

高密度脂蛋白与冠状动脉支架植入术后再狭窄的关系

丁旻珏, 刘建平, 江柳月, 李晓燕

(上海交通大学医学院附属仁济医院心内科, 上海市 200127)

[关键词] 内科学; 冠状动脉疾病; 支架植入; 再狭窄; 高密度脂蛋白胆固醇; 血管成形术

[摘要] 目的 探讨再次入院造影复查时血高密度脂蛋白胆固醇水平与冠状动脉支架植入术后再狭窄的关系。方法 根据再次冠状动脉造影复查结果, 将 370 例行冠状动脉内支架术并随访造影结果的患者分为再狭窄组与非再狭窄组, 对两组临床情况及生物化学指标进行回顾性分析。结果 370 例患者中有 487 支靶血管置入支架, 94 例患者的 123 支靶血管发生再狭窄。单因素分析显示再狭窄组的高密度脂蛋白胆固醇水平显著低于非再狭窄组, 差异有显著性 ($P < 0.05$); 二分类多因素 Logistic 回归分析显示低高密度脂蛋白胆固醇水平 (高密度脂蛋白胆固醇 $\leq 1.04 \text{ mmol/L}$) 为冠状动脉内再狭窄的独立危险因素。结论 提示血高密度脂蛋白胆固醇水平与冠状动脉支架植入术后再狭窄密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between High Density Lipoprotein Cholesterol and Intracoronary In-stent Restenosis

DING Min-Jue, LIU Jian-Ping, JIANG Liu-Yue, and LI Xiao-Yan

(Department of Cardiology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

[KEY WORDS] Coronary Disease; In-stents; Restenosis; High Density Lipoprotein Cholesterol; Angioplasty; Percutaneous Coronary

[ABSTRACT] Aim To evaluate the relationship between high density lipoprotein cholesterol and intracoronary in-stent restenosis during angiographic follow-up. Methods 370 patients were successfully underwent coronary stent implantation with a follow-up study of angiography. They were divided into restenosis group and non-restenosis group. In-stent restenosis was defined as luminal diameter narrowing of intracoronary stent by 50% or greater. Results In 370 patients, 487 coronary stents were implanted. In-stent restenosis occurred in 123 lesions of 94 patients. Serum concentration of high density lipoprotein in in-stent restenosis group was significant higher than that in non in-stent restenosis group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that low high density lipoprotein was an independent risk factor of in-stent restenosis. Conclusion There is a close relationship between serum high density lipoprotein and in-stent restenosis. The occurrence of in-stent restenosis may be reduced by regulating serum high density lipoprotein.

经皮腔内冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 已成为治疗冠心病的有效手段。早期单纯 PTCA 后再狭窄率较高, 冠状动脉支架术的应用可明显降低急性血管并发症和再狭窄率。但支架对血管壁的损伤、异物的炎症反应、支架对血管长期牵拉作用可导致血管内膜增生, 引起血管支架内再狭窄; 因此再狭窄一直是冠心病介入治疗的难题及研究热点。大量前瞻性流行病学研究显示, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平降低与低密度脂蛋白胆固

醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平升高对动脉粥样硬化性心血管病同样危险。美国国立胆固醇教育计划 (national cholesterol education program, NCEP) 成人组 (adult treatment panel ATP) 认为 HDLC $\leq 1.04 \text{ mmol/L}$, 是冠心病的主要危险因素之一。为探讨血脂水平与冠状动脉支架植入术后再狭窄的相关性, 本文研究了 370 例行冠状动脉内支架术并随访造影复查结果的住院患者, 现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2001 年 5 月至 2006 年 10 月在本院成功施行冠状动脉内支架术并随访冠状动脉造影的 370 例住院患者。再狭窄组 94 例, 其中男 72 例, 女 22 例,

[收稿日期] 2007-04-13

[修回日期] 2007-09-13

[作者简介] 丁旻珏, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的诊治, 联系电话为 13764693537, 021-53882324, E-mail 为 wldlys@hotmail.com。刘建平, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的介入治疗及血管成形术后再狭窄机制的研究, E-mail 为 JPL@medmail.com.cn。江柳月, 硕士研究生, 联系电话为 021-53882324。

平均年龄为 66.13 ± 10.83 岁; 无再狭窄组 276 例, 其中男 223 例, 女 53 例, 平均年龄为 64.52 ± 10.56 岁。再狭窄组与无再狭窄组的年龄、性别及术后复查造影时间差异无显著性, 具有可比性。

