

冠心病患者冠状动脉介入治疗前后血浆高敏 C 反应蛋白水平的变化及其与主要不良心血管事件的关系

王智, 邱林, 龚艳君, 杨帆, 洪涛, 霍勇

(北京大学第一医院心血管内科, 北京市 100034)

[关键词] 冠心病; 冠状动脉介入治疗; 高敏 C 反应蛋白; 主要不良心血管事件

[摘要] **目的** 通过比较冠心病患者药物洗脱支架植入前后血浆高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的变化,判断机体介入前后炎症状况,并随访不良心血管事件,分析炎症因子与主要不良心血管事件的关系。**方法** 入选从 2013 年 10 月 1 日至 2014 年 6 月 17 日在北京大学第一医院心血管内科就诊并行冠状动脉介入治疗的冠心病患者,签署知情同意书,收集其临床资料和介入手术情况,采集其介入治疗前、介入治疗后 1 天及 30 天的血样标本,测定 hs-CRP 浓度,比较介入治疗前后 hs-CRP 的变化,介入治疗 1 年后电话随访所有入选患者,收集主要不良心血管事件的发生率。**结果** 共入选资料完整的冠心病患者 84 例。介入治疗 1 天后血浆 hs-CRP 水平与术前无显著差异(10.00 ± 24.81 mg/L 比 7.52 ± 17.90 mg/L, $P=0.409$),介入治疗 30 天后血浆 hs-CRP 水平较术前明显降低(2.80 ± 4.66 mg/L 比 7.52 ± 17.90 mg/L, $P<0.001$),较术后 1 天亦显著降低($P<0.001$);介入治疗后 1 年内有 16 人发生主要不良心血管事件,有事件的患者术前 hs-CRP 水平高于无事件患者(10.38 ± 19.40 mg/L 比 6.84 ± 17.61 mg/L, $P=0.018$),但术后 1 天 hs-CRP 水平无显著差异(12.91 ± 27.76 mg/L 比 9.32 ± 24.24 mg/L, $P=0.175$),术后 30 天 hs-CRP 水平亦无显著差异(3.54 ± 5.98 mg/L 比 2.63 ± 4.32 mg/L, $P=0.316$)。**结论** 冠心病患者介入治疗前 hs-CRP 水平与术后 1 年内主要不良心血管事件的发生率存在正相关。冠心病患者围手术期的炎症反应在介入治疗 30 天后逐渐消退,这种变化可通过 hs-CRP 的浓度变化得到反映。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Changes of Plasma hs-CRP Before and After Percutaneous Coronary Intervention and Its Relationship with Major Adverse Cardiovascular Events

WANG Zhi, QIU Lin, GONG Yan-Jun, YANG Fan, HONG Tao, and HUO Yong

(Department of Cardiology, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Percutaneous Coronary Intervention; High Sensitivity C-reactive Protein; Major Adverse Cardiovascular Events

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the changes of plasma hs-CRP before and after percutaneous coronary intervention (PCI) and its relationship with major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** We selected 84 coronary heart disease (CHD) patients who were implanted DES. The hs-CRP level was measured before, 1 day and 30 days after the procedure. Telephone calls were made to make sure if the patients had suffered MACE including repeated angina pectoris, non-lethal myocardial infarction, in stent restenosis, repeated revascularization, cardiac death in the following year after the procedure. **Results** The hs-CRP decreased significantly at 30 days after PCI compared with baseline (2.80 ± 4.66 mg/L vs. 7.52 ± 17.90 mg/L, $P<0.001$) and the level at one day after procedure (2.80 ± 4.66 mg/L vs. 10.00 ± 24.81 mg/L, $P<0.001$). The level of hs-CRP in MACE group before PCI was significantly higher than that in MACE-free group (10.38 ± 19.40 mg/L vs. 6.84 ± 17.61 mg/L, $P=0.018$). **Conclusions** The hs-CRP level before PCI in CHD patients is associated with the incidence of MACE after the procedure. Patients with higher hs-CRP level before PCI got higher in-

[收稿日期] 2015-12-07

[修回日期] 2016-03-07

[基金项目] 中国医师协会阳光心血管研究基金项目(SCRFCMDA201230);北京大学第一医院科研基金资助课题

[作者简介] 王智,博士,住院医师,研究方向为冠心病的预防与治疗。通讯作者龚艳君,博士,副教授,研究方向为冠心病的预防与治疗,E-mail 为 gongyanjun111@163.com。洪涛,博士,教授,研究方向为冠心病的预防与治疗。霍勇,硕士,教授,研究方向为冠心病的预防与治疗。

idence of MACE. The inflammation of CHD patients subsides after PCI for 30 days. The change can be reflected by the changing concentration of hs-CRP.

