

[文章编号] 1007-3949(2009)17-07-0539-03

· 临床研究 ·

降解药物涂层支架对冠心病患者血浆可溶性 CD40 配体的影响

李毓杰, 刘秀敏, 马春燕, 周建生

(西安市第一医院心内科, 陕西省西安市 710002)

[关键词] 冠心病; 血浆可溶性 CD40 配体; EXCEL 支架

[摘要] 目的 研究冠心病患者血浆可溶性 CD40 配体变化及降解涂层药物洗脱支架 (EXCEL 支架) 对血浆可溶性 CD40 配体的影响。方法 选择接受裸支架 (BMS) 或 EXCEL 支架治疗, 并且行冠状动脉造影随诊的 80 例冠心病患者, 根据患者所接受支架不同分为 BMS 组和 EXCEL 支架组, 每组 40 例。测定术后 1 个月、3 个月和 6 个月时血浆可溶性 CD40 配体的水平。结果 80 例患者 (男 48 例, 女 32 例) 120 个靶病变接受治疗并完成冠状动脉造影随诊。术后 1 个月和 3 个月时血浆可溶性 CD40 配体水平 EXCEL 支架组显著低于 BMS 组 ($P < 0.01$), 于 6 个月时, 血浆可溶性 CD40 配体水平两组相比差异无显著性 ($P > 0.05$)。结论 EXCEL 支架可降低血浆可溶性 CD40 配体, 适度内皮化, 减少再狭窄, 减少迟发性血栓形成。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effects of Biodegradable Drug Coated Stent on Soluble CD40 Ligand of Patients with Coronary Heart Disease

LI Yu-Jie, LIU Xiu-Min, MA Chun-Yan, and ZHOU Jian-Sheng

(Department of Internal Medicine, the First Hospital of Xi'an, Xi'an 710002, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Soluble CD40 Ligand; EXCEL Stent

[ABSTRACT] **Aim** To research the change of plasma soluble CD40 ligand (sCD40L) in the patients with coronary heart disease and the influence of EXCEL stent on sCD40L. **Methods** 80 patients were divided into BMS group and EXCEL group according to different treatment from January 2006 to June 2008. 40 cases in each group were followed up by coronary artery angiography. The level of sCD40L was measured on 1, 3, 6 months after operation. **Results** The difference of the level of sCD40L was significant on 1, 3 months after operation between the two groups ($P < 0.01$), but no significant difference on 6 months ($P > 0.05$). **Conclusion** EXCEL stent could reduce plasma sCD40L with proper endothelialization to decrease restenosis and delayed thrombosis.

血浆可溶性 CD40-CD40 配体 (CD40-CD40L) 是一对跨膜小分子糖蛋白。这一对受体配体不仅参与了动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的发生发展, 而且对斑块的不稳定起关键作用, 是促进急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发展的重要原因。新近资料表明, CD40-CD40L 相互作用可能在冠状动脉支架术后再狭窄中起重要作用^[1]。支架置入后对血管壁的损伤或使脂核破裂, 可引起血管壁的局部炎症因子表达形成复杂的“网络因子”, CD40-CD40L 相互作用可能是其中的一个关键环节。动脉的损伤还可引起血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的增殖和迁移以及

血管重构, 这些因素是发生支架内再狭窄的主要机制^[2]。现在冠心病的支架治疗已成为冠心病介入治疗的主流, 然而支架内再狭窄和晚期血栓是目前面临的主要难题。第一代药物涂层支架在预防支架内再狭窄取得了良好的效果, 但晚期血栓形成率高。通过研究血浆中可溶性 CD40 配体 (soluble cd40 ligand, sCD40L) 的变化, 探讨可降解药物涂层支架 (EXCEL 支架) 对 sCD40L 的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择我院 2006 年 1 月 ~ 2008 年 6 月接受裸支架 (BMS) 或 EXCEL 支架治疗, 并且进行冠状动脉造影随诊的 80 例冠心病患者, 所有患者均排除严重的心功能不全、结核、恶性肿瘤、急慢性感染、自身免疫性疾病和肝肾功能不全。所有患者术后均接受阿

[收稿日期] 2009-02-12 [修回日期] 2009-05-10

[作者简介] 李毓杰, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为冠心病的诊断与治疗, E-mail 为 liyujie@163.com。马春艳, 副主任医师, 研究专长为高血压病、冠心病和心力衰竭。周建生, 主任医师, 主要从事老年心血管疾病的临床研究。

司匹林 300 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 至少 6 个月的规范药物治疗。将患者根据支架类型分为 BMS 组和 EXCEL 支架组。

1.2 资料分析

至少用相互垂直的两个投照体位, 肉眼判定残余狭窄 < 20% 和前向血流 TIMI 3 级为支架术成功标准。完全闭塞病变时间超过 3 个月的计为慢性完全性闭塞。

1.3 随访

患者支架术后 1 个月、3 个月和 6 个月进行随访, 用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血浆中 sCD40L 水平。6 个月复查冠状动脉造影, 如果有心绞痛或者心肌梗死等重要心血管事件可以提前复查冠状动脉造影。

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验进行比较; 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。全部计算以 SPSS12.0 软件包进行。

2 结果

2.1 临床基本特征

共有 80 例患者 (男 48 例, 女 32 例) 120 个靶病变接受治疗并完成造影随访。两组患者的临床基本特征差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 两组患者临床基本情况 ($n = 40$)

