

冠状动脉支架置入后相关炎症因子的变化及其干预

余吉西

Changes in inflammatory factors and intervention after coronary stent implantation

Yu Ji-xi

Abstract

BACKGROUND: The severity of inflammatory response is obviously correlated with restenosis after coronary stent implantation. Medical workers attempt to find new ideas for the prevention of stent restenosis and improve the quality of treatment.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical prospects and value of various interventions and monitoring tools in the treatment of inflammatory response after coronary stent implantation.

METHODS: An electronic search of EMbase (1980-01/2011-05), MEDLINE (1966-01/2011-05), Chinese Biomedical Literature Database (CBM, 1978/2011-05) and CNKI was performed for relevant articles by using the keywords of "Coronary stent, inflammatory cytokines, inflammation, CRP, restenosis" in Chinese and English.

RESULTS AND CONCLUSION: The clinical trials showed that the inflammatory response after stent implantation significantly increased. Inflammatory responses were decreased to a great extent by using sirolimus-eluting stents added with dexamethasone, celecoxib, and rosuvastatin. Animal studies found that the use of sirolimus-eluting stents could reduce neointimal formation of stent segments and inflammatory area. A variety of interventions can reduce the inflammatory response after stent implantation to reduce long-term restenosis; it can be used to further improve the efficacy with clinical observation.

Yu JX. Changes in inflammatory factors and intervention after coronary stent implantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(38):7201-7204. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 冠状动脉粥样硬化性心脏病支架置入治疗后的炎症反应以及其严重程度与再狭窄明显存在相关性, 医学工作者试图从中寻找新思路预防支架置入后再狭窄, 提高治疗质量。

目的: 评价各种干预措施以及监测手段在冠状动脉置入术后炎症治疗中的应用价值和临床前景。

方法: 电子检索 EMbase(1980-01/2011-05), MEDLINE(1966-01/2011-05), 中国生物医学文献数据库(CBM, 1978/2011-05) 和中国期刊全文数据库(CNKI), 筛查相关文章的参考文献。中文检索词“冠状动脉支架, 炎症因子, 炎症, CRP, 再狭窄”, 英文检索词为“Coronary stent, inflammatory cytokines, inflammation, CRP, restenosis”。

结果与结论: 临床试验结果显示支架置入后炎症反应明显加重, 使用雷帕霉素药物洗脱支架, 添加地塞米松、塞来昔布、瑞舒伐他汀等可更大程度上降低支架置入后炎症反应。动物试验发现使用雷帕霉素洗脱支架可减少支架置入段新生内膜的形成和缩小炎症面积。提示各种干预措施可降低支架置入后炎症反应从而降低远期再狭窄的发生, 可进一步改良加以应用于临床观察其疗效。

关键词: 冠状动脉; 支架; 再狭窄; 炎症反应; 药物洗脱支架

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.38.041

余吉西. 冠状动脉支架置入后相关炎症因子的变化及其干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(38):7201-7204. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of Cardiology, People's Hospital of Qiannan Zhou, Duyun 558000, Guizhou Province, China

Yu Ji-xi, Associate chief physician, Department of Cardiology, People's Hospital of Qiannan Zhou, Duyun 558000, Guizhou Province, China gychenlan2011@gmail.com

Received: 2011-07-18
Accepted: 2011-08-26

0 引言

冠状动脉支架置入的出现是冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的一个划时代进展。就目前而言, 支架种类繁多、手术方式多样以及术后再狭窄仍然是影响其远期治疗质量的重要方面。超过 15% 的患者经治疗 1 年后因再狭窄需要再次治疗^[1]。因此支架置入后再狭窄也是支架置入现阶段的一个重要内容。近年来的研究表明冠状动脉粥样硬化性心脏病置入前后的炎症反应以及其严重程度与再狭窄明显存在相关性。文章总结了与冠状动脉置入相关炎症因子变化的动物实验和临床试验, 客观评价了各种干预措施以及监测手段在冠状动脉置入后炎症治疗中的应用价值和临床前景。

