

三种国产雷帕霉素药物洗脱支架植入对血清 sPLA2 及 hs-CRP 水平的影响

李新伟¹, 薛文平², 刘克坚¹, 邱强¹

(1. 石河子大学医学院第一附属医院, 2. 石河子大学医学院, 新疆石河子市 832000)

[关键词] 分泌型磷脂酶 A2; 高敏 C 反应蛋白; 国产药物洗脱支架

[摘要] **目的** 探讨三种国产雷帕霉素药物洗脱支架(普通药物洗脱支架、可降解药物涂层支架及无载体药物涂层支架)植入对血清分泌型磷脂酶 A2(sPLA2)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响。**方法** 连续收集我院既往无支架植入史的不稳定型心绞痛(UAP)患者 126 例,根据植入支架不同分为 Firebird 2 代支架组(33 例)、Excel 支架组(43 例)及 Nano 支架组(50 例),另选取同期经冠状动脉造影证实为非冠心病患者 48 例为对照组,分别于术前、术后 24 h 抽血测定血清 sPLA2 及 hs-CRP 水平。**结果** 四组患者术前一般临床资料,3 个支架组支架植入情况均无明显差异($P>0.05$);术前、术后 24 h 3 个支架组血清 sPLA2 和 hs-CRP 水平较对照组明显升高($P<0.01$),但三组间比较均无明显差异;术后 24 h,四组血清 sPLA2 和 hs-CRP 水平较术前均有所升高($P<0.05$);3 个支架组血清 sPLA2 和 hs-CRP 水平术后较术前升高幅度比较无明显差异($P>0.05$),但明显高于对照组($P<0.01$)。**结论** 上述三种国产雷帕霉素药物洗脱支架植入均会导致短期血清 sPLA2 和 hs-CRP 水平升高,但三组间炎症因子水平均无明显差异。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Three Domestic Rapamycin Drug-eluting Stents on Serum sPLA2 and hs-CRP Levels

LI Xin-Wei¹, XUE Wen-Ping², LIU Ke-Jian¹, and QIU Qiang¹

(1. The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, 2. The Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

[KEY WORDS] Secretory Phospholipase A2; High Sensitivity C-reactive Protein; Domestic Drug-eluting Stents

[ABSTRACT] **Aim** To study the effects of three kinds of domestic rapamycin drug-eluting stents (rapamycin drug-eluting stent, biodegradable rapamycin drug-eluting stents and polymer-free rapamycin drug-eluting stent) on serum secretory phospholipase A2 (sPLA2) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels after stents implantation. **Methods** 126 patients with unstable angina pectoris (UAP) by angiography were divided into Firebird 2 generation group (33 cases), Excel group (43 cases) and Nano group (50 cases), the patients without coronary heart disease (CHD) by coronary angiography during the same period were selected as the control group, serum concentration of sPLA2 and hs-CRP were determined before and at 24 h after coronary intervention. **Results** Clinical data had no difference in the four groups, and angiography characteristics had no significant differences in the three stent groups ($P>0.05$). Serum concentration of sPLA2 and hs-CRP in the three stent groups were significantly higher than those of the control group before and at 24 h after coronary intervention ($P<0.01$), but there were no significant differences between the three stent groups. Serum concentration of sPLA2 and hs-CRP at 24 h were significantly higher in each group than those in preoperative ($P<0.05$). Compared with preoperative at 24 h, serum concentration of sPLA2 and hs-CRP in the three stent groups were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$), but there were no significant differences between the three stent groups. **Conclusion** Three kinds of domestic rapamycin drug-eluting stent implantation can induce the increase of serum sPLA2 and hs-CRP concentrations in short-term, but the inflammatory factor levels had no obvious differences between the three stent groups.

