

# 线粒体偶联因子-6 与介入治疗后血管内膜增殖的关系

郑华峰

(北京大学深圳医院心内科, 广东深圳 518000)

**摘要:**目的 观察冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者支架植入术后线粒体偶联因子 6 (coupling factor 6, CF6) 的变化规律, 并探索冠心病患者支植入术后线粒体 CF6 的峰值与术后 12 个月随访时内膜增生程度的关系。**方法** 临床上筛选符合入选条件的患者 30 例, 分别于造影术前、造影术后即刻, 经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后即刻、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 采血, 用放射免疫方法检测 CF6 及 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$  (prostaglandin F1 $\alpha$ , PGF1 $\alpha$ ) 的浓度; 12 个月后对患者进行随访, 检测患者血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度, 并对患者进行冠状动脉造影复查, 应用血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)检测内膜增生情况。**结果** 入组患者 PCI 治疗后即刻血浆 CF6 浓度较术前有所升高, 差异有统计学意义[(216.75 $\pm$ 14.40)pg/mL vs. (231.75 $\pm$ 13.2)pg/mL,  $P < 0.05$ ]; 并在术后 1 d 达到高峰 [(263.2 $\pm$ 14.08)pg/mL,  $P < 0.05$ ], 3 d 后开始下降 [(239.75 $\pm$ 13.20)pg/mL,  $P < 0.05$ ], 7 d 后可以恢复至造影前水平 [(222.6 $\pm$ 15.04) pg/mL,  $P > 0.05$ ]。PCI 治疗后血浆 CF6 浓度与 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度明显负相关( $P = -0.679$ ,  $P < 0.05$ )。术后 1 年随访时, 血浆 CF6 浓度是(222.05 $\pm$ 14.92)pg/mL, 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度是(24.05 $\pm$ 2.64)pg/mL, 内膜增生厚度为(159 $\pm$ 0.015)mm。患者内膜增生厚度与 PCI 治疗后血浆 CF6 峰值浓度呈正相关( $r = 0.819$ ,  $P < 0.05$ ), 与 6-酮-PGF1 $\alpha$  峰值浓度呈负相关( $r = -0.797$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** CF6 浓度在 PCI 治疗后明显增高, 并于术后 1 d 达高峰, 3 d 有所下降, 7 d 后回落至基线浓度, CF6 浓度和 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度负相关。患者内膜增生厚度与 PCI 治疗后血浆 CF6 峰值浓度呈正相关, CF6 术后峰值浓度越高, 其远期内膜增生越严重。

**关键词:** 冠状动脉疾病; 血管成形术, 经皮, 经腔冠状动脉; 内膜增殖; 线粒体偶联因子 6

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)01-0028-04

## Relationship between mitochondrial coupling factor 6 and degree of intimal hyperplasia after percutaneous coronary intervention

