

经皮冠状动脉介入治疗对急性冠状动脉综合征患者内皮功能的影响

杨丽峰, 吕吉元, 贾永平

(山西医科大学第一医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 内科学; 经皮冠状动脉介入治疗加重内皮功能障碍; 多普勒超声; 内皮依赖性血流介导的血管舒张功能; 非内皮依赖性硝酸甘油介导的血管舒张功能; 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗

[摘要] 目的 了解急性冠状动脉综合征患者的内皮功能及经皮冠状动脉介入治疗对内皮功能的影响。方法 共入选 120 例急性冠状动脉综合征患者及 30 例正常对照者, 采用高分辨率彩色多普勒超声仪, 测定肱动脉内皮依赖性血流介导的血管舒张功能及非内皮依赖性硝酸甘油介导的血管舒张功能。急性冠状动脉综合征患者按有无接受经皮冠状动脉介入治疗分为两组, 观察两组患者基线及 3 个月的内皮依赖性血流介导及非内皮依赖性硝酸甘油介导的血管舒张功能。结果 急性冠状动脉综合征患者的内皮依赖性血流介导的血管舒张功能明显低于正常对照组(8.29 ± 5.11 比 10.64 ± 3.82 , $P = 0.029$), 而两组间非内皮依赖性硝酸甘油介导的血管舒张功能无明显差别(20.37 ± 9.29 比 18.41 ± 5.83 , $P = 0.226$); 经皮冠状动脉介入治疗组术后 3 个月的内皮依赖性血流介导的血管舒张功能较术前明显降低(5.26 ± 7.20 比 7.86 ± 5.51 , $P = 0.037$), 而药物治疗组的内皮依赖性血流介导的血管舒张功能前后对比无明显变化(7.14 ± 6.99 比 7.91 ± 4.52 , $P = 0.401$); 内皮依赖性血流介导的血管舒张功能在两组之间及各组治疗前后无统计学差别($P > 0.05$)。结论 急性冠状动脉综合征患者存在内皮功能受损; 经皮冠状动脉介入治疗进一步加重内皮功能障碍。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Percutaneous Coronary Intervention on Endothelial Function in Patients With Acute Coronary Syndrome

YANG Li-Feng, LV Ji-Yuan, and JIA Yong-Ping

(Department of Cardiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[KEY WORDS] Endothelium-Dependent Flow-mediated Dilation; Endothelium-Independent Nitroglycerin-Mediated Dilation; Acute Coronary Syndromes; Percutaneous Coronary Intervention; Endothelium Dysfunction

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the endothelial function in patients with acute coronary syndrome (ACS) and the effect of percutaneous coronary intervention (PCI) therapy on endothelial function. **Methods** Endothelium-dependent flow-mediated dilation (FMD) and endothelium-independent nitroglycerin-mediated dilation (NMD) of brachial artery were assessed by high-resolution color Doppler ultrasound. One hundred and twenty patients with ACS and thirty control subjects were enrolled in the study. First, the groups were matched for age, sex and other risk factors, people with hypertension and diabetes were excluded.

FMD and NMD of two groups were compared. Second, baseline FMD and NMD of all patients were measured. Then, patients were divided into PCI and medical groups. FMD and NMD for baseline and three months later of two groups were compared.

Results Compared with healthy controls, ACS patients had lower FMD (8.29 ± 5.11 vs 10.64 ± 3.82 , $P = 0.029$), but equal NMD (20.37 ± 9.29 vs 18.41 ± 5.83 , $P = 0.226$); For PCI group, FMD of baseline and three months later was (7.86 ± 5.51 , 5.26 ± 7.20), respectively ($P = 0.037$); while of medical group, FMD of baseline and three months later was (7.91 ± 4.52 , 7.14 ± 6.99), respectively ($P = 0.401$). No significant difference was found in NMD between two groups, before and after therapy ($P > 0.05$). **Conclusions** The endothelial function was impaired in ACS patients; The treatment of PCI augment endothelial dysfunction.

