论著

文章编号:1000-5404(2006)20-2096-03

经皮冠状动脉介入治疗后普伐他汀对血清基质金属蛋白酶水平的影响

李飞飞,李 莉,刘秋慧,刘瑞云 (郑州大学第一附属医院急救中心,河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室,郑州 450052)

提 要:目的 探讨普伐他汀抑制经皮冠状动脉介入治疗后细胞外基质降解及对再狭窄的预防作用。**方法** 62例行经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者分为对照组(30例)和普伐他汀组(32例),普伐他汀用量为10 mg/d,测定2组PCI前(用药前),治疗7、21 d MMP-1、MMP-9水平变化。随访术后6个月再狭窄发生情况。**结果** 所有PCI术后血流均达到TIMI3级,残余狭窄20%以下,无严重并发症发生。①PCI后应用普伐他汀可明显降低MMP-1、MMP-9水平($P<0.01$)。②到随访终点,普伐他汀组有1例患者,对照组有8例患者复发心绞痛($P<0.05$);所有患者术后半年进行冠状动脉造影复查,普伐他汀组有1例患者,对照组有6例患者出现再狭窄($P<0.05$);两组之间,冠脉内径下降幅度差异有显著性($P<0.05$)。无1例发生急性心肌梗死或需冠状动脉搭桥术。**结论** 在PCI术后患者中,早期应用普伐他汀治疗,可减少基质成分的降解,预防再狭窄的发生。

关键词:PCI;普伐他汀;冠状动脉疾病

中图法分类号:R541.4;R654.2;R972.6 **文献标识码**:A

Effect of pravastatin on serum levels of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-9 in patients underwent percutaneous coronary intervention

LI Fei-fei, LI Li, LIU Qiu-hui, LIU Rui-yun (Department of First Aid, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of pravastatin on serum matrix metalloproteinases-1 (MMP-1), MMP-9 and its role in prevention of restenosis following coronary intervention. **Methods** Totally 62 patients after percutaneous coronary intervention (PCI) were randomly assigned to receive 10 mg/d pravastatin in 24 – 48 h after PCI for 6 months ($n=32$) or no therapy ($n=30$) as control. The blood samples of all patients were examined at admission and 7, 21 d after administration of pravastatin. All patients received follow-up and coronary checking within 6 months. **Results** TIMI 3 flow was achieved in all cases and residual stenosis was less than 20%. No severe complications were found. ①The use of pravastatin after PCI could significantly reduce serum levels of MMP-1 and MMP-9 as compared with control group ($P<0.01$). ②At the end of 6-month follow-up, 1 case in pravastatin group and 8 case in control group experienced recurrent angina. All patients received coronary rechecking, of which only 1 case in pravastatin group but 6 in control group were found to be restenosis. There were significant differences in decreasing amplitude of minimal lumen diameter between two groups. No one occurred acute myocardial infarction or needed bypass operation of coronary artery during follow-up. **Conclusion** Pravastatin decreased breakdown of matrix collagen and could achieve low restenosis rate after percutaneous coronary intervention.

Key words: percutaneous coronary intervention; pravastatin; coronary disease

冠脉内支架置入术明显提高了临床疗效,但支架内再狭窄的发生率高,目前预防及治疗再狭窄成为困扰介入治疗的一大问题。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)能特异地降解细胞外基质,在组织重构、斑块稳定和再狭窄的病理发生中起重要作用。近年来,基础及动物实验证实[1],他汀类药物可以抑制冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块MMP的表达,然而对经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后MMP水平及再狭窄形成的影响尚少见报道。本研究通过观察PCI术后早期应用普伐他汀对MMP水平及再狭窄发生情况的影

作者简介:李飞飞(1971 –),女,河南省滑县人,主治医师,主要从事冠心病方面的研究。电话:(0371)67927298

收稿日期:2005-06-07;修回日期:2005-11-22

响,探讨他汀类药物预防 PCI 术后再狭窄的临床意义。

1　资料与方法

1.1　病例选择

选择 2004 年 1 - 7 月的住我院行 PCI 手术的冠心病患者 62 例,年龄 49 ~ 76 岁(63.9 ± 7.5)岁,男性 40 例,女性 22 例,入选标准:冠状动脉狭窄程度均 > 75%,血管内径在 2.5 ~ 3.5 mm 之间,左室射血分数(LVEF)在 30% 以上,临床有确切依据证实有心肌缺血或者心肌梗死超过 2 周,排除情况:①入院后首次 PCI 未置入支架;②有明确肝肾功能异常;③有普伐他汀过敏史;④存在 PCI 禁忌证者。

1.2　支架置入方法

球囊预扩张和支架置入术均按标准技术完成。所用支架为普通金属支架(美国美顿力公司产品)。入选者即刻应用肝素钠 10 000 U,术中每小时经静脉追加肝素以维持活化凝血时间(ACT)≥250 s。手术成功判定标准为支架放置位置理想,残余狭窄≤20%,前向血流达到 TIMI3 级且无严重合并症(包括急性心肌梗死、急诊冠状动脉搭桥术(CABG)或再次介入以及死亡等)。术后平均住院时间(6.35 ± 0.85)d。