ZHENG Hua-feng

(Department of Cardiology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

**Abstract: Objectives** To investigate the variation of mitochondrial coupling factor 6 (CF6) in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention (PCI) and explore the relationship between the degree of intimal hyperplasia and peak expression of CF6 in 12 months' follow-up. **Methods** Totally 30 patients with coronary heart disease meeting the inclusion criteria were included in this study. Concentrations of peripheral blood CF6 and 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$  (PGF1 $\alpha$ ) were detected by radioimmunoassay before and immediately after angiography, before and immediately after PCI, as well as 1 day, 3 days and 7 days after PCI. We detected plasma concentrations of CF6 and 6-keto-PGF1 $\alpha$  in the same way after followed-up for 12 months, and intravenous ultrasound (IVUS) was used to detect coronary intimal hyperplasia. **Results** Plasma concentration of CF6 in patients with coronary heart disease increased significantly instantly after PCI compared with that of the pre-operation [(216.75 $\pm$ 14.40) pg/mL vs. (231.75 $\pm$ 13.2) pg/mL,  $P < 0.05$ ], reached the peak level 1 day after PCI [(263.2 $\pm$ 14.08) pg/mL,  $P < 0.05$ ], declined in 3 days [(239.75 $\pm$ 13.20) pg/mL,  $P < 0.05$ ] and returned to the pre-angiography level in 7 days [(222.6 $\pm$ 15.04) pg/mL,  $P > 0.05$ ]. 6-keto-PGF1 $\alpha$  was negatively correlated with plasma concentration of CF6 ( $r = -0.679$ ,  $P < 0.05$ ). In 12 months' follow-up after surgery, plasma concentration of CF6 was (222.05 $\pm$ 14.92) pg/mL, plasma concentration of 6-keto-PGF1 $\alpha$  was (24.05 $\pm$ 2.64)pg/mL, and thickness of intimal hyperplasia was (159 $\pm$ 0.015) mm. Thickness of intimal hyperplasia was positively correlated with peak level of plasma CF6 after PCI ( $r = 0.819$ ,  $P < 0.05$ ), and negatively correlated with peak level of plasma 6-keto-PGF1 $\alpha$  ( $r = -0.797$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Concentration of CF6 in patients with coronary heart disease

increases significantly after PCI, reaches the peak level 1 day after PCI, declines in 3 days and returns to the baseline level 7 days after PCI. 6-keto-PGF1 $\alpha$  is negatively correlated with plasma concentration of CF6. Thickness of intimal hyperplasia is positively correlated with peak level of CF6. The higher peak level of CF6 is, the more severe intimal hyperplasia is.

**Key words:** coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; intimal proliferation; mitochondrial coupling factor-6

经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗是治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的重要手段之一。它显著地降低了冠心病患者的病死率,减轻了患者的临床症状,为改善冠心病患者的生活质量及预后做出了巨大贡献。但是,支架植入后再狭窄成为限制 PCI 治疗远期疗效的重要因素。内膜的增殖与支架内再狭窄有着密切的关系,多个研究表明线粒体偶联因子 6 (coupling factor 6, CF6) 内皮细胞及平滑肌细胞的功能状态密切相关<sup>[1-4]</sup>,笔者推测 CF6 可以通过影响内皮细胞及平滑肌细胞的功能影响内膜的增殖,故本文拟观察支架植入后血浆 CF6 浓度的变化规律与随访内膜增殖的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

入选患者为 2012 年 6 月至 2013 年 12 月期间在北京大学深圳医院住院,诊断为急性冠脉综合征的患者 30 例,支架均为 Xience V 支架。其中男 22 例,女 8 例,(64.6 $\pm$ 7.3)岁,血压 130/70 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。排除恶性肿瘤、严重肝和肾功能不全、新近活动性出血、血液系统疾病、慢性阻塞性肺部疾病等。全部 30 例患者中,糖尿病 8 例,高脂血症 12 例,冠心病阳性家族史 13 例,吸烟 19 例,其中不稳定型心绞痛 21 例,稳定型心绞痛 9 例。造影及支架入选标准:单支病变,目测或定量评估的 %DS $\geq$ 50% 且 < 100%,且心肌梗死溶栓(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流 $\geq$  I 级。靶病变定量冠状动脉造影(QCA)测得的管腔最大直径(Dmax) $\geq$  2.25 mm 且  $\leq$  3.75 mm。靶病变定量冠状动脉造影测得的长度必须  $\leq$  24 mm。

### 1.2 研究方法及观察指标

入选患者于入院后分别于造影术前、造影术后即刻,支架植入术后即刻、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 采血,抽取静脉血 2 mL。测定前需将血液用枸橼酸钠抗凝放入离心机以 2 000~3 000 r/min 离心 20 min,收集上清液,置于-70 $^{\circ}$ C 条件下保存