内皮功能不全不仅仅是发生动脉粥样硬化和冠心病的基础起始步骤, 而且是动脉粥样硬化和冠

心病发展过程中的关键步骤; 内皮功能不全与许多冠心病的危险因素密切相关, 同时还与冠心病的药物治疗、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)和预后有关。PCI是现代治疗冠心病的重要手段之一, 对于急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者尽早进行PCI开通梗死相关血管可以明显提高生存率, 减少心功能

[收稿日期] 2004-08-11 [修回日期] 2005-03-20

[作者简介] 杨丽峰, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为冠心病、心衰的诊治。吕吉元, 主任医师, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病的基础及临床研究, E-mail 为 JYLJI@hotmail.com。贾永平, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病的介入诊治。

衰竭,提高生活质量;但 PCI 治疗也有一定的局限性,其中主要是术后再狭窄^[1]。大量实验研究及临床观察表明,再狭窄与血栓形成、内膜增厚和血管重构有关,内皮细胞的损伤、修复及功能改变在其中扮演重要角色^[2,3]。因此,对于 PCI 术后内皮功能的改变应倍受关注。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 ACS 患者 120 例,男性 96 例,女性 24 例,年龄 33~75 岁,平均 56.56 ± 11.65 岁。其中不稳定型心绞痛 67 例,急性心肌梗死 53 例。筛选其中无高血压、糖尿病者 60 例作为 ACS 组,男性 53 例,女性 7 例,年龄 34~75 岁,平均 55.10 ± 10.67 岁。选取健康体检者及部分不典型胸痛经冠状动脉造影排除冠心病者 30 例作为对照组,男性 26 例,女性 4 例,年龄 34~73 岁,平均 54.68 ± 10.82 岁。120 例 ACS 患者按照是否接受 PCI 治疗再分为 PCI 治疗组与药物治疗组,PCI 治疗组 80 例,男性 62 例,女性 18 例;药物治疗组 40 例,男性 34 例,女性 6 例。

不稳定型心绞痛的诊断依据缺血性胸痛的发作特点、发作时心电图 ST 段的可逆性移位 ≥ 0.1 mv 或冠状动脉造影显示冠状动脉左主干或主要分支狭窄 $\geq 50\%$ 和/或一级分支狭窄 $> 70\%$ ^[4]。急性心肌梗死的诊断标准: 缺血性胸痛病史; ④典型的心电图变化; ④血清心肌酶学的改变。至少符合以上三项中的两项。严重肝肾功能不全及心衰者除外。

1.2 超声检测

采用高分辨率彩色多普勒超声仪,参照 Celer-majer 等^[5]介绍的方法,在停用血管扩张剂 18~24 h 以上,空腹 4 h 以后,患者在安静状态下,取仰卧位,右上肢外展 15° ,探头置于肘上 2~5 cm 处,取肱动脉纵切面进行扫描,用二维超声寻找并测量右上肢肱动脉内径,测值取三个心动周期的平均值。首先测量舒张末期血管内径(D_0),获得基础值后,用血压计袖带充气加压至 280 mm Hg,持续 4.5 min 后放气,造成肱动脉反应性充血,在放气后的 60~90 s 内进行扫描,测量肱动脉内径(D_1),休息 10~15 min 测量血管恢复期内径(D_0'),舌下含服硝酸甘油 0.5 mg,4 min 时再测血管内径(D_2)。内皮依赖性血流介导的血管扩张(endothelium dependent flow-mediated dilation, FMD)与非内皮依赖性硝酸甘油介导的血管扩张(endothelium independent nitroglycerin-mediated dilation, NMD)以相对于基础内径变化的百分率表示。

1.3 一般资料及生物化学指标检测

受试对象均进行年龄、性别、吸烟史、体质指数等一般资料的采集,并常规采集空腹血,对血脂、血糖、肝肾功能进行检测。

1.4 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验、 t' 检验或秩和检验;计数资料的比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 急性冠状动脉综合征组与正常对照组一般资料比较

