

[文章编号] 1007-3949(2010)18-10-0813-04

· 临床研究 ·

## 可降解与不可降解涂层雷帕霉素洗脱支架植入后 高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平变化

佟子川, 杨新春, 张建军, 李强

(首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心, 北京市 100020)

[关键词] 高敏 C 反应蛋白; 白细胞介素 6 药物洗脱支架; 冠状动脉疾病

[摘要] 目的 观察可降解涂层与不可降解涂层雷帕霉素药物洗脱支架植入后循环与局部高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平变化。方法 连续入选 118 例接受 PCI 治疗植入 1 枚支架的不稳定型心绞痛患者, 分为不可降解涂层组 ( $n=65$ ) 和可降解涂层组 ( $n=53$ )。于术前、术后即刻、48 h、7 天及 9 月时抽取静脉血, 术前、术后即刻及术后 9 月冠状动脉造影随访时以微导管抽取冠状动脉局部血液, 测定高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平。结果 两组基本临床资料、PCI 术情况无明显差异。两组术后即刻支架局部血清白细胞介素 6 水平较术前显著升高; 术后 48 h 和 7 天循环高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平明显高于术前。两组间比较, PCI 术前、术后即刻、48 h、7 天和 9 月时循环及局部高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平均无明显差异。结论 可降解涂层与不可降解涂层雷帕霉素洗脱支架对术后循环与局部炎症反应的影响可能相似。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Changes of High Sensitivity C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels After Implantation of Degradable and Non-Degradable Coating with Sirolimus Eluting Stents

TONG Zi-Chuan, YANG Xin-Chun, ZHANG Jian-Jun, and LI Qiang

(Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100020, China)

[KEY WORDS] High Sensitivity C-Reactive Protein, Interleukin-6, Drug-Eluting Stent, Coronary Artery Disease

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of degradable coating and non-degradable coating with sirolimus-eluting stents on systemic and local levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6). **Methods**

Consecutive 118 patients with unstable angina pectoris (UAP) with a stent implanted were involved and divided into non-degradable coating group ( $n=65$ ) and degradable coating group ( $n=53$ ). The serum concentrations of hs-CRP and IL-6 were determined before and immediately, at 48 hours, 7 days, and 9 months after coronary intervention, and local levels in coronary were determined before and immediately at 9 months after stent implantation. **Results** There was no significant difference in clinical and angiographic baseline characteristics and basic serum hs-CRP and IL-6 concentrations between the two groups. The local IL-6 levels increased immediately after stent implantation in both groups. The circulatory serum hs-CRP and IL-6 levels at 48 hours and 7 days after stenting were significantly higher in both groups compared with baseline. When compared between the two groups, there was no significant difference of hs-CRP and IL-6 levels at 48 hours, 7 days, and 9 months after stenting both in systemic and in local levels. **Conclusion** It seemed that degradable coating and non-degradable coating with sirolimus-eluting stents may display similar effects on systemic and local inflammation.

冠状动脉介入治疗 (PCI) 可引起冠状动脉局部及全身急性炎症反应, 使血清中 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 与白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子水平升高<sup>[1-4]</sup>, 并且 CRP 与 IL-6 升高程度与再狭窄及预后相关<sup>[5-9]</sup>。药物洗脱支架 (DES) 能够抑制 PCI 术后的这种急性期炎症反应, 使术后炎症因子升高的程度降低<sup>[2-4]</sup>。但是, 第一代

DES 持久存在的聚合物涂层可能会诱发晚期血管局部炎症反应<sup>[10]</sup>, 而新一代可降解涂层 DES 其涂层聚合物于植入后 3~6 个月可完全生物降解, 从而可能会降低远期支架局部的炎症反应。尽管目前研究并未发现两种支架在临床疗效及支架内血栓形成方面存在明显差别, 但两种 DES 植入后近远期炎症因子水平是否存在差别尚不明确。本研究对比分析不可降解涂层雷帕霉素洗脱支架 (Cypher Select 美国强生) 与可降解涂层雷帕霉素洗脱支架 (Excel 山东吉威) 植入术后循环及支架局部血清高敏 CRP (high sensitivity CRP, hs-CRP) 和 IL-6 水平变化。

