

心血管支架置入后循环血中内皮素1的变化与血管内再狭窄

卜 煌

Relationship between endothelin-1 level changes and intravascular restenosis following cardiovascular stent implantation

Bu Huang

Abstract

OBJECTIVE: To explore relationship between host endothelin-1 level changes and intravascular restenosis during and after heart stent implantation.

METHODS: A computer-based online search of VIP database was performed for articles published between January 1994 and October 2009, with key words "stent implantation, restenosis, endothelin-1, drug-eluting stent" in Chinese. A total of 22 articles were analyzed.

RESULTS: Endothelin-1 is the endogenous vasoconstriction peptide with strong and continuous effect. It plays an important role in general blood pressure, local blood flow perfusion, promotion of mitosis and cell proliferation. Restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty is a process of endothelium dysfunction. Under normal condition, endothelial cells-released growth factor maintains a dynamic balance with growth inhibiting factor. However, this balance is damaged by percutaneous transluminal coronary angioplasty, resulting growth stimulating factor activation, leading to vascular smooth muscle cell proliferation, migration and promoting restenosis formation.

CONCLUSION: Drug-eluting stent effectively inhibits host endothelin-1 increase, which may contribute to the prevention of restenosis.

Department of Internal Medicine, Fuxin Central Hospital, Fuxin 123000, Liaoning Province, China

Bu Huang, Associate chief physician, Department of Internal Medicine, Fuxin Central Hospital, Fuxin 123000, Liaoning Province, China
buhuang@21cn.com

Received: 2010-05-25
Accepted: 2010-06-05

Bu H. Relationship between endothelin-1 level changes and intravascular restenosis following cardiovascular stent implantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(26):4885-4888.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

目的: 探讨心脏支架置入过程中及置入后宿主内皮素1水平的变化及与血管内再狭窄的关系。

方法: 由第一作者应用计算机检索维普数据库, 检索时限为1994-01/2009-10。检索关键词: 支架植入; 再狭窄; 内皮素1; 药物洗脱支架。共保留相关文献22篇进行分析。

结果: 内皮素1是目前已知作用最强和效应最持久的内源性缩血管活性肽, 它对全身血压、局部血流灌注、促有丝分裂及细胞增殖等具有重要作用。经皮冠状动脉腔内成形后再狭窄是一个内皮功能失调的过程, 正常情况下内皮细胞释放的生长因子和生长抑制因子之间有一个动态平衡, 经皮冠状动脉腔内成形后内皮细胞受到损伤, 这一平衡被打破, 结果生长刺激因子活性占优势, 从而导致血管平滑肌细胞增殖、迁移, 促进再狭窄的形成。

结论: 药物洗脱支架可有效地抑制宿主内皮素1水平升高, 可能是预防再狭窄的机制之一。

关键词: 冠状动脉; 支架置入; 内皮素1; 药物洗脱支架; 再狭窄

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.26.034

卜煌. 心血管支架置入后循环血中内皮素1的变化与血管内再狭窄[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(26):4885-4888. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

冠心病的发病率逐年升高, 经皮冠状动脉介入治疗是目前介入心脏病领域应用最广泛的技术。冠心病的介入治疗经历了经皮冠状动脉腔内成形术、裸金属支架和药物洗脱支架3个阶段, 再狭窄率也由经皮冠状动脉腔内成形术的40%~50%, 裸金属支架的20%~40%, 降低到目前的5%以下^[1]。目前应用于支架涂层的药物如雷帕霉素与紫杉醇在阻止平滑肌细胞增生的同时也阻止血管内皮细胞增生, 使支架被内皮细胞覆盖时间过长或难以被覆盖, 容易形成

血栓; 同时, 内皮化不良还会使血管平滑肌细胞直接暴露于血清中的各种刺激因子, 使其持续增殖, 引起迟发再狭窄^[2]。因此, 使用抗平滑肌细胞增生及减少细胞外基质形成的药物对支架的辅助治疗具极大的潜在发展趋势。近年来随着经皮冠状动脉介入术后病理生理机制的逐渐阐明, 内皮素在此过程中起重要的作用。

1 资料和方法

1.1 资料的纳入与排除标准 纳入标准: ①支架置入后再狭窄。②支架置入后内皮素变化。排除标准: 重复研究或较陈旧文章。

阜新市中心医院
内科, 辽宁省阜新市
123000

卜煌, 女, 1971年生, 辽宁省阜新市人, 汉族, 1994年锦州医学院毕业, 副主任医师, 主要从事冠心病方面的研究。
buhuang@21cn.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)26-04885-04

