

## 慢性稳定型心绞痛患者 PCI 术后循环内皮祖细胞计数变化及其影响因素

张楠, 刘寅, 高明东

(天津市胸科医院心内科, 天津市 300222)

[关键词] 循环内皮祖细胞; 经皮冠状动脉介入治疗; 流式细胞术; 慢性稳定型心绞痛

[摘要] **目的** 研究慢性稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)前后循环内皮祖细胞(EPC)的数量变化,并探讨 PCI 术后 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>最大动员幅度与患者内皮损伤定量参数等临床资料的相关性。**方法** 选取 93 例诊断为慢性稳定型心绞痛的患者,将其中成功行 PCI 术治疗的 72 例患者作为 PCI 组,21 例仅行冠状动脉造影术(CAG)保守治疗的患者作为对照组。采集患者股动脉鞘管或肘正中静脉血样,通过流式细胞仪对 PCI 组和对照组患者 CAG 术后即刻(基线水平)及 PCI 术后或 CAG 后 1 h、3 h、5 h、7 h、24 h 的 EPC 数量进行测定。**结果** 不同类型的 EPC 在不同时间点及在 PCI 组和对照组两组间的总体均数存在统计学差异( $P<0.05$ )。PCI 组中,与基线水平相比,CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>在 24 h,CD133<sup>-</sup>/CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>在 3 h、5 h、24 h,CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>在 5 h、7 h,CD133<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>在 3 h、5 h,CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>在 24 h 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组中,各类型 EPC 在不同时间点计数与基线水平相比,无统计学差异( $P>0.05$ )。CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>最大动员幅度与 C 反应蛋白呈现负相关,与体质指数、服用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物的情况、血管内皮损伤定量参数呈现正相关( $P<0.01$ )。**结论** PCI 导致的血管内皮损伤可以引发 EPC 时间依赖性的动态变化,同时可以促进 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>的大幅动员、迁移、归巢,有利于受损血管内皮修复愈合,减少并发症,改善患者预后。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The dynamic change of circulating endothelial progenitor cells counts after percutaneous coronary intervention in patients with chronic stable angina pectoris and its influence factors

ZHANG Nan, LIU Yin, GAO Ming-Dong

(Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

[KEY WORDS] Circulating endothelial progenitor cells; Percutaneous coronary intervention; Flow cytometry; Chronic stable angina pectoris

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the dynamic changes of circulating endothelial progenitor cells(EPC) counts after percutaneous coronary intervention(PCI) in patients with chronic stable angina pectoris and related factors of CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> maximum motivation. **Methods** 93 patients were divided into PCI group ( $n=72$ ) and control group ( $n=21$ ). Blood samples were collected by femoral artery sheath or median cubital vein. EPC counts were measured following CAG (baseline) and 1 h, 3 h, 5 h, 7 h, 24 h after PCI or CAG by flow cytometry. **Results** Population means of different type EPC counts has significantly statistic difference at different time points and EPC counts between PCI group and control group( $P<0.05$ ). In PCI group, CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> at 24 h, CD133<sup>-</sup>/CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> at 3 h, 5 h, 24 h, CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> at 5 h, 7 h, CD133<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> at 3 h, 5 h, CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> at 24 h has significantly statisite difference compared with baseline( $P<0.05$ ). However, there has no significantly statisite difference in the counts of each type of EPC at different time points compared with baseline in the control group( $P>0.05$ ). The maximum motivation of CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> has negative

[收稿日期] 2016-04-11

[修回日期] 2016-08-09

[基金项目] 天津市卫生局科技基金项目(2013KZ077)

[作者简介] 张楠, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管病内科治疗, E-mail 为 fish7910@hotmail.com。通讯作者刘寅, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病内科治疗, E-mail 为 liuyin2088@163.com。通讯作者高明东, 硕士, 主任医师, 研究方向为心血管病内科治疗, E-mail 为 gaomd000@sina.com。

relationship with basal C-reactive protein, and has positive correlations with body mass index (BMI), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor antagonists (ARB) drug treatment and the quantitative parameters of endothelial injury.

**Conclusion** PCI can initiate time-dependment mobilization of EPC and promote motivation, migration and recruitment of CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> which can accelerate endothelial damage reparation and reduce complication of patients with chronic stable angina pectoris after PCI to improve prognosis.

