

冠状动脉内药物洗脱支架或金属裸支架置入对患者血小板功能的影响*

严 华, 符春晖

Effects of coronary drug-eluting stents or bare metal stent implantation on platelet function in patients

Yan Hua, Fu Chun-hui

Abstract

BACKGROUND: Coronary drug-eluting stent implantation can significantly reduce restenosis after coronary intervention and major cardiovascular adverse events, improve patient's quality of life, is widely used in clinical practice. However, a number of recent meta-analysis shows that compared with bare metal stents, drug-eluting stent significantly increased late stent thrombosis and all-cause death rate.

OBJECTIVE: To observe changes in platelet membrane glycoprotein before and after coronary artery stenting, as well as in follow-up 6 months, to compare the difference of short-term versus medium-term implanted drug-eluting stents or bare metal stents on the platelet activation.

METHODS: A total of 104 patients who were successfully treated with coronary stenting due to acute coronary syndrome between June 2007 and June 2009 were analyzed retrospectively, including 68 cases by use of drug-eluting stents, and 36 cases by use of bare metal stents. Meanwhile 34 patients with suspected acute coronary syndrome were included for the angiography, the patients confirmed as completely normal blood vessels served as the control group. The CD62p, CD63 and thrombin-sensitive protein expression rate in peripheral blood of patients was compared.

RESULTS AND CONCLUSION: Given the same anti-platelet therapy for 6 months, compared with bare metal stents, the influence of drug-eluting stent implantation on platelet activation was still evident, which may be associated with the increase of late stent thrombosis of drug-eluting stent. Further study should verify whether standard 12-month anticoagulant treatment, which is currently advocated, is adequate, and investigate clinical significance of the detection of platelet activation on antiplatelet therapy after stenting.

Department of Cardiology, Qinzhou Second People's Hospital, Qinzhou 535000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yan Hua★, Master, Associate chief physician, Department of Cardiology, Qinzhou Second People's Hospital, Qinzhou 535000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
yanhua.23@263.net

Received: 2010-04-23
Accepted: 2010-06-24

Yan H, Fu CH. Effects of coronary drug-eluting stents or bare metal stent implantation on platelet function in patients. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(38):7213-7216. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 冠状动脉内置入药物洗脱支架可以显著降低冠状动脉介入治疗后再狭窄的发生率和主要心血管不良事件, 提高患者的生活质量, 在临床得到了广泛应用。但近期的多项荟萃分析说明, 与金属裸支架相比, 药物洗脱支架显著增加晚期支架血栓形成, 增加全因性死亡率。

目的: 观察冠状动脉支架置入前、后和随访 6 个月血小板膜糖蛋白的变化, 对比分析短、中期内置入药物洗脱支架或金属裸支架对血小板活化影响的差异。

方法: 对 2007-06/2009-06 因急性冠脉综合征成功进行冠状动脉内支架置入治疗的 104 例患者进行回顾性分析, 其中使用药物洗脱支架 68 例, 金属裸支架 36 例。同时纳入 34 例因疑似急性冠脉综合征而进行造影, 证实血管完全正常的患者为对照组。比较各组患者外周血中 CD62p, CD63 和凝血酶敏感蛋白的阳性表达率。

结果与结论: 在相同抗血小板治疗 6 个月时, 与金属裸支架组相比, 药物洗脱支架置入对患者血小板活化的影响仍较明显, 这可能与药物洗脱支架的晚期支架血栓形成增加有关。目前所提倡的 12 个月的标准抗凝治疗是否足够, 以及血小板活化功能检测对支架置入治疗后抗血小板治疗的临床指导意义等仍需进一步研究。

关键词: 冠状动脉; 支架置入; 急性心肌梗死; 血小板活化; 凝血酶敏感蛋白

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.38.045

严华, 符春晖. 冠状动脉内药物洗脱支架或金属裸支架置入对患者血小板功能的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(38):7213-7216. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

钦州市第二人民医院心内科, 广西壮族自治区钦州市 535000

严华★, 男, 1969 年生, 重庆市人, 汉族, 2003 年新疆医科大学毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事冠心病、高血压病的诊治研究。
yanhua.23@263.net

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225 (2010)38-07213-04

收稿日期:2010-04-23
修回日期:2010-06-24
(20100630011/G·Y)