收稿日期: 2010-05-25
修回日期: 2010-06-05
(20100525014/M-A)

1.2 资料提取策略 由第一作者应用计算机检索维普数据库 (<http://www.cqvip.com/>)，检索时限为 1994-01/2010-01。检索关键词：支架置入；再狭窄；内皮素 1；药物洗脱支架。对资料进行初审，并查看每篇文献后的引文。依据纳入排除标准共保留相关文献 22 篇。

1.3 对纳入文献的评价 文献类型主要为临床对照研究，综述文献等。

2 结果

2.1 内皮素系统 1985 年 Hickey 等^[3]首先发现一种由内皮细胞产生的能使冠状动脉收缩的活性多肽类物质，1988 年 Yanagisawa 等^[4]将该多肽从猪的主动脉内皮细胞中分离和纯化，并将其称为内皮素。内皮素为一种含有 21 个氨基酸的肽类物质，迄今为止已发现内皮素家族包括 4 个亚型，其中内皮素 1 是优势亚群，主要来源于血管内皮、心内膜、心肌细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞，内皮素 1 具有强烈的缩血管作用，其缩血管作用比血管紧张素 II 强 10 倍，是目前所知的最强的血管收缩因子。内皮素 1 合成首先由内皮素前体原裂解为大内皮素，后者在内皮素转换酶的作用下转换为内皮素 1。缺血、缺氧、内皮细胞损伤、凝血酶、转化生长因子 β 、肾上腺素等可刺激前内皮素原的转录，导致冠状窦和血浆内皮素水平增加。

2.2 内皮素与再狭窄 血管成形后再狭窄的机制已进行了广泛研究，关于再狭窄的细胞及分子生物学机制目前尚未完全明确，新生内膜增殖被认为是再狭窄的主要机制。再狭窄经历了血栓形成、炎症、增殖与基质沉积和血管重塑 4 个阶段。支架置入后 3 d 内可见到局部纤维蛋白的沉积和血栓形成，并与血管壁的损伤深度和范围成正比，炎症反应伴随血管损伤出现并吸引了大量的血小板和淋巴细胞，这些细胞释放生长因子和细胞因子诱导平滑肌细胞的迁移和增殖，并转化平滑肌细胞分泌细胞外基质导致了新生内膜的形成。

内皮素 1 是已知最强的缩血管物质之一，还是一种强促有丝分裂物质，可引起一些强有力的致有丝分裂的生长因子释放，继而促进血管平滑肌细胞增生和迁移。另外，内皮素 1 也可促进成纤维细胞合成胶原，降低胶原酶活性，从而促进基质成分在血管壁的沉积，增加管壁厚度和僵硬程度，同时与储存于动脉粥样硬化斑块内的其他生长因子一起，介导细胞外基质收缩，引起不利的血管重构过程。

大量的实验研究证实完整的内皮细胞能抑制平滑肌细胞迁移、增殖和分泌细胞外基质^[5]。经皮腔内冠状动脉成形不可避免地损伤内皮细胞，内皮受损、脱落、胶原暴露，促进血小板衍生物，如内皮素 1 释放，血小

板黏附、聚集，从而促进动物粥样硬化形成^[6]。贡军丽等^[7]研究表明细胞因子(肿瘤坏死因子、内皮素 1、血小板源性生长因子)水平升高与动脉粥样硬化有关，且与球囊损伤有关，可能是再狭窄的机制之一。李中言等^[8]研究表明，老年心绞痛患者由于缺氧、疼痛、肾上腺素增加及细胞因子的作用，血浆内皮素浓度明显升高，而降钙素基因相关肽浓度显著降低。成功冠状动脉内支架置入后 24 h，血内皮素浓度即大幅度下降，而降钙素基因相关肽浓度则明显上升。提示冠状动脉内支架置入可以逆转血内皮素、降钙素基因相关肽分泌失衡，此可能是冠状动脉内支架置入治疗心绞痛、保护心肌的机制之一。刘海潮等^[9]研究表明经皮腔内冠状动脉成形及支架置入后冠状动脉循环中肾上腺髓质素与内皮素 1 明显升高，可能与球囊损伤内皮、支架对管壁的机械压迫及刺激有关。二者可能参与了经皮腔内冠状动脉成形及支架置入后急性闭塞、再狭窄的调节。

