

急性冠脉综合征患者冠状动脉介入治疗围术期可溶性 CXCL16 趋化因子配体 16 的表达规律

黄桂锋¹, 吴泽彬², 李吉林²

(1. 汕头市潮阳区大峰医院, 广东汕头 515154; 2. 汕头大学医学院第一附属医院, 广东汕头 515000)

摘要:目的 探讨可溶性 CXCL16 (soluble CXCL16, sol-CXCL16) 在急性冠状动脉(冠脉)综合征患者经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗围术期中的表达规律及临床意义。方法 将 96 例成功施行 PCI 治疗的急性冠脉综合征患者分为常规治疗组和强化他汀治疗组, 分别于 PCI 治疗前、PCI 治疗后 1 d、术后 2 周以及术后 4 周测定血清 sol-CXCL16 和高敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 的浓度。结果 所有患者 PCI 治疗后 1 d 血清 hs-CRP 浓度和 sol-CXCL16 浓度均较 PCI 治疗前有明显的升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PCI 治疗后 1 d 常规治疗组中血清 sol-CXCL16 浓度升高较强化他汀治疗组更为明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 2 周后, 强化他汀治疗组血清 sol-CXCL16 浓度较常规治疗组及 PCI 治疗后 1 d 均有明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 4 周后, 强化他汀治疗组血清 sol-CXCL16 及 hs-CRP 浓度均较常规治疗组及 PCI 治疗后 1 d 有明显的下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。强化他汀治疗组 PCI 治疗后 4 周内主要心血管事件发生率显著低于常规治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 sol-CXCL16 浓度可能与冠状动脉炎症程度相关, 并可能对评估急性冠脉综合征患者 PCI 治疗后短期预后有一定的作用。

关键词: 冠状动脉疾病; sol-CXCL16; 高敏 C-反应蛋白; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉
中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2014)05-0581-03

Expression patterns of soluble CXCL16 in patients with acute coronary syndrome during the perioperative period of percutaneous coronary intervention

HUANG Gui-feng¹, WU Ze-bin², LI Ji-lin²

(1. Dafeng Hospital of Chaoyang District in Shantou City, Shantou, Guangdong 515154, China; 2. The First Affiliated Hospital of Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong 515000, China)

Abstract: Objectives To investigate the expression patterns of soluble CXCL16 (sol-CXCL16) in patients with acute coronary syndrome (ACS) during the perioperative period of percutaneous coronary intervention (PCI) and to survey its clinical significance. **Methods** Totally 96 patients with ACS who successfully received PCI were selected and divided into conventional therapy group and intensive statin therapy group. Serum concentrations of sol-CXCL16 and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) from each group were measured at various time intervals, including day one before and after surgery, two and four weeks after surgery, respectively. **Results** For all the patients, serum concentrations of both hs-CRP and sol-CXCL16 one day after surgery significantly increased compared to those one day before surgery ($P < 0.05$). In addition, an increase on serum concentration of sol-CXCL16 in conventional therapy group one day after PCI was more obvious than that in intensive statin therapy group ($P < 0.05$). Serum concentration of sol-CXCL16 after two weeks in intensive statin therapy group had an apparent decrease by comparing with those in conventional therapy group and one day after surgery in intensive statin therapy group ($P < 0.05$). Furthermore, serum concentrations of sol-CXCL16 and hs-CRP after four weeks were significantly lower than those in conventional therapy group and one day after surgery in intensive statin therapy group ($P < 0.05$). Major adverse cardiovascular events of four weeks in intensive statin therapy group were significantly lower than those in conventional therapy group ($P < 0.05$). **Conclusions** The study suggests that serum concentration of sol-CXCL16 may correlate with coronary inflammation, which can assess the short-term prognosis of PCI for patients with ACS.

Key words: coronary artery disease; soluble CXCL16; high-sensitivity C-reactive protein; percutaneous coronary intervention