0 引言

血小板在正常血液循环中处于静息状态, 当血管内皮损伤或在某些生理或病理刺激因子作用下, 血小板发生活化反应导致血小板功能亢进, 并相互黏附和聚集导致血栓形成。这也是冠状动脉内急性血栓形成导致急性冠状动脉综合征的重要病理变化。

冠状动脉内支架置入治疗是目前治疗急性

冠状动脉综合征的有效手段之一, 而冠状动脉内支架置入时冠状动脉内支架置入又可引起动脉内膜创伤、内皮下胶原和血小板黏附蛋白暴露, 斑块的破裂激活血小板, 易引起急性血栓形成^[1]。

冠状动脉内置入药物洗脱支架可以显著降低冠状动脉介入治疗后再狭窄的发生率, 明显减少主要心血管不良事件, 提高患者的生活质量^[2-3], 在临床得到了广泛应用。但近期的几项临床试验研究的荟萃分析说明, 与金属裸支架

相比, 药物洗脱支架虽然降低再狭窄及靶血管重建, 但显著增加晚期支架血栓形成, 增加全因性死亡率^[4-5]。

通过应用流式细胞术检测急性冠状动脉综合征患者急诊冠状动脉支架置入前、后和随访6个月后血小板膜糖蛋白的变化并与对照组比较, 对比分析短、中期内置入药物洗脱支架或金属裸支架后对血小板活化影响的差异。

1 对象和方法

设计: 对比观察。

时间及地点: 于2007-06/2009-06在钦州市第二人民医院内科完成。

对象: 对2007-06/2009-06在钦州市第二人民医院心内科住院, 均按照AHA和ACC诊断标准确诊为急性心肌梗死(包括非ST段抬高和ST抬高心肌梗死)并成功进行急诊冠状动脉内支架置入治疗, 随访资料完整的104例患者进行回顾性分析。

其中男78例, 女26例; 年龄40~78岁, 平均(61±11)岁, 包括急性非ST段抬高性心肌梗死21例, 急性ST段抬高性心肌梗死83例。

纳入标准: 胸痛12 h内急诊干预。

排除标准: 随访资料不完整者。

依照使用支架不同分为药物洗脱支架组和金属裸支架组, 其中使用药物洗脱支架(包括Partner或Firbrid)68例, 金属裸支架(包括北京阳光或微创)36例。同时纳入34例因疑诊急性冠脉综合征而进行造影, 证实血管完全正常的患者为对照组。

主要仪器和试剂: 美国Becton-Dickinson公司生产的Vantage型流式细胞仪; 单克隆抗体(McAb): 抗 α -颗粒膜蛋白140(CD62p-FITC)McAb、抗溶酶体膜蛋白GP53(CD63-PE)McAb和抗人血小板凝血酶敏感蛋白(thrombin-sensitive protein-PE, TSP-PE)McAb均由法国Immunotech公司生产。

方法:

支架置入和用药: 所有患者均于支架置入前0.5~1.0 h服用氯吡格雷300 mg和嚼服阿司匹林300 mg。常规介入操作包括球囊预扩张及支架置入。置入后均持续服用氯吡格雷75 mg/d和阿司匹林100 mg/d, 服用6个月以上; 其他用药主要为降压、控制血糖、调脂等冠状动脉粥样硬化性心脏病二级预防, 以及部分使用利尿剂、ACEI/ARB等改善心功能用药。

血小板悬液的制备和血小板膜受体的标记: 分别采集支架置入前、置入后6, 24 h及6个月早晨外周静脉血4 mL, 加入含有10 g/L依地酸二钠(EDTA2Na)的试管中, 800 r/min离心15 min, 再取上层含血小板血浆3 500 r/min离心15 min, 弃上清液后加磷酸缓冲液

3 000 r/min离心10 min, 洗涤2次, 用10 g/L多聚甲醛室温下固定血小板悬液30 min。再将固定后的悬液2 500 r/min离心10 min, 弃上清液, 加入抗血小板膜受体的相应荧光标记抗体, 置室温避光反应20 min, 并于冰箱内保存至少30 min。再加入磷酸缓冲液2 500 r/min离心10 min, 弃上清液, 加入1 mL磷酸缓冲液将血小板悬浮。

