临床研究 文章编号:0253-3626(2010)03-0427-03

脂质体携载前列腺素 E1 对冠脉介入治疗后炎症因子的影响

梁文华[1],丁继军[2],林 飞[3],唐 亮[4],李解贵[1],彭寒林[1],周 炜[1]

(1. 湖南省衡阳市解放军第 169 医院内三科,衡阳 421002;2. 张家港奥洋医院心内科,张家港 215600;3. 第二军医大学附属长海医院,上海 200433;4. 中南大学湘雅二医院心内科,湖南 410011)

【摘 要】目的:观察早期使用脂质载体前列腺素 E1 对经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)患者血浆炎症因子的影响。方法:74 例行 PCI 治疗的患者随机分成实验组和对照组。前者入选后给予 PGE1 20 μg+ 生理盐水 40 ml 静脉注射,Bid × 3 d,对照组患者则不给。其余基础治疗措施相同。于 PCI 术前 1 d、术后 2 d、术后 5 d、术后 4 周查 CRP、IL-6、TNF-α,并观察观察术后 60 d 内早期心脏事件发生情况。结果:两组患者经 PCI 治疗后 1 d,CRP 水平有所上升,与同组术前1 d 相比有显著差异($P<0.05$),但与对照组相比均未见有差异($P>0.05$)。术后 5 d~4 周,实验组的水平已较术前有所下降($P<0.05$),对照组较术前亦有下降($P<0.05$),并且实验组 CRP 的水平较对照组下降更为明显($P>0.05$)。炎症因子 IL-6、TNF-α 和 CRP 表现出一样的变化趋势。并且,用药期间 2 组未出现不良反应,安全性良好。结论:在 PCI 术后早期 CRP、IL-6 和 TNF-α 可有升高,但早期应用 Lipo-PGE1 后,可有效抑制炎症因子水平。

【关键词】前列腺素 E1;皮冠状动脉介入治疗;炎症因子

【中国图书分类法分类号】R541.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-11-17

Liposomal prostaglandin E1 can reduce inflammatory factors and the incidence of adverse cardiac events for percutaneous coronary intervention

LIANG Wen-hua, et al

(*Department of Internal Medicine, the 169 Military Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To observe the inflammatory factors for early use of lipid carriers prostaglandin E1 on percutaneous coronary intervention (PCI). *Method*: 74 patients treated with PCI were randomly divided into experimental and control groups. PGE1 20 μg + 40 ml normal saline intravenously, Bid × 3 d, were used in experimental groups, but not to the patients in the control group. The basis treatment was the same. CRP, IL-6, TNF-α were checked in the pre-operative 1 d, after 2 d, after 5 d, after 4 w, and after 60 d, the early incidence of cardiac events were observed. *Results*: CRP levels in every patients for two groups increased at 1 d ($P<0.05$), CRP level in the experimental group compared with the control group were not different($P>0.05$). After 5 d~4 w, CRP level in the experimental group were declined than 1 d($P<0.05$), also dropped than the control group($P<0.05$), and the level of CRP in the experimental group decreased more than the control group($P>0.05$). Inflammatory factor IL-6, TNF-α and CRP showed the same trend. *Conclusions*: CRP, IL-6 and TNF-α may have increased in the early stage of post-PCI, and the use of Lipo-PGE1 may be effective in containing the level of inflammatory factors.

【Key words】Prostaglandin E1; Percutaneous coronary intervention; Inflammatory factor

经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)作为治疗冠心病(Coronary heart disease, CHD)的有效手段,已被广泛接受和应用。虽然 PCI 在治疗冠心病临床效果令人满意,但其术后急性血管闭塞和远期再狭窄却在一定程度上限制了 PCI 的发展。研究[1]表明 PCI 术后再狭窄主要是由于血管壁损伤后内膜下平滑肌增殖所致,而其中炎症因子的激活在这一过程可能起着重要作用。前列腺素 El(PGE1)具有扩血管的作用,在冠心病的治疗中有一定的地位。同时,PGE1 还具有抑制中性粒细胞及血小板聚集、活化等作用[2]。本文针对冠心病 PCI 术后应用脂质携载前列腺素 E1(Lipo-PGE1),并观察 C- 反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)等炎症因子水平的变化,记录其对早期心脏事件的影响,现报道如下。