1 资料和方法

1.1 资料来源 电子检索 Embase (1980-01/2011-05), MEDLINE(1966-01/2011-05), 中国生物医学文献数据库(CBM, 2000/2011-05) 和中国期刊全文数据库(CNKI), 筛查相关文章的参考文献。中文检索词“冠状动脉支架, 炎症因子, 炎症, CRP, 再狭窄”, 英文检索词为“Coronary stent, inflammatory cytokines, inflammation, CRP, restenosis”。

1.2 入选标准 纳入标准: ①冠状动脉支架置入术后炎症因子变化的动物实验与临床试验。②临床措施干预冠状动脉支架置入后的炎症因子变化情况。③临床试验的病例数需大于 20, 动物实验的样本量需大于 10。④临床试验中需要

贵州省黔南州人民医院心内科, 贵州省都匀市 558000

余吉西, 女, 1970 年生, 贵州省瓮安县人, 汉族, 1992 年遵义医学院毕业, 副主任医师, 主要从事心血管介入治疗临床和基础方面的研究。gychenlan2011@gmail.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2011)38-07201-04

收稿日期: 2011-07-18
修回日期: 2011-08-26
(20110718016/D · W)

有相关炎症因子的指标。排除标准：综述类文献和病例报告。

1.3 资料提取 通过检索初步筛选出文献 69 篇，阅读标题和摘要进行初步筛查，排除研究目的和方法与本系统评价无关的文献 13 篇，内容重复性研究 18 篇，综述 25 篇。所有选用文献均与本主题相关性较强，且具有一定的代表性。最终符合纳入标准的文献 22 篇。

2 结果

2.1 冠状动脉支架置入后炎症反应的临床试验 随着经皮

冠状动脉介入(Percutaneous coronary intervention, PCI)的广泛开展，使越来越多的冠状动脉狭窄患者选择支架置入治疗，PCI 已成为目前治疗急性冠状动脉综合征最直接有效的方法，但支架置入后再狭窄限制了冠状动脉支架的广泛应用，尽管药物洗脱支架大大降低了术后再狭窄率，但研究发现支架内再狭窄率仍然在 10%左右^[2]，如何进一步降低支架内再狭窄率成为目前研究的热点。文章共检索到 27 篇相关临床研究文献，通过阅读全文，排除重复内容、综述类文献以及个案报道，共有 12 篇文献符合纳入标准。现将临床试验的 12 篇文献进行归纳分析，见表 1。