[收稿日期] 2010-06-29 [修回日期] 2010-10-09

[作者简介] 佟子川, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 tongzichuan@sina.com。杨新春, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病及心律失常的诊断与治疗。通讯作者张建军, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病及心律失常的诊断与治疗, E-mail 为 zhangno359@vip.sina.com。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

前瞻性连续入选 2007年 5月至 2009年 3月在我院治疗的不稳定型心绞痛 (UAP) 患者。入选标准: 符合最新指南关于 UAP 的诊断标准; ④冠状动脉造影证实为单支病变; ④仅植入 1枚 Cypher Select或 Excel支架即完全覆盖靶病变; 在球囊扩张之前以微导管 (外径 2.0 Fr, 0.67 mm) 可以到达靶病变远端。排除标准 (包括下列任何一项): 感染; 肿瘤; 结缔组织病或自身免疫性疾病; 肌酐  $\geq 1.2$  mg/dL; 任何程度的肝功能异常; 既往 CABG 或 PCI 史; 左主干病变; 慢性闭塞病变; 对金属、雷帕霉素过敏; 有抗血小板、抗凝治疗禁忌。

### 1.2 药物及 PCI 治疗

所有进入筛选的患者入院后立即接受氯吡格雷 300 mg、阿司匹林 300 mg 负荷量治疗, 继之接受氯吡格雷 75 mg/d、阿司匹林 100 mg/d 及阿托伐他汀 20 mg/d。PCI 治疗经桡动脉或股动脉途径完成, 以标准方法进行冠状动脉造影及 PCI 术。允许使用直接支架技术。植入何种支架由术者决定并经患者知情同意。术后推荐口服阿司匹林 100 mg/d、阿托伐他汀 20 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d 至少 12 个月。根据临床需要应用低分子肝素、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂、钙通道阻断剂 (CCB) 及硝酸酯类药物。

### 1.3 随访

对所有入选患者进行 9 个月临床随访, 记录死亡、心肌梗死、靶病变血运重建的发生。于术后 9 个月时行冠状动脉造影随访, 对术前、术后及随访冠状动脉造影结果进行定量冠状动脉造影分析 (QCA), 分析再狭窄和晚期管腔丢失情况。

### 1.4 标本检测

所有患者于 PCI 术前、术后即刻、术后 48 h、7 天及 9 月抽取肘正中静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心 15 min, 分离血清置于  $-70^{\circ}\text{C}$  冰箱冻存; PCI 术前于靶病变处 (远端), 术后即刻、术后 9 月冠状动脉造影随访时于支架处 (远端), 以微导管抽取冠状动脉内血液 5 mL, 分离血清。统一测定 hs-CRP 和 IL-6 水平。hs-CRP 测定采用免疫比浊法, 试剂盒购于美国德灵公司; IL-6 测定应用双抗体夹心 ELISA, 试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。

### 1.5 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用非配对  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组内两两

比较采用  $q$  检验; 计数资料以百分数表示, 采用卡方检验; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

共连续筛选 861 例 UAP 患者, 最终纳入 118 例, 其中不可降解涂层组 65 例, 可降解涂层组 53 例。两组患者均成功完成 PCI 术及 9 月临床随访。不可降解涂层组 45 例接受 9 个月冠状动脉造影随访, 42 例在支架处抽取血液。可降解涂层组 39 例接受 9 个月冠状动脉造影随访, 35 例于支架局部抽血。两组患者基线临床特征与 PCI 情况无明显差异 (表 1 和 2), 基线血脂水平, 包括甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 水平无明显差异。

表 1. 临床资料

项目	不可降解涂层组 (n = 65)	可降解涂层组 (n = 53)
年龄 (岁)	57.9 $\pm$ 15.1	58.3 $\pm$ 16.0
男性 (例)	46 (70.8%)	40 (75.5%)
体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.5 $\pm$ 4.2	22.8 $\pm$ 3.7
高血压 (例)	35 (53.8%)	25 (45.3%)
高血脂 (例)	19 (29.2%)	17 (32.1%)
糖尿病 (例)	9 (13.8%)	8 (15.1%)
吸烟 (例)	32 (49.2%)	30 (56.6%)
治疗药物 (例)		
ACEI 或 ARB	26 (40.0%)	19 (35.8%)
$\beta$ 受体阻滞剂	41 (63.1%)	34 (64.2%)
CCB	17 (26.2%)	17 (32.1%)
硝酸酯	48 (73.8%)	43 (81.1%)
靶血管 (例)		
LAD	35 (53.8%)	31 (58.5%)
LCX	10 (15.4%)	7 (13.2%)
RCA	20 (30.8%)	15 (28.3%)

