

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)03-0267-03

择期冠状动脉支架术后再狭窄与血 Lp(a)浓度的关系

李俊峡¹ 鹰津良树² 宫本忠司² 永井康三² 加藤贵雄²(¹ 白求恩国际和平医院心内科, 河北 石家庄 050082 ; ² 日本兵库县尼崎市立尼崎病院心内科, 日本 尼崎 6610033)

Relationship between serum Lipoprotein(a) concentration and restenosis after elective coronary stenting

Li Jun-Xia¹, Ryouzutsu Takatsu², Zyuusi Miyamoto², Kosan Nagai², Kiou Kato²¹Department of Cardiovasology, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, China, ²Department of Cardiovasology, Hyougo Province Amagasaki Hospital, Amagasaki 6610033, Japan

【Abstract】 AIM : To investigate the relationship between serum Lipoprotein(a) [Lp(a)] level and restenosis after elective coronary stenting by coronary artery angiography(CAG) and intravascular ultrasound (IVUS). **METHODS** : The study consisted of 128 patients (LAD 59 , LCX 34 , RCA 35) with successful coronary stent placement. Follow-up CAG and IVUS were performed at the 6th month after stent placement. Diameter stenosis $\geq 50\%$ on CAG was regarded as in-stent restenosis. Neo-intimal areas (IA) , stent volume (SV) and neo-intimal volume (IV) were measured by IUUS during follow-up. According to the serum Lp(a) level , lesions were divided into 2 groups : high Lp(a) group (serum Lp(a) ≥ 230 mg/L) and low Lp(a) group (serum Lp(a) < 230 mg/L). **RESULTS** : Total restenosis rate was 28.1% . The age , sex and risk factors of coronary heart disease (hypertension , diabetes , smoking) had no significant differences between restenotic and nonrestenotic group ($P > 0.05$). The restenotic group had higher Lp(a) level [(316 \pm 128) mg/L] than nonrestenotic group [(196 \pm 100) mg/L] and control group [(59 \pm 32) mg/L] ($P < 0.01$, respectively). Angiographic restenosis occurred in 24 of 63 lesions (38.1%) in the high Lp(a) group and in 12 of 65 lesions (18.5%) in the low Lp(a) group ; there was difference between the 2 groups statistically ($P < 0.05$). Plasma Lp(a) content was positively correlated with IA , IV ($r = 0.58$ and 0.62 , $P < 0.05$, respectively). **CONCLUSION** : Elevated Lp(a) level is correlated well with the severity of the intimal hyperplasia. Serum Lp(a) level affects restenosis after elective stent placement by promoting intimal hyperplasia.

收稿日期 2006-07-10 ; 接受日期 2006-09-30

作者简介 : 李俊峡, 博士, 副主任医师. Tel (0311) 87978304 Email :

LJX182@yahoo.com.cn

【Keywords】 lipoprotein(a) [Lp(a)]; restenosis ; coronary stent ; intravascular ultrasound

【摘要】目的 : 应用冠状动脉造影(CAG)及血管内超声(IVUS)研究支架术后再狭窄与血 Lp(a)的关系。方法 : 成功冠脉内支架术 6 ~ 18 mo 后进行复查的 128 名冠心病心绞痛患者(其中前降支 59 处病变、回旋支 34 处病变、右冠状动脉 35 处病变)为对象, 进行 CAG 及 IVUS 检查, 以 CAG 直径狭窄率 $\geq 50\%$ 为支架内再狭窄。测定血 Lp(a)浓度, 按照患者血 Lp(a)的水平, 把患者分为高 Lp(a)组 [Lp(a)浓度 ≥ 230 mg/L] 和低 Lp(a)组 [Lp(a)浓度 < 230 mg/L]。通过 IVUS 观察两组冠脉支架术后随访时新生内膜面积、新生内膜体积, 探讨 Lp(a)与再狭窄的关系。结果 : 128 处病变 CAG 示再狭窄 36 处, 再狭窄率 28.1% , 再狭窄及无再狭窄组患者间年龄、性别、冠脉疾病危险因素等无明显的差异, 再狭窄组 Lp(a)浓度为 (316 \pm 128) mg/L, 明显高于无再狭窄组的 (196 \pm 100) mg/L 及正常对照组 (59 \pm 32) mg/L, 组间比较差异均有显著性意义 ($P < 0.01$)。高 Lp(a)组再狭窄率为 38.1% , 低 Lp(a)组再狭窄率为 18.5% , 两组间有显著的差异 ($P < 0.05$)。相关分析表明 Lp(a)与新生斑块面积及体积呈正相关 (r 分别为 0.58 及 0.62 , $P < 0.05$)。结论 : Lp(a)与内膜增生有关, Lp(a)通过促进新生内膜增生而影响支架术后再狭窄, 高 Lp(a)血症的患者应进行积极的干预治疗。

