

# 血管性血友病因子对支架术后冠状动脉内皮化的预测价值

刘燕<sup>1</sup>, 王彦富<sup>2</sup>, 李祥廷<sup>2</sup>, 赵家琦<sup>2</sup>, 孙景芝<sup>2</sup>, 张慧玲<sup>2</sup>, 吴德光<sup>3</sup>, 靳奇峰<sup>3</sup>, 陈园园<sup>3</sup>, 李清贤<sup>2</sup>

(1. 山东大学医学院, 山东省济南市 250012; 2. 山东省心脏疾病诊疗重点实验室, 山东省济宁市 272029;

3. 天津医科大学研究生院, 天津市 300070)

[关键词] 血管性血友病因子; 冠状动脉支架植入术; 冠状动脉内皮化; 光学相干断层成像

[摘要] **目的** 探讨血管性血友病因子(vWF)对冠状动脉支架植入术后冠状动脉内皮化的预测价值以及对ADP受体拮抗剂用药时间的指导意义。**方法** 对冠状动脉支架植入治疗后12~18个月无症状的冠心病患者进行冠状动脉造影复查,造影后对无支架内再狭窄的30例患者的32支血管34个支架进行光学相干断层成像(OCT)检查,根据成像结果分组,支架小梁完全内皮化的患者为完全内皮化组,支架小梁非完全内皮化的患者为非完全内皮化组,选18例冠状动脉造影显示血管无狭窄的患者为对照组,术后抽取肘静脉血,测定vWF水平。**结果** 非完全内皮化组血浆vWF水平显著高于完全内皮化组和正常对照组( $29.13 \pm 8.47 \mu\text{g/L}$ 比 $13.81 \pm 1.04 \mu\text{g/L}$ 和 $12.83 \pm 1.13 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ),完全内皮化组血浆vWF因子水平与正常对照组比较无显著性差异( $P > 0.05$ )。**结论** vWF对预测冠状动脉支架植入术后冠状动脉内皮化有一定的参考价值,对临床ADP受体拮抗剂用药时间有一定的指导意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Value of von Willebrand Factor in Predicting Endothelialization After Coronary Stent Implantation

LIU Yan<sup>1</sup>, WANG Yan-Fu<sup>2</sup>, LI Xiang-Ting<sup>2</sup>, ZHAO Jia-Qi<sup>2</sup>, SUN Jing-Zhi<sup>2</sup>, ZHANG Hui-Ling<sup>2</sup>, WU De-Guang<sup>3</sup>, JIN Qi-Feng<sup>3</sup>, CHEN Yuan-Yuan<sup>3</sup>, and LI Qing-Xian<sup>2</sup>

(1. School of Medicine, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China; 2. Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Heart Disease in Shandong Province, Jinan, Shandong 272029, China; 3. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[KEY WORDS] von Willebrand Factor; Coronary Stent Implantation; Coronary Endothelialization; Optical Coherence Tomography

[ABSTRACT] **Aim** To investigate whether von Willebrand factor (vWF) can predict endothelialization after coronary stent implantation. **Methods** Optical coherence tomography (OCT) images were obtained in 32 diseased coronary vessels with 34 stents in 30 patients with coronary artery disease who had no restenosis on follow up angiography at 12~18 months post drug-eluting stent (DES). Patients with complete endothelialization of the struts were considered as complete endothelialization group, patients with incomplete endothelialization of the DES struts were considered as incomplete endothelialization group, patients with angiographically diagnosed normal coronary were selected as the control group. For all the patients blood was drawn from elbow venous after operation, then plasma vWF levels of the three groups were tested. **Results** The plasma vWF levels of incomplete endothelialization group were significantly higher than the complete endothelialization group and the control group ( $29.13 \pm 8.47 \mu\text{g/L}$  vs  $13.81 \pm 1.04 \mu\text{g/L}$  and  $12.83 \pm 1.13 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ), the plasma vWF levels had no significant difference in the complete endothelialization group and the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Our study confirms that the plasma vWF level has certain reference value in predicting endothelialization after coronary stent implantation. To some extent, the plasma vWF level can guide how long the antiplatelet therapy should be continued for the patients with coronary artery disease who had DES implanted.