循环内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPC) 在血管内皮损伤修复的过程中起着重要作用, 同时影响动脉粥样硬化疾病的发展进程。EPC 从骨髓造血干细胞动员至外周血中循环, 定位于血管损伤部位, 促进局部缺血组织和受损内皮修复并改变血液动力学<sup>[1]</sup>。支架释放和球囊扩张产生的高压刺激冠状动脉内膜引起内皮损伤暴露, 导致炎症反应并且破坏血管功能。据研究<sup>[2]</sup>, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后 EPC 对血管损伤的应答可能会影响潜在并发症, 如短期形成的急性支架内血栓和长期形成的支架再狭窄。因此, 冠状动脉支架治疗前后 EPC 的计数资料可能会提供冠状动脉介入治疗的危险分层预测因子以及对内皮损伤修复的解释。本研究测定慢性稳定型心绞痛患者 PCI 术前及术后不同时间点 EPC 数量的变化, 并分析 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 最大动员幅度与临床一般资料的相关性, 尤其与 PCI 造成血管内皮损伤定量参数的相关性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 10 月至 2014 年 9 月就诊于天津市胸科医院诊断为慢性稳定型心绞痛的患者 93 例, 并将其分为两组, 其中成功行 PCI 术的患者 72 例, 列为 PCI 组, 单纯行冠状动脉造影 (coronary artery angiography, CAG) 检查非介入治疗患者 21 例, 作为对照组。PCI 组入选标准: (1) 典型心绞痛症状; (2) 年龄  $\leq 70$  岁; (3) 有明显血管狭窄, 具有 PCI 临床指征。排除标准: (1) 年龄  $> 70$  岁; (2) 家族性高脂血症; (3) 急慢性炎症性疾病, 中枢及外周动脉疾病, 近期手术史或外伤史; (4) 急性冠状动脉综合征 (包括不稳定型心绞痛和急性心肌梗死); (5) PCI 术前至少 1 个月肝功能异常; (6) CAG 示冠状动脉血流 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)  $\leq 2$  级; (7) PCI 相关的急性心肌梗死支架内血栓患者, 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 50\%$ ; (8) 有 PCI 史或冠状动脉搭桥术病史的患者。符合上述标准但仅行 CAG 检查的保守治

疗患者纳入对照组。所有患者对该试验拥有知情权并经天津市胸科医院伦理研究委员会同意。

### 1.2 流式细胞术测定循环内皮祖细胞

PCI 组患者于 CAG 术后即刻即 0 h (基线水平) 取血 2 mL, 随后在 PCI 术后完成即刻 (定义为 1 h 时间点, 尽管从首次球囊扩张到 PCI 术后的准确时间可能  $< 1$  h) 取血 2 mL, 从首次球囊扩张后 3 h、5 h、7 h、24 h 分别取外周血 2 mL。对照组患者于 CAG 术后 0 h、1 h、3 h、5 h、7 h、24 h 分别取血 2 mL。其中, PCI 组在 0 h、1 h 和对照组在 0 h 取血位置为股动脉鞘管, 其余时间点取血位置为肘正中静脉。所有血样于室温下保存并在 20 min 之内完成分析。具体步骤: 取 100  $\mu$ L 乙二胺四乙酸抗凝血加入 10  $\mu$ L 荧光素标记的抗人 CD34 抗体 (BD 公司), 10  $\mu$ L 藻红蛋白标记的抗人 KDR 抗体 (BD 公司), 5  $\mu$ L APC 结合抗 CD133 抗体 (Miltenyi Biotec GmbH 公司) 或荧光素标记的同型抗体作为对照。将加入抗体的样本于室温下避光放置 30 min, 加入红细胞裂解液 (BD 公司) 2 mL, 于离心机以 1500 r/min 离心 10 min, 单核细胞包括 EPC 从全血中分离, 弃上清, 加入 500  $\mu$ L 磷酸盐缓冲液 (PBS) (中国医学科学院生物医学工程研究所), 应用流式细胞仪 (FACS-Calibur, BD 公司) 进行检测, 检测结果呈现二维散点图, 然后通过 Cell Quest 软件 (BD 公司) 进行分析 (图 1)。EPC 定量与现行推荐及标准一致, 不同类型的 EPC 计数用每  $2 \times 10^5$  检测事件中所含的细胞个数来表示。所有测定结果由同一位操作者完成, 同时对患者的分组情况保持双盲。