表 1 纳入文献及其临床方法分析

作者	对象	方法	结果	结论
李刚等 ^[3]	冠状动脉造影显示分叉病变的 123 名患者，根据侧枝受压程度不同分为明显受压组(n=42)和不明受压组(n=81)。	分别置入 Cypher 支架、virsion 普通裸支架 75、72 枚。取至少 3 个投影体位记录相关侧支即刻受压情况。患者支架手术前一天清晨空腹抽血测定 CRP。	明显受压组较不明显，受压组 CRP 增高(P<0.01)，CRP 浓度与侧支受压程度呈明显的正相关(r=0.507, P<0.001)。	血浆 CRP 浓度与冠状动脉分叉病变支架术中相关侧支受压有密切关系。
王昱 ^[4]	置入支架的 44 名冠心病患者，随即分为治疗组(n=20)，对照组(n=24)。	对照组服用支架术常规药物，对照组家用舒心饮，观察术前术后治疗后 30 d 时 CRP、Fg 和 CD62p 的水平。	CPR 显著降低(P=0.02)，CD62p 有降低趋势(P=0.05)，Fg 无显著差异。	舒心饮可显著干预冠状动脉术后的炎症反应。
张颖等 ^[5]	77 例患者随机分为实验组(46 例)行冠状动脉支架置入后立即注射地塞米松 10 mg，对照组(31 例)仅置入支架。	分别于置入术前术后 6、12、24、48、72 h 留取外周血，检查血清 hsCRP，分组对比研究。	实验组术后 hsCRP 与术前比较差异无显著意义(P>0.05)；对照组术后 6 h 开始上升，48 h 达高峰，持续至 72 h 开始下降。	术后立即 1 次静脉注射 10 mg 地塞米松可有效抑制冠状动脉支架置入后的炎症反应。
高宇平等 ^[6]	102 例冠状动脉支架置入的机型关门综合征患者根据病变形态分为边支血管开口处狭窄<50%的 A 组，50%~70%的 B 组。	观察支架置入时各组边支血管开口的影响及其与 hs-CRP 水平间的关系。	支架置入时对边支血管血流无影响、轻度影响、明显影响的病人在两组内比较 hs-CRP 水平均有统计学意义；B 组病例数高于 A 组，但两组 hs-CRP 水平无统计学意义。	高敏 C 反应蛋白与冠状动脉支架置入时边支血管累积程度密切相关。
王子超等 ^[7]	51 例 Braunwald 分级 IIB 级的不稳定心绞痛患者，进行择期冠状动脉腔内雷帕霉素洗脱支架置入。	于术前、术后 2 h，术后 14 h 留取血清样本测定 CRP、IL-2 水平。	术前、术后 2 h，术后 14 h 血清 CPR 水平逐渐升高且比较有显著差异，IL-2 水平逐渐降低且有明显差异。	雷帕霉素洗脱支架置入后 CPR 水平逐渐升高，IL-2 逐渐下降。两者均可作为术后炎症反应强弱的指标。
卢强 ^[8]	不稳定心绞痛伴糖尿病的患者 37 例，非糖尿病患者 35 例。	于术前 10 min、术后 1、24 h 静脉穿刺测量 CPR、IL-6、IL-1Ra、CD40 配体的浓度。	糖尿病患者 hs-CRP 和 IL-6 水平均高于非糖尿病患者。糖尿病患者术前 IL-1Ra、CD40 高于非糖尿病，但置入术后无统计学意义。	糖尿病与非糖尿病患者对支架置入存在着不同的炎症反应状态，糖尿病患者置入前炎症反应更重。
殷宇刚等 ^[9]	106 例急性冠脉综合征支架置入患者随即分为治疗组(瑞舒伐他汀+常规药物)对照组(常规药物)。	比较两组支架置入术后再狭窄率以及 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和 CRP 水平。	治疗组再狭窄率明显低于对照组；TC、TG、LDL-C 和 CRP 水平明显低于对照组，HDL-C 水平高于对照组。	瑞舒伐他汀可有效预防冠状动脉支架术后狭窄、调节血脂、抑制炎症，且不良反应低。
胡信群等 ^[10]	23 名单支单处冠状动脉狭窄患者随机分为治疗组(塞来昔布+常规治疗)和对照组(常规治疗+安慰剂)。	术前、手术结束时和治疗 d ₃ 后分别采血测量 hs-CRP。	两组手术结束时和术后 hsCRP 均高于术前；术后治疗 d ₃ 时，治疗组 hsCRP 低于对照组 hsCRP。	塞来昔布能使单支单处冠脉病变患者 PCI 术后血浆 hsCR 降低，提示塞来昔布可减轻置入术所致的炎症反应。
刘晓桥等 ^[11]	100 例支架置入患者随即分为实验组(地塞米松+支架置入)和对照组(支架置入)，两组再按照临床类型分成稳定型、不稳定型和急性心肌梗死 3 个亚组。	分别于冠状动脉架术前，术后 6、12、24、48 及 72 h 留取外周血，检测血清 hsCRP 值。	对照组 PCI 后 12 h 各点 hsCRP 水平均高于术前，48 h 达高峰，72 h 开始下降；实验组 12 h 各点高于术前，12 h 达高峰，24 h 开始下降；实验组相对应时点 hsCRP 低于对照组。	PCI 术后立即给予小剂量地塞米松可有效抑制 hsCRP 浓度水平。
冯六六等 ^[12]	78 例单支病变的冠状动脉支架置入患者 78 例。分为 CRP<3.0 mg/L(31 例)和 CRP≥3.0 mg/L(47 例)两组。	记录术后 1 周和 6 个月内心血管事件发生率及支架内再狭窄等情况。	基础血清 CRP 在 ACS 组比稳定型心绞痛高。CRP 水平高的组术后 6 个月的心血管事件及支架内再狭窄发生率高于 CRP 低的组。	术后 6 个月内心血管事件发生率和支架内再狭窄与支架置入前炎症细胞活化程度密切相关。