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已经成为冠心病的重要治疗手段之一,从最初的经皮冠状动脉球囊成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)到之后的金属裸支架(bare metal stent, BMS)植入术,PCI的发展使得众多冠心病患者获益,但是直到拥有了药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)的今日,介入治疗相关不良事件,如支架内再狭窄(in stent restenosis, ISR)、支架内血栓形成(stent thrombosis, ST)仍然是困扰临床工作的重要问题之一^[1]。有研究认为这些不良事件的发生与机体炎症状态的变化相关^[2-4]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是反映人体炎症状态的经典炎症因子,BMS年代涉及CRP的研究数目多、领域广泛,在药物洗脱支架时代它的变化及意义仍存在有争议^[5-9]。本课题组之前的研究发现,高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)在冠心病患者介入治疗后1~3天内出现显著升高,但对其长期变化及与预后的关系却未曾观察^[10]。本研究将介入治疗后hs-CRP监测的时间点延长至术后30天,并术后随访1年,分析术后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生与hs-CRP水平的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

入选自2013年10月1日至2014年6月17日于北京大学第一医院心血管内科住院治疗并接受冠状动脉造影检查和介入治疗且临床资料及血样资料完整的冠心病患者84例。既往曾接受PCI者10例,既往曾接受冠状动脉搭桥者1例。84例患者中无症状心肌缺血患者5例,稳定型心绞痛患者7例,不稳定型心绞痛患者53例,非ST段抬高型心肌梗死患者6例,ST段抬高型心肌梗死患者10例,共对105支病变血管植入146枚支架。介入治疗术后1年通过电话随访、门诊随访、住院病历查询等多种途径进行随访,统计包含再发心绞痛、非致死性心肌梗死、支架内再狭窄、再次血运重建、心源性死亡在内的MACE的发生率。排除标准:合并哮喘、慢性阻塞性肺疾病、过敏性皮炎等变态反应性疾病;合并感染性疾病;合并恶性肿瘤;合并结缔组织病等自身免疫性疾病;目前应用激素、免疫抑制剂类

药物;近期有手术史或严重外伤史;既往一年内曾接受PCI。所有入组患者签署临床研究相关知情同意,本研究通过北京大学第一医院医学伦理委员会审查批准。

1.2 手术用药

急诊PCI患者术前口服负荷量阿司匹林(300 mg)、氯吡格雷(600 mg)及阿托伐他汀(80 mg),择期PCI患者术前每日口服阿司匹林100 mg、氯吡格雷75 mg,至少3天,未达3天者术前应用负荷量阿司匹林300 mg、氯吡格雷300 mg。术中据患者情况决定肝素及糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂用法和用量。

1.3 冠状动脉造影及介入治疗

冠状动脉造影过程采用5Fr或6Fr导管经桡动脉或股动脉穿刺进行,造影图像由心血管内科富有经验的高级职称医生阅读,术者根据患者情况决定植入支架数量及类型。

1.4 Syntax 评分

Syntax评分系统通过冠状动脉造影结果评估冠状动脉病变严重程度,每支血管直径超过1.5 mm,狭窄程度>50%的血管均计算在内,Syntax评分由富有经验的心血管内科医生借助专用软件完成。

1.5 血样采集

所有患者于术前、术后1天、术后30天采集外周血样标本,采用肝素钠抗凝,血样予3000 r/min快速离心15 min分离血浆,采集血浆并通过免疫比浊法测定hs-CRP浓度。

1.6 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以率表示,不符合正态分布的采用中位数表示。计量资料符合正态分布者组内比较采用配对 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验。计量资料不符合正态分布者两组内比较采用Wilcoxon检验,多组内比较采用Friedman检验,两组间比较采用Mann-Whitney检验,多组间比较采用K-W检验。双侧 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

接受介入治疗的冠心病患者84例,通过随访发

生事件者 16 例(其中再发心绞痛 10 例,非致死性心肌梗死 4 例,其中 1 例再次行血运重建,支架内再狭窄 1 例,心源性死亡 1 例),无事件者 68 例。事件组合并慢性肾脏病、存在陈旧性心肌梗死者比例较无事件组明显升高($P<0.05$),余人口学和危险因素方面在两组之间未见显著差异(表 1)。