急性冠状动脉(冠脉)综合征(acute coronary syndrome, ACS)发病率和病死率在逐年增加,已成为严重危害人类生命的主要病因。经皮冠脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗能及时血运重建,显著改善患者预后,但是 PCI 治疗后冠状动脉炎症反应仍在持续^[1],主要心血管事件发生率仍然较高。寻找一种理想的冠状动脉炎症指标,为其及时评估 ACS 患者 PCI 治疗后短期预后提供依据,有着非常重要的临床意义。本文通过监测 96 例进行 PCI 治疗的 ACS 患者的可溶性 CXCL16(soluble CXCL16, sol-CXCL16)浓度,以探讨 sol-CXCL16 在 ACS 患者 PCI 治疗围术期中的表达规律及临床意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 6 月至 2013 年 11 月在汕头市大峰医院及汕头大学医学院第一附属医院心内科住院并确诊为 ACS 患者 96 例为研究对象。所有入选患者均成功行 PCI 治疗。详细记录入选对象的基本临床资料,包括年龄、性别、并发症、吸烟史、家族史、体质量、生命体征、药物服用情况、入院就诊治疗时间,心绞痛性质、心电图改变、冠状动脉造影结果。所有患者均符合美国心脏协会(AHA)与美国心脏病学会(ACC)制定的关于 ACS 的诊断标准。剔除标准:心肌病、心肌炎、风湿性心脏病、心脏移植、各种急和慢性感染性疾病、冠状动脉以外的血栓性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、近期重大外伤或手术史、严重的肝及肾损伤、病情危重(心源性休克及心功能Ⅳ级)以及使用主动脉球囊反搏、不同意参与研究的患者。

1.2 分组标准

96 例 ACS 患者按“随机数字表”法随机分配为两组:在按 ACS 规范治疗方案基础上,A 组即常规治疗组,共 45 例,男 32 例,女 13 例,年龄(59.20 ± 7.92)岁;PCI 治疗前 1 h 均口服阿托伐他汀(辉瑞公司产品)10 mg,并以 10 mg/d 剂量维持治疗。B 组即强化他汀治疗组,共 51 例,男 40 例,女 11 例,年龄(60.72 ± 8.58)岁;PCI 治疗前 1 h 均口服阿托伐他汀(辉瑞公司产品)40 mg,并以 40 mg/d 剂量维持治疗。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P=0.555, P=0.372$)。

1.3 检测方法

所有患者分别于 PCI 治疗前、术后 1 d、术后

2 周以及术后 4 周抽取肘静脉血清检测 sol-CXCL16 和高敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)浓度。血清 sol-CXCL16 浓度测定是按“人 CXCL16 酶联免疫吸附检测试剂盒(R&D Systems, Minneapolis, MN)”的说明书进行。吸光度测量是使用基准全自动定量绘图酶标仪(Bio-Rad, Hercules, CA),其最低检测剂量是 0.007 ng/mL。组内和组间的变异系数分别是 5% 和 10%。hs-CRP 浓度测定是使用日本第一化学提供的试剂盒,由 EL800 半自动酶标分析仪行乳胶增强免疫比浊测量法测定。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件包处理数据。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,使用两独立样本 t 检验以及重复测量资料的方差分析进行统计。计数资料以率或百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

常规治疗组和强化他汀治疗组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [n(%)]

项 目	常规治疗组	强化他汀治疗组	P 值
n	45	51	
冠状动脉疾病家族史	6(13.33)	2(3.92)	0.195
高血压病史	20(44.44)	18(35.29)	0.480
糖尿病史	18(40.00)	26(50.98)	0.383
高脂血症史	25(25.55)	22(43.14)	0.313
吸烟	36(80.00)	41(80.39)	0.835

2.2 两组 PCI 治疗前、后血清 sol-CXCL16 和 hs-CRP 浓度比较

常规治疗组和强化他汀治疗组 PCI 治疗前、后血清 sol-CXCL16 和 hs-CRP 浓度比较,详见表 2。

2.3 两组主要心血管事件发生率比较

两组 PCI 治疗后 4 周主要心血管事件发生率比较,详见表 3。

3 讨 论

hs-CRP 作为预测心血管疾病相对危险度的独立炎症标志物已被大规模前瞻性研究所证实^[2-4],但其实际临床评估价值却因受到感染、创伤、免疫、应激等众多因素的干扰而大打折扣。CXCL16

表 2 两组 PCI 治疗前、后血清 sol-CXCL16 和 hs-CRP 浓度比较 [ng/mL, $\bar{x} \pm s$]

组别	n	sol-CXCL16				hs-CRP			
		术前	术后 1 d	术后 2 周	术后 4 周	术前	术后 1 d	术后 2 周	术后 4 周
常规治疗组	45	2.895±0.171	3.279±0.195 ¹⁾ *	3.243±0.173	3.198±0.178	8.653±1.822	11.857±2.214 ¹⁾ *	11.566±1.953	10.982±1.955
强化他汀治疗组	51	2.903±0.182	3.175±0.187 ^{*,1)} *	2.503±0.153 ^{*,2)} *	1.978±0.111 ^{*,2)} *	9.324±1.854	11.066±2.021 ¹⁾ *	10.423±1.844	6.988±1.321 ^{*,2)} *