ACS 组与正常对照组的一般资料包括性别、年龄、体质指数及大部分生物化学指标无统计学差异,具有可比性。ACS 组 FMD 水平明显低于正常对照组(表 1, Table 1)。

表 1. 两组一般资料、肱动脉基础内径及内皮功能比较

Table 1. Comparison of characters, baseline diameter and endothelial function of brachial artery in the two groups

指 标	ACS 组 ($n = 60$)	正常对照组 ($n = 30$)
男性 [例 (%)]	53 (88.33%)	26 (86.67%)
女性 [例 (%)]	7 (11.67%)	4 (13.33%)
年龄 (岁)	56.10 ± 10.67	54.68 ± 11.28
吸烟史 [例 (%)]		
吸烟	43 (71.67%)	15 (50%)
已戒烟	5 (8.33%)	4 (13.33%)
不吸烟	12 (20%)	11 (36.67%)
体质指数 (kg/m^2)	24.26 ± 2.68	24.56 ± 2.99
胆固醇 (mmol/L)	4.26 ± 0.90	4.13 ± 0.73
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.75 ± 0.66	2.71 ± 0.65
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.01 ± 0.29^a	1.17 ± 0.28
甘油三酯 (mmol/L)	1.57 ± 0.95	1.68 ± 0.67
血糖 (mmol/L)	5.11 ± 1.24	4.69 ± 0.78
左心室舒张末内径	49.15 ± 5.52	48.04 ± 4.99
D_0 (mm)	$3.81\% \pm 0.40\%$	3.70 ± 0.67
FMD	$8.29\% \pm 5.11\%^a$	$10.64\% \pm 3.82\%$
NMD	$20.37\% \pm 9.29\%$	$18.41\% \pm 5.83\%$

a: $P < 0.05$, 与正常对照组比较。

2.2 经皮冠状动脉介入治疗组与药物治疗组比较一般资料比较

两组患者在性别、年龄、吸烟史、高血压及糖尿

病史、病变性质、体质指数、左心室舒张末内径及一般生化资料均无统计学差别,具有可比性(表 2 和 3, Table 2 and 3)。

基线时 PCI 组及药物治疗组的 FMD 无明显差别($P=0.684$), 3 个月后 PCI 组与药物治疗组相比 FMD 呈下降趋势,但两组比较无统计学差别($P=0.383$); PCI 组术后 3 个月 FMD 与术前比较明显下降($P=0.037$),而药物治疗组基线时与 3 月后的 FMD 无明显差别($P=0.401$)。NMD 在药物治疗、PCI 治疗两组之间及治疗前后对比均无统计学差别($P>0.05$),见表 4(Table 4)。

表 2. 经皮冠状动脉介入治疗组与药物治疗组一般资料比较
Table 2. Comparison of clinical characters between PCI group and medical group

指标	PCI 治疗组 ($n=80$)	药物治疗组 ($n=40$)
男性 [例(%)]	62 (77.5%)	34 (85%)
女性 [例(%)]	18 (22.5%)	6 (15%)
年龄 (岁)	57.58 \pm 13.18	55.98 \pm 11.17
高血压 [例(%)]	21 (26.25%)	9 (22.5%)
糖尿病 [例(%)]	6 (8.75%)	4 (10%)
吸烟史 [例(%)]		
吸烟	47 (58.75%)	27 (67.5%)
已戒烟	8 (10%)	4 (10%)
不吸烟	15 (31.25%)	9 (22.5%)
体质指数 (kg/m^2)	25.18 \pm 2.67	24.62 \pm 2.42
胆固醇 (mmol/L)	4.61 \pm 1.03	4.12 \pm 0.82
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.74 \pm 0.60	2.78 \pm 0.71
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.03 \pm 0.28	1.14 \pm 0.30
甘油三酯 (mmol/L)	1.45 \pm 0.50	1.69 \pm 1.20
血糖 (mmol/L)	4.96 \pm 1.21	5.52 \pm 2.70
左心室舒张末内径 (mm)	48.55 \pm 4.99	50.76 \pm 6.62