表 1. 人口学和危险因素基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data on demographic and risk factors

| 项目 | 总人群 (n=84) | 事件组 (n=16) | 无事件组 (n=68) | P 值 |
|--------------|---------------|---------------|----------------|-------|
| 年龄(岁) | 63.6±10.3 | 63.75±7.80 | 63.53±10.86 | 0.939 |
| 男性(例) | 56(66.7%) | 11(68.8%) | 45(66.2%) | 0.844 |
| 合并高血压(例) | 65(77.4%) | 14(87.5%) | 51(75.0%) | 0.257 |
| 合并糖尿病(例) | 40(47.6%) | 10(62.5%) | 30(44.1%) | 0.185 |
| 合并高脂血症(例) | 49(58.3%) | 12(75.0%) | 37(54.4%) | 0.133 |
| 合并慢性肾脏病(例) | 4(4.8%) | 3(18.8%) | 1(1.5%) | 0.021 |
| 目前吸烟者(例) | 28(33.3%) | 4(25.0%) | 24(35.3%) | 0.432 |
| 陈旧性心肌梗死(例) | 14(16.7%) | 6(37.5%) | 8(11.8%) | 0.023 |
| 既往 PCI 史(例) | 10(11.9%) | 4(25.0%) | 6(8.8%) | 0.091 |
| 既往 CABG 史(例) | 1(1.2%) | 0(0.0%) | 1(1.5%) | 1.000 |

2.2 冠心病危险因素和心肾功能比较

住院期间,事件组总胆固醇水平较无事件组偏低($P=0.041$),其余指标在两组之间未见显著差异(表 2)。

表 2. 冠心病危险因素和心肾功能比较

Table 2. Comparison of the risk factors of coronary heart disease and cardiac and renal function

| 项目 | 总人群 (n=84) | 事件组 (n=16) | 无事件组 (n=68) | P 值 |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------------|-------|
| BMI(kg/m ²) | 26.57±3.28 | 26.67±3.00 | 26.54±3.37 | 0.902 |
| 平均动脉压(mmHg) | 95.02±12.70 | 90.38±12.60 | 96.11±12.57 | 0.105 |
| 空腹血糖(mmol/L) | 6.10±1.97 | 6.54±2.03 | 5.99±1.95 | 0.219 |
| TG(mmol/L) | 1.65±0.95 | 1.41±0.61 | 1.71±1.00 | 0.334 |
| TC(mmol/L) | 3.83±0.97 | 3.37±1.01 | 3.94±0.94 | 0.041 |
| HDLC(mmol/L) | 0.91±0.21 | 0.82±0.18 | 0.93±0.21 | 0.075 |
| LDLC(mmol/L) | 2.32±0.67 | 2.09±0.67 | 2.38±0.67 | 0.137 |
| LVEF(%) | 67.56±11.44 | 66.63±8.79 | 67.78±12.04 | 0.720 |
| eGFR(mL/min·1.73m ²) | 67.87±17.70 | 64.28±22.96 | 68.71±16.31 | 0.371 |

2.3 冠状动脉病变及介入治疗情况

冠状动脉病变支数、术中用药、Syntax 评分、介入治疗情况在事件组与无事件组之间无显著差异(表 3)。

表 3. 冠状动脉病变及介入治疗相关资料

Table 3. Related data of coronary artery disease and interventional therapy

| 项目 | 总人群 (n=84) | 事件组 (n=16) | 无事件组 (n=68) | P 值 |
|------------------|---------------|---------------|----------------|-------|
| 单支病变(例) | 31(36.9%) | 5(31.3%) | 26(38.2%) | 0.602 |
| 双支病变(例) | 29(34.5%) | 5(31.3%) | 24(35.3%) | 0.760 |
| 三支病变(例) | 24(28.6%) | 6(37.4%) | 18(26.5%) | 0.375 |
| Syntax 评分 | 16.34±12.63 | 21.31±13.14 | 15.17±12.32 | 0.080 |
| GP II b/III a(例) | 33(39.3%) | 5(31.3%) | 28(41.2%) | 0.464 |
| 直接 PCI(例) | 2(2.4%) | 1(6.3%) | 1(1.5%) | 0.347 |
| 植入一枚支架(例) | 42(50.0%) | 10(62.5%) | 32(47.1%) | 0.266 |
| 植入二枚支架(例) | 27(32.1%) | 5(31.3%) | 22(32.4%) | 0.932 |
| 植入三枚支架(例) | 11(13.1%) | 1(6.3%) | 10(14.7%) | 0.682 |
| 植入四枚支架(例) | 3(3.6%) | 0(0.0%) | 3(4.4%) | 1.000 |
| 植入五枚支架(例) | 1(1.2%) | 0(0.0%) | 1(1.5%) | 1.000 |
| 完全血运重建(例) | 44(52.4%) | 5(31.3%) | 39(57.4%) | 0.060 |