1.3　研究方法

1.3.1　分组　　本研究为随机前瞻性对照研究,依据随机表,将入选 62 例 PTCA 术后患者,分为 2 组:普伐他汀(商品名:普拉固,中美上海施贵宝制药有限公司生产)10 mg/d 组(n = 32 例)及对照组(n = 30 例),普伐他汀组均于 PCI 后 24 ~ 48 h 内开始给予普伐他汀,连续 6 个月。2 组分别在年龄、性别、患者本身情况(包括高血压、糖尿病、吸烟、高血脂、生活习惯等)、药物治疗种类(β 受体阻滞剂、ACEI、低分子肝素等)等方面均无显著性差异(P > 0.05)。

1.3.2　资料采集及随访　　术后每个月进行心电图检查和临床随访评价,6 个月后重复冠状动脉造影检查。

1.3.3　血液标本的收集　　2 组分别在 PCI 术前(用药前)、治疗后 7、21 d 各抽取 1 次外周静脉血,所有血标本离心分离后的血清储存到 -30 ℃的冰柜中。

1.3.4　血清学检测　　MMP-1、MMP-9 采用酶标多克隆抗体夹心法检测,试剂盒由美国 R&D System 公司提供。血脂指标经过标准化检验,采用日本 Olympus Au 600 全自动生化分析仪测定。

1.3.5　再狭窄检测　　PCI 后 6 个月行冠状动脉造影检查,再狭窄的判定为与扩张术后比较,复查时冠状动脉管腔直径狭窄程度≥50% 为标准。

1.4　统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS 10.0 软件进行分析,组间差异用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　患者的一般临床资料

2 组临床基本情况(包括年龄、性别、主要病史)无统计学意义(P > 0.05),PCI 后 2 组临床基本用药情况(β 受体阻滞剂、ACEI、低分子肝素等,除他汀类以外)相似,血管病变情况、PCI 技术、支架应用情况、类型等差异无统计学意义(P > 0.05)(表 1)。所有 62 例介入治疗均获成功,术后患者恢复良好,无 1 例发生严重并发症。

表 1　2 组临床基本情况

组别	人均病变血管数	多枚(≥2)支架置入比例	支架置入数(枚)	支架总长度(mm)	多支病变患者比例	支架直径(mm)
普伐他汀组	2.02 ± 0.85	34.3%	1.59 ± 0.98	36.1 ± 22.1	74.7%	3.10 ± 0.47
对照组	2.10 ± 0.80	29.7%	1.46 ± 0.88	33.8 ± 17.0	72.4%	3.12 ± 0.50

2.2　治疗前后 MMP 的变化情况

2 组之间术前 MMP-1、MMP-9 差异无统计学意义(P > 0.05);随访 7 d 时,他汀组 MMP-1 及 MMP-9 水平均明显低于对照组,差异有显著性(P < 0.01);21 d 时 2 组 MMP-1 及 MMP-9 较 7 d 时都有显著下降(P < 0.05),普伐他汀组 MMP-1 及 MMP-9 水平与对照组相比,仍明显低于对照组(P < 0.05)。见表 2。

表 2　2 组患者治疗前后 MMP 变化情况(ng/ml)

组别	n	MMP-1			MMP-9		
		术前	术后 7 d	术后 21 d	术前	术后 7 d	术后 21 d
普伐他汀组	32	99.4 ± 10.9	103.3 ± 20.1[a]	102.1 ± 11.8[ac]	117.7 ± 10.1	124.4 ± 14.3[a]	111.5 ± 11.9[ac]
对照组	30	99.2 ± 9.6	176.7 ± 18.2[b]	133.4 ± 15.2[c]	118.3 ± 11.5	210.2 ± 23.8[b]	143.4 ± 16.3[c]

a: P < 0.01,与对照组比较, b: P < 0.05,与术前比较;c: P < 0.05, 与术后 7 d 比较

2.3　随访 6 个月再狭窄发生情况

通过门诊及电话,对 62 例患者进行了随访,随访终点为再次出现心绞痛、心肌梗死或再次冠状动脉血运重建术,或者随访时间截止到术后 6 个月。到随访终点,普伐他汀组患者有 1 例出现心绞痛,对照组有 8 例发生心绞痛。无 1 例发生心肌梗死,或需行 CABG。术后 6 个月,所有患者复查冠状动脉造影,造影结果:对照组 30 例,再狭窄为 6 例(20%),冠脉内径下降幅度为(44.36 ± 5.63)%;而普伐他汀组 32 例,再狭窄 1 例(3.15%),冠脉内径下降幅度为(29.54 ± 3.06)%,2 组比较差异显著(P < 0.05)。普伐他汀组血管狭窄程度有明显改善,再狭窄率明显降低。

