

雷帕霉素药物洗脱支架置入前后稳定型心绞痛患者血清CXC趋化因子16的变化*

秦立, 陈魁, 何飞, 姚友杰, 姜正明, 霍志芳, 赵国鲜

Changes of serum CXC-chemokine ligand 16 in stable angina pectoris patients before and after implantation with rapamycin eluting stent

Qin Li, Chen Kui, He Fei, Yao You-jie, Jiang Zheng-ming, Huo Zhi-fang, Zhao Guo-xian

Abstract

BACKGROUND: CXC-chemokine ligand 16 (CXCL16) is an important chemokine involved in inflammatory reaction, and plays a key role in the occurrence of coronary atherosclerosis.

OBJECTIVE: To investigate the changes of serum CXCL16 in stable angina pectoris (SAP) patients who were implanted with rapamycin eluting stent.

METHODS: Forty SAP patients were selected from the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. They underwent implantation of one or two rapamycin eluting stents. Another 10 health persons confirmed by coronary angiography were selected as controls. Serum CXCL16 and high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) were studied in all the subjects.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, the serum CXCL16 showed higher levels in SAP patients prior to stent implantation and 0.5, 2, 24 hours after stent implantation ($P < 0.05$); the serum CXCL16 level increased at 0.5 and 2 hours after stent implantation compared with before stent implantation ($P < 0.01$). At 0.5, 2 and 24 hours after stent implantation, the levels of Hs-CRP in the SAP group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$); no significant difference in Hs-CRP levels was found ($P > 0.05$), while the level of Hs-CRP at 2 hours was higher than that at 24 hours ($P < 0.05$). Serum CXCL16 is positively correlated with Hs-CRP ($r=0.632, P=0.017$).

Qin L, Chen K, He F, Yao YJ, Jiang ZM, Huo ZF, Zhao GX. Changes of serum CXC-chemokine ligand 16 in stable angina pectoris patients before and after implantation with rapamycin eluting stent. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(34): 6319-6321. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: CXC趋化因子16作为一种炎症反应中的趋化因子冠状动脉粥样硬化发生机制中发挥重要作用。

目的: 观察雷帕霉素药物洗脱支架置入前后稳定型心绞痛患者血清中CXC趋化因子16的变化。

方法: 选择郑州大学第一附属医院心内科住院行冠状动脉支架置入并置入1或2枚雷帕霉素药物洗脱支架的稳定型心绞痛患者40例,另选同期于本院经冠状动脉造影显示无异常的健康者10名作为对照组。对受试者进行CXC趋化因子16、超敏C-反应蛋白检测,并分析其相互关系。

结果与结论: 与对照组相比,血清CXC趋化因子16在支架置入前、置入后0.5, 2, 24 h均升高($P < 0.05$);与置入前相比,置入后0.5, 2 h升高($P < 0.01$)。置入后0.5, 2, 24 h患者血清超敏C-反应蛋白较对照组显著升高($P < 0.01$),其中置入后0.5 h与2 h差异无显著性意义($P > 0.05$),2 h高于24 h($P < 0.01$)。血清CXC趋化因子16和超敏C-反应蛋白水平呈正相关性($r=0.632, P=0.017$)。

关键词: 稳定型心绞痛; 冠状动脉支架置入; 雷帕霉素药物洗脱支架; CXC趋化因子16; 超敏C-反应蛋白

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.34.012

秦立, 陈魁, 何飞, 姚友杰, 姜正明, 霍志芳, 赵国鲜. 雷帕霉素药物洗脱支架置入前后稳定型心绞痛患者血清CXC趋化因子16的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(34):6319-6321.

[http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

随着冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发病率的增高,越来越多的患者接受经皮腔内冠状动脉成形及支架置入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗,但支架置入后再狭窄,特别是近期再狭窄也越来越受到人们的关注。CXC趋化因子16(c-x-c motif ligand 16, CXCL16)作为一种炎症反应中重要的趋化

因子,在冠状动脉粥样硬化发生机制中发挥重要作用^[1-2]。实验观察稳定型心绞痛患者行雷帕霉素药物洗脱支架(rapamycin eluting stent, RES)置入前后血清CXCL16的变化,探讨其在冠心病支架置入中的作用。

1 对象和方法

设计: 病例-对照分析。

时间及地点: 病例来自2010-05/06郑州大

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Qin Li★, Studying for master's degree, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
125764921@qq.com