2.4 介入治疗前后血浆 hs-CRP 水平变化

介入治疗 1 天后 hs-CRP 水平较术前变化不大,介入治疗 30 天后 hs-CRP 水平较术前显著下降,这种趋势无论在总人群还是两个亚组中均可以体现,介入治疗 30 天后 hs-CRP 水平与介入术后 1 天相比,在总人群和无事件组中均有显著下降,且事件组术前 hs-CRP 水平显著高于无事件组(表 4)。

表 4. 介入治疗前后 hs-CRP 水平变化

Table 4. Changes of hs-CRP level before and after interventional therapy

| 分 组 | 术前 | 术后 1 天 | 术后 30 天 |
|------------|--------------------------|-------------|-------------------------|
| 总人群(n=84) | 7.52±17.90 | 10.00±24.81 | 2.80±4.66 ^{bc} |
| 事件组(n=16) | 10.38±19.40 ^d | 12.91±27.76 | 3.54±5.98 ^a |
| 无事件组(n=68) | 6.84±17.61 | 9.32±24.24 | 2.63±4.32 ^{bc} |

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与术前比较; c 为 $P<0.01$, 与术后 1 天比较; d 为 $P<0.05$, 与无事件组比较。

3 讨 论

研究表明,介入治疗相关不良反应与介入治疗后机体的炎症反应相关,因此,比较介入前后炎症水平的变化,寻找预测事件的分子生物学指标变化,对个体化介入治疗有重要意义^[11]。除了介入治疗相关不良反应外,炎症反应也被报道参与了多种心血管事件的发生,因此,监测围手术期甚至术后更长时间的机体炎症状态,对于预测心血管不良事件的发生也有重要价值。

C 反应蛋白是一种急性期反应蛋白,主要由肝脏合成,在炎症反应急性期可迅速升高,而其半衰

期长达 19 h,快速的反应时相和良好的稳定性使其成为被研究最多的炎症因子,hs-CRP 作为更灵敏的检测方法在心血管病患者中广为应用。有研究表明,血浆 hs-CRP 浓度升高可预测不稳定型心绞痛患者的预后。众多的研究证据表明 CRP 直接参与动脉粥样硬化的炎症反应过程,并与粥样斑块的不稳定性密切相关^[12]。急性心肌梗死患者 CRP 水平还可能提示心肌梗死范围的大小。不论是心血管病的一级预防还是二级预防,CRP 对于心血管事件预后具有很高的预测价值。在急性冠状动脉综合征患者中,CRP 水平较高的患者,无论是短期死亡率还是长期心源性死亡或心肌梗死的发生率都显著高于 CRP 水平较低的患者^[13]。有人认为介入治疗后 CRP 水平即开始上升,浓度呈时间依赖性变化,并于术后 48 h 达到峰值,而对植入 BMS 支架的患者,术后 CRP 水平高提示发生再狭窄的几率也升高^[14]。但是目前的研究结果显示,对植入 DES 支架的患者 CRP 与再狭窄的关系仍存争议,受到 DES 洗脱药物的影响,介入治疗后急性期的炎症反应可能已被其大大弱化^[15]。Gaspardone 等^[16]研究表明,不论植入支架类型,CRP 水平在术后比术前都有明显升高,峰值在术后 48 h 左右,术后长期随访过程中出现心脏事件的患者其手术前后 CRP 变化幅度明显增加。如果能够长期持续观察到 CRP 水平的变化趋势(如介入治疗术后 3~6 月),以此评估药物释放完毕后的炎症状态,可能对预测再狭窄发生有更好的价值。但无论如何,基线与术后 CRP 水平与主要心血管事件发生率仍存在相关性。因此,观察介入治疗患者的 CRP 水平对指导临床治疗存在一定价值。