冠状动脉内支架置入术中术后可引起冠状动脉循环和体循环内皮素 1 与和血管紧张素 II 的波动。通过研究经皮腔内冠状动脉成形及支架置入术中术后血管收缩肽的变化规律，可能对经皮腔内冠状动脉成形后急性闭塞和远期再狭窄的预防有重要意义^[10-11]。曹丰等^[12]发现讨论经皮腔内冠状动脉成形加支架置入中存在血管活性物质的波动，支架置入后即刻，冠状动脉循环血中内皮素 1 及血管紧张素 II 的降低与支架置入后局部血流改善有关，内皮素 1 及血管紧张素 II 的延迟释放可能是支架置入后并发症发生的原因之一。张园等^[13]探讨经皮冠状动脉内支架术中血浆内皮素的变化，结果表明冠状动脉造影对冠状动脉循环血管活性物质无显著影响，支架置入后存在血管活性物质的波动，内皮素的升高可能是导致支架置入后并发症发生的原因之一^[14]。

Wang 等^[15]研究认为再狭窄是由于内皮素分泌过多和一氧化氮产生不足所致。刘乃奎等^[16]也发现应用内皮素特异抗血清治疗，可明显抑制血管损伤诱导的血管平滑肌细胞增殖和内膜增厚，提示内皮素是参与再狭窄形成的重要血管活性肽。雷帕霉素洗脱支架是以甲基丙烯酸酯共聚物为基质，将雷帕霉素与甲基丙烯酸酯共聚物按 30% 的质量比混合覆盖于支架。置入血管后，雷帕霉素以洗脱方式释放于病变局部，使血管平滑肌细胞静止在细胞周期 G₁ 晚期，抑制生长因子释放，选择性地抑制平滑肌细胞的增生和迁移作用，并有效的预防血管损伤后内膜过度增生，预防支架置入后再狭窄^[17]。动物实验提示雷帕霉素能抑制猪的平滑肌细胞生长，降低血管损伤模型的血管内膜厚度^[18]。大规模临床试验已证实雷帕霉素洗脱支架能明显降低支架置入后再狭窄的发生率^[19]。张宇等^[20]实验观察到药物洗脱支架组和普通支架组血浆内皮素 1 水平在术后即刻均降至最低点后即开始回升，到术后 1 h 已超过术前水平，以后普通支架组继

续升高出现内皮素 1 释放的第 2 峰。术后 6 h 时与术前比升高了 69.5% ($P < 0.01$); 但药物洗脱支架组内皮素 1 释放程度较为缓和, 未出现明显的第 2 峰, 术后 6 h 时与 3 h 时比下降了 12.4% ($P < 0.05$)。普通支架组在术后 6 h 内皮素 1 水平是药物洗脱支架组的 2.24 倍 ($P < 0.01$)。说明药物洗脱支架可有效抑制冠状静脉窦血浆内皮素 1 水平的升高, 从而产生防治再狭窄的作用。

肝素涂层支架属于药物洗脱性多聚物涂层支架, 基本构造是在金属支架表面涂以数层多聚物, 其间多以硫酸葡聚糖连接, 在最外层多聚物上共价结合肝素分子片段, 而肝素分子片段的另一端伸入血流, 保留抗凝血酶 III 活性。因此在支架达到病变部位的同时, 肝素也达到病变处, 提高了局部药物浓度, 实现针对性更强的治疗。李妍等^[21]研究表明肝素涂层支架可降低术后内皮素 1 和丙二醛水平, 这可能对支架置入后防止急性血管痉挛和急性血栓形成的发生有一定的保护作用。

2.3 临床验证

对象: 选择 2008-01/12 住院行冠状动脉支架置入治疗的冠心病患者 21 例, 男 18 例, 女 3 例, 随机分 2 组, 雷帕霉素洗脱支架组 13 例, 裸支架组 8 例, 冠心病患者的临床症状, 心电图及心肌酶学改变符合 1979 年 WHO 诊断标准, 并经冠状动脉造影证实。排除有严重肝、肾功能不全, 严重高血压, 血液系统疾患, 恶性肿瘤等。均衡性检验结果显示两组患者一般临床资料差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较

($\bar{x} \pm s$)