Correspondence to: Chen Kui, Chief physician, Master's supervisor, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China
chenkui@hotmail.com

Received: 2011-01-29
Accepted: 2011-03-01

郑州大学第一附属医院心血管内科, 河南省郑州市450052

秦立★, 男, 1982年生, 河南省南阳市人, 汉族, 郑州大学在读硕士, 主要从事心血管内科的临床诊治及研究。
125764921@qq.com

通讯作者: 陈魁, 主任医师, 硕士生导师, 郑州大学第一附属医院心血管内科, 河南省郑州市450052

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2011)34-06319-03

收稿日期: 2011-01-29
修回日期: 2011-03-01
(20101129015/WL-W)

学第一附属医院心内科。

对象: 选择郑州大学第一附属医院心内科住院行冠状动脉支架置入并置入1或2枚RES(乐普支架)的稳定型心绞痛患者40例, 男29例, 女11例, 年龄43~73岁, 平均(63.9±9.7)岁。

纳入标准: 诊断符合2007年中国慢性稳定型心绞痛诊断和治疗指南的标准。

排除标准: ①近2周有严重感染性疾病。②恶性肿瘤。③急性脑卒中。④肺梗死。⑤正常妊娠妇女及难产。⑥免疫系统疾病。⑦近期有手术和外伤史。⑧肝肾功能不全者。⑨有神经系统疾病。

另选同期于本院经冠状动脉造影显示无异常的健康者10名作为对照组, 男8例, 女2例, 年龄42~73岁, 平均(59.7±8.7)岁。所有受试者均对实验及治疗知情同意, 治疗方案经医院伦理委员会批准。

材料: “乐普支架”由乐普(北京)医疗器械股份有限公司生产, 批号: 201011003, 型号: 2.5~4.0 mm×12~36 mm, 材质: 316L医用不锈钢, 功能: 应用于冠状动脉狭窄及闭塞病变支架置入, 特点: 以金属裸支架为基体, 表面涂覆雷帕霉素药物和高分子载体混合涂层, 控制支架进入血管后药物在血液的释放速度, 持续抑制血管内组织增生。

技术路线:

标本采集: 入院后于支架置入前、置入后0.5, 2, 24 h分别采肘正中静脉血3 mL, 3 000 r/min离心5 min, 取血清-80 °C保存。对照组采血后同样方法处理。

主要观察指标: 酶联免疫吸附测定法检测各组CXCL16和超敏C-反应蛋白(Hs-CRP)的表达。常规检测血常规、血脂、血糖、肝肾功能等指标。

统计学分析: 第一作者应用SPSS 13.0统计软件包进行分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析, 两两比较应用SNK-*q*检验方法进行, 血清CXCL16与Hs-CRP之间关系应用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入患者40例及健康者10名, 均进入结果分析。

2.2 基线资料对比 见表1。

Group	n	Gender (M/F) (n)	Age ($\bar{x}\pm s$, yr)	Creatinine ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	P
Coronary heart disease	40	29/11	63.9±9.7	72.16±14.57	> 0.05
Control	10	8/2	59.7±8.7	66.84±14.71	> 0.05

表1可见, 冠心病组与对照组性别、年龄、肝肾功能等差异均无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

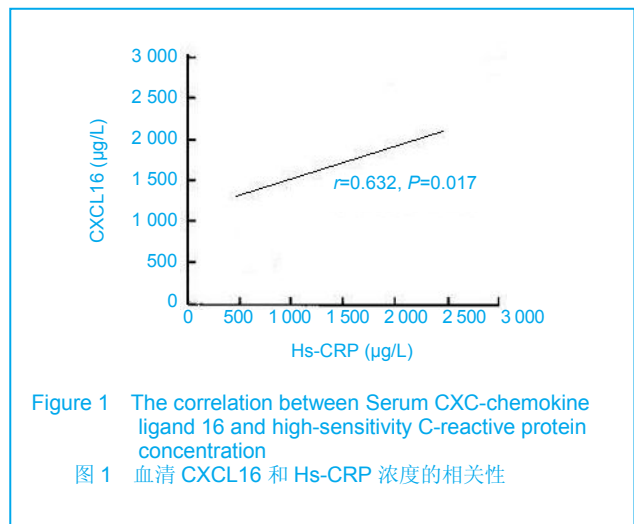
2.3 各组支架置入前后CXCL16及Hs-CRP水平比较 见表2。

Group	n	CXCL16	Hs-CRP
Control	10	1 833.6±19.78	903.57±7.63
Coronary heart disease	40		
Before placement		2 118.1±51.78 ^a	917.54±15.54
0.5 h after placement		2 827.5±32.74 ^{ab}	2 455.34±80.75 ^{ab}
2 h after placement		2 805.1±40.45 ^{ab}	2 450.50±27.22 ^{ab}
24 h after placement		2 124.0±32.49 ^a	2 146.56±43.16 ^{ab}