### 1.3 血管内皮损伤的定量参数

支架扩张表面积用来量化 PCI 过程中造成的内皮损伤数量, 支架扩张释放压力用来评估 PCI 手术引发的内皮损伤程度。为了评估 PCI 术中引发的血管损伤, 将两者的乘积作为血管内皮损伤的定量参数。假设支架扩张释放后与血管内皮充分吻合, 且为圆柱形, 其表面积以支架横截面周长  $\times$  支架长度表示。本研究同时将 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 最大动员幅度定义为检测 6 个时间点 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 计数的最大值减最小值。

1.4 统计学分析

采用 IBM SPSS21.0 软件进行数据分析。连续变量采用  $\bar{x} \pm s$  表示,分类变量用频率(%)表示,使用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验评估连续变量的正态分布。两组间一般资料比较采用独立样本 *t* 检验或  $\chi^2$  检验。PCI 组和对照组各种 EPC 数量比较采用两组重复测量资料的方差分析,不同 EPC 在每个时间点上的组间比较采用多变量方差分析,两组内 EPC 计数采用单组重复资料的方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。对  $CD34^+/KDR^+$  最大动员幅度与患者一般临床资料及血管内皮损伤定量参数间的相关性分析采用多重线性回归分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

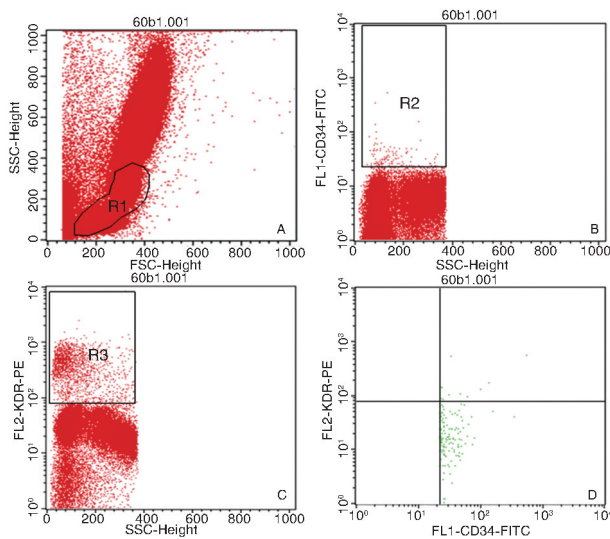


图 1. 流式细胞术检测循环内皮祖细胞 A 为 FSC-SSC 散点图,R1 区域为 MNC;B 为 SSC-CD34 散点图,R2 为  $CD34^+$  细胞;C 为 SSC-KDR 散点图,R3 为  $KDR^+$  细胞;D 为 CD34-KDR 散点图,右上方区域为  $CD34^+KDR^+$  双阳性细胞。

Figure 1. Detected EPC by flow cytometry

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

PCI 组和对照组患者的糖尿病史、冠心病家族史具有统计学差异( $P < 0.05$ ),在年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)等基础临床资料、血管病变情况、实验室资料方面两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。

2.2 两组 EPC 计数在不同时间点的变化

经 Mauchly 检验,两组 EPC 计数均不符合 Huynh-Feldt 条件( $P < 0.05$ ),多次测量结果间存在相关性。PCI 组和对照组不同种类的 EPC 总体均数、各

类 EPC 不同时间点的总体均数存在统计学差异( $P < 0.05$ )。经多变量方差分析后,两组间  $CD34^+/KDR^+$  在 5 h、7 h、24 h 有统计学差异,  $CD133^-/CD34^+/KDR^+$ 、 $CD133^+/CD34^+/KDR^+$ 、 $CD133^+/CD34^+$  在各个时间点有统计学差异,  $CD133^+/KDR^+$  在 3 h、5 h、24 h 有统计学差异( $P < 0.05$ ;表 2),因此,可以认为 PCI 可以引发 EPC 的大规模动员、迁移及归巢。