作者介绍:梁文华(1967-),男,副主任医师,

研究方向:心脏疾病的诊断与治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2007 年 1 月至 2008 年 6 月心内科确诊为不稳定型心绞痛(UAP)患者 53 例,急性心肌梗死(AMI)患者 21 例,

均经过选择性冠状动脉造影证实,并于左主干、左前降支、回旋支和右冠脉 4 支血管中至少 1 支血管进行了 PCI 术。入选患者男 46 例,女 28 例,年龄 46 ~ 79(61.3 ± 7.1)岁,均排除严重心功能不全、结核、恶性肿瘤、急慢性感染、自身免疫性疾病、肝肾功能不全患者。所有患者均于入院时服用 300 mg 肠溶阿司匹林及 300 mg 氯吡格雷,以后每日服用肠溶阿司匹林 100 mg,氯吡格雷 75 mg。服药后(4 ~ 7) d 行 PCI 术。

1.2 PCI 手术方法

PCI 术均择期进行。采用 Judkin 方法,通过(左或右)股动脉,经数字血管造影系统显像(飞利浦 Alluo Xpe FD20),由经验丰富的医生进行冠状动脉造影、球囊成形及支架植入术。所有患者均成功置入支架。术后残余狭窄 <10%,造影 TIMI 血流达Ⅲ级,支架置入术后所有患者继续每日服用肠溶阿司匹林 100 mg,氯吡格雷 75 mg,维持 3 个月以上。

1.3 分组与 Lipo-PGE1 干预

入选 74 例患者随机分为实验组和对照组,每组各 37 人。2 组患者的性别、年龄、高血压、高血脂、糖尿病等一般情况以及原发疾病等情况均相当(见表 1)。实验组冠脉介入治疗后,Lipo-PGE1 20 μg+ 生理盐水 40 ml,30 min 静脉微泵注射,Bid × 3 d。对照组则不使用 Lipo-PGE1。所用 Lipo-PGE1,商品名"凯时",10 μg/ 支,由北京泰德制药公司生产。两组患者基础治疗方式都相同:抗血小板、扩血管、降脂等。

1.4 术后的观察与检测

所有患者于 PCI 术前 1 d、术后 1 d、术后 5 d、术后 4 周空腹 12 h 分别抽取外周静脉血 10 ml,检测血脂、心肌酶学、血糖、血红蛋白、白细胞和血小板计数、肝肾功能等生化指标。剩余血样 5 ml 静置 30 min 后,4℃下 3 000 r/min 离心 15 min,吸取血清,标记后置于 -80℃冰箱内保存待检。CRP 测定采用颗粒增强的免疫透射比浊法,试剂购自日本第一化学株式会社,其检测灵敏度为 0.3 mg/L,批间变异系数控制在 5.0%。IL-6 测定采用酶联免疫测定法,试剂由晶美生物有限公司提供,采用灵敏度为 2 pg/ml。TNF-α 测定也采用酶联免疫测定法,试剂由欧洲 Biosource 公司提供,批内差异为 5.2 %,批间为 9.9 %,灵敏度为 3 pg/ml。以上检测步骤均严格按说明书操作。

1.5 统计学方法

使用 SPSS13.0 统计软件包进行数据分析,两组间比较行 t 检验、计量资料的比较采用重复测量的方差分析,以 $P<0.05$ 判断为有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组术后主要炎症因子的比较

