

血清MCP-1、OPG与急性心肌梗死患者PCI后再狭窄的关系

陈玺全, 邓小军, 段青松, 石通, 黄官琴, 杨华
(广元市第一人民医院心血管内科, 四川 广元 628000)

【摘要】 目的 探讨血清单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、骨保护素(OPG)与急性心肌梗死患者经皮冠状动脉内介入治疗术(PCI)后再狭窄的关系。方法 选取2015年2月至2016年2月在广元市第一人民医院心血管内科治疗的急性心肌梗死患者421例,均接受PCI治疗,其中术后再狭窄患者42例(狭窄组),无狭窄者379例(非狭窄组),比较两组PCI术后24 h MCP-1、OPG、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)以及患者一般资料及生化指标。结果 狭窄组和非狭窄组患者的性别、年龄、吸烟、糖尿病、高血压、梗死部位及相关血管分布比较差异均无统计学意义($P>0.05$);狭窄组PCI术后血清MCP-1、OPG、hs-CRP和TNF- α 分别为(35.40 \pm 3.11) ng/L、(0.19 \pm 0.02) g/L、(3.34 \pm 0.42) ng/L和(15.03 \pm 3.12) ng/mL,明显高于非狭窄组的(29.31 \pm 4.06) ng/L、(0.13 \pm 0.01) g/L、(2.27 \pm 0.50) ng/L和(10.04 \pm 4.22) ng/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);狭窄组和非狭窄组PCI术后血清三酰甘油(TC)、总胆固醇(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及空腹血糖(FBG)比较差异均无统计学意义($P>0.05$);Logistic回归分析结果显示,术后MCP-1和OPG水平是急性心肌梗死患者PCI后再狭窄的危险因素(OR=2.570、2.394, $P<0.05$)。结论 急性心肌梗死PCI后再狭窄患者MCP-1、OPG、hs-CRP和TNF- α 明显升高,其中MCP-1和OPG可能与术后再狭窄发生有一定关系。

【关键词】 单核细胞趋化蛋白1;骨保护素;急性心肌梗死;经皮冠状动脉内介入治疗术;再狭窄

【中图分类号】 R542.22 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)24-3983-03

Relationship of serum monocyte chemoattractant protein 1 and osteoprotegerin with restenosis after PCI in patients with acute myocardial infarction. CHEN Xi-quan, DENG Xiao-jun, DUAN Qing-song, SHI Tong, HUANG Guan-qin, YANG Hua. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan 628000, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of serum monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and osteoprotegerin (OPG) with restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction. **Methods** A total of 421 patients with acute myocardial infarction, who admitted to our hospital from February 2015 to February 2016, were selected and treated with PCI. Among them, there were 42 patients with restenosis after surgery (stenosis group) and 379 patients without restenosis (non-stenosis group). MCP-1, OPG, high sensitive C reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor (TNF- α) and the general data of patients and biochemical indexes of the two groups 24 h after PCI were compared. **Results** There was no significant difference in gender, age, smoking, diabetes, hypertension, location of infarction and the distribution of blood vessels between the stenosis group and the non-stenosis group ($P>0.05$); the serum MCP-1, OPG, hs-CRP and TNF- α in the stenosis group after PCI were (35.40 \pm 3.11) ng/L, (0.19 \pm 0.02) g/L, (3.34 \pm 0.42) ng/L and (15.03 \pm 3.12) ng/mL, respectively, which were significantly higher than (29.31 \pm 4.06) ng/L, (0.13 \pm 0.01) g/L, (2.27 \pm 0.50) ng/L and (10.04 \pm 4.22) ng/mL of the non-stenosis group ($P<0.05$); there was no significant difference in serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and fasting blood glucose (FBG) between the stenosis group and the non-stenosis group after PCI ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that MCP-1 and OPG levels were risk factors of restenosis after PCI in patients with acute myocardial infarction (OR=2.570, 2.394, $P<0.05$). **Conclusion** The MCP-1, OPG, hs-CRP and TNF- α of patients with acute myocardial infarction restenosis after PCI are increased significantly, of which MCP-1 and OPG may be associated with restenosis after surgery.

