

# 冠状动脉支架术后再狭窄血管重构与脂联素、高敏 C 反应蛋白和内皮功能的相关性研究

李国栋, 郑燕列

(广州军区广州总医院 157 分院综合内科, 广州 510510)

**摘要:**目的 分析冠状动脉支架术后再狭窄(in-stent restenosis, ISR)血管重构与脂联素(adiponectin, APN)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)和内皮功能的相关性关系。方法 60 例行经皮冠状动脉支架术治疗的冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者根据术后是否出现 ISR 分为 ISR 组( $n=30$  例)和对照组( $n=30$  例)。采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前、后血清 APN、hs-CRP 浓度;采用血管内超声成像系统和彩色多普勒超声诊断仪检测冠状动脉重构指数(remodeling index, RI)和内皮依赖性舒张功能(flow-mediated dilation, FMD),分析 RI 与血清 APN、hs-CRP 浓度及 FMD 的相关性。结果 ISR 组治疗后血清 hs-CRP 浓度明显高于非 ISR 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而血清 APN 浓度及 RI、FMD 明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );RI 与血清 APN 浓度及 FMD 呈显著正相关性关系( $r=0.547, P<0.05; r=0.428, P<0.05$ );与血清 hs-CRP 浓度呈显著负相关性关系( $r=-0.602, P<0.05$ )。结论 血清 APN、内皮功能及炎症因子与 ISR 的发生、发展有着密切的相关性。

**关键词:**冠状动脉支架术后再狭窄;血管重构;脂联素;高敏 C 反应蛋白;内皮功能

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1007-9688(2016)02-0131-03

## Relationships between vascular remodeling of coronary artery in-stent restenosis and adiponectin, high-sensitive C-reactive protein and endothelial function

LI Guo-dong, ZHENG Yan-lie

(Department of Internal Medicine, The 157 Branch of General Hospital of PLA Guangzhou Military Area, Guangzhou 510510, China)

**Abstract:** **Objectives** To analyze the relationship between vascular remodeling of coronary artery in-stent restenosis (ISR) and adiponectin (APN), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and endothelial function. **Methods** Totally 60 patients with coronary heart disease who underwent percutaneous coronary stenting were divided into ISR group ( $n=30$ ) and control group ( $n=30$ ) according to the occurrence of postoperative ISR. Serum concentrations of APN and hs-CRP of the two groups before and after treatment were detected by enzyme-linked immunosorbent test, and coronary artery remodeling index (RI) and flow-mediated dilation (FMD) were detected by intravascular ultrasound and color Doppler ultrasonic diagnostic apparatus. The relationships between RI and serum concentrations of APN, hs-CRP, and FMD were analyzed. **Results** Serum concentration of hs-CRP in ISR group after treatment was significantly higher than that in control group ( $P<0.05$ ), while serum concentrations of APN, RI and FMD were significantly lower than those in control group ( $P<0.05$ ). RI had a significantly positive correlation with serum concentrations of APN and FMD ( $r=0.547, P<0.05; r=0.428, P<0.05$ ), and showed a significantly negative correlation with serum concentration of hs-CRP ( $r=-0.602, P<0.05$ ). **Conclusions** Serum concentrations of APN, endothelial function and inflammatory factors have a close relationship with the occurrence and development of ISR.

**Key words:** coronary artery in-stent restenosis; vascular remodeling; adiponectin; high-sensitivity C-reactive protein; endothelial function

冠状动脉支架术后再狭窄(in-stent restenosis,

ISR)是局部血管组织对机械性损伤刺激而产生的过度修复反应,也是影响支架植入术后治疗效果的重要因素<sup>[1]</sup>,其发生与多种作用机制有关,而其中以血管重构最为重要<sup>[2]</sup>。有研究人员认为<sup>[3]</sup>,脂

作者简介:李国栋(1982-),男,主治医师,研究方向为心血管疾病诊治。

联素(adiponectin, APN)可有效抑制内膜组织异常增殖和血管负性重构过程,进而明显降低ISR的发生率,血清APN浓度与ISR之间存在着密切的相关性。本研究通过观察ISR患者血管重构与APN、高敏C反应蛋白(high sensitive-CRP, hs-CRP)和内皮功能的相关性,进而探讨其发生机制。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

