采用 logistic 回归模型分析 AST/SST 的独立危险因素。

结果:AST/SST 平均时间(4.1±5.7)d。院内死亡率 13.95%(6/43)。AST/SST 组糖尿病比例及血肌酐、空腹血糖高于对照组($P<0.05$);AST/SST 组支架置入前 1 周内心绞痛发作及 1 个月内急性心肌梗死史比例均高于对照组($P<0.05$ 、 <0.01),差异均有统计学意义。左心室射血分数、血压、血脂等各项指标差异均无统计学意义。冠脉造影 AST/SST 组出现 B2/C 病变比例、支架贴壁不良比例和支架数目均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05\sim 0.01$)。应用条件 logistic 回归分析确定 PCI 术后 AST/SST 的独立危险因素:糖尿病(比值比 1.447,95% 可信区间 1.101~1.902, $P=0.008$)、急性心肌梗死(比值比 7.177,95% 可信区间 1.956~26.328, $P=0.003$)、多支架置入(比值比 2.186,95% 可信区间 1.326~3.604, $P=0.002$)、支架贴壁不良(比值比 7.590,95% 可信区间 1.389~41.475, $P=0.019$)是 AST/SST 的独立危险因素,高左心室射血分数(比值比 0.988,95% 可信区间 0.979~0.998, $P=0.016$)是 PCI 术后并发 AST/SST 的保护因素(P 均 <0.05)。

结论:糖尿病、急性心肌梗死、多支架置入、支架贴壁不良是 PCI 术后并发 AST/SST 的独立危险因素。高左心室射血分数是 PCI 术后并发 AST/SST 的保护因素。

关键词 经皮冠状动脉介入治疗;支架内血栓;危险因素

Risk Factor Analysis of Acute and Sub-Acute In-Stent Thrombosis in Patients After Percutaneous Coronary Intervention Treatment

ZHANG Yan, REN Yi-hong, ZHOU Chao-fei, ZHANG Qing-kao, LIU Guo-shu, LIU Pei-pei.

Department of Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing(100853), China

Corresponding Author: REN Yi-hong, Email: rainbowren301@126.com

Abstract

Objective: To analyze the risk factor of acute/sub-acute stent thrombosis (AST/SST) in patients after percutaneous coronary intervention (PCI) in order to identify the high risk patients at early stage and to reduce such complication.

Methods: We retrospectively reviewed 5129 coronary artery disease (CAD) patients undergoing PCI who admitted in our hospital from 2007 to 2011. Our work included 2 groups. AST/SST group, $n=43$, the patients with coronary angiography (CAG) confirmed lesions, and Control group, $n=120$, the patients with matched age and gender (3:1), and the patients had no AST/SST after PCI. Logistic regression analysis was performed to identify the independent risk factors of AST/SST.

Results: AST/SST occurred at a median of (4.1±5.7) days after symptom onset, the in hospital mortality was 13.95% (6/43). Compared with Control group, AST/SST group had more diabetes mellitus, higher serum creatinine and fasting blood sugar, all $P<0.05$. The occurrence of angina and AMI at 1 week and 1 month before stent implantation were higher in AST/SST group, $P<0.05$ and $P<0.01$. Left ventricular ejection fraction (LVEF), blood pressure and blood lipids were similar in both groups, $P>$

作者单位:100853 北京市,中国人民解放军总医院 心血管内科(张燕、任艺虹、周超飞、张庆考、刘国树);中国人民解放军总参谋部管理保障部保健处(刘陪沛)

作者简介:张燕 硕士研究生 研究方向:冠心病的机制及防治 Email: zhangyan10081@126.com

任艺虹 Email: rainbowren301@yahoo.com.cn

中国分类号:R541 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2013)01-0017-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2013.01.006

0.05. CAG presented that AST/SST group had more B2/C lesion, stent mal-apposition and stent number, $P < 0.05 \sim 0.01$. Logistic regression analysis indicated that the independent risk factors for AST/SST included diabetes mellitus (OR: 1.447, 95% CI: 1.101 ~ 1.902, $P = 0.008$), AMI (OR: 7.177, 95% CI: 1.956 ~ 26.328, $P = 0.003$), more stent number (OR: 2.186, 95% CI: 1.326 ~ 3.604, $P = 0.002$) and stent mal-apposition (OR: 7.590, 95% CI: 1.389 ~ 41.475, $P = 0.019$). High LVEF is a protective factor for AST/SST (OR: 0.988, 95% CI: 0.979 ~ 0.998, $P = 0.016$) occurrence after PCI.