1.2 冠状动脉支架术

所有病例均按文献[2]标准方法行冠状动脉内支架术。370 例患者 487 支血管共置入支架 523 枚。依据冠脉造影支架再狭窄的判断标准: 支架内, 两端(距支架边缘 ≤ 5 mm 范围)或支架体内+两端的管腔内径狭窄 $\geq 50\%$ 。再狭窄组 94 例 123 支血管, 置入支架 126 枚; 无再狭窄组 276 例 364 支血管, 置入支架 397 枚。

1.3 标本采集

再次入院复查造影者空腹 12 h 以上, 在未行 CAG 之前抽血, 用预冷的 EDTA 抗凝管抗凝, 抽血后置冰箱冷藏并在 4 h 内分离血浆于 -70°C 冷冻保存待用。酶法测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG), 均相法测定低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDLc), 免疫透射比浊法测定脂蛋白 (a)。

1.4 统计方法

采用 SAS 6.12 统计软件包。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验方法分析两组数据间的显著性; 计数资料采用卡方检验; 多因素分析采用二分类多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床及实验室检查结果

再狭窄组 (94 例) 和非再狭窄组 (276 例) 的临床特点及实验室检测结果行单因素分析, 两组之间糖尿病史、既往搭桥史、吸烟史、累及左前降支、血甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇差异有显著性 ($P < 0.05$; 表 1) 将单因素分析中两组比较差异具有显著性的因素再进行二分类多因素 Logistic 逐步回归分析, 结果详见表 2。

2.2 多因素 Logistic 回归分析结果

单因素分析中两组比较差异具有显著性的因素 ($P < 0.05$) 再进行二分类多因素 Logistic 逐步回归分析, 发现糖尿病史、甘油三酯、高密度胆固醇与再狭窄之间有关联 (表 2)。

3 讨论

冠状动脉支架植入术后再狭窄与多种因素有关, 其发生机制迄今尚未完全阐明。目前, 新生血管

表 1. 两组临床及实验室检查结果

指 标	再狭窄组 ($n=94$)	非再狭窄组 ($n=276$)	P
年龄 (岁)	66.13 ± 10.83	64.52 ± 10.56	NS
男性	76.59% (72/94)	80.80% (223/276)	NS
复查造影时间 (月)	21.3 ± 23.14	19.05 ± 23.13	NS
高血压史	59.57% (56/94)	53.96% (149/276)	NS
糖尿病史	25.53% (24/94)	16.30% (45/276)	0.047
既往搭桥史	10.64% (10/94)	3.98% (11/276)	0.016
吸烟史	31.91% (30/94)	42.75% (118/276)	0.064
累及左前降支	58.51% (55/94)	38.41% (106/276)	0.001
单支病变	27.66% (26/94)	39.49% (109/276)	0.040
双支病变	34.04% (32/94)	36.23% (100/276)	NS
三支病变	38.30% (36/94)	24.28% (67/276)	0.009
血总胆固醇 ≥ 5.2 (mmol/L)	23.40% (22/94)	18.48% (51/276)	NS
血甘油三酯 ≥ 2.2 (mmol/L)	26.60% (25/94)	15.94% (44/276)	0.022
LDLC ≥ 2.6 (mmol/L)	65.60% (62/94)	53.62% (148/276)	0.037
HDLc ≤ 1.04 (mmol/L)	40.59% (38/94)	28.99% (80/276)	0.040
脂蛋白 a ≥ 300 (mmol/L)	29.79% (28/94)	26.45% (73/276)	NS

表 2. Logistic 回归多因素分析结果

指 标	回归系数	相对危险度	95% 可信区间	P
糖尿病史	0.78	1.760	1.002, 3.090	0.037
TG ≥ 2.2 (mmol/L)	0.56	1.910	1.092, 3.342	0.046
HDLc ≤ 1.04 (mmol/L)	0.38	1.663	1.021, 2.706	0.043