采用流式细胞仪对血小板表面活化标志物蛋白表达水平进行检测取得相应的CD62p, CD63和凝血酶敏感蛋白的阳性表达率。分别与对照组术前、术后指标进行对比。

主要观察指标: 各组患者血小板表面活化标志物蛋白表达水平。

设计、实施、评估者: 设计、实施、评估均为本文作者, 均经过正规培训, 未采用盲法评估。

统计学分析: 所有数据者由本文作者采用SPSS 11.0统计软件包处理, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 方差齐性检验相等情况下, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用单因素方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入药物洗脱支架组68例、金属裸支架组36例、对照组34例, 全部进入结果分析, 无脱落。

2.2 各组患者一般情况 见表1。

表1 各组患者基本情况比较
Table 1 General data of the involved patients

Item	Control group (n=34)	Drug-eluting stent group (n=68)	Bare metal stent group (n=36)
Age ($\bar{x}\pm s$, yr)	58±11	60±10	63±12
Gender ratio (M/F)	28/6	51/17	27/9
Smoking (n)	11	26	13
Hypertension (n)	25	47	31
Diabetes (n)	9	22	11
Hyperlipemia (n)	23	43	29
Cardiac insufficiency (n)	3	15	7
Renal inadequacy (n)	1	4	1
Stent implanted ($\bar{x}\pm s$, n)		1.2±0.3	1.1±0.2
Total length of stent implanted ($\bar{x}\pm s$, mm)		26±11	20±6

表1可见, 2个支架置入组患者与对照组年龄、性别比、吸烟、合并高血压、糖尿病、高血脂等疾病的一般情况差异无显著性意义($P > 0.05$); 2个支架置入组置入支架的个数差异也无显著性意义($P > 0.05$), 但药物洗脱支架组置入支架的长度明显长于金属裸支架组($P < 0.01$)。

2.3 各组患者血小板表面活化标志物蛋白表达水平

见表2。

表2 各组患者血小板表面活化标志物蛋白表达水平比较
Table 2 Platelet activation marker protein expression in patients (x±s, %)

Item	Control group (n=34)	
	Preoperation	Postoperation
CD63	1.42±0.46	1.29±0.61
CD62p	7.21±4.41	6.98±3.47
Thrombin-sensitive	1.33±0.53	1.12±0.34

Item	Drug-eluting stent group (n=68)			
	Before implantation	6 h after implantation	24 h after implantation	6 mon after implantation
CD63	5.32±1.76	6.92±1.84	4.73±1.93 ^a	2.09±0.81 ^a
CD62p	16.64±10.43	17.18±9.59	13.18±9.05 ^a	10.37±5.59 ^a
Thrombin-sensitive protein	7.08±2.07	7.54±1.95	3.02±1.41 ^a	1.52±0.57 ^a

Item	Bare metal stent group (n=36)			
	Before implantation	6 h after implantation	24 h after implantation	6 mon after implantation
CD63	5.21±1.51	7.10±1.33	5.01±2.14 ^a	1.72±0.75 ^{ab}
CD62p	17.36±9.72	18.85±10.27	12.35±9.47 ^a	8.02±5.15 ^{ab}
Thrombin-sensitive protein	6.89±1.88	7.23±1.82	2.77±1.67 ^a	1.32±0.49 ^a

^aP < 0.01, vs. before implantation in the same group; ^bP < 0.05, vs. drug-eluting stent group at the same time

表2可见, 支架置入前2个支架置入组患者3种血小板表面活化标志物的蛋白表达率相对于对照组均处于明显高水平, 置入后6 h有进一步的升高, 但与置入前差异无显著性意义; 置入后24 h两组均有明显回落(P < 0.01), 仍高于对照组; 置入后6个月2个支架置入组血小板表面活化标志物的蛋白表达率均又有明显下降(P < 0.01), 尤其是金属裸支架组回落更为明显, 但药物洗脱支架组的CD62p, CD63的表达仍维持相对较高水平, 与同期的金属裸支架组差异有显著性意义(P < 0.05), 而凝血酶敏感蛋白表达率在2个支架置入组差异无显著性意义(P < 0.05)。