本课题组的既往研究发现,冠心病患者介入治疗后 1 天血浆 hs-CRP 水平开始有升高趋势,至术后 3 天仍在升高,介入治疗后 hs-CRP 水平与冠心病分型相关,与 Syntax 评分也存在正相关^[10]。本研究则通过延长监测时间,进一步表明介入治疗 30 天后 hs-CRP 水平已经显著下降,提示 hs-CRP 作为急性期反应蛋白,其在介入治疗的患者中上升时段集中于围术期,结合既往研究可以推测,其在术后 3 天至术后 30 天的过程中可能存在升高峰值,随后逐渐下降。本研究中,术后 1 天 hs-CRP 较术前存在升高趋势,但无显著差异,可能与样本量偏少相关。除了对 hs-CRP 在介入术后的变化趋势进行进一步探讨之外,本研究还对 hs-CRP 与术后 MACE 的发生率进行了比较。结果表明,介入术后 1 年内发生 MACE 的风险与术前 hs-CRP 水平相关,与术后 1 天

和术后 30 天的 hs-CRP 水平无关,这与之前的多个研究结果是一致的,也就是说,在药物洗脱支架的时代,术前 hs-CRP 水平仍可反应 MACE 的发生率,术前强烈的炎症反应提示更高的不良事件发生率,尽管血运重建时应用药物洗脱支架存在一定抗炎作用,但并未显著减少机体的炎症反应,也未通过其抗炎机制减少不良事件的发生。术后 30 天 hs-CRP 水平在总样本中尚在正常水平以内(< 3 mg/L),但事件组的平均值高于正常水平而无事件组在正常水平以内,两者之间无显著差异,结合文献考虑可能与样本量偏少相关。本次研究的基线数据表明,事件组合并慢性肾脏病患者、存在陈旧性心肌梗死者比例均较无事件组高,但 eGFR 无显著差异,通过进一步的统计结果发现,事件组的 Syntax 评分较无事件组有升高趋势,但并无显著差异,慢性肾脏病患者冠状动脉病变通常表现为弥漫的多支病变^[17],陈旧性心肌梗死患者冠状动脉病变通常较为复杂,结合 Syntax 评分的趋势,提示事件组基线的冠状动脉病变可能存在更为复杂、程度较重的情况,这与临床工作中的经验也是相符的。综合以上结果,我们可以推断,术前 hs-CRP 水平高的患者,其机体炎症反应重,可能同时存在冠状动脉病变复杂、严重等因素,从而导致术后发生心血管事件的几率升高。对于此类患者,我们更应加强二级预防的药物治疗,并且实施密切的随访机制,警惕出现再发心血管事件。

本研究样本量小,所得结论仍需更大样本的临床研究来证实。

[参考文献]

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131 (4): e29-322.
- [2] Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, et al. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56 (22): 1 783-793.
- [3] Khouzam RN, Shaheen M, Aziz RK, et al. The important role of inflammatory biomarkers pre and post bare-metal and drug-eluting stent implantation [J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28 (6): 700-705.
- [4] 甘祥海, 吕湛. NLRP3 炎性小体在动脉粥样硬化发生发展中的作用 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35 (3): 462-468.
- [5] Niccoli G, Ferrante G, Mongiardo R, et al. Predictive

- value of preintervention C-reactive protein on clinical outcome after directional coronary atherectomy followed by stent implantation[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2007, 8 (3): 156-160.
- [6] Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82 (4): 515-518.
- [7] Park DW, Lee CW, Yun SC, et al. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation[J]. *Heart*, 2007, 93 (9): 1 087-092.
- [8] Niccoli G, Conte M, Cosentino N, et al. Baseline C-reactive protein serum levels and in-stent restenosis pattern after m-TOR inhibitors drug-eluting stent implantation[J]. *J Invasive Cardiol*, 2011, 23 (1): 16-20.
- [9] Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus-eluting versus bare metal stents [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95 (10): 1 238-240.
- [10] 邱林, 王智, 龚艳君, 等. 冠心病患者冠状动脉药物洗脱支架植入前后高敏C反应蛋白和白细胞介素6的变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23 (1): 59-63.
- [11] Li JJ. Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121 (6): 566-572.
- [12] Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91 (3): 287-292.
- [13] Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group [J]. *Lancet*, 1997, 349 (9050): 462-466.
- [14] Inoue T, Kato T, Uchida T, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (2): 239-245.
- [15] Tiong AY, Lowe HC, Freedman SB, et al. Lack of widespread inflammation after contemporary PCI [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 140 (1): 82-87.
- [16] Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, et al. C-reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (9): 1 311-316.
- [17] 韩治伟, 张丽芳, 郑金刚, 等. 合并终末期肾病的冠心病特点及治疗现状 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23 (11): 638-642.
- (此文编辑 文玉珊)