【Key words】 Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1); Osteoprotegerin (OPG); Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention (PCI); Restenosis

心肌梗死的发生率较高,特别是近年来由于基础性高血压或者冠状动脉粥样硬化等疾病发生率的上升,心肌梗死的流行病学研究可见其发病率呈现出了逐年上升的趋势^[1-2]。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前临床上治疗心肌梗死的主要方式,其可以在短时间内促进阻塞血管的再通,恢复心肌缺血细胞的血流供应,改善心血管结局事件。但PCI术后并发的血管再次狭窄是目前临床上影响到PCI治疗的重要因素,术后血管再次发生狭

窄时其血栓、心肌梗死复发等的风险较高^[3-4]。本研究旨在探讨了血清细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)与急性心肌梗死患者PCI后再狭窄的关系,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2016年2月在广元市第一人民医院心血管内科治疗的急性心肌梗死患者421例。纳入标准:(1)诊断符合中华医学会制定

的标准^[3];(2)均接受PCI治疗;(3)能配合完成随访;(4)患者及家属知情同意并签署同意书。排除标准:(1)既往有心肌梗死病史,或曾行经皮冠脉成形术或支架植入术;(2)射血分数<30%;(3)有先天性心脏病、二尖瓣狭窄等其他心脏疾病;(4)合并有自身免疫性疾病、肝功能异常、急慢性感染、恶性肿瘤等疾病;(5)近3个月内服用过糖皮质激素或免疫抑制剂。根据术后12个月随访结果,其中冠脉造影显示有狭窄者(支架内狭窄程度≥50%)42例(狭窄组),无狭窄者(支架内狭窄程度<50%)379例(非狭窄组)。

1.2 治疗方法 两组患者入院后均予常规治疗,包括抗凝、抗血小板及硝酸酯类药物,使用血管紧张素转换酶抑制剂及β受体阻滞剂控制血压并改善心血管的重塑,联合阿托伐他汀(商品名:立普妥,美国辉瑞公司),20 mg,口服,1次/d,治疗两周后进行PCI治疗,PCI治疗后服用6个月。

1.3 检测方法 所有患者均于入院24 h内采集空腹静脉血约5 mL并分作两份,一份自然抗凝后以3 000 r/min离心10 min,取上清液采用酶联免疫吸附法测定血清中MCP-1、OPG、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子(TNF-α)水平,检测试剂盒购自北京中

杉金桥生物有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作;另一份置于枸橼酸钠抗凝管内,加入总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)检测试剂盒后,利用胶体金法检测TC、TG、HDL-C、LDL-C及FBG水平,试剂盒购自上海奥普生物医药有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用*t*检验,计数资料比较使用 χ^2 检验,多因素分析采用Logistic回归分析。以*P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 狭窄组和非狭窄组性别、年龄、吸烟、糖尿病、高血压、梗死部位及相关血管分布比较差异无统计学意义(*P*>0.05),说明两组患者具有可比性,见表1。

2.2 两组患者PCI术后血清MCP-1、OPG等比较 狭窄组PCI术后血清MCP-1、OPG、hs-CRP和TNF-α明显高于非狭窄组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表2。

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

组别	例数	男性	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病	吸烟	高血压	梗死部位		梗死相关血管		
							前壁	其他	左前降支	左回旋支	右冠状动脉
狭窄组	42	27 (64.29)	60.42±9.43	16 (38.10)	22 (52.38)	20 (47.62)	34 (80.95)	8 (19.05)	15 (35.71)	9 (21.43)	18 (42.86)
非狭窄组	379	246 (64.91)	59.60±10.11	114 (30.08)	171 (45.12)	190 (50.13)	284 (74.93)	95 (25.07)	119 (31.40)	73 (19.26)	187 (49.34)
<i>t</i> / χ^2 值		0.006	0.501	1.138	0.803	0.096		0.741			0.639
<i>P</i> 值		0.936	0.616	0.286	0.370	0.757		0.389			0.727

表2 两组患者PCI术后血清MCP-1、OPG等比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MCP-1 (ng/L)	OPG (g/L)	hs-CRP (ng/L)	TNF-α (ng/mL)
狭窄组	42	35.40±3.11	0.19±0.02	3.34±0.42	15.03±3.12
非狭窄组	379	29.31±4.06	0.13±0.01	2.27±0.50	10.04±4.22
<i>t</i> / χ^2 值		9.416	32.439	13.352	7.438
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组患者PCI术后生化指标比较 狭窄组