注:与常规治疗组比较,*P<0.05;与同组术前比较,¹⁾P<0.05;与同组术后 1 d 比较,²⁾P<0.05

表 3 两组 PCI 治疗后 4 周主要心血管事件发生率比较 [n (%)]

组别	n	心力衰竭	再发心肌梗死	再发心绞痛(须住院治疗)	恶性心律失常	总计
常规治疗组	45	4(8.89)	1(2.22)	3(6.67)	2(4.44)	10(22.22)
强化他汀治疗组	51	1(1.96)	0	1(1.96)	1(1.96)	3(5.88)*

注:与对照组比较, $\chi^2=4.15$,*P<0.05

是一种包含清道夫受体和炎症趋化因子特性的趋化因子,其作为冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)特别是 ACS 新的炎症标志物,受到越来越多的重视^[5]。本文以 hs-CRP 作为参照物,探讨 sol-CXCL16 在 ACS 患者 PCI 治疗围术期中的表达规律及临床意义。

PCI 治疗中球囊扩张血管引起缺血再灌注损伤、斑块破裂、胶原暴露、血小板黏附,产生单核细胞趋化因子和黏附分子,促进 T 淋巴细胞和单核-巨噬细胞附着,合成释放炎症细胞因子,加重局部的炎症反应;且冠状动脉支架作为异物,其金属材料本身可加重炎症反应并导致更明显的内皮功能障碍^[6-8]。在本研究中,所有 ACS 患者术后 1 d 的血清 hs-CRP 浓度和 sol-CXCL16 浓度均较术前有明显的升高,且差异有统计学意义(P<0.05),提示 PCI 治疗后炎症反应明显,sol-CXCL16 浓度的升高可能一定程度反映了冠状动脉斑块的不稳定性及其炎症反应。

强化他汀类药物可以明显降低 ACS 患者炎症标志物的水平,并使 PCI 治疗后主要心血管事件发生率明显下降^[9,10]。监测炎症标志物水平对评估 ACS 患者治疗效果及预后有着重要的作用^[11,12]。Smith 等^[13]研究提示他汀类药物能显著降低冠心病患者的血清 sol-CXCL16 浓度,且该治疗效果与血脂下降程度无相关关系,提示 sol-CXCL16 可能是 ACS 新的治疗靶点。因此,我们进一步探讨 ACS 患者于 PCI 治疗围术期强化他汀治疗后血清 sol-CXCL16 浓度与 hs-CRP 浓度的关系,结果显示 PCI 治疗后 1 d 常规治疗组中 sol-CXCL16 浓度升高较强化他汀治疗组更为明显,差异有统计学意义(P<0.05);强化他汀治

疗 2 周后血清 sol-CXCL16 浓度较术后 1 d 已有明显下降,而 hs-CRP 浓度在治疗 4 周后才有明显的下降;强化他汀治疗组 PCI 治疗后 4 周内主要心血管事件发生率显著低于常规治疗组,差异有统计学意义(P<0.05)。上述结果提示强化他汀治疗减轻 PCI 治疗后炎症反应较常规治疗更显著,并有减低 PCI 治疗后 4 周内主要心血管事件的趋势。

综上所述,本研究中 sol-CXCL16 在反映 ACS 患者 PCI 治疗后冠状动脉炎症程度变化及其短期预后较 hs-CRP 表现出更高的敏感性。临床医生选择监测 sol-CXCL16 可能对 ACS 患者 PCI 治疗围术期冠状动脉炎症程度及短期预后做出更早的判断并及时调整治疗方案,对减少其不良事件的发生率有一定的临床意义。

参考文献:

- [1] WILSON S H, BERGER P B, MATHEW V, et al. Immediate and late outcomes after direct stent implantation without balloon predilation[J]. J Am Coll cardiol, 2000, 35(7): 937-943.
- [2] ARMSTRONG E J, MORROW D A, SABATINE M S, et al. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes; part II: acute phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation[J]. Circulation, 2006, 113(7): e152-e155.
- [3] ROY D, QUILES J, AVANZAS P, et al. A comparative study of markers of inflammation for the assessment of cardiovascular risk in patients presenting to the emergency department with acute chest pain suggestive of acute coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2006, 109(3): 317-321.
- [4] NOMOTO K, OGUCHI S, WATANABE I, et al. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular cell adhesion molecule-1[J]. J Cardiol, (下转第 611 页)