hsCRP: 超敏 C-反应蛋白; IL: 白细胞介素; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油

支架置入后炎症反应与血管内再狭窄的发生关系密切。应用具有抗血管平滑肌细胞增生、抗炎反应的药物制备药物支架,可以减少机体炎症反应的强度和持续时间,提高支架置入操作技术水平可减少支架置入过程中对血管壁的损伤,降低血管内再狭窄的发生率。

2.2 冠状动脉支架置入后炎症反应的动物实验 近年来,PCI 给冠心病患者带来了福音,而支架置入后再狭窄仍是临床面临的难题。目前发现有许多因素影响支架置入后再狭窄,如病变血管情况、残余狭窄程度、金属裸支

架和直径大小、合并糖尿病、炎症反应等。其中药物洗脱支架的问世以及临床应用,使得冠状动脉支架置入后的再狭窄率明显降低^[13]。药物洗脱支架也称为药物释放支架,通过被包覆于金属支架表面的载体(多为聚合物)携带药物,当置入病变部位后,药物自载体通过洗脱方式有效地释放至心血管壁组织而发挥生物学效应。文章共检索到 15 篇动物实验文献,通过阅读全文,排除重复内容、综述类文献以及个案报道,对 1 篇符合纳入标准文献进行分析^[14],见表 2。

表 2 纳入动物实验文献及其实验分析

作者	实验材料	分组情况	检测指标	实验结果	实验结论
罗彤等 ^[15]	20 只小型猪	A 组(L316 不锈钢裸金属支架组)、B 组(605L 钴铬合金裸金属支架组)、C 组(PLGA 涂层 605L 支架组)、D 组(PLGA 涂层 605L 雷帕霉素洗脱支架组)。	取第四周时支架段冠状动脉切片、染色、镜检、测量炎症面积和新生内膜面积。	D 组新生膜面积、炎症面积显著小于其他各组,A、B、C 三种之间无统计学意义。炎症面积和新生内膜面积间呈正相关。	炎症可促进冠状动脉支架置入术后新生内膜增生,雷帕霉素洗脱支架可降低其炎症反应。

3 讨论

3.1 冠状动脉支架的临床意义 本文纳入的动物研究很少,但这为研究支架置入后炎症反应提供了新思路。无论从动物实验还是临床试验均可看出雷帕霉素对降低炎症反应预防再狭窄具有显著效果,一些研究报道也得出相同结论^[16-17]。这也提示可以在动物实验中给予多种干预因素观察炎症反应情况,且可长期随访观察其再狭窄的发生率。临床试验提示地塞米松对支架置入后的治疗也具有重要意义,地塞米松作为一种抗炎的重要的且廉价的药物具有较高应用价值^[18-19],因此可以在动物实验中加以验证地塞米松治疗的最佳时机以及最佳剂量以更好地合理地用于临床。另外有研究证明,瑞舒伐他汀也具有较好的抗炎作用^[20-21]。有学者的临床试验中发现雷帕霉素药物洗脱支架可降低炎症反应,而很多实验认为添加地塞米松、塞来昔布、瑞舒伐他汀可以降低炎症反应,在临床中试图采取多种方式联合应用或者在将这些药物添入支架中观察其疗效,这也可以作为今后临床试验和动物实验的一个思路。从已有的研究来看,支架置入后炎症反应无疑会加重,采取干预措施如:雷帕霉素、地塞米松、塞来昔布、瑞舒伐他汀降低炎症反应可达到降低再狭窄的发生率。本文所纳入的研究中,动物实验太少,而临床试验随机方法不清晰。还需要通过评价更多的,样本量更大的随机对照研究得出可靠结论。