[收稿日期] 2013-10-17

[作者简介] 李新伟, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病介入诊断与治疗。薛文平, 硕士研究生, 研究方向为冠心病介入诊断与治疗。通讯作者邱强, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病介入诊断与治疗, E-mail 为 Hxj535321@sina.com。

尽管第一代药物洗脱支架与金属裸支架相比已经显著降低了再狭窄的发生,但 PCI 术后支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 的发生率仍然达到 10% 左右^[1],影响 PCI 的广泛开展和临床应用效果。炎症反应是再狭窄发生的本质,炎症反应的强度可以通过测定血清分泌型磷脂酶 A2 (secretory phospholipase A2, sPLA2) 和高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 来表达。Korotaeva 等^[2]研究显示冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后血清 sPLA2 水平与冠状动脉支架再狭窄发展密切相关。Saleh 等^[3]研究显示 PCI 术后 CRP 水平可成为术后再狭窄的独立风险预测因子。目前,大量的病理学研究已经证实,药物洗脱支架药物释放完后在支架表面会残留高分子涂层,从而导致第一代药物支架发生远期再狭窄的临床安全性事件^[4,5];无载体支架则实现了血管内无载体含药洗脱支架系统,代表药物洗脱支架治疗史上迈出的一大步,但同普通雷帕霉素药物洗脱支架相比,PCI 术后炎症反应是否一致,还有待进一步研究。本研究旨在比较最新上市的无载体雷帕霉素药物涂层支架乐普二代 (Nano, 北京乐普) 与国内普遍应用的普通雷帕霉素药物洗脱支架 (Firebird 2 代, 上海微创) 和可降解雷帕霉素药物涂层支架 (Excel, 山东吉威) 介入治疗对血清 sPLA2 和 hs-CRP 两种炎症因子水平的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

按时间顺序连续入选 2012 年 12 月 1 日至 2013 年 10 月 1 日在本院心内科住院的行冠状动脉造影术的不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者,所有患者根据手术结果分组。入选标准:①符合最新指南关于 UAP 的最新标准,排除急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者;②行冠状动脉造影证实为冠心病,直径狭窄 $\geq 70\%$,需行冠状动脉支架植入的患者;③同意接受国产雷帕霉素药物洗脱支架治疗。排除标准:近期外科手术或创伤;急慢性感染;肿瘤;结缔组织病或自身免疫性疾病;NYHA 分级Ⅲ或Ⅳ级的心力衰竭;血肌酐 $>120\text{ }\mu\text{mol/L}$;任何程度的肝功能异常;既往冠状动脉搭桥或 PCI 史;对金属、雷帕霉素过敏;有抗血小板、抗凝治疗禁忌。另选取同期因胸痛或 ECG 显示有局部缺血改变,经冠状动脉造影显示为正常冠状动脉或狭窄 $<50\%$,未放置支架患者作为对照组,排除标准同上。

1.2 手术方法

所有入选患者入院后均立即给予拜阿司匹林 300 mg,氯吡格雷 300 mg 负荷量,以后接受拜阿司匹林 100 mg/d,氯吡格雷 75 mg/d,立普妥每晚 20 mg 治疗,根据病情需要给予血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、 β 受体阻滞剂、钙通道阻断剂 (calcium channel blocker, CCB) 及硝酸酯类药物。所有患者在接受药物治疗至少 2 天后行冠状动脉造影及 PCI 术,经桡动脉或股动脉途径完成,以标准方法进行冠状动脉造影,主支血管直径狭窄 $\geq 50\%$ 判断该支血管病变阳性,直径狭窄 $\geq 70\%$ 推荐行 PCI 治疗,入选患者手术均使用同一类型支架,使用何种支架经患者知情同意由术者决定。

1.3 一般资料收集

入院即刻记录年龄、身高、体重,计算体质指数 (body mass index, BMI),记录既往吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史以及目前服用的药物。

1.4 血清学指标测定

清晨空腹采肘正中静脉血 3 mL,测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、血清尿酸、脂蛋白 (a) 水平;PCI 术前空腹、术后 24 h 抽取肘正中静脉血 4 mL,3000 r/min 离心 15 min,分离血清置于 -75°C 冰箱冻存,测定血清 hs-CRP 和 sPLA2 水平。

1.5 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行正态分布检验,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 q 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料及 PCI 情况比较