项目	雷帕霉素洗脱支架组(n=13)	裸支架组(n=8)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55±10	57±11
性别(男/女)	8/5	5/3
高血压(n)	10	7
总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.50±0.43	4.32±0.21
空腹血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.34±0.64	5.70±0.32
吸烟(n)	11	7
左室射血分数($\bar{x} \pm s$)	0.65±0.11	0.60±0.1
冠状动脉病变情况		
单支病变(n)	5	3
多支病变(n)	8	5
左前降支(n)	9	4
左回旋支(n)	7	2
右冠状动脉(n)	7	4
狭窄程度($\bar{x} \pm s$, %)	80.2±5.2	88.3±3.2
病变长度($\bar{x} \pm s$, mm)	20.2±7.2	19.9±5.2
介入治疗情况		
支架长度($\bar{x} \pm s$, mm)	22.3±5.2	22.5±4.9
支架内径($\bar{x} \pm s$, mm)	3.37±0.62	3.31±0.56
支架置入个数($\bar{x} \pm s$, 个/例)	1.78±0.18	1.76±0.03

手术方法: 经腔内冠脉成形术依常规方法进行, 先以小于病变血管直径 0.5 mm 的扩张球囊以 607.95~1 823.85 kPa 压力预扩张一两次, 观察术后靶部位的血管内膜有无撕裂、夹层、急性闭塞等情况, 再选择直径与靶血管直径之比 1~1.2:1 的支架, 以 1 013.25~1 823.85 kPa 压力释放支架。支架置入成功的标志: 支

架完全覆盖靶血管狭窄病变并充分扩张到所要求的直径, 残余狭窄 < 30%, TIMI 血流 3 级以上。住院期间临床成功是指支架成功置入后不伴有严重缺血并发症, 如心肌梗死, 急诊冠状动脉搭桥术或死亡。

股动脉采血: 两组均在术前, 术后即刻, 1, 3, 6 h 从股动脉采血, 分离血清后存放于低温冰箱, 用放免法测定内皮素 1 含量。放射免疫试剂盒由解放军总医院免疫技术研究所提供。内皮素 1 水平测定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验进行统计学处理。见表 2。

表 2 两组支架置入后 6 h 内血内皮素 1 水平测定 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

时间	雷帕霉素洗脱支架组(n=13)	裸支架组(n=8)
术前	22.12±12.34	21.21±11.23
术后即刻	18.35±11.20	17.34±5.32
术后 1 h	28.32±4.56	29.32±3.45
术后 3 h	34.65±2.45	35.62±5.67
术后 6 h	30.98±12.54 ^a	69.23±11.45

与裸支架组比较, ^a $P < 0.01$

由表 2 可见, 两组患者水平在术后开始上升, 但雷帕霉素洗脱支架组上升缓慢, 在 6 h 时反而下降, 两组水平在术后 6 h 差异有显著性意义 ($P < 0.001$)。

3 讨论

试验结果表明, 支架置入后可引起内皮素 1 的释放, 说明介入治疗过程中血管的过度扩张与血管内膜损伤, 促使局部内皮细胞合成内皮素。内皮素 1 的升高可能与下列因素有关^[22]: ①内膜损伤。②心肌缺血再灌注损伤。③血管扩张原血流切变力的改变。④支架置入后激活凝血系统, 刺激内皮素 1 的合成。

再狭窄是冠心病介入治疗后的主要远期并发症。目前的临床试验证实, 雷帕霉素是一种免疫抑制剂, 有较强的抑制平滑肌细胞增殖和迁移的能力, 与金属裸支架相比, 雷帕霉素洗脱支架通过抑制血管平滑肌增殖和迁移, 减少内膜增殖, 降低再狭窄的发生率。

4 参考文献

- Dirksen MT, Vink MA, Suttrop MJ, et al. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention*. 2008;4(1):64-70.
- Garro N, Capodanno D, Cammalleri V, et al. Very late thrombosis in acute myocardial infarction: drug-eluting versus uncoated stents. *EuroIntervention*. 2008;4(3):324-330.
- Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, et al. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol*. 1985;248(5 Pt 1):C550-556.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332(6163):411-415.
- 杨彬, 成蓓, 氯沙坦对大鼠血管损伤性重塑的影响及其细胞凋亡的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2004, 20(1):39-41.
- Takase H, Sugiyama M, Nakazawa A, et al. Increased endogenous endothelin-1 in coronary circulation is associated with restenosis after coronary angioplasty. *Can J Cardiol*. 2003; 19(8):902-906.