[收稿日期] 2012-01-05

[作者简介] 刘燕,硕士,研究方向为心血管病,E-mail 为 liuyan200901@163.com。王彦富,博士,主要从事心血管病的临床和科研工作,尤其擅长冠心病介入治疗。通讯作者李清贤,博士,教授,主要从事心血管病的临床和科研工作,尤其擅长冠心病介入治疗,E-mail 为 liqingxian1956@126.com。

药物涂层支架 (drug-eluting stent, DES) 已被广泛应用于冠心病的治疗,大量研究表明 DES 可显著降低支架内再狭窄及改善患者预后。DES 置入后内皮化延迟、内皮功能障碍<sup>[1-3]</sup>,导致冠状动脉支架植入术后血栓形成是临床面临的一个重大问题。近年来的研究表明,作为血小板黏附于内皮下胶原上桥梁分子的血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 水平的增高与支架术后支架内血栓形成密切相关。有研究证实 vWF 在支架术后短时间内循环或局部水平有明显的升高<sup>[4-6]</sup>,但对于支架术后支架完全内皮化患者血浆 vWF 水平如何变化国内外尚未见报道。大量文献证实光学相干断层成像 (OCT) 可以清楚显示支架术后内皮化情况<sup>[7,8]</sup>,但 OCT 由于费用和技术问题仍不能大量应用于临床。本研究旨在通过内皮损伤因子 vWF 来预测支架术后内皮化情况,进一步指导 ADP 受体拮抗剂用药时间。

# 1 对象和方法

## 1.1 研究对象

2010 年 6 月至 2011 年 10 月,对冠状动脉内支架置入治疗后 12 ~ 18 个月无症状的冠心病患者进行冠状动脉造影复查,造影后对无支架内再狭窄的 30 例患者的 32 支血管 34 个支架进行 OCT 检查。30 例患者中,男 17 例,女 13 例,年龄  $58.6 \pm 8.4$  岁,其中前降支 (LAD) 26 支血管 27 枚支架,回旋支 (LCX) 3 支血管 4 枚支架,右冠状动脉 (RCA) 3 支 3 枚支架。植入支架均为雷帕霉素药物洗脱支架。按 OCT 结果支架小梁完全内膜覆盖为完全内皮化组,非完全内膜覆盖为非完全内皮化组。对临床怀疑冠心病的患者行冠状动脉造影检查,选择冠状动脉显影未见异常的 18 例患者为正常对照组。

## 1.2 OCT 检查

冠状动脉造影术后更换 6F 指引导管,沿导管送入 0.014 英寸的指引钢丝至目标血管的远端,再沿导引钢丝送入 4F Helios 阻断球囊导管 (lightlab imaging, Inc) 至血管远端,退出导引钢丝,送入 1.4F 成像导丝至目标部位,并与 OCT 系统 (lightlab imaging, Inc) 相连,在目标部位近端用低压力泵 (0.3 ~ 0.5 大气压) 扩张 Helios 阻断球囊,阻断血流,并通过 Helios 阻断球囊导管用肝素化生理盐水以 0.5 mL/s 的速度注入冠状动脉内,排除目标血管的血液后进行 OCT。启动 OCT 系统,用视频显示器实时成像,成像速度 15 帧/秒,成像导丝以 1 ~ 1.5 mm/s 速

度自动回撤并动态成像,每次成像血管长度 30 ~ 45 mm,根据情况置入支架的血管进行成像。成像结束后应用 OCT 系统内软件进行定量分析。OCT 图像分析:每隔 1 mm (15frames) 选取一个 OCT 图像横断面进行分析测量所截取的图像当中每一个支架小梁上所覆盖的血管内膜厚度、每一个支架小梁与血管内膜的位置关系,支架小梁暴露,即无血管内膜覆盖为支架小梁上覆盖的内膜厚度为 0  $\mu\text{m}$ ,部分覆盖为支架小梁上覆盖的内膜有一部分厚度为 0  $\mu\text{m}$ ,贴壁不良为支架小梁距离血管内膜表面最大距离 > 200  $\mu\text{m}$ ,对于支架内血管内膜支架与管腔距离的测量借助同一台 OCT 的计算机辅助工具软件,同一部位由两位人员做测量取平均值减少误差,所有的图像都有两位人员进行独立分析。