表3 两组患者PCI术后血清TC、TG、HDL-C、LDL-C及FBG比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FBG (mmol/L)
狭窄组	42	4.76±1.52	4.92±1.61	0.92±0.41	2.76±0.60	6.54±1.33
非狭窄组	379	4.70±1.63	4.63±1.78	0.88±0.50	2.84±0.59	6.37±1.40
<i>t</i> / χ^2 值		0.228	1.011	0.500	-0.832	0.750
<i>P</i> 值		0.820	0.313	0.617	0.406	0.454

表4 再狭窄多因素分析

指标	β	SE	Walds	<i>P</i> 值	OR (95%CI)
MCP-1	0.944	0.233	6.433	0.032	2.570 (1.467~4.117)
OPG	0.873	0.106	9.034	0.014	2.394 (1.204~5.061)
hs-CRP	0.234	0.312	2.064	0.107	1.264 (0.804~2.207)
TNF-α	0.106	0.201	1.874	0.248	1.112 (0.746~2.067)

3 讨论

长期的血压控制不良或者急性的血管内皮长期

和非狭窄组PCI术后血清TC、TG、HDL-C、LDL-C及FBG比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表3。

2.4 再狭窄多因素分析 将患者是否方式再狭窄作为因变量,将PCI术后血清MCP-1、OPG、hs-CRP和TNF-α作为自变量进行Logistic回归分析,结果显示MCP-1和OPG是急性心肌梗死患者PCI后再狭窄的危险因素(OR=2.570、2.394, *P*<0.05),见表4。

损伤等均可以促进心肌梗死的发生,特别是在具有血脂代谢紊乱或者急性冠脉综合症的人群中,心肌梗死的发生率更高,临床预后更差^[5-6]。PCI是在血管介入的基础上促进阻塞血管部位的血栓溶解,恢复血流再通,并能够在短期内促进缺血部位的心肌细胞的血流供应。但一项汇集了334例心肌梗死的PCI治疗结局分析可见,PCI治疗后7 d内发生血管再次狭窄的几率可达6%以上,且再次狭窄的血管多数为回旋支或者左

侧前降支等^[7]。从相关原因分析可见,PCI治疗后再次发生狭窄的原因可能与下列方面的因素有关^[7]:(1) PCI治疗术后体内局部血管存在明显的炎症反应,影响到了局部血管的内皮细胞,促进了血小板性血栓的形成风险,促进了血管的再次狭窄;(2) PCI治疗后,由于局部氧化应激功能障碍,促进了血管平滑肌细胞的痉挛,血管狭窄更容易发生。

MCP-1是由单核细胞分泌的细胞炎症因子,其结构上包含了多个巯基及羟基结构,能够在结合糖蛋白配体的基础上促进下游单核细胞或者巨噬细胞的激活,促进局部微血管的形成。MCP-1同时可以在聚集血小板,提高血小板的活性等方面发挥作用,促进局部凝血功能的亢进,增加血栓形成风险^[8-9];OPG是生长因子家族成员,其能够在干预内源性凝血因子的沉默或者代谢等方面发挥作用,提高凝血因子Ⅲ的富集,并能够发挥对于血管平滑肌细胞的损伤,加剧单核细胞或者泡沫细胞对于血管内皮的浸润,增加血管损伤或者狭窄的可能^[10-11]。

本研究发现,狭窄组及非狭窄组患者的吸烟、糖尿病、高血压、梗死部位及相关血管等一般性临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),排除了高血压或者糖尿病等基础性疾病对于统计结果的影响。而狭窄组患者的血清中MCP-1、OPG、hs-CRP和TNF- α 明显高于非狭窄组,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示MCP-1、OPG、hs-CRP和TNF- α 可能参与到疾病的发生发展过程中。相关细胞炎症因子的高表达,可以通过下列几个方面影响到介入治疗术后狭窄的发生:(1)相关炎症因子特别是MCP-1、OPG等指标的高表达,可以通过加剧局部细胞炎症反应,促进中性粒细胞诱导的血管内皮细胞损伤,增加纤维蛋白的富集,促进交联血栓性的再次形成;(2)hs-CRP和TNF- α 的高表达,促进了局部血管内皮下泡沫细胞对于血管壁的黏附作用,促进了血管的阻塞及相对性狭窄的发生。解强等^[12]和李琴等^[13]在探讨介入术后发生血管狭窄的机制过程中发现,MCP-1、OPG等指标可平均上升55%以上,且血管的狭窄越为严重,相关指标的表达浓度越高,这与本次研究的结论较为相似。但本次研究对于术后血脂或者生化血糖的代谢研究发现,TC、TG、HDL-C、LDL-C及FBG等在狭窄组患者血清中并无明显的差异性表达趋势,提示血脂或者血糖代谢的紊乱,可能并不会影响到介入治疗术后血管再次狭窄的发生。但这与陈福生等^[14]的结论存在一定出入,考虑随访时间短、检测方法的不统一或者临床病例的血管狭窄程度的不同等,均可能导致了结论的差别。最后,本研究结果显示MCP-1和OPG是急性心肌梗死患者PCI后再狭窄的危险因素,进一步提示了MCP-1和OPG与患者病情的密切关系。但需要注意的是,再狭窄组TNF和CRP均有明显升高,但两者并不是PCI术后再次发生狭窄的独立风险因素,这主要考虑可能与TNF和CRP影响因素较为复杂,难以有效特异性地反映患者术后发现狭窄的风险有关,同时也