备用;用放射免疫方法检测 CF6 及 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$  (prostaglandin F1 $\alpha$ , PGF1 $\alpha$ ) 的浓度;12 个月后对患者进行随访,检测患者血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度。所有入组患者入院后行常规胸部正位片、超声心动图、心电图、血脂、血糖、心肌酶、肌钙蛋白等检查。并对患者进行冠状动脉造影复查,应用血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)检测内膜增生情况。

### 1.3 统计学分析

所有分析用 SPSS 18.0 软件处理。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组之间比较使用 *t* 检验。随访冠状动脉内增生厚度与血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  峰值浓度之间相关关系使用线性回归。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的血管造影基线资料

患者的血管造影基线特征见表 1。其中,术前 TIMI 血流 III 级的患者占 70.0%。

表 1 患者的血管造影基线特征 [n(%)]

血管造影资料	n=30
病变血管	
前降支	14(46.7)
回旋支	7(23.3)
右冠状动脉	9(30.0)
术前 TIMI 血流分级	
0~I 级	3(10.0)
II 级	6(20.0)
III 级	21(70.0)

### 2.2 患者术后和随访 12 个月后的血管造影定量分析结果比较

患者术后即刻与 12 个月随访时的血管造影定量分析结果比较,详见表 2。

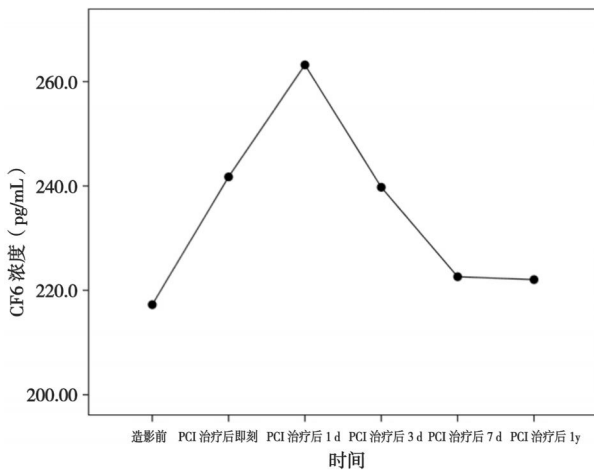
### 2.3 患者造影术前后不同时间点的血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$ 浓度比较

患者 PCI 治疗后即刻血浆 CF6 浓度较造影前

**表 2 患者术后即刻与 12 个月随访时的血管造影定量分析结果比较** [ $\bar{x}\pm s$ ]

项目	术后	12 个月随访时	P 值
n	30	30	
支架长度/mm	23.4±3.7	-	-
支架直径/mm	3.2±0.4	-	-
参考血管直径/mm	3.2±0.6	3.1±0.4	0.789
支架内最小管腔直径/mm	3.1±0.4	2.7±0.3	0.068
直径狭窄率/%	0.8±0.4	5.6±2.6	0.012

增高,并在术后 1 d 可达到高峰,3 d 后有所下降,但仍高于造影前水平,7 d 后可以恢复至造影前水平;患者 PCI 治疗后即刻血浆 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度低于造影前,术后 1 d 降到最低,3 d 时有所升高但仍低于造影前水平,7 d 恢复至造影前水平。患者 PCI 治疗后不同时间段的血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度比较,详见表 3 和图 1。



**图 1 患者 PCI 治疗前后不同时间点的血浆 CF6 浓度**

**2.4 支架植入后血浆 CF6 浓度与 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度的相关性分析结果**

PCI 治疗后血浆 CF6 浓度与 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度呈现负相关关系 ( $r=0.679, P<0.05$ ), 随着血浆 CF6 浓度的增高,血浆 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度降低,见图 2。