^a $P < 0.01$, vs. control group; ^b $P < 0.05$, vs. before placement; CXCL16: CXC-chemokine ligand 16; Hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein

与对照组相比, 血清CXCL16在支架置入前、置入后0.5, 2, 24 h均升高($P < 0.05$); 与置入前相比, 支架置入后0.5, 2 h升高($P < 0.01$), 置入后24 h与置入前相比差异无显著性意义($P > 0.05$)。支架置入后0.5, 2, 24 h患者血清Hs-CRP较对照组显著升高($P < 0.01$), 其中置入后0.5 h与2 h差异无显著性意义($P > 0.05$), 2 h高于24 h($P < 0.01$)。

2.3 相关性分析 冠心病组血清CXCL16和Hs-CRP浓度呈正相关($r=0.632$, $P=0.017$), 见图1。



3 讨论

目前研究认为, 冠状动脉粥样硬化是一种炎症性疾病, 炎症反应在动脉粥样硬化的发生发展中起到非常重要的作用^[3]。而趋化因子是炎症及动脉硬化的联系枢纽^[4]。CXCL16是一种新型趋化因子, 既有跨膜受体功能, 又具有趋化功能。作为跨膜受体, 它可以介导巨噬细胞内吞氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL), 产生泡沫细胞, 促

进动脉粥样硬化的发生^[5-6], 在人和小鼠动脉粥样硬化斑块的研究中, CXCL16 的表达提示 CXCL16 与其受体 CXCR6 在动脉粥样硬化形成中起促进作用^[7-8]。

炎症反应在不稳定动脉粥样硬化斑块发生、发展及破裂中起重要作用已经得到证实^[9-11]。Libby^[12]强调炎症在动脉粥样硬化斑块尤其是斑块破裂中的重要性。Smith 等^[13]在使用他汀类药物干预下调冠心病的实验中发现: 血浆中 CXCL16 在急性冠状动脉综合征组的水平明显高于稳定性心绞痛组和正常对照组; 稳定型心绞痛组血浆水平明显高于正常对照组。

CXCL16 与斑块稳定性之间的关系尚不明确^[14-15]。本实验支架置入过程中, 斑块因支架的挤压导致破裂, 可能造成炎症反应的发生, 模拟了 ACS 发生的过程^[16-17]。实验结果显示, 冠心病组置入前、置入后 0.5, 2, 24 h 血清 CXCL16 均高于对照组, 说明在冠心病中 CXCL16 高表达, 与 Smith 等^[13]研究相比, 证明了 CXCL16 参与冠状动脉粥样斑块的形成。置入后 0.5 h 和置入后 2 h 血清 CXCL16 显著高于置入前, CXCL16 的升高首先证明支架置入过程, 斑块确实处于不稳定状态, 斑块的破裂造成了炎症反应的发生, 因此, 趋化因子 CXCL16 在置入后升高。置入后 0.5 h 血清 CXCL16 显著高于置入前, 提示 CXCL16 参与了斑块破裂的早期过程, 因此 CXCL16 可能作为预测冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的指标, 可以更早的预测支架置入后发生再狭窄的可能性。

Hs-CRP 也是由肝细胞生成的蛋白质, hsCRP 是 ACS 患者预后的有效预测因子^[18-19]。实验结果显示, 置入后 0.5, 2, 24 h 血清 Hs-CRP 水平均高于对照组及置入前, 表明 Hs-CRP 水平与冠状动脉炎症反应程度呈正相关, 与目前文献结果一致。实验结果显示, 血清 CXCL16 和 Hs-CRP 浓度呈正相关, 表明 Hs-CRP 可能参与了粥样斑块破裂引起 CXCL16 水平改变的过程。