两组患者经 PCI 治疗后 1 d,CRP 水平有所上升,与同组术前 1 d 相比有显著差异($P<0.05$),但与对照组相比均未见有差异($P>0.05$)。术后 5 d,实验组 CRP 的水平已较术前有所下降($P<0.05$),对照组较术前亦有下降($P<0.05$),并且实验组 CRP 的水平较对照组下降更为明显($P<0.05$),至术后 4 周,实验组和对照组 CRP 的水平均有大幅下降,两组均较同组术前有显著差异($P<0.05$);并且实验组和对照组同日比较,实验组下降更为明显($P<0.05$)。而炎症因子 IL-6 和 TNF-α 也表现出和 CRP 一样的趋势。详见表 2。

2.2 Lipo-PGE1 的安全性

实验组用药期间未出现 CPK、AST、ALT 高于正常 2 倍上限的情况,证明其安全性良好。

3 讨 论

很多研究[3-5]都表明,PCI 术在短期内会触发并加重冠状

表 1 患者临床基线特征

	性别(男 / 女)	年龄(岁)	高血压(有 / 无)	高血脂(有 / 无)	糖尿病(有 / 无)	原发疾病*	病变血管△
实验组(n=37)	27/10	64 ± 7	9/28	14/23	11/26	24/13	26/7/4
对照组(n=37)	25/12	62 ± 8	11/26	17/20	10/27	28/9	24/8/5
t(χ^2)	0.259	1.144	0.274	0.450	0.067	1.035	0.258
P	0.611	0.256	0.601	0.480	0.797	0.309	0.879

注* 为不稳定心绞痛 / 心梗;△为单支病变 / 双支病变 / 三支病变

表 2 PCI 术后主要炎症因子的变化

项目	组别	术前 1 d	术后 1 d	术后 5 d	术后 4 周
CRP (mg/L)	实验组(n=37)	24.51 ± 5.36	34.23 ± 5.34*	10.12 ± 1.65*△	5.67 ± 0.84*△
	对照组(n=37)	24.16 ± 4.25	36.43 ± 5.88*	15.57 ± 2.67*	8.24 ± 1.02*
IL-6(μg/ml)	实验组(n=37)	34.25 ± 4.21	41.16 ± 3.15*	17.36 ± 2.68*△	15.84 ± 2.34*△
	对照组(n=37)	33.51 ± 4.16	45.21 ± 3.17*	25.63 ± 2.96*	22.31 ± 2.67*
TNF-α (ng/ml)	实验组(n=37)	175.43 ± 23.46	233.36 ± 18.26*	98.12 ± 15.87*△	58.64 ± 14.23*△
	对照组(n=37)	170.56 ± 24.31	254.32 ± 21.36*	146.35 ± 20.63	97.56 ± 15.63*

注:与同组术前 1 d 比较,*$P<0.05$;与对照组同期比较,△$P<0.05$

动脉炎症反应。分析其中的机制，主要可能有 PCI 对血管内皮细胞的损伤，吸引了中性粒细胞、单核巨噬细胞等炎症细胞的聚集，从而使这些免疫活性细胞激活，导致炎症细胞因子的释放；另外，血液中的致栓性物质，尤其是从粥样斑块处脱落的碎片、坏死的脂质并发形成的附加血栓被冲入微循环，可引起血小板激活、聚集，从而启动一系列炎性反应，引起炎症因子的分泌；同时，在行 PCI 时球囊充盈可暂时阻断冠状动脉血流，当球囊抽瘪后可恢复灌注，缺血 / 再灌注损伤也会造成炎症反应。和以往的研究相似，本研究同样也发现，PCI 术后 1 d CRP、IL-6、TNF-α 水平均有不同程度的升高。并且，CRP、IL-6、TNF-α 3 种炎症因子水平变化的趋势一致。但郭晓华等[6]研究发现，PCI 术后 24 h 血清 hs-CRP 水平明显升高，其后有所下降，至术后 1 周 hs-CRP 仍高于术前，而本研究发现炎症因子的水平在术后 5 d，就较术前有明显的下降。考虑其中的原因：一方面与郭采用的药物阿托伐他汀有关。这提示前列腺素 E1 抑制炎症因子的水平可能优于阿托伐他汀。另一方面，手术方式和技巧和操作时间也可能对此造成影响。因此，实际操作过程中应尽量注意轻柔，尽量缩短手术时间。