## 1.3 血浆 vWF 水平检测

术后抽取肘静脉血,将分离的血浆置于 -80℃ 冰箱中保存。血浆 vWF 浓度采用 ELISA 进行测定 (vWF 试剂盒来自于美国 GBD 公司)。492 nm 处测得的吸光度值与待测血浆 vWF 浓度成正比,通过标准点的吸光度值与 vWF 浓度的关系算出待测血浆 vWF 浓度。

## 1.4 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间资料运用方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结 果

## 2.1 基线特点

入选的 18 例完全内皮化患者、12 例非完全内皮化患者及冠状动脉造影阴性的正常对照者在影响 vWF 水平的因素方面无统计学差异 (表 1)。

表 1. 完全内皮化组、非完全内皮化组和正常对照组基线特征

Table 1. Baseline characters of the complete endothelialization group, the incomplete endothelialization group and the control group

项 目	完全内皮化组 (n = 18)	非完全内皮化组 (n = 12)	正常对照组 (n = 18)
年龄 (岁)	58.9.2 ± 8.3	58.6 ± 8.6	58.8 ± 8.5
男/女 (例)	10/8	7/5	10/8
吸烟 (例)	5 (27.7%)	3 (25%)	5 (27.7%)
收缩压 (mmHg)	140.10 ± 26.52	141.93 ± 22.72	141.30 ± 21.34
舒张压 (mmHg)	83.40 ± 12.16	82.85 ± 12.99	82.15 ± 11.96
LDLC (mmol/L)	3.39 ± 1.01	3.48 ± 0.65	3.40 ± 1.05
血糖 (mmol/L)	5.88 ± 0.91	5.90 ± 1.06	5.78 ± 0.90
ACEI 或 ARB (例)	18 (100%)	12 (100%)	18 (100%)
他汀类调脂 (例)	18 (100%)	12 (100%)	18 (100%)

2.2 OCT 检查情况

在进行 OCT 检查过程当中未出现 OCT 相关的并发症。30 例患者的 32 支血管 34 个支架进行 OCT 成像,总共获取 OCT 截面图像为 688 个,支架总长度 687.8 mm,4746 个支架小梁。其中被内皮

完全覆盖的支架小梁 4403 个 (92.8%),被内皮部分覆盖的支架小梁 76 个 (1.61%),暴露的小梁 267 个 (5.62%),贴壁不良的小梁 104 个 (2.2%),其中贴壁不良并内皮化不全支架小梁 99 个,覆盖支架小梁的内膜平均厚度是 0.095 mm(图 1)。