PCI 组中,不同时间点的 EPC 进行单组重复测量的方差分析,多次测量结果间存在相关性,经方差齐性检验后,将各时间点计数与基线水平两两比较,结果显示,  $CD34^+/KDR^+$  在术后 7 h 内相对平稳,至 24 h 明显升高( $P < 0.05$ ),  $CD133^-/CD34^+/KDR^+$  呈现波动趋势并在 3 h、5 h、24 h 与基线水平相比有统计学差异( $P < 0.05$ ),  $CD133^+/CD34^+/KDR^+$  水平较为恒定但在 5 h、7 h 有所升高( $P < 0.05$ ),  $CD133^+/KDR^+$  先下降后缓慢升高,在 3 h、5 h 明显下降( $P < 0.05$ ),  $CD133^+/CD34^+$  在 PCI 术后阶梯式上升于 24 h 较基线水平有统计学差异( $P < 0.05$ )。对照组不同 EPC 各时间点计数与基线水平相比,均不存在统计学差异( $P > 0.05$ ;表 2 及图 2)。

表 1. 两组一般临床资料对比

Table 1. Comparison of clinical basics between the two groups

临床资料	PCI 组 (n = 72)	对照组 (n = 21)	t 或 $\chi^2$
基础临床资料			
年龄(岁)	60.35±9.98	59.57±10.05	0.313
男性[例(%)]	51(70.8)	15(71.4)	0.003
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.88±3.44	25.45±3.20	0.513
高血压史[例(%)]	38(53.8)	9(42.9)	0.640
糖尿病史[例(%)]	31(43.1) <sup>a</sup>	3(14.3)	5.802
吸烟史[例(%)]	24(33.3)	6(28.6)	0.169
冠心病家族史[例(%)]	37(51.4) <sup>a</sup>	5(23.8)	4.850
血管病变情况			
单支病变[例(%)]	39(54.2)	6(28.6)	
双支病变[例(%)]	18(25.0)	3(14.3)	0.052
三支病变[例(%)]	15(20.8)	2(9.5)	
实验室资料			
LDLC(mmol/L)	2.52±0.59	2.34±0.28	1.927
C 反应蛋白(mg/L)	1.53±0.34	1.35±0.51	1.958
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	7.43±1.86	7.03±1.37	0.912
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	1.63±0.27	1.66±0.25	0.537
单核细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.54±0.24	0.53±0.20	0.091
手术情况			
药物洗脱支架(DES)	72%		
平均支架表面积(mm <sup>2</sup> )	349.24±167.99		

a 为  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

表 2. 两组各种 EPC 在不同时间点的数量变化

Table 2. Counts of EPC subpopulations at different time point

时间	CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup>	CD133 <sup>-</sup> /CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup>	CD133 <sup>+</sup> /CD34 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup>	CD133 <sup>+</sup> /KDR <sup>+</sup>	CD133 <sup>+</sup> /CD34 <sup>+</sup>
PCI 组					
基线水平	29.64±4.07	18.89±4.26 <sup>b</sup>	9.15±3.51 <sup>b</sup>	16.32±5.48	10.07±1.95 <sup>b</sup>
PCI 术后 1 h	28.72±3.84	21.20±5.03 <sup>b</sup>	9.51±2.50 <sup>b</sup>	15.51±3.48	12.35±3.54 <sup>b</sup>
PCI 术后 3 h	27.92±4.11	30.85±7.59 <sup>ab</sup>	9.47±1.94 <sup>b</sup>	10.33±3.61 <sup>ab</sup>	14.42±4.82 <sup>b</sup>
PCI 术后 5 h	29.74±4.07 <sup>b</sup>	22.35±5.45 <sup>ab</sup>	10.49±2.46 <sup>ab</sup>	11.37±3.34 <sup>ab</sup>	12.53±4.75 <sup>b</sup>
PCI 术后 7 h	29.67±4.04 <sup>b</sup>	17.52±3.73 <sup>b</sup>	10.44±2.45 <sup>ab</sup>	13.07±4.58	13.40±4.84 <sup>b</sup>
PCI 术后 24 h	44.92±9.29 <sup>ab</sup>	28.38±4.53 <sup>ab</sup>	9.53±3.77 <sup>b</sup>	13.86±4.58 <sup>b</sup>	16.67±4.87 <sup>ab</sup>
对照组					
基线水平	29.35±5.26	15.93±2.58	15.10±2.87	14.53±3.44	19.61±3.44
CAG 术后 1 h	27.71±5.17	15.07±2.01	14.13±2.84	14.07±3.38	18.48±3.45
CAG 术后 3 h	26.93±5.21	14.13±2.64	13.16±2.85	13.14±3.29	17.34±3.51
CAG 术后 5 h	26.86±5.65	13.16±2.76	13.56±2.83	13.65±3.31	17.97±3.50
CAG 术后 7 h	27.17±5.20	15.43±2.89	13.53±3.31	13.41±4.74	18.41±5.72
CAG 术后 24 h	29.85±5.19	15.15±2.51	16.38±3.67	16.59±4.84	22.12±4.99