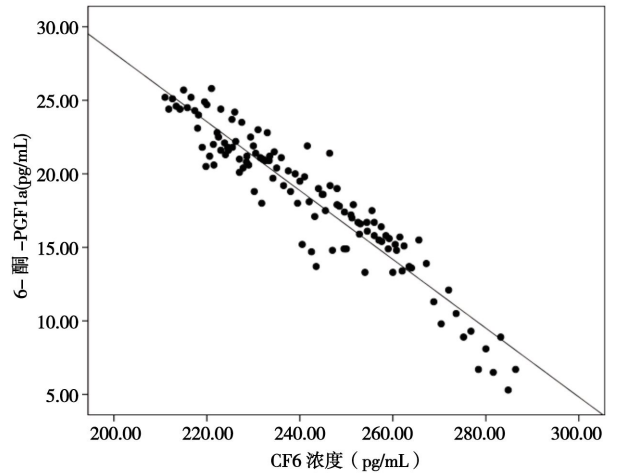
**2.5 内膜增生程度及其与 PCI 治疗后血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  峰值浓度的相关分析结果**

12 个月随访时,患者 IVUS 测定的内膜各项指

**表 3 患者 PCI 治疗前后不同时间点的血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度比较** [ $\bar{x}\pm s, \text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ]

项目	术前	术后即刻	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d	术后 1 年
CF6	216.75±14.40	231.75±13.20*	263.2±14.08*	239.75±13.20*	222.6±15.04	222.05±14.92
6-酮-PGF1 $\alpha$	23.10±1.46	19.75±2.64*	13.40±3.28*	18.40±3.52*	22.70±2.76	24.05±2.64

注:与术前比较, \* $P<0.05$



**图 2 术后血浆 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度与 CF6 浓度相关性分析散点图**( $r=0.679, P<0.05$ )

标详见表 4。患者的支架贴壁良好,内膜增生厚度为(1.18±0.15)mm,内膜面积为(1.11±0.89)mm<sup>2</sup>。患者内膜增生厚度和内膜增生面积与 PCI 治疗后血浆 CF6 峰值浓度正相关( $r=0.819, P<0.05$ ),PCI 治疗后血浆 CF6 浓度越高,其内膜增生程度越厚,见图 3。

**表 4 12 个月随访时 IVUS 测定的内膜各项指标** [mm<sup>2</sup>]

项目	12 个月随访时
n	30
近端参考外弹力板围绕面积(EEM)	14.84±3.10
远端参考外弹力板围绕面积	9.06±2.21
平均参考外弹力板围绕面积	11.14±2.89
近参管腔面积(LA)	10.68±3.80
远参管腔面积	6.63 ±1.82
支架处外弹力板围绕面积	13.55±3.44
支架面积	6.77±1.97
新生内膜面积	1.11±0.89

**3 讨论**

CF6 在细胞质内合成,存在于体内多种组织之中,且以心肌组织含量最高。血管内皮细胞膜也含有丰富的 CF6,是循环中 CF6 的重要来源之一<sup>[1,5]</sup>。本研究结果显示,冠心病患者血浆 CF6 浓度在支架植入术后即刻、术后 1 d 和术后 3 d 较支

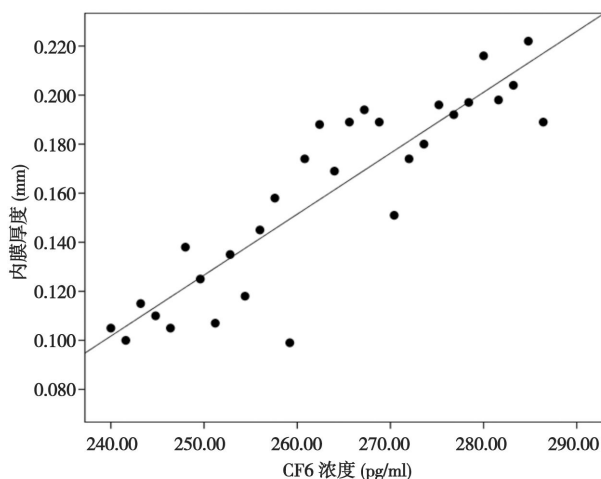


图 3 内膜增生厚度与 PCI 治疗后血浆 CF6 峰值浓度的相关分析散点图( $r=0.819, P<0.05$ )