【关键词】 脂蛋白(a) ; 再狭窄 ; 冠脉内支架 ; 血管内超声波法**【中图分类号】** R541.4**【文献标识码】** A

0 引言

许多研究表明, Lipoprotein(a) [Lp(a)] 做为冠状动脉硬化的独立危险因子与冠脉疾病有明确的关系, 经皮冠状动脉成形术后的再狭窄与 Lp(a)有关, 但其与支架术后再狭窄的关系还未确定^[1], 另外 Lp(a)与纤维蛋白原的结构相似, 可以导致血栓形成^[2], 因而推测其可促进再狭窄的发生。血管内超声波法(intravascular ultrasound, IVUS)是最近几年来发展起来的一种新的介入技术, 不仅能够反映血管内腔的变化, 同时也能反映含斑块在内的血管横断面结构以及斑块的性状等^[3], 因此 IVUS 也可以称为实时的关于血管结构的低倍镜病理图像, 在冠心病的诊断及再狭窄的发生机制中可以发挥重要的作用^[4-6]。我们以择期支架留置术患者为对象, 通过 IVUS 探讨血 Lp

(a)与支架术后内膜增生及再狭窄的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 2002-01/2002-12 择期冠脉支架留置术后的冠心病心绞痛患者 128(男 83,女 45)例,年龄 45~81(61.0 ± 9.8)岁,并除外急性心肌梗死等。128 处病变中前降支 59 处病变、回旋支 34 处病变、右冠状动脉 35 处病变。所有患者于支架术后即刻行 IVUS 并评价支架置入情况。于支架术后 6~18 mo 后进行 CAG 检查及 IVUS 检查。支架使用 Palmaz-Schatz(Cordis Corporation), Multilink(Gaidant Corporation), NIR 各种支架(Scimed Corporation)等,支架规格按与病变参考段血管直径 1.0~1.1:1 比例确定。血管内超声仪为 Boston Scientific 公司生产的 CLEARVIEW 型超声仪。手术前后常规应用阿司匹林 100 mg, 1 次/d, 抵克立得 250 mg, 2 次/d, 2 wk 后, 1 次/d。

1.2 方法 通过计算机辅助的心血管造影分析系统对造影资料进行分析,计算出支架留置前后的参考段血管径(reference diameter, RD), 最小血管径(minimal luminal diameter, MLD), 再狭窄率(diameter stenosis, DS), $DS = [(RD - MLD)/RD]$ 。以 CAG 直径狭窄率 $\geq 50\%$ 为支架内再狭窄。

血管内超声仪采用 3F 30 MHz 单轨机械探头,所有超声图像通过一自动回辙系统获得,回辙速度为 1 mm/s,所有数据记录在录像带上,然后通过计算机软件进行分析,对血管和支架内径进行连续测定,对冠脉病变进行定量诊断,包括参考段血管面积(refer-

ence area, RA), 最小支架截面积(minimal stent cross-sectional areas, SA), 最小血管内膜腔截面积(minimal luminal cross-sectional areas, MLA), 新生内膜面积(neo-intimal areas, IA), $IA = SA - MLA$;并通过软件将图像逐帧回放观察,对支架及血管腔面积进行连续测量后自动生成支架体积(stent volume, SV)及血管腔体积(luminal volume, LV),然后计算出新生内膜体积(intimal hyperplasia volume, IV), $IV = SV - LV$ 。