a 为  $P < 0.05$ , 与 PCI 组基线水平相比; b 为  $P < 0.05$ , 与对照组对应时间点相比。

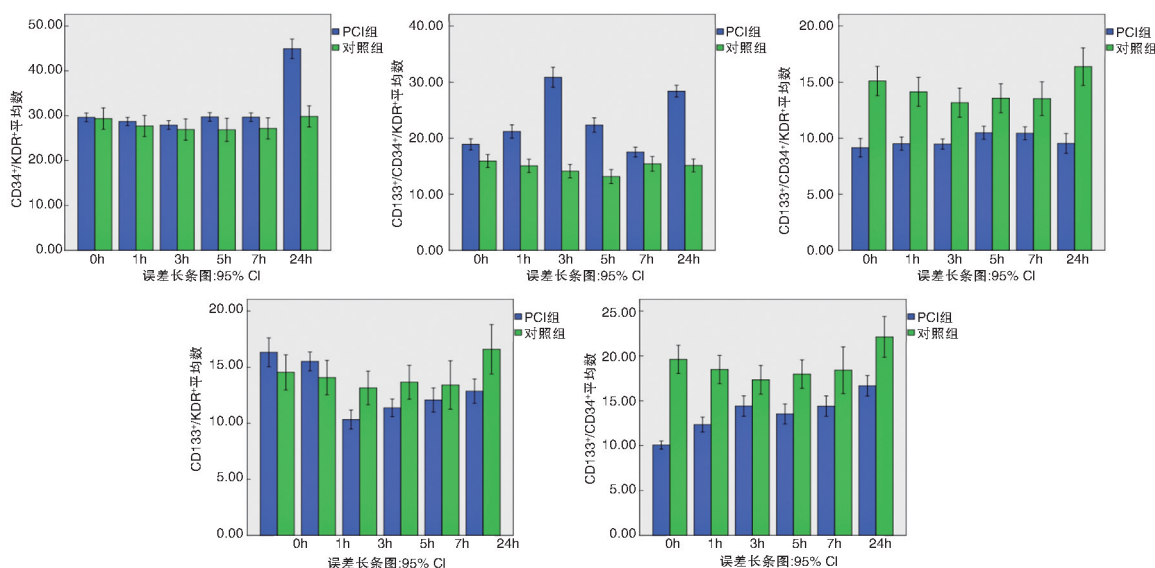


图 2. 两组不同时间点各种 EPC 数量的动态变化

Figure 2. Dynamic changes of EPC counts at different time points in the two group

### 2.3 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>最大动员幅度与临床资料的相关性

建立多重线性回归模型对 PCI 组患者 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>最大动员幅度及多种临床资料的相关性进行分析,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压史、服用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonists, ARB)情况、血管内皮损伤程度等因素。经残差分析,数据符合线性回归模型适用条件,使用逐步法进行分析,结果显示,CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>最大动员幅度与 C 反应蛋白呈现负相关,与 BMI、服用 ACEI 或 ARB 的情况、血管内皮损伤定量参数呈现正相关(表 3)。

表 3. CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>最大动员幅度与临床因素的相关性分析Table 3. Relations between the maximum change of CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> and clinical factors

临床因素	偏相关系数	P 值
年龄	-0.147	0.24
性别	0.165	0.186
BMI	0.325	<0.01
糖尿病史	-0.155	0.215
高血压史	0.003	0.979
吸烟史	-0.067	0.591
冠心病家族史	-0.032	0.796
服用 ACEI 或 ARB 情况	0.315	<0.01
低密度脂蛋白胆固醇	-0.072	0.565
白细胞数量	-0.08	0.522
C 反应蛋白	-0.542	<0.01
血管内皮损伤定量参数	0.784	<0.01