共连续入选 126 例 UAP 患者,33 例接受 53 枚 Firebird 2 代支架治疗,43 例接受 70 枚 Excel 支架治疗,50 例接受 83 枚 Nano 支架治疗,手术均获成功,支架植入数目三组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。住院期间和术后 1 月随访,四组均无死亡、心肌梗死、脑卒中、再次血运重建以及支架内血栓形成的发生。四组间基本临床资料比较均无统计学差异 ($P > 0.05$;表 1),3 个支架植入组支架植入情况比较均无统计学差异 ($P > 0.05$;表 2)。

表 1. 四组间基本临床资料比较

Table 1. Comparison of basic clinical data between the four groups

| 项 目 | 对照组 (n = 48) | Firebird 2 代支架 (n = 33) | Excel 支架 (n = 43) | Nano 支架 (n = 50) | P |
|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------------|------------------|-------|
| 年龄 (岁) | 55.65 ± 9.77 | 56.64 ± 7.60 | 57.6 ± 11.03 | 55.32 ± 10.75 | 0.69 |
| 男性 (例) | 34 (70.8%) | 24 (72.7%) | 35 (81.4%) | 38 (76%) | 0.68 |
| 吸烟 (例) | 12 (54.5%) | 13 (48.1%) | 30 (69.8%) | 28 (56%) | 0.29 |
| 高血压 (例) | 25 (52.1%) | 16 (48.5%) | 25 (58.1%) | 31 (62%) | 0.6 |
| 糖尿病 (例) | 12 (25%) | 6 (18.2%) | 15 (34.9%) | 10 (20%) | 0.29 |
| BMI (kg/m ²) | 25.61 ± 1.59 | 26.10 ± 2.81 | 26.70 ± 2.42 | 26.62 ± 2.58 | 0.09 |
| TG (mmol/L) | 2.83 ± 0.25 | 2.96 ± 0.43 | 2.90 ± 0.31 | 2.92 ± 0.32 | 0.28 |
| TC (mmol/L) | 3.89 ± 0.61 | 4.12 ± 1.03 | 3.66 ± 0.59 | 3.91 ± 1.02 | 0.12 |
| LDLC (mmol/L) | 2.55 ± 0.64 | 2.55 ± 0.76 | 2.29 ± 0.74 | 2.42 ± 0.77 | 0.34 |
| HDLc (mmol/L) | 1.08 ± 0.26 | 1.02 ± 0.26 | 1.03 ± 0.27 | 1.10 ± 0.29 | 0.44 |
| 尿酸 (μmol/L) | 303.1 ± 68.4 | 302.6 ± 55.6 | 326.9 ± 81.5 | 318.5 ± 66.0 | 0.29 |
| 脂蛋白 (a) (mg/dL) | 186.7 ± 52.8 | 185.6 ± 54.9 | 184.9 ± 47.5 | 205.1 ± 49.5 | 0.16 |
| 药物 | | | | | |
| ACEI/ARB (例) | 11 (22.9%) | 10 (30.3%) | 13 (30.2%) | 16 (32%) | 0.767 |
| β 受体阻滞剂 (例) | 30 (62.5%) | 18 (54.5%) | 28 (65.1%) | 32 (64%) | 0.79 |
| CCB (例) | 8 (16.7%) | 4 (12.1%) | 8 (18.6%) | 8 (16%) | 0.897 |
| 硝酸酯类 (例) | 35 (72.9%) | 27 (81.8%) | 35 (81.4%) | 40 (80%) | 0.708 |

表 2. 三种支架植入情况

Table 2. Three kinds of stent implantation conditions

| 靶血管 | Firebird 2 代支架 | Excel 支架 | Nano 支架 |
|-----------|----------------|--------------|--------------|
| 左前降支 (支) | 17 (44.71%) | 26 (49.13%) | 33 (57.94%) |
| 左旋支 (支) | 6 (15.80%) | 9 (17.01%) | 11 (19.32%) |
| 右冠状动脉 (支) | 15 (39.52%) | 18 (34.02%) | 13 (22.82%) |
| 管腔狭窄 (%) | 88.91 ± 6.69 | 87.02 ± 5.28 | 85.51 ± 4.99 |
| 支架长度 (mm) | 27.24 ± 7.33 | 26.13 ± 6.41 | 25.11 ± 4.43 |
| 支架直径 (mm) | 3.03 ± 0.37 | 2.98 ± 0.35 | 3.14 ± 0.43 |