研究中置入的 RES 是为预防支架再狭窄而产生的, 然而对它的作用仍存在争议^[20], 在实验中药物洗脱支架并没有明显消除 CXCL16 的升高, 也就是说, 药物洗脱支架并没有明显抑制斑块破裂后的炎症反应, 近期支架再狭窄的风险没有减低, 因此支架置入后近期强化抗血小板治疗是必须的。

总之, 血清中 CXCL16 水平与粥样斑块稳定性有关, CXCL16 的升高可能提示了 PCI 后粥样斑块的不稳定性增高, 对预测 PCI 后再狭窄的发生具有重要的临床意义。

4 参考文献

- [1] Matloubian M, David A, Engel S, et al. A transmembrane chemokine is a ligand for HIV-coreceptor CXCR4. *Nat Immunol.* 2000;1(4):298-304.
- [2] Wilbanks A, Zondlo SC, Murphy K, et al. Expression cloning of the STRL33/BONZO/TYMSTR ligand reveals elements of CC, CXCL16, and CX3C chemokines. *J Immunol.* 2001;166(8):5145-5154.

- [3] Barlic J, Murphy PM. Chemokine regulation of atherosclerosis. *J Leukoc Biol.* 2007;82(2):226-236.
- [4] Zang XW, Zheng Y. *Zhongguo Xinxueguanbing Yanjiu.* 2007;5(10):774-777.
臧希文, 郑扬. 血管内皮祖细胞与基质细胞衍生因子-1 的关系[J]. *中国心血管病研究.* 2007, 5(10): 774-777.
- [5] Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, et al. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest.* 1998;101(2):353-363.
- [6] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-1143.
- [7] Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res.* 2004;95(9):858-866.
- [8] Gough PJ, Garton KJ, Wille PT, et al. A disintegrin metalloproteinase 10-mediated cleavage and shedding regulates the cell surface expression of CXCL16 chemokine ligand. *J Immunol.* 2004;172(6):3678-3685.
- [9] Abel S, Hundhausen C, Mentlein R, et al. The transmembrane chemokine ligand 16 is induced by IFN-gamma and TNF-alpha and shed by the activity of the disintegrin-like metalloproteinase ADAM10. *J Immunol.* 2004;172(10):6362-6372.
- [10] Laing KJ, Secombes CJ. Chemokines. *Dev Comp Immunol.* 2004;28(5):443-460.
- [11] Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood.* 2000;95(10):3032-3043.
- [12] Libby P. Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am J Cardiol.* 2006;98(12A):3Q-9Q.
- [13] Smith C, Halvorsen B, Otterdal K, et al. High levels and inflammatory effects of soluble CXCL16 in coronary artery disease: down-regulatory effects of statins. *Cardiovasc Res.* 2008;79(1):195-203.
- [14] Hara T, Katakai T, Lee JH, et al. A trans-membrane chemokine, CXCL16, expressed by lymph node fibroblastic reticular cells has the potential to regulate T cell migration and adhesion. *Int Immunol.* 2006;18(2):301-311.
- [15] Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(2):63-71.
- [16] Chen WQ, Zhang M, Ji XP, et al. Usefulness of high-frequency vascular ultrasound imaging and serum inflammatory markers to predict plaque rupture in patients with stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1341-1346.
- [17] Russell DA, Abbott CR, Gough MJ. Vascular endothelial growth factor is associated with histological instability of carotid plaques. *Br J Surg.* 2008;95(5):576-581.
- [18] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation.* 2006;114(4):281-288.
- [19] Saito M, Ishimitsu T, Minami J, et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2003;167(1):73-79.
- [20] De la Torre Hernandez JM, Sainz-Laso F, Burgos V, et al. Comparison of C-reactive protein levels after coronary stenting with bare metal versus sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):748-751.

来自本文课题的更多信息一

作者贡献: 第三、四、五作者及通讯作者进行实验设计, 实验实施为第一、六、七作者, 实验评估为通讯作者, 资料收集为第一、六作者, 第一作者成文, 第三作者审核, 第一作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 所有受试者均对实验及治疗知情同意, 治疗方案经医院伦理委员会批准。

本文创新性: 课题设计的创新之处在于在冠心病患者中对 CXCL16 趋化因子 16 的纵向对比观察, 使 CXCL16 的研究更加完善, 同时应用具体指标观察药物涂层支架在临床使用中的问题。