Conclusion: Diabetes mellitus, AMI, more stent number, stent mal-apposition are independent risk factors for AST/SST occurrence in CAD patients after PCI treatment. High LVEF is a protective factor for AST/SST complication.

Key words Percutaneous coronary intervention; Stent thrombosis; Risk factor

(Chinese Circulation Journal, 2013, 28: 17.)

随着经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)的开展,有效降低了冠心病患者的死亡率,同时也带来了支架内血栓等一系列问题,急性、亚急性支架内血栓(acute/subacute stent thrombosis, AST/SST)是PCI术的严重并发症,死亡率高。ESTROFA多中心研究显示AST/SST的独立危险因素为糖尿病、肾功能不全、急性冠脉综合征、ST段抬高型心肌梗死、支架长度、左前降支病变^[1]。本文旨在进一步筛选PCI术后并发AST/SST的危险因素,以早期识别高危患者进而采取更加积极的预防措施。

1 资料与方法

对象与方法:入选2007-01至2011-01我院因冠心病接受PCI术患者[参照美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)2004年冠心病诊断标准,所有患者经冠脉造影确诊,至少1支主要冠脉狭窄 $\geq 50\%$]共5129例;其中PCI术后出现AST/SST 43例作为AST/SST组;按年龄、性别匹配原则抽取PCI术后未出现AST/SST者(抽取129例作为对照,临床资料不完整9例)120例作为对照组。记录研究对象一般资料:年龄、性别、体重指数、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症及冠心病家族史及术后抗血小板药物使用情况。入院后即测生化指标:血脂包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇,空腹血糖,血肌酐,监测血压、心率并于24h内行超声心动图检查。冠脉造影资料分析:记录病变血管狭窄部位、程度(以管腔狭窄 $\geq 50\%$ 为有意义狭窄)、支数(2支及2支以上血管狭窄定义为多支病变)、支架数目、长度及贴壁情况。

定义:2007年美国学术研究协会的AST/SST新定义:急性支架内血栓指支架置入术后24h内形成的血栓;亚急性支架内血栓指支架置入术后1~30d内形成的血栓。明确的支架内血栓是指根据临床表现疑为支架内血栓者经冠脉造影证实有阻塞血流的血栓或病

理证实血栓形成^[2]。高血压诊断参考2010年中国高血压防治指南^[3]。高脂血症诊断参照2007年中国成人血脂异常防治指南^[4]。吸烟定义为吸烟2年以上,每天吸烟 ≥ 5 支。支架贴壁不良定义为经血管内超声检查,发现至少一个支架梁与血管壁发生明显分离,支架后方存在闪烁的血流相,且发生部位没有分支^[5]。根据1998年ACC/AHA制定的标准将冠脉病变分A型、B型及C型,其中B型又分B1及B2型。

统计学分析:应用SPSS17.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。条件logistic回归分析筛选AST/SST的独立危险因素,并计算比值比及其95%可信区间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组冠心病危险因素

5129例患者PCI术后出现AST/SST 43例,发生率0.84%。AST/SST平均时间(4.1 \pm 5.7)d,院内死亡率13.95%(6/43)。AST/SST组糖尿病的比例[30.2%(13/43)]高于对照组[10.8%(13/120)],差异有统计学意义($P < 0.01$)。年龄、性别、体重指数、高血压、高脂血症、吸烟、早发冠心病家族史两组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。表1