基本参数	BMS 组	EXCEL 支架组
年龄 (岁)	61 ± 21	62 ± 23
男性 (例)	11 (27.5%)	12 (30.0%)
既往心肌梗死 (例)	6 (15.0%)	7 (17.5%)
既往冠状动脉介入治疗 (例)	4 (10.0%)	4 (10.0%)
既往冠状动脉支架植入 (例)	1 (2.5%)	1 (2.5%)
高血压 (例)	10 (25.0%)	11 (27.5%)
高血脂 (例)	9 (22.5%)	10 (25.0%)
2 型糖尿病 (例)	5 (12.5%)	4 (10.0%)
吸烟 (例)	9 (22.5%)	9 (22.5%)
不稳定型心绞痛 (例)	11 (27.5%)	10 (25.0%)
多支病变 (例)	9 (22.5%)	7 (17.5%)

2.2 两组患者病变和基本操作特征

两组之间病变和基本操作特征相当, 差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 两组患者病变和基本操作特征 ($n = 40$)

病变特征参数	BMS 组	EXCEL 支架组
左前降支 (例)	12 (30.0%)	17 (42.5%)
病变在开口位置 (例)	5 (12.5%)	8 (20.0%)
病变累及分支 (例)	13 (32.5%)	15 (37.5%)
C 型病变 (例)	9 (22.5%)	14 (35.0%)
偏心型病变 (例)	28 (70.0%)	35 (87.5%)
完全闭塞病变 (例)	8 (20.0%)	12 (30.0%)
病变成交 (例)	9 (22.5%)	9 (22.5%)
QCA 术前参考血管直径 (mm)	2.83 ± 0.48	2.78 ± 0.45
QCA 术前病变长度 (mm)	21.05 ± 13.18	22.07 ± 15.02
QCA 支架总长度 (mm)	25.19 ± 14.19	26.41 ± 14.80
直接支架 (例)	17 (42.5%)	15 (37.5%)
支架重叠 (例)	12 (30.0%)	15 (37.5%)
支架后扩张 (例)	13 (32.5%)	25 (62.5%)

注: QCA 为冠状动脉造影定量分析。

2.3 术后不同时间血浆可溶性 CD40 配体水平及术后 6 个月造影结果

术后 1 个月和 3 个月时, 与 BMS 组相比, EXCEL 支架组血浆 sCD40L 水平显著降低 ($P < 0.01$), 而术后 6 个月时, 两组血浆 sCD40L 水平差异无显著性 ($P > 0.05$)。EXCEL 支架组的支架再狭窄率显著低于 BMS 组 ($P < 0.01$), 两组晚期血栓形成率差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 3 血浆可溶性 CD40 配体水平及术后 6 个月时冠状动脉造影结果 ($n = 40$)

参数	BMS 组	EXCEL 支架组
sCD40L 水平 ($\mu\text{g/L}$)		
术前	5.13 ± 2.22	5.81 ± 2.85
术后 1 个月	17.26 ± 7.62	10.81 ± 2.94 ^a
术后 3 个月	15.81 ± 2.94	9.61 ± 4.0 ^a
术后 6 个月	8.78 ± 4.13	6.41 ± 5.12
支架内再狭窄 (例)	7 (17.5%)	1 (2.5%) ^a
晚期支架内血栓 (例)	1 (2.5%)	1 (2.5%)

a 为 $P < 0.01$ 与 BMS 组比较。

3 讨论

CD40 和 CD40L 是一对重要的免疫调节共刺激分子, 不仅参与动脉粥样硬化的发生和发展, 而且与它的急性并发症密切相关, 炎症反应是经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 产生并发症的一个重要机制。通过抑制炎症反应可

以减少术后并发症^[3]。近年研究证实平滑肌细胞增殖、迁移是As及血管成形术后再狭窄等病变形成的重要病理基础之一^[4,5]。然而迄今尚无有效的药物治疗手段。因此寻找能有效抑制VSMC增殖的方法,从而治疗As及血管成形术后再狭窄已是当今的研究焦点。适度内皮、平滑肌增生对血管成形术后内膜的修复、破裂和斑块的稳定起重要作用。但过度增殖对As的发展是不利的,特别是有助于再狭窄的形成。因此,VSMC的增殖对机体具有两方面的影响。如何适度调节细胞增殖尚有许多问题值得深入探讨。该领域的突破将为冠心病血管再狭窄及As防治展示新的前景。CD40通过与其受体CD40L相互作用促进内皮迁移,促发损伤血管处内皮细胞的再生,即血管再内皮化,并进一步激活VSMC增殖和迁移。支架术后再狭窄与高表达CD40-CD40L成正相关。

我们的研究发现,PCI术后1个月和3个月时,EXCEL支架组sCD40L显著低于BMS组,术后6个

月再狭窄患者血浆sCD40L水平明显升高。EXCEL支架使用一种新型聚乳酸类生物可降解材料聚乳酸(PLA),作为涂层可在植入体内后3~6个月内降解为水和CO₂,既降低再狭窄,适度内皮化,又减少迟发血栓形成。

[参考文献]

- [1] Turker S, Guneri S, Akdeniz B, et al. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 198-202
- [2] Skowasch D, Jabs A, Andrie R, et al. Pathogen burden, inflammation, proliferation and apoptosis in human in-stent restenosis [J]. *J Vasc Res* 2004; **41**: 525-534
- [3] Vysni C, Sriniv ASM, Lenin M, et al. Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF- κ B and A β mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin [J]. *J Biol Chem*, 2006; **281**: 15 099-109
- [4] 王 蓓, 赵全明. 动脉不稳定性斑块体内显像方法初探 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007; **15** (9): 45-47
- [5] 刘力松, 华琦. 高血压病患者冠状动脉粥样硬化与主动脉脉压的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007; **15** (9): 62-63

(此文编辑 许雪梅)