### 2.2 临床与冠状动脉造影随访

9 月随访期间两组均无死亡、心肌梗死事件, 无支架内血栓形成, 不可降解涂层组 2 例 (3.1%) 和可降解涂层组 2 例 (3.8%) 患者进行了靶病变血运重建。不可降解涂层组 3 例患者发生再狭窄, 其中 2 例为支架内再狭窄, 2 例因有心肌缺血症状再次行 PCI 治疗; 可降解涂层组 2 例发生支架内再狭窄, 并再次接受 PCI 治疗。两组间支架内和节段内晚期管腔丢失无显著差异 (表 2)。

表 2 PCI术及冠状动脉造影随访情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	不可降解涂层组 (n=65)	可降解涂层组 (n=53)
参考血管直径(mm)	3.09 ± 0.67	3.14 ± 0.75
最小管腔直径(mm)	0.72 ± 0.45	0.77 ± 0.39
直径狭窄	78.4% ± 10.4%	76.8% ± 9.7%
病变长度(mm)	20.65 ± 5.14	21.30 ± 5.47
支架直径(mm)	3.22 ± 0.67	3.26 ± 0.72
支架长度(mm)	23.66 ± 11.84	24.72 ± 10.42
支架后管腔直径(mm)	3.07 ± 0.59	3.11 ± 0.52
残余狭窄	3.3% ± 0.6%	3.5% ± 0.7%
冠状动脉造影随访 9月		
再狭窄(例)	3	2
支架内 LLL(mm)	0.17 ± 0.36	0.18 ± 0.33
节段内 LLL(mm)	0.20 ± 0.42	0.19 ± 0.47

### 2.3 hs-CRP和 IL-6水平比较

PCI术后即刻两组循环血清 hs-CRP和 IL-6水平较术前无明显变化;术后 48 h hs-CRP和 IL-6水平较术前显著升高,7天有降低,但仍高于术前水平;术后 9月 hs-CRP和 IL-6水平降低,低于术前水平。两组 PCI术后即刻支架局部血清 IL-6水平较术前显著升高;hs-CRP较术前无明显变化。术后 9月时支架局部 hs-CRP和 IL-6水平明显低于术前。术前、术后即刻、48 h、7天和 9月两组间循环 hs-CRP和 IL-6水平无显著差异,术前、术后即刻和 9月支架局部 hs-CRP和 IL-6水平无显著差异。两组术后即刻支架局部 IL-6水平明显高于循环 IL-6水平;而 hs-CRP水平无明显差异。术后 9月循环与局部 hs-CRP和 IL-6水平相一致(表 3)。

表 3 PCI术前后循环及冠状动脉局部血清 hs-CRP水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

hs-CRP(mg/L)	不可降解涂层组 (n=65)	可降解涂层组 (n=53)
循环水平		
术前	5.54 ± 4.02	5.27 ± 3.65
术后即刻	5.40 ± 3.47	5.62 ± 3.39
术后 48 h	15.52 ± 7.80 <sup>a</sup>	17.10 ± 7.53 <sup>a</sup>
术后 7天	8.39 ± 5.41 <sup>a</sup>	8.16 ± 5.05 <sup>a</sup>
术后 9月	2.82 ± 2.36 <sup>a</sup>	2.56 ± 2.48 <sup>a</sup>
局部水平		
术前	5.89 ± 3.92	5.62 ± 3.74
术后即刻	5.46 ± 3.21	5.27 ± 3.85
术后 9月	2.75 ± 2.67 <sup>a</sup>	2.60 ± 2.49 <sup>a</sup>