考虑与TNF和CRP的表达主要影响到炎症反应,而对于血管狭窄的形成等病理过程无明显的相关性。

本研究的创新性在于探讨MCP-1和OPG等与患者血管狭窄的关系,为临床上提供了PCI介入治疗术后的有效随访指标。

综上所述,急性心肌梗死PCI后再狭窄患者MCP-1、OPG、hs-CRP和TNF- α 明显升高,其中MCP-1和OPG可能与术后再狭窄发生有一定关系。后续临床研究可以增加对于MCP-1和OPG等与患者不良临床结局或者远期心血管结局事件的关系研究。

参考文献

- Bergmeijer T, Godschalk T, Janssen P, et al. How long does it take clopidogrel and ticagrelor to inhibit platelets in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention? A detailed pharmacodynamic analysis: time course of platelet reactivity in STEMI (TOPS) [J]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2017, 24(4): 439-446.
- Rehmani A, Judkins C, Whelan A, et al. Comparison of safety and efficacy of unfractionated heparin versus bivalirudin in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Heart, Lung and Circulation*, 2017, 17(8): 89-92.
- 祝小霞, 丁岳东, 曾胜煌, 等. 冠状动脉狭窄程度与冠心病危险因素的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(3): 267-270.
- 潘春仰, 邱建平, 陆林, 等. 冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄相关因素[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24(6): 467-471.
- Spitzer E, de Vries T, Cavalcante R, et al. Detecting periprocedural myocardial infarction in contemporary percutaneous coronary intervention trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv: Cardiovascular Interventions*, 2017, 10(7): 658-666.
- Cacciani L, Agabiti N, Bargagli AM, et al. Access to percutaneous transluminal coronary angioplasty and 30-day mortality in patients with incident STEMI: Differentials by educational level and gender over 11 years [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e175038.
- Doll J A, Dai D, Roe MT, et al. Assessment of operator variability in risk-standardized mortality following percutaneous coronary intervention [J]. *JACC Cardiovasc Interv: Cardiovascular Interventions*, 2017, 10(7): 672-682.
- 刘宁, 兰青, 文书银. 冠心病行经皮冠状动脉介入治疗手术患者支架内再狭窄的危险因素研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(18): 101-104.
- 耿学斌, 李莉, 王宏岭, 等. 不同剂量缬沙坦应用于冠状动脉介入术后患者血清单核细胞趋化蛋白-1和单核细胞受体 γ 的变化[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(8): 1855-1858.
- 李海滨, 姜志安, 张晓光. 血浆STIM1、OPG水平与PCI术后支架内再狭窄的关系[J]. *河北医药*, 2015, 37(4): 524-526.
- 李海滨, 姜志安, 张晓光, 等. 基质交感分子1和骨保护素对急性冠脉综合征合并2型糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(22): 2680-2683.
- 解强, 冯燕玲, 黄冰生, 等. 急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗前后血清骨保护素浓度的变化[J]. *岭南心血管病杂志*, 2013, 19(2): 164-167.
- 李琴, 刘丽军, 信栓力, 等. 冠状动脉介入治疗对冠心病患者血浆单核细胞趋化因子1和基质金属蛋白酶9的影响[J]. *中国综合临床*, 2014, 30(7): 698-700.
- 陈福生, 罗莘, 欧阳淑其. 缬沙坦对冠状动脉介入术后血清单核细胞趋化蛋白-1和单核细胞受体 γ 的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(18): 8142-8147.

(收稿日期:2017-04-23)