2.4 不良事件及副反应 按不同类型支架进行分组, 分组后所有病例均完成6个月的随访, 并按医嘱进行了规范双联抗血小板治疗; 期间合并其他用药情况类似, 均无心脏事件发生。

3 讨论

血小板活化可导致血小板功能亢进, 过多活化的血小板黏附、聚集、形成血栓。这也是冠状动脉内支架置入后血小板活化和聚集是支架内血栓形成和全身动脉粥样硬化血栓形成的关键环节, 因此支架置入后长期抗血小板治疗的重要性近年受到广泛关注。在血栓发生过

程中, 由于血管内皮损伤, 血管内皮下胶原暴露, 使流经此处的血小板被激活, 主要表现为存在于静息血小板浆内α-颗粒膜上的糖蛋白CD62p和溶酶体膜上的CD63随活化血小板脱颗粒而与血小板膜融合, 在血小板膜上表达成为活化小板的分子标记物, 凝血酶敏感蛋白在血小板释放α-颗粒后通过Ca²⁺可与膜蛋白IV结合成为血小板活化的一个良好指标。利用荧光素标记血小板活化标志的单克隆抗体及流式细胞计数仪可直接敏感特异地反映人体内血小板的活化程度和功能状态。也有文献提出包括CD62p等血小板聚集试验指标还可作为监测氯吡格雷抗血小板治疗剂量实用和有效的方法之一^[6]。

本文采用McAb经流式细胞术检测表达有活化分子标记物的血小板数量, 并观察3种指标的变化。结果发现, 冠状动脉造影正常者血液循环中血小板有少量活化, 这是机体为维持凝血抗凝系统功能平衡而存在的生理现象。病例组术前血小板表面活化蛋白标志物明显高于对照组, 提示急性心肌梗死患者存在血小板高活化状态、动脉粥样硬化斑块破裂以及急性血栓形成。急性心肌梗死组支架置入后CD62p, CD63和凝血酶敏感蛋白表达水平与术前变化不大, 可能与急性心肌梗死患者梗死相关血管处有较大的急性血栓形成、支架置入治疗前血小板活化水平已经明显升高有关, 而急性冠状动脉内支架置入仅干预罪犯血管, 因此没有明显的支架相关内膜损伤所致血小板活化的叠加。另外尽管损伤后的血小板聚集高峰一般是在损伤后24 h, 但本文中支架置入后6 h的活化水平高于24 h。出现这种情况的原因可能为急性心肌梗死患者支架置入前已有一段时间的自发内皮损伤; 另外有研究表明ADP受体拮抗剂可以减少血小板的活化^[7], 支架置入前1 h服用的负荷量的氯吡格雷、阿司匹林等, 在24 h内开始发挥药效, 继而血小板的活化则开始受到抑制, 所以支架置入后24 h血小板的活化水平下降明显。

冠状动脉内支架置入后由于血小板的高活化状态, 有支架内急性血栓形成的风险。阿司匹林与氯吡格雷联合用药可显著降低置入支架内血栓和长期心脏事件的发生率, 是冠状动脉内支架置入后标准的抗血小板两联治疗方案。就目前这种方案下, 仍有特别是EDS晚期血栓置致心血管事件的报道。本文探讨两种类型支架置入后对血小板活化功能的影响, 结果证实, 在同等双联抗血小板治疗基础上, 支架置入后6个月药物洗脱支架置入的血小板活化水平表达要明显高于金属裸支架, 其对患者血小板活化的影响仍较明显, 这可能与药物洗脱支架的晚期支架血栓形成增加有关。有学者研究认为CD62p等在血小板表面的表达是血小板活化的特异性分子标志物, 因此CD62p等的变化在预测支架置入后血栓事件更为敏感^[8]。另外近期文献都已明确, 药物洗脱