a为  $P < 0.05$  与术前比较。

表 4 PCI术前后循环及冠状动脉局部血清 IL-6水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

IL-6(ng/L)	不可降解涂层组 (n=65)	可降解涂层组 (n=53)
循环水平		
术前	18.20 ± 7.62	17.86 ± 7.95
术后即刻	17.44 ± 8.27	17.05 ± 7.27
术后 48h	35.52 ± 14.07 <sup>a</sup>	36.05 ± 14.73 <sup>a</sup>
术后 7天	24.76 ± 10.40 <sup>a</sup>	25.24 ± 11.29 <sup>a</sup>
术后 9月	11.43 ± 6.05 <sup>a</sup>	10.87 ± 6.44 <sup>a</sup>
局部水平		
术前	17.85 ± 8.01	18.12 ± 7.76
术后即刻	21.37 ± 11.49 <sup>ab</sup>	22.64 ± 12.59 <sup>a</sup>
术后 9月	11.26 ± 5.72	11.30 ± 6.18

a为  $P < 0.05$  与术前比较; b为  $P < 0.05$  与同期循环水平比较。

### 3 讨论

PCI术后 10~15 min 支架局部即会出现巨噬细胞和 T淋巴细胞为主的白细胞聚集和浸润,浸润的白细胞和损伤的内皮细胞释放肿瘤坏死因子、IL-1和 IL-6等趋化因子导致进一步炎症细胞的聚集、浸润和释放<sup>[11]</sup>。PCI术后即刻冠状窦内 IL-6水平即有升高<sup>[9]</sup>。冠状动脉局部的炎症反应可进一步诱发全身系统性炎症反应,支架局部释放出来的炎症因子可诱发肝脏和冠状动脉平滑肌细胞释放 CRP等急性时相反应物,术后数小时可出现循环中 CRP水平升高。本研究中,两组患者冠状动脉局部血清 IL-6水平于术后即刻较术前显著升高,而此时 hs-CRP水平尚未升高,术后 48 h循环中 IL-6和 hs-CRP水平升高最明显,这与国内外研究结论一致。

炎症在血管内膜过度增生导致再狭窄发生中起着关键作用,因此冠状动脉局部以及全身系统性炎症反应的程度和持续时间与再狭窄相关。支架术后血清 CRP水平与预后相关。新近报道,支架术后 CRP水平与支架内血栓的发生相关<sup>[7]</sup>。与金属裸支架相比,DES能够降低术后 CRP等炎症因子升高程度<sup>[2-4]</sup>。Cypher支架为第一代不可降解涂层 DES,其携带药物雷帕霉素的 50% 在植入后 1周释放,约 85% 在 30天内释放。Excel支架为国产新一代可降解涂层雷帕霉素洗脱支架,其多聚乳酸类聚合物涂层在植入体内 3~6 个月后降解为水和二氧化碳,其携带雷帕霉素的 40% 在 30天内释放出来。两种支架在聚合物涂层成分和雷帕霉素释放时程上均有差别,其植入后炎症反应程度是否存在差别尚

不明确。本研究对两种支架植入后血清 hs-CRP 和 IL-6 水平进行比较, 并未发现术后 48 h 及 7 天 hs-CRP 和 IL-6 水平变化存在明显差异, 提示二者对 PCI 术后急性炎症反应的抑制作用相似。术后 9 月冠状动脉造影随访显示两组支架内与节段内晚期管腔丢失相似。Li 等<sup>[12]</sup>认为 PCI 术后炎症反应程度与支架内膜增生程度及晚期管腔丢失相关, 但 Kang 等<sup>[13]</sup>却认为 PCI 术后炎症反应程度与支架内膜增生程度无明显相关, 支架植入后的急性炎症反应与支架内膜增生间的确切关系有待进一步研究。

第一代 DES 降低再狭窄和再次血运重建的同时, 却可能会增加晚期支架内血栓的风险, 持久存在的聚合物涂层导致局部血管壁炎症反应和内皮化延迟, 是诱发晚期血栓形成的重要原因。Vimani 等<sup>[10]</sup>通过病理学研究发现在 Cypher 支架植入 18 个月后支架局部仍存在明显的炎症反应, 有大量中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞聚集, 并认为这与持久存在的涂层聚合物相关。新一代可降解涂层 DES 其涂层聚合物能够完全生物降解, 理论上讲可以降低远期支架局部的炎症反应。有研究发现 Excel 支架植入后 6 月血浆可溶性 CD40 配体水平与金属裸支架相似<sup>[14]</sup>。但是, 我们对支架植入 9 个月后循环及支架局部 hs-CRP 与 IL-6 水平检测, 并未发现可降解涂层 Excel 支架与 Cypher 支架间循环及局部 hs-CRP 和 IL-6 水平存在明显差异。其中可能的原因包括: Vimani 等对 1 例晚期支架内血栓形成导致死亡的患者进行尸检, 病理组织学研究发现在 Cypher 支架局部存在明显的炎症反应, 但这种远期支架局部的炎症反应是否普遍存在不得而知。④组织学上发现的支架局部炎症反应的增强, 其强度未必足以引起局部以至循环中血清炎症因子水平的升高。⑤可降解涂层 DES 是否真的没有类似不可降解涂层 DES 存在的远期支架局部的炎症反应尚有待进一步研究。他汀类与 ACEI 类药物的广泛应用可能抑制了支架局部与循环中炎症因子的升高。