3.2 本文的局限性 在检索时作者采用了严格的纳入标准和排除标准,但仍然存在筛选文献的缺陷:①支架置入后炎症反应研究的模型差异较大:在临床试验中研究方式多样,研究侧支受压的文献 1 篇、边支血管累积程

度的 1 篇。其余文献均是针对添加某种药物干预的研究,但同一干预因素出现的文献较少,仅地塞米松和雷帕霉素有相似的研究。②动物实验太少,只搜索到两篇动物研究,且两篇文献第一作者相同。③存在发表偏倚,只针对已发表的文献进行分析,因此发表偏倚必定存在^[22]。

4 参考文献

- [1] Radke PW, Kaiser A, Frost C, et al. Outcome after treatment of coronary in stent restenosis results from a systematic review using meta-analysis techniques. *Eur Heart J.* 2003;24(3): 266-273.
- [2] 胡雅光,张会久,杨英杰. 冠状动脉内支架置入后的炎症反应[J]. *中国组织工程研究与临床康复*,2008,12(22):328-332.
- [3] 李刚,李杰,陶剑虹,等. C 反应蛋白与冠状动脉分叉病变支架术中相关侧支受压关系探讨[J]. *实用医院临床杂志*,2008;5(3):41-42.
- [4] 王显,袁丽荣,林钟香,等. 补心饮拆方对冠状动脉支架术病人炎症因子的影响[J]. *中国老年学杂志*,2003,23:144-146.
- [5] 张颖,刘晓桥. 地塞米松干预对不同数目冠状动脉支架植入后高敏 C 反应蛋白水平的影响[J]. *临床荟萃*,2010,25(5):386-389.
- [6] 高宇平,吕吉元,贾永平等. 高敏 C 反应蛋白与冠状动脉支架置入时分支血管累及程度的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2007,5(12):1192-1193.
- [7] 王子超,刘静,高传玉,等. 冠状动脉雷帕霉素洗脱支架置入术对患者血清 CRP 及 IL2 水平的影响及临床价值[J]. *心脑血管病防治*,2008,8:31-32.
- [8] 卢强. 冠状动脉支架植入术后早期炎症标记物的观察[J]. *河北医药*,2009,31(20):2738-2739.
- [9] 卢强. 糖尿病与非糖尿病患者冠状动脉支架植入前后炎症标志物的比较[J]. *河北医药*,2009,31(13):1610-1611.
- [10] 殷宇刚,王滨. 瑞舒伐他汀对冠状动脉支架植入术后再狭窄以及血脂和炎症因子的影响[J]. *第二军医大学学报*,2011,32(2):227-228.
- [11] 胡信群,方臻飞,沈向前,等. 塞来昔布短期治疗对冠状动脉支架术患者 hsCRP 的影响[J]. *医学临床研究*,2005,22(6):780-782.
- [12] 刘晓桥,韩玉泽,刘兴德,等. 小剂量地塞米松短期干预冠状动脉支架术后高敏 C 反应蛋白变化的研究[J]. *临床荟萃*,2009,24(7):564-566.
- [13] 马丽娟,高明宇. 冠状动脉支架材料与炎症反应[J]. *中国组织工程研究与临床康复*,2010,14(21):3887-3890.
- [14] 冯六六,钱菊英,周明成,等. 血清 C 反应蛋白对冠状动脉支架置入术后心血管事件和再狭窄的预测价值[J]. *中华心血管病杂志*,2003,31(7):514-516.
- [15] 罗彤,高润霖,阮英萌,等. 健康小型猪冠状动脉支架置入术后血管壁炎症反应与新生内膜增生的关系[J]. *中国医学科学院学报*,2009,31(3):365-369.
- [16] Wang Y, Wang VM, Chan CC. The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. *Eye (Lond)*. 2011;25(2):127-139.
- [17] Huang Y, Venkatraman SS, Boey FY, et al. In vitro and in vivo performance of a dual drug-eluting stent (DDES). *Biomaterials*. 2010;31(15):4382-4391.