表1 两组冠心病危险因素[例(%)]

	对照组($n=120$)	AST/SST组($n=43$)
男/女(例/例)	89/31	32/11
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.06 \pm 10.68	63.65 \pm 12.15
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.93 \pm 2.89	25.96 \pm 3.38
高血压	74(61.7)	24(55.8)
高脂血症	25(20.8)	11(25.6)
糖尿病	13(10.8)	13(30.2)**
吸烟	41(34.2)	13(30.2)
早发冠心病家族史	29(24.2)	9(20.9)

注:与对照组比较** $P < 0.01$ 。AST/SST:急性、亚急性支架内血栓

2.2 两组临床资料比较

与对照组相比,AST/SST 组支架置入前 1 周内心绞痛发作比例及支架置入前 1 个月内急性心肌梗死史比例均高于对照组 ($P < 0.05$ 、 < 0.01),而且血肌酐、空腹血糖高于对照组 ($P < 0.05$),差异均有统计学意义。左心室射血分数、血压、血脂等各项指标差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。表 2

表 2 两组患者临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	对照组 ($n=120$)	AST/SST 组 ($n=43$)
收缩压 (mmHg)	134.55 ± 16.53	137.28 ± 14.84
舒张压 (mmHg)	75.91 ± 9.68	72.07 ± 8.61
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	86.19 ± 30.91	104.63 ± 41.18*
空腹血糖 (mmol/L)	6.19 ± 2.04	7.05 ± 2.82*
总胆固醇 (mmol/L)	4.10 ± 1.30	4.00 ± 1.07
甘油三酯 (mmol/L)	1.63 ± 0.68	1.68 ± 0.73
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.07 ± 0.30	1.13 ± 0.35
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.36 ± 0.76	2.52 ± 0.80
左心室射血分数 (%)	56.98 ± 9.21	53.23 ± 10.56
支架置入前 1 周内心绞痛发作比例 [% (例)]	80.8 (97)	93.0 (41)*
支架置入前 1 月内急性心肌梗死史比例 [% (例)]	15.0 (18)	58.1 (25)**

注:与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。1 mmHg = 0.133 kPa 缩略语注见表 1

2.3 两组冠状动脉造影结果比较

AST/SST 组出现 B2/C 病变比例 (93.0%) 高于对照组 (75.0%), 支架贴壁不良比例 AST/SST 组 (23.3%) 明显高于对照组 (5.8%), 支架数目 AST/SST 组 [(2.58 ± 1.45) 支] 明显多于对照组 [(1.79 ± 1.02) 支], 差异均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。表 3

表 3 两组冠状动脉造影结果比较 [% (支)]

	对照组 ($n=120$)	AST/SST 组 ($n=43$)
病变血管		
左主干	4.2 (5)	9.3 (4)
前降支	77.5 (93)	86.0 (37)
右冠状动脉	58.3 (70)	67.4 (29)
回旋支	62.5 (54)	60.5 (26)
病变特点		
单支病变	22.5 (27)	23.3 (10)
多支病变	77.5 (93)	76.7 (33)
B2/C 病变	75.0 (90)	93.0 (40)*
支架贴壁不良	5.8 (7)	23.3 (10)**
病变血管直径 (mm, $\bar{x} \pm s$)	3.12 ± 0.50	2.96 ± 0.51
支架总长度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	30.02 ± 18.64	32.12 ± 15.00
支架数目 (支, $\bar{x} \pm s$)	1.79 ± 1.02	2.58 ± 1.45**

注:与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 缩略语注见表 1

2.4 条件 logistic 回归分析经皮冠脉介入治疗后并发急性、亚急性支架内血栓的危险因素

将 AST/SST 作为因变量,将冠心病的高危因素和临床特点:糖尿病、急性心肌梗死、血糖、血肌酐、左心室射血分数,介入治疗因素:B2/C 型病变、支架数目、支架贴壁不良、停用双联抗血小板药物逐个引入方程,结果显示:急性心肌梗死、糖尿病、多支架置入、支架贴壁不良是 AST/SST 的独立危险因素 (P 均 < 0.05),高左心室射血分数是 PCI 术后并发 AST/SST 的保护因素 ($P < 0.05$)。表 4