目前临床试验并未发现可降解涂层 DES 在临床事件、再狭窄和支架内血栓方面优于第一代 DES<sup>[15-17]</sup>。我们对 Cypher 与 Excel 两种支架在直接 PCI 术治疗急性心肌梗死的初步比较也发现二者取得了一致效果。当然, 关于二者在临床疗效与安全性方面“头对头”的比较, 有待于进行大规模随机性临床研究。本研究进行的初步观察发现两种支架近远期循环及局部炎症因子水平接近, 这与目前研究中两种支架在临床效果相似的结果相一致。可降解

涂层 DES 与第一代 DES 临床效果、术后炎症反应水平及二者间的关系值得进一步深入研究。

#### [参考文献]

- [1] Sardella G, Mariani P, D'Alessandro M, et al. Early elevation of interleukin-1beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina [J]. *Thromb Res* 2006 **117**: 659-664.
- [2] Kim JY, Ko YG, Shim CY, et al. Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare metal stents on plasma C-reactive protein levels [J]. *Am J Cardiol* 2005 **96**: 1384-388.
- [3] Li JJ, Qin XW, Yang XC, et al. Randomized comparison of early inflammatory response after sirolimus-eluting stent vs bare metal stent implantation in native coronary lesions [J]. *Clin Chim Acta* 2008 **396**: 38-42.
- [4] Gibson CM, Kambaliotis D, Kosmidou I, et al. Comparison of effects of bare metal versus drug-eluting stent implantation on biomarker concentrations following percutaneous coronary intervention for non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol* 2006 **97**: 1473-477.
- [5] Saleh N, Tomvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis [J]. *Atherosclerosis* 2007 **195**: 374-378.
- [6] Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients [J]. *Cardiovasc Revasc Med* 2008 **9**: 156-165.
- [7] Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation [J]. *Circulation* 2009 **120**: 1987-995.
- [8] Huang W, Lei H, Liu Q, et al. Combination of C-reactive protein and cardiac troponin I for predicting adverse cardiac events after sirolimus-eluting stent implantation [J]. *Coron Artery Dis* 2009 **20**: 245-250.
- [9] Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, et al. Interleukin-6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis [J]. *Heart* 2000 **84**: 83-87.
- [10] Vimani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious [J]? *Circulation* 2004 **109**: 701-705.
- [11] Gasparone A, Versaci F. Coronary stenting and inflammation [J]. *Am J Cardiol* 2005 **96** (suppl): 65L-70L.
- [12] Li JJ, Yan HB, Xiang XP, et al. Comparison of changes in early inflammatory markers between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009 **23**: 137-143.
- [13] Kang WC, Ahn TH, Moon CI, et al. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of sirolimus and paclitaxel-eluting stents [J]. *Heart* 2009 **95**: 970-975.
- [14] 李毓杰, 刘秀敏, 马春燕, 等. 降解药物涂层支架对冠心病患者血浆可溶性 CD40 配体的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009 **17**: 539-541.
- [15] Liu HB, Xu B, Yang YJ, et al. Long-term clinical outcomes after bioabsorbable polymer- and durable polymer-based sirolimus-eluting stents implantation: two-year follow-up results from a large single-center database [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009 **122**: 681-686.
- [16] Winderker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biobioabsorbable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet* 2008 **372**: 1163-1173.
- [17] Byrne RA, Kufner S, Tiroch K, et al. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results [J]. *Heart* 2009 **95**: 1489-494.

(此文编辑 文玉珊)