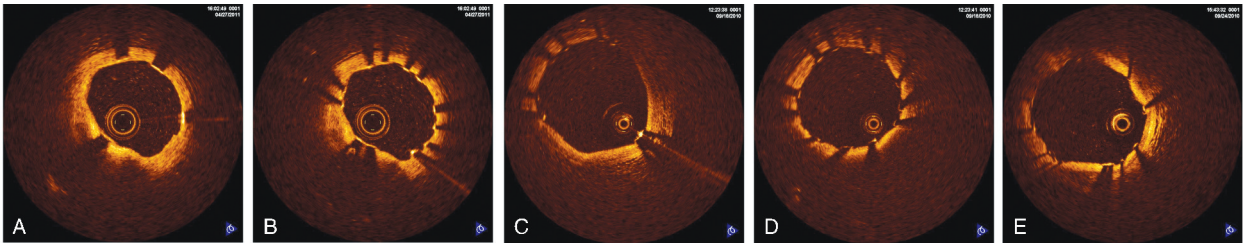


图 1. OCT 检查结果分析 A 为支架小梁完全内皮化,B 为支架内皮化不全,C 为支架部分裸露,D 为支架贴壁不良并内膜覆盖不全,E 为支架小梁裸露。

Figure 1. Analysis of OCT checking results

2.3 血浆 vWF 水平

完全内皮化组血浆 vWF 水平为  $13.81 \pm 1.04 \mu\text{g/L}$ ,非完全内皮化组血浆 vWF 水平为  $29.13 \pm 8.47 \mu\text{g/L}$ ,正常对照组 vWF 水平为  $12.83 \pm 1.13 \mu\text{g/L}$ 。非完全内皮化组血浆 vWF 水平显著高于完全内皮化组和正常对照组 ( $P < 0.05$ )。完全内皮化组血浆 vWF 水平与正常对照组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

2.4 暴露支架小梁数目与血浆 vWF 水平的相关性分析

将 12 例非完全内皮化患者支架小梁暴露数目 (包括支架小梁完全暴露及小梁部分覆盖数目) 与血浆 vWF 水平进行相关性分析,结果发现支架小梁暴露数目与血浆 vWF 水平呈正相关关系 ( $r = 0.701, P = 0.011$ ;图 2)。

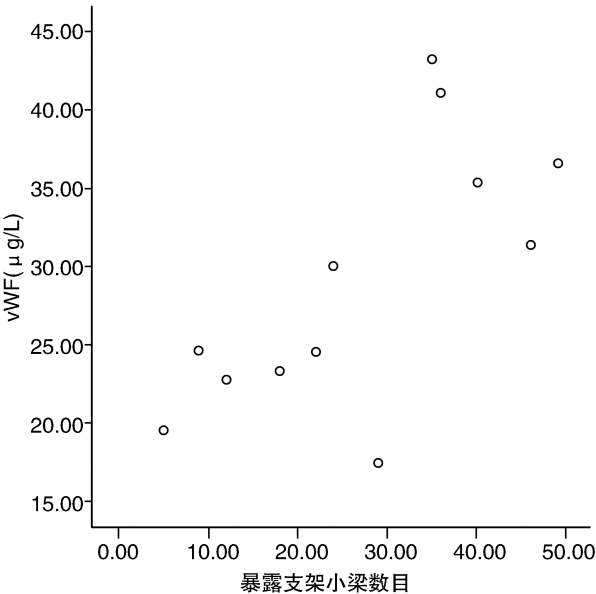


图 2. 支架小梁暴露数目与血浆 vWF 水平的相关性分析  
Figure 2. Correlationship between the number of uncovered Stent struts and the plasma vWF level

3 讨论

vWF 主要来自血管内皮细胞,其在体内的生理功能一方面促进血小板在血管内皮黏附,是血小板黏附于内皮下的桥梁,另一功能是保护 FVⅢ活性,防止 FVⅢ在血浆中降解。vWF 可以作为高特异性和高敏感性血管内皮损伤标记物。冠状动脉内支架植入术可造成内皮损伤,内皮损伤后释放大量的 vWF,有研究证实支架术后短期内循环 vWF 水平是升高的,可能与球囊扩张及支架释放对内皮损伤有关<sup>[4-6]</sup>。BOSS 等<sup>[9]</sup>研究发现支架术后 vWF、可溶性 E 选择素以及循环内皮细胞均升高,且 vWF 在术后 24 h 达高峰,但缺乏后续时间的相应指标观察。近

期研究发现 DES 置入 8 个月后 vWF 水平明显升高,可能与内皮化延迟和内皮功能受损有关<sup>[10]</sup>。vWF 从循环中清除,最初表现为快速消失相,半衰期为 4.5 h,此后缓慢消除相,清除较慢,半衰期为 20 h。但是支架术后 12 个月至 18 个月非完全内皮化患者血浆 vWF 水平仍然高于完全内皮化组以及正常水平无法用支架植入时对血管内皮的损伤解释。

本研究中,支架贴壁不良患者多有支架小梁内皮化不全,符合率 95.6% (99/104),这与宋现涛等<sup>[11]</sup>研究发现贴壁不良导致内膜覆盖不良的比例达 93.9% 基本相一致。还发现 vWF 与支架小梁暴