- [7] 贡军丽,王瑛,杨德琼,等.冠状动脉介入治疗后相关细胞因子含量的变化及其意义[J].心血管康复医学杂志,2008,17(5):428-429.
- [8] 李中言,李菊芬,叶季鲜.老年人冠脉内支架术后血ET、CGRP变化及临床意义[J].中国地方病防治杂志,2003,18(3):183.
- [9] 刘海潮,刘映峰,李公信,等.PTCA术对冠状动脉循环中肾上腺髓质素及内皮素的影响[J].心肺血管病杂志,2004,23(4):213-215.
- [10] 洪长江,钱学贤,李志梁,等.经皮腔内冠状动脉成形术及血管内支架植入对心血管活性物质的影响[J].临床心血管病杂志,1998,14(5):32-35.
- [11] 陈绍良,段宝祥,叶飞,等.冠状动脉介入治疗促进血管内皮素3和血管紧张素II的释放[J].中国临床药理学与治疗学,2001,6(4):301-306.
- [12] 曹丰,贾国良,郭文怡,等.冠状动脉支架术中内皮素及血管紧张素II的变化[J].心脏杂志,2001,13(4):257-259.
- [13] 张园,陆欣.内皮素与经皮冠状动脉内支架术的相关性分析[J].内蒙古医学杂志,2006,38(8):729-730.
- [14] 谢莲娜,毛节明,陈明哲.冠状动脉内支架植入术对循环血内皮素水平的影响[J].北京医科大学学报,1997,29(1):88.
- [15] Wang X, Douglas SA, Loudon C, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-3, endothelin-converting enzyme-1, and endothelin-A and endothelin-B receptor mRNA after angioplasty-induced neointimal formation in the rat. Circ Res. 1996;78(2):322-328.
- [16] 刘乃奎,陈光慧,王晓红,等.血管活性肽在大鼠血管再狭窄形成中的作用[J].中华医学杂志,2001,81(3):162-167.
- [17] Poon M, Marx SO, Gallo R, et al. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. J Clin Invest. 1996;98(10):2277-2283.
- [18] Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. Circulation. 2001;104(10):1188-1193.
- [19] Hoffmann R, Guagliumi G, Musumeci G, et al. Vascular response to sirolimus-eluting stents delivered with a nonaggressive implantation technique: comparison of intravascular ultrasound results from the multicenter, randomized E-SIRIUS, and SIRIUS trials. Catheter Cardiovasc Interv. 2005;66(4):499-506.
- [20] 张宇,张向阳,黄定,等.冠状动脉内支架植入术后患者冠状窦内血浆内皮素水平的变化:药物洗脱与普通支架的比较[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(34):6745-6747.
- [21] 李妍,李志立,贾国良,等.肝素涂层支架植入术对冠心病患者血浆内皮素、丙二醛水平的影响及临床意义[J].心脏杂志,2000,12(3):208-208.
- [22] 汤健,唐朝枢.内皮素[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1994:106-119.

医学科普：魔手套奇遇记—人工全肩关节置换术

1 魔手套奇遇记

最大爷最近怎么不来下象棋了?

他肩膀疼得厉害,胳膊都不敢动了。

2 人工全肩关节置换术

去医院检查了吗?

医生检查了肩部肌肉情况,说不是神经性肩关节疼痛。

3 魔手套奇遇记

那是患了什么病啊?

医生说患的是骨性关节炎。

4 人工全肩关节置换术

要怎样治疗呢?

医生建议做人工全肩关节置换术

5 魔手套奇遇记

关节置换先要做什么准备?

术前要拍摄正侧位X线片、CT、MRI了解病情,选择相应的假体型号。

6 人工全肩关节置换术

术后上肢就可以活动了吗?

不可以。患肢要用弹力绷带固定在胸前外侧3天。术后4天起白天主动活动患肩,其间仍将患肢固定于胸前。

7 魔手套奇遇记

哈哈

3-4周内避免作肩的外展和外旋运动,以利肩胛肌肉的愈合。

8 人工全肩关节置换术

人工全肩关节置换术是治疗骨性关节炎重症患者较为理想的成熟的手术方式,会给这类患者带来治疗后的健康和快乐!

再见!