选择2012年2月至2015年5月期间在广州军区广州总医院157分院心血管内科住院,行经皮冠状动脉支架术治疗的60例冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者作为研究对象,根据术后是否出现ISR将上述患者分为ISR组( $n=30$ 例)和对照组( $n=30$ 例)。所有患者均已签署知情同意书,本研究方案已经院伦理委员会批准。

#### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)患者年龄为40~70岁;(2)所有患者均因冠心病行经皮冠状动脉支架术治疗;(3)患者均为单支病理改变;(4)ISR组患者复查显示病变部位出现ISR,而对照组患者复查未发现ISR。排除标准:(1)患者年龄超过70岁或低于40岁;(2)患者为多支病变、长病变及慢性血管闭塞再通;(3)患者心力衰竭程度为Killip III级及以上;(4)并发有肝、肾、肺等重要脏器功能障碍及其他系统性疾病者。

#### 1.3 血管重构检测方法

所有患者术后半年均采用血管内超声成像系统进行检测,以距离局部血管病变最狭窄处10 mm内,正常且不存在分支开口的血管作为检测的参考血管,对外弹力膜内横截面积(external elastic membrane cross-sectional area, EEM CSA)予以测定,冠状动脉血管重构指数(remodeling index, RI)=冠状动脉病变处EEM CSA/参考血管EEM CSA。正性重构:RI>1.05,负性重构:RI<0.95,无血管重构:0.95<RI<1.05。

#### 1.4 血清APN、hs-CRP浓度检测

所有患者均在术前及术后半年时在清晨空腹状态下抽取肘部静脉血液5 mL,3 000 r/min离心

处理10 min后吸取上层血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患者血清APN、hs-CRP浓度,均由专人按试剂盒说明书进行操作。

#### 1.5 内皮功能检测方法

所有患者术前和术后半年均采用彩色多普勒超声诊断仪检测肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)。

#### 1.6 统计学分析

采用SPSS 13.0统计学软件进行统计学分析和处理。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用t检验。计数资料以率或百分数表示,采用卡方检验。两指标之间的相关性分析采用Spearman法检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组临床资料比较

两组在年龄[(61.5±7.2)岁 vs. (62.4±8.0)岁,  $P>0.05$ ]、性别、吸烟及并发症[糖尿病、原发性高血压(高血压)、高脂血症、心绞痛、心肌梗死]等方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。

#### 2.2 两组治疗前后APN、hs-RCP浓度及RI、FMD比较

ISR组治疗后血清hs-RCP浓度明显高于非ISR组,而血清APN浓度及RI、FMD明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组治疗前后APN、hs-RCP浓度及RI、FMD比较 [n=30,  $\bar{x}\pm s$ ]

组别	APN/ng·mL <sup>-1</sup>	hs-RCP/mg·dL <sup>-1</sup>	RI	FMD/%
对照组 治疗前	5.31±1.12	3.52±0.65	-	7.41±2.16
对照组 治疗后	7.67±1.74*	3.64±0.74	1.05±0.11	9.48±3.02*
ISR组 治疗前	5.37±1.18	3.57±0.68	-	7.52±2.30
ISR组 治疗后	5.62±1.35 <sup>1)</sup> *	4.79±0.91 <sup>1)</sup> *	0.91±0.09 <sup>1)</sup> *	5.24±2.02 <sup>1)</sup> *

注:同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$

#### 2.3 RI与血清APN、hs-RCP浓度及FMD的相关性分析结果

RI与血清APN浓度及FMD呈显著正相关性关系( $r=0.547, P<0.05; r=0.428, P<0.05$ );与血清hs-RCP浓度呈显著负相关性关系( $r=-0.602, P<$

表1 两组临床资料比较

[n=30, n(%)]

组别	性别(男)	糖尿病	高血压	高脂血症	心绞痛	心肌梗死	吸烟
对照组	21(70.0)	12(40.0)	25(83.3)	20(66.7)	11(36.7)	19(63.3)	15(50.0)
ISR组	20(66.7)	10(33.3)	22(73.3)	24(80.0)	9(30.0)	21(70.0)	14(46.7)