露数目呈正相关关系。非完全内皮化患者晚期获得性支架裸露、晚期获得性贴壁不良等可以在局部形成较高的剪切力,而研究证实在高剪切力作用下内皮细胞更易发生损伤,释放 vWF。完全内皮化患者血管高剪切力因素消失, vWF 显著低于非完全内皮化患者,而接近于正常对照组。vWF 水平升高意味着促栓活性增强,而升高的 vWF 水平可能促进了支架晚期或迟发晚期血栓的形成。非完全内皮化患者部分支架裸露,裸露的内皮下组织更容易通过 vWF 引起血小板黏附聚集,形成血栓。非完全内皮化患者局部形成高剪切力,而这种剪切力始动机制导致 vWF 与血小板相互作用促使后者聚集的效应是阿司匹林(环氧化酶代谢途径的抑制)不能影响的,而对 ADP 受体拮抗剂氯吡格雷有效,对非完全内皮化患者硫酸氢氯吡格雷应继续服用。

血栓领域的最新研究显示,即使内皮无暴露,内皮细胞分泌的大量 vWF 在高剪切力血中可以不依赖血小板激活而促进其黏附聚集<sup>[12]</sup>。内皮化患者局部高剪切力因素消失, vWF 水平与正常对照组水平无显著性差异,因此硫酸氢氯吡格雷药物可停用,这样就显著降低社会及患者经济负担。我们期待着更多的、样本量更大的实验去进一步研究 vWF 对于预测支架术后内皮化的灵敏性及特异性。

#### [参考文献]

- [1] Awata M, Kotani J, Uematsu M, et al. Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare metal stents[J]. *Circulation*, 2007, 116 (8): 910-916.
- [2] Chen BX, Ma FY, Luo W, et al. Neointimal coverage of bare metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography[J]. *Heart*, 2008, 94 (5): 566-570.
- [3] Xie Y, Takano M, Murakami D, et al. Comparison of neointimal coverage by optical coherence tomography of a sirolimus-eluting stent versus a bare-metal stent three months after implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102 (1): 27-31.

- [4] Gorog DA, Douglas H, Ahmed N, et al. Coronary angioplasty enhances platelet reactivity through von Willebrand factor release [J]. *Heart*, 2003, 89 (3): 329-330.
- [5] Vargov K, Toth-Zsomboki E, Beres BJ, et al. Circulating endothelial cell count, plasma vWF and soluble ICAM-1 levels following primary or elective percutaneous coronary intervention [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198 (2): 366-372.
- [6] Shin DI, Kim PJ, Seung KB, et al. Drug eluting stent implantation could be associated with long term coronary endothelial dysfunction [J]. *Int Heart J*, 2007, 48 (5): 553-567.
- [7] 赵希哲, 陈步星. 光学相干断层成像用于冠状动脉支架术后[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2009, 17 (4): 234-237.
- [8] Poerner TC, Otto S, Gassdorf J, et al. A prospective randomised study using optical coherence tomography to assess endothelial coverage and neointimal proliferation at 6-months after implantation of a coronary everolimus-eluting stent compared with a bare metal stent postdilated with a paclitaxel-eluting balloon (OCTOPUS Trial): rationale, design and methods[J]. *Eur Intervention*, 2011, Suppl K: K93-99.
- [9] Boos CJ, Balakrishnan B, Jessani S, et al. Effects of percutaneous coronary intervention on peripheral venous blood circulating endothelial cells and plasma indices of endothelial damage/ dysfunction[J]. *Chest*, 2007, 132 (6): 1920-926.
- [10] 殷兆芳, 方唯一, 任义荣, 等. 稳定冠心病动脉血浆 von Willebrand 因子在药物洗脱支架置入前后的变化及意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26 (3): 202-205.
- [11] 宋现涛, 杜梦阳, 陈欣, 等. 采用光学相干断层成像技术评价海利欧斯雷帕霉素洗脱支架术9个月后内膜覆盖情况[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (4): 287-290.
- [12] 王兆钺. 血栓与止血研究的进展与趋势[J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25 (3): 190-191.

(此文编辑 文玉珊)