表 3. 术前、术后 24 h 血清 hs-CRP 和 sPLA2 水平比较

Table 3. Comparison of serum hs-CRP and sPLA2 levels before operation and after 24 h

| 指 标 | 对照组 (n = 48) | Firebird 2 代支架 (n = 33) | Excel 支架 (n = 43) | Nano 支架 (n = 50) |
|---------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| hs-CRP (mg/L) | | | | |
| 术前 | 1.32 ± 0.44 | 4.98 ± 0.43 ^b | 5.09 ± 0.61 ^b | 5.05 ± 0.51 ^b |
| 术后 24 h | 2.12 ± 0.51 ^a | 12.04 ± 0.45 ^{ab} | 12.11 ± 0.61 ^{ab} | 12.01 ± 0.54 ^{ab} |
| sPLA2 (μg/L) | | | | |
| 术前 | 6.33 ± 2.18 | 15.40 ± 5.58 ^b | 14.90 ± 4.00 ^b | 14.70 ± 4.35 ^b |
| 术后 24 h | 7.39 ± 2.38 ^a | 27.34 ± 7.15 ^{ab} | 26.38 ± 5.73 ^{ab} | 25.96 ± 5.51 ^{ab} |

a 为 $P < 0.05$, 与术前比较; b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

3 讨 论

PCI 术后再狭窄的本质是机体对动脉损伤的一种过度的愈合反应, 是一系列炎性物质和生长因子介导的复杂的生物学过程^[6,7]。sPLA2 为急性时相反应蛋白^[8], 与 PCI 术后再狭窄密切相关。Korotae-va 等^[2]研究显示 PCI 术后 24 h 血清 sPLA2 的量及活性较术前明显升高, 另证明 PCI 术后血清 sPLA2 与冠状动脉支架再狭窄发展密切相关。李卫华

2.2 术前、术后 24 h 血清 hs-CRP 和 sPLA2 水平比较

四组术后血清 hs-CRP 和 sPLA2 水平较术前均明显升高 ($P < 0.01$)。术前三组支架组血清 hs-CRP 和 sPLA2 水平较对照组均明显升高 ($P < 0.01$), 三个支架组组间比较无明显差异 ($P > 0.05$); 术后 24 h, 三个支架组组间血清 hs-CRP 和 sPLA2 水平比较仍无明显差异 ($P > 0.05$)。3 个支架组术后与术前的差值与对照组相比明显升高 ($P < 0.01$), 3 个支架组组间无明显差异 ($P > 0.05$; 表 3)。

等^[9]研究显示急性冠状动脉综合征患者 PCI 后即刻、6 h、24 h hs-CRP 水平高于术前。Saleh 等^[3]研究显示 PCI 术后 CRP 水平与术后再狭窄密切相关。结合以上研究, 本研究选择术后 24 h 血清 sPLA2 升高幅度最大点收集血清, PCI 术后血清 hs-CRP、sPLA2 较术前均明显升高, 且升高幅度较对照组明显, 确为支架植入所致, 与既往研究一致。

有研究表明, 冠状动脉造影过程中, 炎症反应的发生与血管内膜损伤的程度、血管痉挛及患者血液凝

固的程度、状态等有关,同时介入操作器械、导管及钢丝的材料外部光洁度、抗血栓性能、操作技术的熟练程度、操作的柔或粗等,在血管腔内滞留时间及插入血管的选择,插入件的外径和血管径的比例,尤其是操作过程中采取抗凝措施是否恰当等都会影响血栓是否形成及相应的炎症反应^[10]。本研究中,冠状动脉造影术后较术前炎症因子水平升高,考虑与上述手术操作过程相关。另外三个支架组炎症因子水平术后与术前的差值较单纯冠状动脉造影组明显升高,更能证明支架植入所致的炎症反应。