表 4 急性、亚急性支架内血栓形成的危险因素

	β 值	标准误	Wald 值	P 值	比值比	95% 可信区间
支架贴壁不良	2.027	0.866	5.472	0.019	7.590	1.389 ~ 41.475
多支架置入	0.782	0.255	9.409	0.002	2.186	1.326 ~ 3.604
左心室射血分数	-1.176	0.005	5.832	0.016	0.988	0.979 ~ 0.998
糖尿病	0.369	0.140	7.010	0.008	1.447	1.101 ~ 1.902
急性心肌梗死	1.971	0.663	8.832	0.003	7.177	1.956 ~ 26.328

3 讨论

随着 PCI 技术广泛开展,PCI 术后并发症日益受到人们的关注。支架内血栓是 PCI 术后威胁生命的严重并发症,文献报道支架内血栓发生率 1% ~ 5%^[6-9],死亡率高达 20% ~ 25%^[10]。本研究显示 AST/SST 发生率为 0.84%,院内死亡率为 13.95%,支架内血栓的发生率稍低,可能与我们仅将 PCI 术后经我院冠脉造影证实的 AST/SST 纳入统计有关。

目前国内外多项研究均证实支架内血栓是多因素共同作用的结果^[11-13],本研究表明 AST/SST 主要与以下因素有关:①冠心病危险因素:AST/SST 组传统的冠心病危险因素中糖尿病患者比例显著增加,该结果与文献报道相符^[13],考虑为糖尿病患者的冠脉多为多支血管病变、弥漫性长病变或分叉病变,需要多个支架置入有关。②临床特点:AST/SST 组患者发病前 1 周多有反复心绞痛发作,未进行早期有效再灌注治疗,增加了支架内血栓的风险;本研究还发现 AST/SST 组近 1 个月内急性心肌梗死患者占 58.1% (25/43),比例显著增高,与国外文献报道急性心肌梗死是支架内血栓形成的独立危险因素^[14]相一致,除急性心肌梗死患者血液高凝状态外,考虑缺血再灌注损伤机制可能亦参与了支架内血栓形成。另外,AST/SST 组就诊时左心室射血分数低,血肌酐水平高提示积极改善心、肾功能是预防支架内血栓形成的有效措施。③支架本身:支

架为外源性金属异物,有致血栓形成作用,药物涂层支架与金属裸支架相比,可有效抑制内膜增生,但同时造成内皮化延迟。另外,支架本身的相容性和内皮修复不全也可诱发血液高凝状态,这些因素进一步促进了血栓的形成^[15]。④病变本身:分析发现支架内 AST/SST 组 B2/C 型病变的比例较对照组明显增多,虽 logistic 回归分析未显示 B2/C 型病变是 AST/SST 的独立危险因素,可能与本研究样本量较少有关。⑤介入手术技术:支架贴壁不良是增加支架内血栓形成的又一危险因素,本研究 AST/SST 组的贴壁不良发生率为 23.3%(10/43),而对照组仅为 5.8%(7/120),支架贴壁不良可造成局部血流动力学改变以及血管内皮化延迟,成为血栓形成的基础。Cheneau 等^[16]血管内超声结果显示,支架置入术后的管腔形态不满意是术后亚急性血栓形成主要预测因素。此外,支架置入过程中导引钢丝通过、球囊扩张及支架释放均可损伤血管内膜,导致胶原纤维暴露,激活外源性凝血系统,这些操作过程中的技术因素均是支架内血栓形成的重要因素。⑥停用抗血小板药物:近期研究发现抗血小板治疗不充分是 AST/SST 的最主要原因^[12]。因药物涂层支架抑制新生内膜增殖和血管的内皮化,内皮化延迟使支架段血管壁失去天然的抗血栓屏障,易致血小板聚集和微血栓形成,进而诱发血栓形成。目前主张药物涂层支架术后进行充分、长期的强化抗血小板治疗,联合应用阿司匹林和氯吡格雷 9~12 个月。建议支架内血栓高危患者介入治疗的围手术期,联合应用低分子肝素及血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂等多种抗凝和抗血小板药物进行强化治疗。Schulz 等^[17]的一项为期 4 年关于药物涂层支架血栓与停用氯吡格雷相关性的研究发现停用氯吡格雷与术后 6 个月内支架内血栓显著相关,中断氯吡格雷的治疗是 6 个月内发生支架内血栓强有力的预测因素。本研究血栓组有 5 例停用双联抗血小板药物而对照组无停用抗血小板药物的情况。因此,充分的抗血小板治疗才能保证介入手术安全性。