0.05)。

### 3 讨论

冠状动脉支架植入术是目前治疗冠状动脉粥样硬化疾病的重要措施,近些年随着药物洗脱支架的广泛应用,ISR 发生率呈明显下降趋势,但仍有部分患者因 ISR 而对临床疗效产生明显影响<sup>[4]</sup>。相关研究结果显示,ISR 是血管组织对刺激损伤的过度愈合反应,而血管重构是冠心病发展及血管组织损伤后修复中的病理过程,也是 ISR 的重要作用机制<sup>[2]</sup>。血管重构是一种决定血管再狭窄的重要因素,不但表现为正性重构,还表现为负性重构<sup>[5]</sup>。前者可保持冠状动脉血流的稳定性,并有效降低血管再狭窄的发生率,而后者顺应性明显下降,可导致血管对各因素所致的舒张反应显著性降低。本研究结果显示,ISR 患者 RI 明显低于对照组( $P < 0.05$ ),且  $RI < 0.95$ ,此结果提示负性重构是导致冠状动脉出现严重狭窄和 ISR 的重要作用机制。

APN 是一种特异性脂肪细胞因子,可通过内分泌和(或)旁分泌等多种途径进入血管组织,进而有效调节平滑肌细胞、内皮细胞的正常增殖、迁移和凋亡等现象,最终在血管生理功能调节和控制中起着十分重要的作用<sup>[6,7]</sup>。还有研究人员认为,APN 可有效保护受到严重损伤的血管内皮细胞,明显缓解内膜组织炎症感染反应的严重程度,显著性抑制平滑肌细胞过度增殖现象,最终降低冠状动脉支架植入术后 ISR 的发生率<sup>[3,8-10]</sup>。本研究结果显示,对照组治疗后血清 APN 浓度明显高于 ISR 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 APN 可能在 ISR 形成过程中发挥着重要的作用。C 反应蛋白(C-reactive, CRP)是一种非特异性炎症感染反应的实验室标志物,在严重损伤、炎症反应、感染及应激作用等情况下可明显升高,且与冠心病发生、发展等过程有密切的相关性,其浓度显著性升高,提示冠状动脉受到刺激损伤或出现严重炎症感染反应。动脉粥样硬化病变的早期阶段,CRP 即大量沉积在病变部位,激活活化体内的补体系统,进而有效诱导血管内皮细胞、相关趋化因子和黏附细胞因子的合成和分泌,最终严重损伤血管内膜组织<sup>[11]</sup>。此外,CRP 还促进单核细胞合成和释放大量的组织因子,导致机体内的凝血-纤溶平衡状态失调,最终导致各种心脏不良事件的发生<sup>[12]</sup>。国外相关研究已证实,CRP 浓度明显升高是

预测 ISR 和心脏不良事件的独立危险因素<sup>[13,14]</sup>。本研究采用高敏方法检测血清 CRP 浓度,即 hs-CRP。本研究结果显示,ISR 组治疗后血清 hs-CRP 浓度明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 ISR 组患者血管受到明显损伤或存在炎症反应。

本研究还发现,ISR 组患者术后半年的 FMD 明显低于对照组,此结果提示内皮生理功能障碍与 ISR 具有一定的相关性。国外研究人员认为,血管内皮细胞受到严重损伤或生理功能显著性降低均为导致 ISR 的始发诱导因素<sup>[16]</sup>。术前血管病变部位已出现内皮生理功能障碍现象,支架植入后可在某种程度上持续损伤血管内皮细胞,进而导致内膜组织呈明显增生。血管重构过程中正常血管内皮占有重要的地位,其生理功能出现异常与血管重构在病变早期阶段就可同时发生。本研究结果显示,ISR 组治疗后 FMD 明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 ISR 患者内皮功能出现严重障碍现象,血管呈负性重构发展。