### 3 讨论

冠状动脉支架是可以直接定位于血管损伤部位的治疗工具,在动物模型中,基因洗脱支架可以直接传递编码血管内皮生长因子 2(vascular endothelial growth factor-2, VEGF-2) 基因的裸露 DNA 质粒<sup>[3-4]</sup>,抑制血管内膜平滑肌细胞增殖和迁移,加速血管再内皮化,减少管腔丢失。本研究表明,成熟 EPC 在 PCI 术后首先被激活释放至外周血,提示可使用含人 CD34 抗体的 EPC 捕获支架吸附循环 EPC,促进支架后受损血管再内皮化,降低支架内血栓及再狭窄的发生率,同时缩短双联抗血小板治疗时间。Scacciatella 等<sup>[5]</sup>对 50 例植入 CD34<sup>+</sup> EPC 捕获支架的急性心肌梗死患者进行 CD34<sup>+</sup> 细胞计数及预后评估等研究,结果显示,CD34<sup>+</sup> 计数与患者年龄、心肌梗死面积成正比,与靶病变及靶血管血运重建无相关性,表明 EPC 捕获支架对治疗急性心肌梗死具有一定的临床意义。其次,本研究表明,在测定时间内 EPC 的动态变化过程中,CD133<sup>-</sup>/CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 表现为先行升高,CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 水平较为恒定,而 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 在 PCI 术后延迟升高,说明 EPC 从骨髓大规模动员至外周血需要一定时间,从而为受损血管再内皮化提供了一个有价值的时间间隔。另外,本研究显示,EPC 更为有效地动员在支架扩张之后发起,这可能归因于 PCI 术后引起的内皮损伤修复机制。

本研究同时关注了内皮损伤与由归巢和定位引起的 EPC 数量变化之间的相关性。在实验中,我们确定了 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 最大动员幅度与患者服用 ACEI 和 ARB 药物情况存在正相关,与 C 反应蛋白存在负相关,该结果与很多研究结论保持一致<sup>[6-8]</sup>,ACEI 和 ARB 类药物可以抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶,刺激过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$ ,促进 EPC 分化增殖,激发 EPC 端粒酶活性,引发其大幅动员、迁徙及归巢,加速内皮化。由机械扩张引发的血管损伤分为两种,分别为损伤范围和损害程度,本研究中,在允许可能存在的样本误差范围内,血管内皮损伤定量参数是 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 最大动员幅度的重要影响因子。内皮损伤严重提示支架扩张释放压力和(或)支架内径较大,因此,在 PCI 过程中,较好的选择支架释放位置及其与损伤部位的充分吻合贴壁,可以促进受损血管的再内皮化进程,同时也为冠状动脉造影对比血管内超声引导金属裸支架置入试验<sup>[9]</sup>的结果提供解释。

Thomas<sup>[10]</sup> 和 Lee<sup>[11]</sup> 等研究中发现,CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 在 PCI 术后 4 h 和 6 h 与基线水平相比,略有下降,但具有统计学意义。这与本研究结果不一致。这种不同可能源于实验对象入选标准及治疗手段的不一致造成的。例如:Thomas 的实验中排除了糖尿病患者,而 Lee 的研究对象则是糖尿病患者 EPC 的动态变化。本研究纳入糖尿病、高血压、高脂血症的患者。1 型和 2 型糖尿病患者由于细胞增殖、附着力、血管形成等特性导致 EPC 基线水平较低,并且祖细胞功能失调,造成受损血管再内皮化延迟<sup>[12]</sup>。高血压引发内皮损伤,与活性氧和血管紧张素 II 相关,导致内皮功能障碍,血管壁重塑,外周阻力升高,EPC 数量减少。脂蛋白的变化影响动脉粥样硬化的病理演变,氧化的低密度脂蛋白诱导巨噬细胞活化、基质金属蛋白酶释放,从而影响血管内弹力层断裂及平滑肌细胞的增殖,引起负性重塑。如:有研究发现<sup>[13]</sup>,高水平脂蛋白(a)抑制下调 PI3K/Akt/eNOS 信号通路活性,激发活性氧形成,下调血管 VEGF 及 CXCR4 的表达,破坏 EPC。本文排除年龄 >70 岁患者,考虑到老年人骨髓造血功能减退,老龄化引起内皮功能障碍,一氧化氮合成酶及磷酸化减少,降低血管再内皮化率。另外,本研究中所有患者均口服他汀类药物,Du 等<sup>[14]</sup> 实验表明,对体外培养的 EPC,辛伐他汀可以促进其增殖、迁移能力,增强细胞活性,减少细胞凋亡,并且促进小鼠角膜血管损伤新生。在 Minder 等<sup>[15]</sup> 研究中,应用他汀类药物治疗有助于 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 进入外周血循环,但是仅限于短期大剂量应用,如果长期使用反而会减少 EPC 的数量。因而,研究对象的不同、治疗方法的差异等多种因素共同造成 PCI 术后 EPC 变化趋势的不同。