架植入前有明显的增高趋势,且在术后 1 d 达到最明显的高值,在术后 3 d 可以恢复至术后即刻的水平,术后第 7 天时回落至与支架植入术前一一致的水平。这种动态演变的表现可能是支架植入过程中对血管内皮的损伤而引起功能的障碍,导致内皮细胞破坏而使 CF6 被缓慢释放入血。此外,细胞坏死、凋亡,血流剪切力的改变以及内皮细胞的缺氧、受损等一系列进行性改变均可以导致 CF6 的释放入血<sup>[6,7]</sup>。

另外,PGI2 是重要的内源性的血管舒张物质,CF6 是至今发现的唯一的内源性 PGI2 合成的抑制因子,并且内皮细胞膜表面 CF6 释放量增加程度与切应力增加程度一致<sup>[1]</sup>,CF6 的浓度越高,PGI2 浓度越低,PGI2 的变化间接的反映了 CF6 浓度的变化。PGI2 的稳定性很差,生成后 3 min 既可以被代谢分解,而 6-酮-PGF1 $\alpha$  是它的稳定的代谢产物,故而本研究采用检测血浆 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度来间接判断 PGI2 的浓度,也更进一步地佐证了 CF6 的浓度变化与 PCI 治疗后内膜增生关系。

综上所述,血管内皮细胞自身的损伤越重,相

应的 CF6 浓度越高,而 PGI2 的稳定的代谢产物 6-酮-PGF1 $\alpha$  浓度越低,导致了内膜修复过程的加强,从而使内膜增厚越明显。因此,内膜增生的程度呈现出与血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  峰值浓度明显的相关关系。支架术后患者血浆 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  峰值浓度可以用来估测患者 PCI 治疗后内膜增生的程度和发生再狭窄的危险性。我们可以对 CF6 及 6-酮-PGF1 $\alpha$  进行干预,从而减少 PCI 治疗后再狭窄的发生。

参考文献:

[1] OSANAI T, MAGOTA K, TANAKA M, et al. Intracellular signaling for vasoconstrictor coupling factor 6: Novel function of beta-subunit of atp synthase as receptor[J]. Hypertension, 2005, 46(5): 1140-1146.

[2] TANAKA M, OSANAI T, MURAKAMI R, et al. Effect of vasoconstrictor coupling factor 6 on gene expression profile in human vascular endothelial cells: Enhanced release of asymmetric dimethylarginine [J]. J Hypertens, 2006, 24(3): 489-497.

[3] TZIMA E, IRANI-TEHRANI M, KIOSSES W B, et al. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress [J]. Nature, 2005, 437(7057): 426-431.

[4] KUMAGAI A, OSANAI T, KATOH C, et al. Coupling factor 6 downregulates platelet endothelial cell adhesion molecule-1 via c-src activation and acts as a proatherogenic molecule[J]. Atherosclerosis, 2008, 200(1): 45-50.

[5] HIGUTI T, TSURUMI C, KAWAMURA Y, et al. Molecular cloning of DNA for the import precursor of human coupling factor 6 of H(+)-ATP synthase in mitochondria[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 178(2): 793-799.

[6] OSANAI T, OKADA S, SIRATO K, et al. Mitochondrial coupling factor 6 is present on the surface of human vascular endothelial cells and is released by shear stress[J]. Circulation, 2001, 104(25): 3132-3136.

[7] TOMITA H, OSANAI T, TOKI T, et al. Troglitazone and 15-deoxy-delta (12, 14)-prostaglandin J2 inhibit shear-induced coupling factor 6 release in endothelial cells[J]. Cardiovasc Res, 2005, 67(1): 134-141.

(收稿日期:2014-01-02)