经 PCI 术后激活的炎症细胞还分泌多种与损伤修复再狭窄相关的血管活性物质。Shimizu 等[7]研究猪冠脉损伤模型中细胞间粘附分子 -1 和血管细胞粘附分子 -1 的表达时发现，支架植入组的炎症细胞和平滑肌细胞中有较多细胞间黏附分子 -1 和血管细胞粘附分子 - 的表达，而且这两种粘附分子长期高表达与以后的再狭窄相关。Santin[8]在体外模型用血小板源性生长因子刺激平滑肌细胞，发现平滑肌细胞变得易于增殖，易于分泌促炎因子，血小板源性生长因子与支架内再狭窄相关。干预炎症因子的释放，阻断其后的炎症级联反应，是减少 PCI 术后再狭窄发生的主要措施之一。PGE1 具有扩血管的作用，在冠心病的治疗中有一定的地位。同时，在体内多种炎症细胞上也存在着前列腺素受体，如嗜酸性粒细胞、血小板、表皮郎罕氏细胞、树突细胞、成纤维细胞、Thz 淋巴细胞、肥大细胞等。前列腺素和炎症因子的释放及水平的调节有很大的关系，前列腺素能够抑制炎症因子的释放[9]。本研究发现，PCI 术后早期应用 Lipo-PGE1 后，炎症因子 CRP、IL-6 和 TNF-α 水平均有所下降。Lipo-PGE1 在 PCI 术后治疗扩张冠脉的基础上，还能够有效的抑制炎症反应。

总之，本研究发现，在 PCI 术后早期炎症因子 CRP、IL-6 和 TNF-α 水平有升高。早期应用 Lipo-PGE1 后，可有效抑制炎症因子水平，减少不良心脏事件的发生。同时，Lipo-PGE1 用药期间未不良反应，其安全性良好，我们推荐其可为 PCI 术后的常规用药。

参 考 文 献

[1] 王守力，韩雅玲，刘丽军，等.冠状动脉介入治疗对冠心病血浆超敏 C 反应蛋白和单核细胞趋化因子 -1 水平的影响[J].南方医科大学学报，2008，28(6)：1073-1075.

[2] 南映瑜.前列地尔脂微球载体制剂治疗糖尿病肾病的临床观察[J].重庆医科大学学报，2008，33(1)：127-128.

[3] Ozer N，Tangurek B，Firat F，et al. Effects of drug-eluting stents on systemic inflammatory response in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Heart Vessels，2008，23(2)：75-82.

[4] Serrano C V J，Santos E S，Mangione J A，et al. Enhanced inflammatory response following coronary stent implantation in stable angina patients[J]. Int J Cardiol，2007，118(1)：69-75.

[5] Kwaijtaal M，van Diest R，Bär F W，et al. Inflammatory markers predict late cardiac events in patients who are exhausted after percutaneous coronary intervention[J]. Atherosclerosis，2005，182(2)：341-348.

[6] 郭晓华，马江伟，郑玉云，等.阿托伐他汀对 ACS 患者 PCI 术后血清 MCP-1、IL-10 和 hs-CRP 水平的影响[J].放射免疫学杂志，2008，21(4)：359-362.

[7] Shimizu N，Suzuki H，Wakabayashi K，et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the pig coronary artery injury model：comparison of plain old balloon angioplasty and stent implantation[J]. J Cardiol，2004，43：131-139.

[8] Santin M，Morris C，Harris on M，et al. Factors inducing in stent restenosis：an in-vitro model[J]. Med J Malaysia，2004，59：93-94.

[9] Aaron N H，Richard M B.Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors：Multiple roles in inflammation and immune modulation[J]. Pharmacology & Therapeutics，2004，103(2)：147-166.

（责任编辑：冉明会）

欢迎投稿，欢迎订阅

《重庆医科大学学报》

邮发代号 78-132