支架的涂层药物在血管局部抑制炎症反应和平滑肌细胞的增殖时, 导致血管内皮化延迟。同时承担药物载体的涂层聚合物也可引起急慢性炎症导致内皮化延迟^[9]。有研究报道患者在置入药物洗脱支架和金属裸支架后血管内皮化的病理研究结果, 在23例置入药物洗脱支架超过30 d的患者中14例发现有晚期血栓形成, 药物洗脱支架组的内皮化程度为(55.8±26.5)%, 而金属裸支架组为(89.8±20.9)% ($P=0.0001$), 甚至在药物洗脱支架置入后40个月时血管未能完全内皮化, 而金属裸支架组在六七个月时内皮便完全覆盖支架^[10]。故这可能是药物洗脱支架置入后CD62p等表达维持较高水平的原因, 也说明长期坚持双联抗血小板治疗和延长药物洗脱支架置入后继续抗凝治疗有着重要的临床意义。但目前所提倡的12个月的标准抗凝治疗是否足够, 以及血小板活化功能检测对支架治疗后抗血小板治疗的临床指导意义等仍需进一步研究。

4 参考文献

[1] Markus J, Peter S, Sebastian S, et al. Randomized comparison of platelet-leukocyte aggregates and platelet activation in blood: heparin-coated coiled wire stent implantation versus balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Throm Res.* 2003;112:

285-289.
 [2] Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, et al. Drug eluting stents: an updated meta-analysis randomized controlled trials. *Heart.* 2006;92: 641-649.
 [3] Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-cypher registry. 2006;113:1434-1441.
 [4] Pfisterer M, Rocca HPB, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2584-2591.
 [5] Lagerqvist B, James S K, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2007;356:1009-1019.
 [6] Tan DW, Zhu P, Li XY. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu.* 2007;11(11):2021-2024.
 谭大伟, 朱平, 李小鹰. 氯吡格雷抑制血小板功能的两种检测方法比较: 血小板聚集实验与血小板膜糖蛋白检测[J]. *中国组织工程研究与临床康复.* 2007;11(11):2021-2024.
 [7] Serebruany VL, Steinhubl SR, Hennekens CH. Are antiplatelet effects of elopidogrel inhibited by atorvastatin? A research question formulated but not yet adequately tested. *Circulation.* 2003;107: 1568-1569.
 [8] Han YL, Su QF, Li Y, et al. *Zhonghua Neike Zazhi.* 2006;45(8): 635-638.
 韩雅玲, 苏庆丰, 李毅, 等. 冠状动脉支架术后三联抗血小板药物治疗对血小板功能的影响[J]. *中华内科杂志.* 2006;45(8):635-638.
 [9] van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996;94(7):1690-1697.
 [10] Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):193-202.



- 混凝土SHPB试验的波形整形材料研究
- 整形美容外科伤口闭合材料的选择
- 组织工程支架构建角膜上皮组织
- 几种鞍鼻整形材料的实验和临床观察
- 生物活性材料义眼台在眼整形中的应用
- 聚丙烯酰胺水凝胶在颜面软组织填充中的应用
- 用柳枝作鞍鼻整形材料的可行性研究
- 整形外科组织填充材料的临床应用
- PAHG在颜面软组织填充中的应用
- 颅骨整形材料理化性质的对比研究
- 美容整形填充材料的选用
- 医用水凝胶药物缓释伤口敷料与传统的医用纱布的比较
- 生物材料在整形外科中的应用: 临床适用性及安全性
- 羟基磷灰石材料在眼部整形中的应用
- 胶原—壳聚糖/纤维蛋白胶不对称支架与组织工程皮肤构建
- 整形美容外科相关的生物材料
- 高分子材料在鞍鼻整形术中的临床应用
- 胶原蛋烧伤保护膜对脸部皮肤组织的修补
- 天然降解性生物材料在整形外科中的应用
- 面部软组织整形的新材料—注射性胶原
- 生物材料填充不当导致皮肤坏死
- 整形外科常用生物材料的特性、应用现状
- 组织代用品及生物材料在美容外科中的应用
- 国外人工合成生物材料在颌面整形外科的应用进展
- 肿瘤整形外科学的材料特点
- 烧伤创面外用人工皮肤的材料学特点
- 整形外科组织填充材料的临床应用
- 应用聚四氟乙烯修复腹壁缺损
- 可注射性胶原在面部整形美容的应用
- 烧伤创面外用生物敷料的研究现状
- 膨体聚四氟乙烯在颌面部软组织填充中的应用
- 生物新材料细菌纤维素对深II度烧伤皮肤的治疗作用
- 经乳晕切口处理聚丙烯酰胺水凝胶注射隆乳后并发症
- 外科种植材料在颌面部整形中的应用
- 聚乳酸复合材料在整形外科的应用