的内膜增殖^[3]被视为支架术后再狭窄的主要发生机制。本研究发现, 冠状动脉植入术后再狭窄组的高密度脂蛋白胆固醇水平显著低于非再狭窄组; 经二分类多因素 Logistic 回归分析显示低 HDLC 水平 (HDLc ≤ 1.04 mmol/L) 为冠状动脉内再狭窄的独立危险因素 (OR = 1.663, 95% 可信区间为 1.021 ~ 2.706)。目前的研究已证实, HDLC 水平与心血管事件发生呈负相关性, HDLC 水平每增高 0.023 mmol/L, 心血管病的危险降低 2% ~ 3%。目前关于 HDLC 水平与再狭窄相关关系的文献较少, 分析其可能机制为: HDLC 对内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 的影响, EPC 是血管内皮细胞的前体, 指出生后机体存在的能特异性归巢于血管新生组织并分化为内皮细胞的一群干(祖)细胞。越来越多的研究证实^[4-6], 循环 EPC 在血管内皮细胞增生中发挥着重要作用, 全身性应用 EPC 可以改善失调的内皮细胞功能, 减轻内膜增生。Noor R 等^[7]的研究显示外周的 EPC 水平与 HDLC 水平显著相关, $P = 0.017$; 并提示这可能与 HDL 可以提高 EPC 的内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide endothelial pro-

genitor cell synthase, eNOS) 的活性和表达有关。④ HDLC 在胆固醇的逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT) 中的关键性作用, 巨噬细胞中多余的胆固醇通过 HDL 转运回肝脏, 进而从胆汁和粪便中排泄掉的过程称为 RCT; HDL 可以通过加速该过程而起到保护作用。⑤ HDLC 抑制内皮炎症, 目前研究已经发现, 炎症应答是动脉粥样硬化、血栓形成、再狭窄等心血管事件发生的始动因素和重要环节。

很多安慰剂对照的临床试验显示, 应用各种调脂药物, 包括他汀类、贝特类及烟酸等治疗 HDLC 水平偏低的患者, 可以减少心血管事件, 升高 HDLC 水平可能是降低 LDLC 外的另一个潜在治疗靶点。由于支架内再狭窄的发生因素较多, 对于升高 HDLC 以防治再狭窄尚有待大规模、前瞻性、随机临床试验的验证。本研究提示再狭窄组 LDLC 水平较非再狭窄组高, 差异具有显著性; 目前循证医学均一致认为他汀类对 PCI 术后再狭窄, 逆转动脉粥样硬化斑块和减少心脏事件有效。国内研究显示^[8], 冠状动脉支架术后持续服用他汀类药物可减少再狭窄发生; 这可能与他汀类药物干预可使血浆可溶性 Fas 水平显著降低有关^[9]。

本研究结果还显示, 伴有糖尿病(OR= 1.760, 95% 可信区间为 1.002~ 3.090) 的患者再狭窄危险性增高, 这与既往研究结果相一致^[10]。其机制可能为胰岛素抵抗导致血管内皮功能不全, 并加速血小板聚集, 激活生长因子, 促进平滑肌细胞和炎症细胞的增殖, 造成冠状动脉内膜增生所致。

综上所述, HDLC 水平与冠状动脉支架植入术

后再狭窄密切相关。本研究仅对 370 例患者进行随访, 随访率较低, 故结论有一定局限性, 有待今后进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III) [J]. *Circulation*, 2002, **106** (25): 3 143-421.
- [2] Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance [J]. *Circulation*, 1995, **91** (6): 1 676-688.
- [3] Kuntz RE, Baim DS. Prevention of coronary restenosis: the evolving evidence base for radiation therapy [J]. *Circulation*, 2000, **101** (18): 2 130-133.
- [4] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulation endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2003, **348** (7): 593-600.
- [5] Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U, et al. Reduced number of circulation endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair [J]. *Circulation*, 2005, **111** (22): 2 981-987.
- [6] Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy [J]? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (2): 257-266.
- [7] Noor R, Shuaib U, Wang CX, Todd K, Ghani U, Schwindt B, et al. High density lipoprotein cholesterol regulates endothelial progenitor cells by increasing eNOS and preventing apoptosis [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **192** (1): 92-99.
- [8] 徐凯, 韩雅玲, 荆全民, 王守力, 马颖艳, 栾波, 等. 他汀类药物减少冠心病患者支架术后再狭窄的影响因素和意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (5): 607-609.
- [9] 许宜冠, 周胜华, 沈向前, 祁述善, 刘启明, 李旭平. 经皮冠状动脉介入治疗术后患者血浆可溶性 Fas 因子改变及他汀类药物干预[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (4): 343-346.
- [10] Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30** (6): 1 428-436.

(此文编辑 李小玲)