综上所述,血清 APN 浓度、内皮功能及炎症因子与 ISR 的发生、发展有着密切的相关性。

#### 参考文献:

- [1] 王翔飞. 支架内再狭窄与药物支架的临床研究现状[J]. 中国临床医学, 2006, 13(6): 902-905.
- [2] 乔兴科, 石蕴琦, 袁龙, 等. 脂联素、白细胞介素-18 预测冠脉支架术后再狭窄血管重构的价值[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(15): 2420-2422.
- [3] KITTA Y, TAKANO H, NAKAMURA T, et al. Low adiponectin levels predict late in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries[J]. Int J Cardiol, 2008, 131(1): 78-82.
- [4] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 经皮冠状动脉介入治疗指南(2009)[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(2): 4-25.
- [5] BONELLO L, DE LABRIOLLE A, LEMESLE G, et al. Intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary interventions in contemporary practice [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2009, 102(2): 143-151.
- [6] CASELLI C, DAMICO A, CABIATI M, et al. Back to the heart: The protective role of adiponectin[J]. Pharmacol Res, 2014, 82(2): 9-20.
- [7] 秦勤, 路雅茹, 李杨, 等. 冠心病支架内再狭窄患者血浆脂联素水平的观察[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 239-242.
- [8] DING M, RZUCIDLO E M, DAVEY J C, et al. Adiponectin in the heart and vascular system[J]. Vitam Horm, 2012, 90

(下转第 161 页)

- [16] TONELLI M, SACKS F, ARNOLD M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease [J]. *Circulation*, 2008, 117(2): 163-168.
- [17] CAVUSOGLU E, CHOPRA V, GUPTA A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(2): 141-146.
- [18] HORNE B D, MAY H T, KFOURY A G, et al. The intermountain risk score (including the red cell distribution width) predicts heart failure and other morbidity endpoints [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(11): 1203-1213.
- [19] ERTAS G, AYDIN C, SONMEZ O, et al. Red cell distribution width predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2013, 47(3): 132-135.
- [20] LIU T, SHAO Q, MIAO S, et al. Red cell distribution width as a novel, inexpensive marker for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(2): e52-e53.
- [21] PROVIDENCIA R, FERREIRA M J, GONCALVES L, et al. Mean corpuscular volume and red cell distribution width as predictors of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2013, 3(2): 91-102.
- [22] ZHAO J, LIU T, KORANTZOPOULOS P, et al. Red blood cell distribution width and left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Internat J Cardiol*, 2015, 180(1): 63-65.
- [23] GEREDE D M, KAYA C T, VURGUN V K, et al. Red cell distribution width as a predictor of left atrial spontaneous echo contrast in echocardiography [J]. *Medicine*, 2015, 94(14): e712.
- [24] FORHECZ Z, GOMBOS T, BORGULYA G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state [J]. *Am Heart J*, 2009, 158(4): 659-666.
- [25] KORANTZOPOULOS P, KOLETTIS T M, GALARIS D, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 115(2): 135-143.

(收稿日期:2015-11-20)

(上接第 133 页)

- (2): 289-319.
- [9] MIAO C Y, LI Z Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(3): 643-658.
- [10] 王执兵, 刘俊, 陈少源, 等. 冠脉支架术后再狭窄血管重构与脂联素、单核细胞趋化因子-1 和内皮功能的相关性 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(4): 912-914.
- [11] TORZEWSKI J, TORZEWSKI M, BOWYER D E, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(9): 1386-1392.
- [12] TAYLOR A J, BOBIK A, BICHARDS M, et al. Myocardial endothelin-1 release and indices of inflammation during angioplasty for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease [J]. *Am Heart J*, 2004, 148(2): e10-e15.
- [13] ROTHENBACHER D, BRENNER H, MÄRZ W et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(16): 1640-1646.
- [14] TSUBAKIO-YAMAMOTO K, MATSUURA F, KOSEKI M, et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages [J]. *Bilchem Biophys Res Commun*, 2008, 375(3): 390-394.
- [15] MIZIA-STEK K, GASIOR Z, HABERKA M, et al. In-stent coronary restenosis, but not the type of stent, is associated with impaired endothelial-dependent vasodilatation [J]. *Kardiol Pol*, 2009, 67(1): 9-17.

(收稿日期:2015-08-10)