表 3. 两组患者的病变性质及冠状动脉病变支数比较 [例(%)]

Table 3. Comparison of disease characters and coronary disease in the two groups

	PCI 组 ($n=80$)	药物治疗组 ($n=40$)
病变性质		
不稳定型心绞痛	44 (55%)	23 (57.5%)
急性心肌梗死	36 (45%)	17 (42.5%)
冠状动脉病变支数		
单支	42 (52.5%)	18 (45%)
双支	27 (33.75%)	14 (35%)
三支	11 (13.75%)	8 (20%)

3 讨论

利用无创性高分辨率超声技术评估外周血管内皮依赖性舒张反应,间接反映冠状动脉内皮依赖性舒张反应,由于其具有操作简便、无创性、可重复检测及测定准确性,不但提供了一种新的手段来评估内皮功能障碍,而且通过对内皮功能的监测进而给予有效的临床干预,对 ACS 患者的预后具有重要的临床意义。

本研究观察到 ACS 患者存在内皮功能障碍,治疗 3 个月后药物治疗组治疗前后对比 FMD 无明显变化,而 PCI 治疗组前后对比 FMD 有所恶化。出现这一结果的可能原因如下:第一,基础的 FMD 是在住院治疗一周到两周后,病情基本稳定时所测,并非发病急性期所测值。而不论不稳定型心绞痛或急性心肌梗死患者,住院期间的治疗方案基本一致。应用药物包括硝酸酯类、他汀类、抗凝及抗血小板药物、 β 受体阻滞剂以及钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂等,而这些药物大多数都能改善内皮功能,所以基础的 FMD 较高,是内皮功能基本改善后的测定值。因此,药物治疗组 3 个月后与基线时对比无明显改善与上述原因有关。第二,PCI 治疗引起的内皮损伤是一个慢性、持续性过程^[6,7]。PTCA 通过球囊对狭窄的冠状动脉血管进行机械性扩张,势必会损伤冠状动脉血管内皮细胞,使内皮细胞释放内皮素增加,血管内皮失去屏障作用;内皮细胞损伤后一氧化氮合成减少,打破内皮素和一氧化氮的相对平衡状态,内皮素可促进内皮细胞释放血管紧张素,血管紧张素又以浓度依赖方式刺激内皮素的合成和释放。另外,PTCA 可造成内皮细胞的损伤或剥脱,此时,邻近细胞出现再生修复以取代受损或剥脱的内皮,这个过程称为内皮再生。那么,再生内皮细胞其本身的功能又如何呢?已有研究表明,损伤后再生的内皮细胞存在功能异常,主要表现为内皮依赖性血管舒张能力的降低^[8]。本研究中接受 PCI 治疗的患者术后 3 个月 FMD 较术前明显降低,这一结果同上述结论相吻合。

硝酸甘油是内皮不依赖性血管扩张剂,在体内直接释放一氧化氮而发挥扩血管作用,本研究中 ACS 患者 NMD 与正常对照组比较无明显差别,表明 ACS 患者硝酸甘油介导的血管扩张反应正常,说明血管平滑肌对一氧化氮的敏感性并无改变,结果与其它报道相似^[9]。NMD 在药物治疗、PCI 治疗两组之间及治疗前后对比无统计学差别。

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)对冠状动脉血管

表 4. 两组患者的肱动脉基础内径及内皮功能比较

Table 4. Comparison of baseline diameter, flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of brachial artery between PCI group and medical group