空腹抽血 5 mL,用 EDTA 抗凝,免疫比浊法测定 $Lp(a)$ 浓度,常规方法测定血总胆固醇(TC),三酰甘油(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL)。

统计学处理:所测数据采用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,变量间关系探讨采用相关分析, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 CAG 再狭窄情况 128 名患者于支架置入术后 6~18 mo 复查 CAG 及 IVUS, CAG 示再狭窄 36 例,再狭窄率 28.1%,再狭窄组及无再狭窄组患者的病史情况(年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟等)无统计学差异($P > 0.05$)。两组血管病变情况(表 1)及支架的最大球囊扩张压、支架直径、长度等也无统计学差异($P > 0.05$)。再狭窄组 $Lp(a)$ 浓度为(316 ± 128) mg/L,明显高于无再狭窄组的(196 ± 100) mg/L 及正常对照组(59 ± 32) mg/L,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组患者冠状动脉造影血管病变情况比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	病变冠脉部位			病变长度 (mm)	最小血管径(mm)		参考段血管径(mm)	
		LAD	LCX	RCA		支架前	支架后	支架前	支架后
无再狭窄	92	41	25	26	20.40 ± 4.91	0.63 ± 0.24	3.17 ± 0.61	3.33 ± 0.67	3.41 ± 0.68
再狭窄	36	18	9	9	21.20 ± 5.12	0.61 ± 0.28	3.14 ± 0.53	3.25 ± 0.62	3.37 ± 0.61

LAD 冠状动脉前降支, LCX 冠状动脉回旋支, RCA 右冠状动脉。

2.2 $Lp(a)$ 与再狭窄及斑块面积的关系 冠心病组 $Lp(a)$ 浓度为(229 ± 109) mg/L,若以大于 230 mg/L 为 $Lp(a)$ 增高组,低于 230 mg/L 为 $Lp(a)$ 降低组,则 $Lp(a)$ 增高组患者再狭窄率为 38.1%,高于 $Lp(a)$ 降低组的 18.5%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组患者的病史情况(年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟等)无统计学差异($P > 0.05$)。胆固醇在 $Lp(a)$ 增高组有增高的趋势,但无统计学差异($P > 0.05$)。两组血管支架置入前后病变情况无明显变化

(表 2), $Lp(a)$ 增高组支架置入前血管径明显小于 $Lp(a)$ 降低组($P < 0.05$)。但支架置入后最小血管径无统计学差异($P > 0.05$)。随访时 $Lp(a)$ 增高组最小血管径明显缩小,而新生内膜面积及体积明显增大(表 3),两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关分析表明随着 $Lp(a)$ 浓度的增高,新生内膜面积及体积增大,呈明显的正相关关系(r 分别为 0.58 及 0.62, $P < 0.05$)。

表2 支架置入前后冠状动脉造影病变情况比较(mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	最小血管径		参考段血管径		病变长度
		支架前	支架后	支架前	支架后	
Lp(a)降低	65	0.74 ± 0.26	3.19 ± 0.62	3.35 ± 0.69	3.47 ± 0.69	20.10 ± 4.92
Lp(a)增高	63	0.46 ± 0.22 ^a	3.14 ± 0.51	3.23 ± 0.61	3.32 ± 0.60	21.30 ± 5.21

^aP < 0.05 vs Lp(a)降低。

表3 随访时血管造影及 IVUS 情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	再狭窄数	最小血管径 (mm)	参考段血管径 (mm)	新生内膜面积 (mm ²)	新生内膜体积 (mm ³)
Lp(a)增高	63	24 ^a	1.72 ± 0.35 ^b	3.28 ± 0.57	5.59 ± 1.33 ^b	120.30 ± 34.50 ^b