目前,药物洗脱支架再狭窄的发生率仍有 10% 左右,大量的病理学研究证实,支架表面持续残留的不可降解药物涂层材料是导致局部血管壁炎症、过敏、内皮化延迟和诱发血栓的主要原因。载体的研究成为热点,Excel 支架为新一代可降解涂层雷帕霉素洗脱支架,其涂层聚合物在置入体内 3~6 个月后生物降解为水和二氧化碳,乐普新一代无载体雷帕霉素药物洗脱支架 Nano,直接在支架基体表面通过特殊方法制备出微孔。本研究比较三种支架植入术后 24 h 血清 hs-CRP、sPLA2 变化,发现三组间无明显差异,提示三者对 PCI 术后急性炎症反应的抑制作用相似,与佟子川等^[11]研究类似;无载体支架与可降解雷帕霉素药物洗脱支架及不可降解雷帕霉素药物洗脱抑制急性炎症反应同样有效。

尽管本研究显示三种类型支架术后短期内炎症反应类似,并不代表术后再狭窄无明显差异。李少君等^[12]认为,炎症可作为预测再狭窄的良好指标。但 Kang 等^[13]研究显示不可降解支架较可降解支架植入后循环炎症因子升高程度并无差别。PCI 术后炎症反应与再狭窄关系仍存在争议。对不同类型药物支架植入术后再狭窄的发生率的比较大量的研究,王珂等研究证明可降解支架较不可降解支架在降低术后再狭窄及远期不良心血管事件方面无明显差异。而 Massberg 等^[14]研究证实,无载体西罗莫司支架与普通西罗莫司有载体不可降解支架 1 年随访再狭窄及远期不良心血管事件类似,Tada 等^[15]则认为无载体双重药物支架较不可降解药物支架在抑制新生内膜增生、晚期管腔丢失及血栓事件方面更有优势。因此,如需进一步了解三种支架术后有无差异,应扩大样本量,延长时间,采取更大规模的研究。

[参考文献]

[1] Li JJ. Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis[J].

Chin Med J, 2008, 121 (6): 566-572.

[2] Korotaeva AA, Samoilova EV, Kaminny AI, et al. The catalytically active secretory phospholipase A2 type IIA is involved in restenosis development after PTCA in human coronary arteries and generation of atherogenic LDL[J]. Mol Cell Biochem, 2005, 270 (1-2): 107-113.

[3] Saleh N, Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis[J]. Atherosclerosis, 2007, 195 (2): 374-378.

[4] Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents; importance of delayed healing [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27 (7): 1 500-510.

[5] Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation[J]. Minerva Cardioangiol, 2009, 57 (5): 567-584.

[6] 羊镇宇, 王强, 郭素峡, 等. 双源 CT 在冠状动脉支架内再狭窄诊断中的价值[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (1): 49-52.

[7] 李建军. 炎症与支架内再狭窄[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (7): 566-569.

[8] Chait A, Han CY, Oram JF, et al. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins; markers or mediators of cardiovascular disease[J]? J Lipid Res, 2005, 46 (3): 389-403.

[9] 李卫华, 高磊, 林开敏, 等. 冠状动脉介入治疗术对冠心病患者白细胞介素 18 及高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2007, 23 (11): 871-873.

[10] 耿洪业, 孔宪明. 心脏介入性诊断和治疗并发血栓栓塞[M]. 见: 孔宪明, 高海青, 张筱赛(主编). 心脏血栓病学, 北京: 人民卫生出版社, 2000; 385-388.

[11] 佟子川, 张建军, 魏好, 等. 不同类型药物洗脱支架介入治疗对血清 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26 (10): 766-769.

[12] 李少君, 李宁, 李志韬, 等. 猪冠状动脉介入损伤后血管壁平滑肌细胞增生与血浆组织因子水平的关系[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2009, 17 (2): 96-98.

[13] Kang WC, Ahn TH, Moon CI, et al. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of sirolimus and paclitaxel-eluting stents [J]. Heart, 2009, 95 (12): 970-975.

[14] Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, et al. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease; the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial[J]. Circulation, 2011, 124 (5): 624-632.

[15] Tada N, Virmani R, Grant G, et al. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3 (2): 174-183.

(此文编辑 文玉珊)