2.4　各组治疗前后血脂水平的变化

治疗前他汀组和对照组的血脂水平无显著性差异(P > 0.05),随访 2 个月时,普伐他汀组 TG、TC、LDL-C 均明显低于对照组,差异有显著性(P < 0.01)。血清 HDL-C 治疗后有所上升,但无显著性差异(P > 0.05)。

3 讨论

再狭窄一直是冠心病介入治疗面临的巨大挑战，冠脉内支架术对冠脉单一再狭窄病变的近期和远期疗效虽有明显提高，但再狭窄依然是影响冠脉内支架置入术疗效的主要因素[2]。

血管内超声表明，再狭窄主要是新生内膜组织增生造成支架内局限性或弥漫性狭窄[3,4]。支架置入造成血管损伤后，血管平滑肌细胞发生增殖和迁移，形成有大量细胞外基质堆积的新生内膜，在此过程中，MMP 发挥重要作用。MMP 是一族能降解所有细胞外基质成分的蛋白酶，血管损伤后 MMP 表达明显增加[5]，它可降解细胞外基质，协助中膜平滑肌细胞增殖并迁移到内膜，在内膜形成再狭窄病变的重要成分。近年来初步的临床试验证实，他汀类药物可抑制 MMP-1、MMP-3、MMP-9 的分泌，然而，这些临床试验都是急性冠脉综合征患者，对于 PCI 术后的患者早期应用他汀类药物治疗是否能达到相同的临床效果目前还不甚了解。我们从临床角度研究显示，术后 7 d 时，对照组 MMP-1 及 MMP-9 水平较术前明显升高，而普伐他汀组较术前 MMP-1 及 MMP-9 均无明显升高，与对照组相比，普伐他汀组 MMP-1、MMP-9 水平明显低于对照组。用药 21 d 时，普伐他汀组 MMP-1、MMP-9 水平仍明显低于对照组。表明在 PCI 后早期应用普伐他汀治疗，可起到抑制细胞外基质降解的作用。

我们的研究观察了 PCI 术后服用普伐他汀，持续 6 个月时再狭窄发生情况。结果显示 6 个月内对照组 8 例复发心绞痛，而普伐他汀组 1 例复发心绞痛，服用普伐他汀明显减少了 PCI 后心血管事件的发生。重复冠状动脉造影结果显示：对照组 6 例发生再狭窄(20%)，普伐他汀组 1 例发生再狭窄(3.15%)($P<0.05$)。与对照组相比，普伐他汀组再狭窄率明显降低，提示普伐他汀有很好地预防 PCI 后再狭窄发生的效果，明显改善 PCI 预后。

本研究表明，在对照组中，术后 21 d 时与 7 d 时比较，MMP-1、MMP-9 亦有明显下降，这种结果可能与 PCI 后的动态演变血管损伤、炎症反应增加有关，血清 MMP-1 和 MMP-9 水平在 PCI 后第 1 天开始升高，第 7～14 天到高峰，后逐渐下降。

综上所述，PCI 术后患者存在新生内膜增生、基质降解增加，可进一步引起再狭窄发生。早期应用普伐他汀能明显降低 MMP 水平，减少基质成分降解和新生内膜增生，降低 PCI 后再狭窄发生率[6]。

参考文献：

[1] LUAN Z, CHASE A J, NEWBY A C. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(5): 769－775.

[2] TEIRSTEIN P S, KING S. Vascular radiation in a drug-eluting stent world: it's not over till it's over[J]. Circulation, 2003, 108(4): 384－385.

[3] TEIRSTEIN P S, MASSULLO V, JANI S, *et al*. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial[J]. Circulation, 2000, 101(4): 360－365.

[4] 刘灵芝，侯翠江，刘恒亮. 冠脉内支架植入术后再狭窄的影响因素分析[J]. 郑州大学学报：医学版，2005，40(3)：533－535.

[5] FELDMAN L J, MAZIGHI M, SCHEUBLE A, *et al*. Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit[J]. Circulation, 2001, 103(25): 3117－3122.

[6] 宋 贺，王锡三，罗晓华，等. 普伐他汀降脂治疗对冠心病血管内皮舒张功能的影响[J]. 郑州大学学报：医学版，2004，39(6)：1048－1051.

(编辑 陈聪连)

参考文献类型及标识

根据 GB 3469 规定，以单字母方式标识以下各种参考文献类型：

参考文献类型	专著	论文集	报纸文章	期刊文章	学位论文	报告	标准	专利
文献类型标识	M	C	N	J	D	R	S	P

对于专著，论文集中的析出文献，其文献类型标识建议采用单字母"A"；对于其他未说明的文献类型，建议采用单字母"Z"。

对于数据库(database)，计算机程序(computer program)及电子公告(electronic bulletin board)等电子文献类型的参考文献，建议以下列双字母作为标识：

电子参考文献类型	数据库	计算机程序	电子公告
电子文献类型标识	DB	CP	EB

本刊编辑部