本研究局限性:因 AST/SST 的发生率相对较低,本研究单中心回顾性分析,病历样本例数偏少,尚需更大规模、更多样本的多中心临床研究,此外病历资料中对于 AST/SST 组支架置入前 1 周的心绞痛记录不能避免没有遗漏,在以后的研究中需要注意改进。

4 参考文献

[1] de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTRO-FA. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 986-990.

[2] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007, 115: 2344-2351.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. *中华高血压杂志*, 2010, 19: 701-742.

[4] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 390-419.

[5] 杜润, 张瑞岩. 晚期支架贴壁不良研究进展. *国际心血管病杂志*, 2008, 35: 353-356.

[6] Palmerini T, Dangas G, Mehran R, et al. Predictors and implications of stent thrombosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ACUITY Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 577-584.

[7] Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, et al. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation(RESTART). *Circulation*, 2010, 122: 52-61.

[8] Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2011, 123: 1745-1756.

[9] Heestermans AA, van Werkum JW, Zwart B, et al. Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 2385-2393.

[10] Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 2006, 113: 1108-1113.

[11] 高立建, 陈俊, 陈纪林, 等. 冠状动脉支架内血栓病理生理机制和临床研究进展. *中国循环杂志*, 2007, 22: 396-398.

[12] D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: Evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221, 066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol*, 2012. [Epub ahead of print].

[13] Heestermans AA, van Berkum JW, Zwart B, et al. Acute and subacute stent thrombosis after primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction incidence, predictors and clinical outcome. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 2385-2393.

[14] Park KW, Hwang SJ, Kwon DA, et al. Characteristics and Predictors of Drug-Eluting Stent Thrombosis-Results From the Multicenter' Korea Stent Thrombosis(KoST)' Registry. *Circulation Journal*, 2011, 75: 1626-1632.

[15] HARPER RW. Drug-eluting coronary stents--a note of caution. *Med J Aust*, 2007, 186: 253-255.

[16] Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2003, 108: 43-47.

[17] Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Euro Heart J*, 2009, 30: 2714-2721.

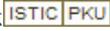
(收稿日期: 2012-04-06)

(编辑: 漆利萍)

经皮冠状动脉介入治疗术后急性、亚急性支架内血栓形成的危险因素分析

作者: [张燕](#), [任艺虹](#), [周超飞](#), [张庆考](#), [刘国树](#), [刘陪沛](#), [ZHANG Yan](#), [REN Yi-hong](#), [ZHOU Chao-fei](#), [ZHANG Qing-kao](#), [LIU Guo-shu](#), [LIU Pei-pei](#)

作者单位: [张燕,任艺虹,周超飞,张庆考,刘国树,ZHANG Yan,REN Yi-hong,ZHOU Chao-fei,ZHANG Qing-kao,LIU Guo-shu\(中国人民解放军总医院,心血管内科,北京市,100853\)](#), [刘陪沛,LIU Pei-pei\(中国人民解放军总参谋部管理保障部保健处\)](#)

刊名: [中国循环杂志](#) 

英文刊名: [CHINESE CIRCULATION JOURNAL](#)

年, 卷(期): 2013, 28(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzhzz201301006.aspx