[18] Boskabady MH, Vahedi N, Amery S, et al. The effect of Nigella sativa alone, and in combination with dexamethasone, on tracheal muscle responsiveness and lung inflammation in sulfur mustard exposed guinea pigs. J Ethnopharmacol. 2011;137(2):1028-1034.

[19] Palma L, Sfara C, Antonelli A, et al. Dexamethasone restrains ongoing expression of interleukin-23p19 in peripheral blood-derived human macrophages. 2011; 11(1):5217-5226.

[20] Burns KE, Chant C, Smith O, et al. A Canadian Critical Care Trials Group project in collaboration with the international forum for acute care trialists - Collaborative H1N1 Adjuvant Treatment pilot trial (CHAT): study protocol and design of a randomized controlled trial. Trials. 2011;3(9):12:70.

[21] Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. J Periodontol. 2008;79(8 Suppl):1544-1551.

[22] Bailar JC 3rd. The promise and problems of meta-analysis. N Engl J Med. 1997;337(8):559-561.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 解析相关数据, 对本文负责。

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: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 冠状动脉支架置入的出现是冠心病治疗的一个划时代进展。但就目前而言, 支架种类繁多、

手术方式多样以及置入后再狭窄仍然是影响其远期治疗质量的重要方面。

本综述的增加信息: 本文总结了与冠状动脉置入相关炎症因子变化的动物实验和临床试验, 客观评价了各种干预措施以及监测手段在冠状动脉置入后炎症治疗中的应用价值和临床前景。

提供临床借鉴的价值: 无论从动物实验还是临床试验均可看出雷帕霉素对降低炎症反应预防再狭窄具有显著效果。这也提示以后可以在动物实验中给予多种干预因素观察炎症反应情况, 且可长期随访观察其再狭窄的发生率。临床试验提示地塞米松对支架置入后的治疗也具有重要意义, 地塞米松作为一种抗炎的重要的且廉价的药物具有较高应用价值, 另外瑞舒伐他汀也具有较好的抗炎作用。可以在临床实践中试图采取多种方式联合应用或者在将这些药物添入支架中观察其疗效, 这可以作为我们临床试验和动物实验的一个思路, 以为临床降低再狭窄发生率提供新方法。

SCI 收录的 NRR 杂志组稿重点: 学术部

中国神经再生研究(英文版)》(NRR) 杂志, 2008年1月起已被SCIE, CA, SCOPUS, EM, IC等国际重要数据库收录, 同时被中国统计源期刊(英文版), 中国科学引文数据库核心期刊收录, 并被美国OVID期刊全文数据库收录, 可同时被全球2000余家机构检索和阅读。2011年以旬刊出版, 注重出版时效, 严格保证发行时间。

2011年6月SCI首次公布NRR影响因子0.18。

NRR杂志出版范畴:

神经发生、神经可塑性与神经再生
 神经干细胞与神经细胞的再生
 组织工程与神经再生
 神经退行性变与神经再生
 中枢神经系统的再生
 周围神经系统的再生
 中医药与神经再生
 基因治疗与神经再生
 神经再生的新兴技术
 神经再生的转化医学

NRR杂志特色:

高质量: 坚持篇篇国际专家精审, 保证文章学术质量。坚持篇篇母语专家语言润色, 保证文章语言质量。

短时效: 经同行评议后可采用稿件, 可于6月出版, 特殊优秀稿件可于3个月出版。

多元化: 为作者提供其所需的服务, 如向SCI期刊投稿相关服务。

循证医学: 研究原著、综述、学术探讨、循证医学、调查报告、典型病例等。