参数	PCI 治疗组 (n= 80)		药物治疗组 (n= 40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
D ₀ (mm)	3. 78 ±0. 51	3. 93 ±0. 62	3. 76 ±0. 59	3. 71 ±0. 56
FMD	7. 86% ±5. 51%	5. 26% ±7. 20% ^a	7. 91% ±4. 52%	7. 14% ±6. 99%
NMD	19. 69% ±9. 15%	22. 86% ±9. 78%	21. 55% ±9. 75%	23. 34% ±7. 55%

a: P< 0. 05, 与治疗前比较。

重建有着重要意义,但如果不能良好地控制冠心病的危险因素,虽然重建了很好的血管,也未必能完全控制心绞痛的发生^[10]。另外,PCI术后的主要长期并发症——冠状动脉再狭窄是目前开展冠心病(CHD)介入性治疗的主要障碍。而内皮细胞的损伤是再狭窄的启动因素,它不仅可促进局部血栓形成,还可释放血管紧张素转换酶、内皮素、5-羟色胺、生长因子、细胞因子、粘附分子等血管活性物质,促进血管收缩,启动一系列血管损伤和修复反应^[9]。同时,内皮细胞对于维持血管平滑肌细胞处于增殖静止状态起着非常重要的作用;内皮细胞受损后可促进平滑肌细胞增殖、迁移形成新内膜^[11]。血管内皮对重构过程的影响近年来也引起人们的重视,内皮细胞可调节平滑肌细胞的增殖和基质分泌,势必影响血管重构^[12]。既然内皮损伤是导致再狭窄的关键病理机制之一,因此在临床工作中应重视对内皮功能的监测,寻找改善内皮功能的方法,尽可能降低PCI术后并发症的发生。

[参考文献]

[1] Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39** (2): 183-193

[2] Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am J Cardiol*, 1998, **81** (7A): 14E-17E

[3] 韦立新. 经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄的病理学机制. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (1): 1-3

[4] Sheu WH, Lee WJ, Jeng CY, Young MS, Ding YA, Chen YT. Angiotensinogen gene polymorphism is associated with insulin resistance in nondiabetic men with or without coronary heart disease. *Am Heart J*, 1998, **136** (1): 125-131

[5] Celermajer DS, Sorensen K, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, **340** (8828): 1111-1115

[6] Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG. Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **34** (6): 675-679

[7] 党书毅, 王家宁, 王卫民, 黄永章, 张群林. 全反式维甲酸对大鼠腹主动脉球囊损伤后新生内膜形成和内皮再生的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (11): 16-18

[8] Saroyan RM, Roberts MP, Light JT, Chen IL, Vaccarella MY, Bang DJ, et al. Differential recovery of prostacyclin and endothelium derived relaxing factor after vascular injury. *Am J Physiol*, 1992, **262** (5pt2): 1449-457

[9] Esper RJ, Vilarino J, Cacharron JL, Machado R, Ingino CA, Garcia Guinazu CA, et al. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography. *Clin Cardiol*, 1999, **22** (11): 699-703

[10] 傅京耀, 王秀洁, 王峰, 李东魁, 富路. 血管内皮功能障碍对经皮冠状动脉成形术后近期心绞痛的影响. *中国急救医学*, 2003, **23** (6): 431-432

[11] 黄洁, 张梅英, 刘利兵. PTCA后再狭窄的研究进展. *第四军医大学学报*, 2001, **22** (S1): 2-4

[12] 白融, 马业新. 冠状动脉支架内再狭窄的治疗与预防. *临床心血管病杂志*, 2000, **16** (5): 236-238

(此文编辑 文玉珊)

•读者•作者•编者•

我刊对学术论文英文摘要的写作要求

国家标准 GB7713- 87 规定:“为了国际交流,科学技术报告、学位论文和学术论文应附有外文(多用英文)摘要。”遵照这一规定,我刊从创刊号起,就十分注重英文摘要。1997 年第 5 卷第 1 期起将概括式英文摘要改为四项结构式英文摘要后,给作者带来了写作上的方便,作者们认真撰写出了一些质量较高的英文摘要。然而,我刊的英文摘要距参与国际交流的目的还有一定差距,主要体现在以下几个方面:第一、英文摘要的要素虽全,但繁简失当;部分摘要方法写得详细,而结果简单;第二、有的英文摘要整篇只有五六个句子,二三十个单词,信息量有限;第三、部分英文摘要出现文法错误;如此等等。

(下转第 493 页)