^aP < 0.05, ^bP < 0.01 vs Lp(a)降低。

3 讨论

Lp(a)是一种富含胆固醇的血浆脂蛋白,是 Berg 于 1963 年发现的一种特殊脂蛋白, Danesh 等^[7]的研究证实了 Lp(a)具有致动脉粥样硬化和促进血栓形成的作用,冠心病患者 Lp(a)水平较对正常对照组明显增高。Lp(a)水平与冠脉分支病变的数目、严重程度、病变长度范围和冠脉狭窄进展间呈显著正相关^[8]。Lp(a)是冠状动脉疾病的独立的危险因素,但其与冠状动脉介入术后再狭窄的关系的研究,目前意见还未统一。Desmarais 等^[9]研究了 240 例冠脉球囊扩张后再狭窄与 Lp(a)的关系,示再狭窄组 Lp(a)呈有意义的高值,并且 Lp(a)越高则再狭窄率越高。但 Ribichini 等^[10]观察了 325 例支架留置后的患者,结果证明 Lp(a)与再狭窄无明确的关系。本研究我们探讨了支架留置术后再狭窄与 Lp(a)的关系,结果表明其与再狭窄有一定的关系, Lp(a)增高则再狭窄发生率增高。

多项研究示支架术后再狭窄的发生机制与支架内新生内膜增生、血管重构、慢性支架弹性回缩等有关,而 IVUS 研究发现支架内再狭窄则完全是新生内膜增生的结果^[11-12]。本研究结果显示 Lp(a)与斑块面积及体积有一定的相关性, Lp(a)越高则斑块面积及体积越大,从而再狭窄的发生率越高。

血浆 Lp(a)水平升高导致再狭窄的发病机制十分复杂,可能与下列机制有关:冠脉内血栓形成, Lp(a)所含的载脂蛋白 A 与纤溶酶原在基因组成及氨基酸排列顺序上十分相似,有交叉免疫原性,使纤溶酶原的活性受到抑制, Lp(a)刺激人血管内皮细胞及肝脏细胞分泌纤溶酶原抑制剂,凝血机制相对亢进,

促进血栓形成和动脉硬化的发展^[2]。另外,吞噬了 Lp(a)后的巨噬细胞变为泡沫细胞后与血管内膜基质反应引发及加重了动脉粥样硬化及内膜增生。同时,离体研究证明 Lp(a)可通过降低 TGF-β 的活性而引起血管内膜的增殖,因此考虑 Lp(a)增高则因引发血栓、促进动脉粥样斑块进展及使内膜增生而引起再狭窄的发生。但 Lp(a)在人体内的机制还有诸多不明之处,因 Lp(a)与再狭窄有关,研究具有较好疗效的降 Lp(a)药物推测可能对防治支架术后再狭窄有一定的价值。

【参考文献】

- [1] Hearn JA, Donohue BC, Baalbaki H, et al. Usefulness of serum lipoprotein(a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. Am J Cardiol 1992; 69: 736-739.
- [2] Lgarashi Y, Yamaura M, Ito M. Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for left atrial thrombus in patients with chronic atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study[J]. Am Heart J 1998; 136: 965-971.
- [3] 陈文强, 张立, 张梅, 等. 血管内超声和病理学分析对比研究动脉粥样硬化兔不稳定斑块的破裂和血栓形成[J]. 中华超声影像学杂志 2004; 13(10): 777-779.
- [4] 李俊峡, 鹰津良树, 宫本忠司, 等. 急性冠脉综合征与稳定型心绞痛患者冠脉病变的血管内超声比较研究[J]. 中华超声影像学杂志 2004; 13(4): 256-258.
- [5] Paul S, Steven N. Understanding coronary artery disease: Tomographic imaging with intravascular ultrasound[J]. Heart 2002; 88: 91-96.
- [6] 李俊峡, 鹰津良树, 宫本忠司, 等. 冠脉病变的血管内超声与冠脉造影的比较研究[J]. 第四军医大学学报, 2005; 26(13): 1191-1193.
- [7] Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies[J]. Circulation 2000; 102: 1082.
- [8] 黄定, 时学昆. 血浆脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报 2005; 28(10): 966-967.
- [9] Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR, et al. Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty[J]. Circulation 1995; 91: 1403-1409.
- [10] Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Plasma lipoprotein(a) is not a predictor for restenosis after elective high-pressure coronary stenting[J]. Circulation 1998; 98: 1172-1177.
- [11] Mach F. Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in restenosis[J]. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1699.
- [12] 李俊峡, 鹰津良树, 宫本忠司, 等. 冠状动脉支架术后再狭窄发生机制的血管内超声观察[J]. 第四军医大学学报, 2006; 27(12): 1119-1121.