本研究存在诸多局限性,如:血样并没有在特殊的时间点采集,有报道<sup>[16]</sup> 发现,在健康志愿者中,EPC 计数在 8:00-15:00 间减少,11%~18%。冠状动脉内注入的对比剂未被考虑致 EPC 水平变化的原因。股动脉或桡动脉鞘管损伤也可能是 EPC 数量变化的原因之一。另外,本研究的样本量相对不大。最后,本实验未对所有研究对象进行随访,而 EPC 计数也可能在 PCI 术后 24 h 后发生更为有效的大幅动员。

总之,PCI 引发血管内皮损伤,导致 EPC 时间依赖性的改变及动员,成熟的 EPC 可以被优先有效动员,可能与内皮损伤修复机制有关,主要 EPC 亚群 CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> 的最大动员幅度与患者 BMI、服用 ACEI 和 ARB 药物、内皮损伤定量参数正相关,与 C

反应蛋白负相关。本研究可以为 EPC 应用于动脉粥样硬化、冠心病介入等治疗提供一些参考依据。

#### [参考文献]

- [1] 范书霞, 韩占营, 邱春光. 血管外膜原位干/祖细胞研究现状及进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(8): 758-762.
- [2] Xin Gong, Li Shao, Yi-Min Fu, et al. Effects of olmesartan on endothelial progenitor cell mobilization and function in atherosclerosis[J]. *Med Sci Monit*, 2015(21): 1 189-193.
- [3] Lee PSS, Poh KK. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease[J]. *World J Stem Cells*, 2014, 6(3): 355-366.
- [4] Marcola M, Rodrigues CE. Endothelial progenitor cell in tumor angiogenesis; another brick in the wall[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 832 649.
- [5] Scacciatella P, D'Amico M, Pennone M, et al. Effects of EPC capture stent and CD34<sup>+</sup> mobilization in acute myocardial infarction[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2013, 61(2): 211-219.
- [6] 方叶青, 张松荣, 方红城, 等. 冠心病患者内皮祖细胞变化与冠状动脉病变的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(9): 814-818.
- [7] Jung C, Sörensson P, Saleh N, et al. Effects of myocardial post-conditioning on the recruitment of endothelial progenitor cells [J]. *J Interv Cardiol*, 2012, 25(2): 103-110.
- [8] Padfield GJ, Newby DE, Mills NL. Understanding the role of endothelial progenitor cells in percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(15): 1 553-565.
- [9] Aragona CO, Imbalzano E, Mamon F, et al. Endothelial progenitor cells for diagnosis and prognosis in cardiovascular disease [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 8043 792.
- [10] Thomas HE, Avery PJ, Ahmed JM, et al. Local vessel injury following percutaneous coronary intervention does not promote early mobilization of endothelial progenitor cells in the absence of myocardial necrosis [J]. *Heart*, 2009, 95: 555-558.
- [11] Lee LC, Chen CS, Choog PF, et al. Time-dependent dynamic mobilization of circulating progenitor cells during percutaneous coronary intervention in diabetes [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 142: 199-201.
- [12] Zaccone V, Flore R, Santoro L, et al. Focus on biologic identify of endothelial progenitor cell [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(21): 4 047-063.
- [13] 胡毅敏, 张斌, 刘小红, 等. 脂蛋白(a)损伤小鼠骨髓源性内皮祖细胞的生物学功能[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1 057-063.
- [14] Du F, Zhou J, Gong R, et al. Endothelial progenitor cells in atherosclerosis [J]. *Front Biosci (Landmark ED)*, 2012, 17: 2 327-349.
- [15] Minder CM, Blumenthal RS, Blaha MJ. Statins for primary prevention of cardiovascular disease; the benefits outweigh the risks[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28(5): 554-560.
- [16] Basile DP, Yoder MC. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(1): 10-16.

(此文编辑 许雪梅)