



## 血清ECP水平与药物洗脱支架晚期支架内再狭窄的相关性

殷嘉晟, 蔡思诗, 钱菊英, 沈雳, 葛均波

引用本文:

殷嘉晟, 蔡思诗, 钱菊英, 等. 血清ECP水平与药物洗脱支架晚期支架内再狭窄的相关性[J]. 中国临床医学, 2020, 27(3): 406-409.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200847>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 药物洗脱球囊在冠脉介入治疗后支架内再狭窄病变中的应用进展

Application progresses of drug-eluting balloon in treating in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention

中国临床医学. 2018, 25(3): 475-480 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171003>

### 国产与进口雷帕霉素洗脱支架在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的疗效比较

Effect comparison of domestic rapamycin eluting stent versus imported rapamycin eluting stent in patients with coronary atherosclerotic heart disease

中国临床医学. 2016, 23(6): 744-748 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20150294>

### 经皮冠状动脉介入治疗术双抗治疗1年后患者单用阿司匹林或氯吡格雷远期预后对比分析

Analysis of the prognostic differences and causes of patients taking aspirin or clopidogrel tablets 1 year after percutaneous coronary intervention

中国临床医学. 2019, 26(6): 817-821 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191375>

### 下肢动脉粥样硬化闭塞症支架植入术后再狭窄的临床诊治

Endovascular treatment of lower limb atherosclerosis obliterans by drug-perfused balloon or retrograde femoral artery angioplasty

中国临床医学. 2016, 23(4): 488-491 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160733>

### 原发性肝细胞肝癌射频消融术前血清HBeAg水平与术后复发的相关性

Correlationship between preoperative serum HBeAg level and tumor recurrence after radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2016, 23(6): 705-709 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160832>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200847

# 血清 ECP 水平与药物洗脱支架晚期支架内再狭窄的相关性

殷嘉晟<sup>1,2</sup>, 蔡思诗<sup>1,2</sup>, 钱菊英<sup>1,2</sup>, 沈 雳<sup>1,2\*</sup>, 葛均波<sup>1,2\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032

2. 上海市心血管病研究所, 上海 200032

**[摘要]** **目的:**探讨嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)与药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)晚期支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的相关性。**方法:**选取 2014 年 12 月至 2016 年 7 月在复旦大学附属中山医院植入 DES 并超过 1 年后返院复查造影患者 202 例,根据复查造影结果分为 ISR 组(100 例)和无 ISR 组(102 例),应用夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 ECP 水平并比较其在 2 组间差异。在 ISR 组和无 ISR 组,根据支架载药涂层,进一步分为永久涂层-DES 组(DP-DES 亚组)及可降解涂层-DES 组(BP-DES 亚组),分析血清 ECP 水平与载药涂层的关系。**结果:**ISR 组血清 ECP 水平明显高于无 ISR 组( $P=0.003$ )。手术年龄和 ECP 水平是晚期 ISR 形成的独立危险因素。ISR 组 DP-DES 亚组血清 ECP 水平高于无 ISR 组 DP-DES 亚组( $P=0.002$ )。**结论:**血清 ECP 水平在晚期 ISR 患者中显著升高,可能与支架药物涂层有关。

**[关键词]** 支架内再狭窄;嗜酸性粒细胞阳离子蛋白;药物涂层**[中图分类号]** R 541 **[文献标志码]** A

## The relationship between serum eosinophil cationic protein levels and late in-stent restenosis of drug-eluting stents

YIN Jia-sheng<sup>1,2</sup>, CAI Si-shi<sup>1,2</sup>, QIAN Ju-ying<sup>1,2</sup>, SHEN Li<sup>1,2\*</sup>, GE Jun-bo<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the relationship between eosinophil cationic protein (ECP) and late in-stent restenosis (ISR) of drug-eluting stent (DES). **Methods:** Totally, 202 patients who underwent angiography follow up beyond 1 year after DES implantation in Zhongshan Hospital, Fudan University from December 2014 to July 2016 were included. Patients were divided into two groups (ISR,  $n=100$  and non-ISR,  $n=102$ ) according to the results of radiography review one year later. Serum ECP levels were detected by sandwich ELISA and were compared between the two groups. In subgroup analysis, we divided patients into DP-DES and BP-DES groups according to their implanted stent type. **Results:** Serum ECP levels were significantly higher in the ISR group than in the non-ISR group ( $P=0.003$ ). Multivariate regression revealed that serum ECP level and age at surgery were independent risk factors for late ISR formation. In sub-group analysis, serum ECP levels was significantly higher in patients with DP-DES in ISR group compared to non-ISR group ( $P=0.002$ ). **Conclusions:** Serum ECP levels were higher in patients with late ISR, and its elevation is related to the type of coating drugs on the stent.

**[Key Words]** in-stent restenosis; eosinophil cationic protein; stent polymer

尽管药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)的出现显著降低了支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生率,在真实世界研究中 ISR 发生率仍超过 10%<sup>[1]</sup>。大规模注册研究<sup>[2]</sup>也显示,第 1 代 DES 晚期(支架植入术后超过 1 年)ISR 发生率明显高于裸金属支架(bare metal stent, BMS)。与 BMS 再狭窄多发生于术后 6~9 个月不

同,DES 在长期随访中晚期管腔的丢失往往逐步增加,被称为晚期追赶现象(late catch-up phenomenon)<sup>[3]</sup>。

炎症在 ISR 的病理生理过程中起到了重要的作用<sup>[3]</sup>。C-反应蛋白等传统的炎症指标是预测 BMS 发生 ISR 的重要危险因素,但是不能预测 DES 发生 ISR。嗜酸性粒细胞诱导炎症反应与冠状

**[收稿日期]** 2020-04-12 **[接受日期]** 2020-05-12**[基金项目]** 国家自然科学基金(81370323, 81670319). Supported by National Natural Science Foundation of China (81370323, 81670319).**[作者简介]** 殷嘉晟,博士,住院医师. E-mail: yinjiasheng158@outlook.com

\* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-64041990, E-mail: shenli1@zs-hospital.sh.cn; E-mail: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn

动脉(冠脉)狭窄严重程度及急性血栓事件相关<sup>[4]</sup>。尸检冠脉病理分析显示,DES 支架梁附近嗜酸性细胞浸润明显高于 BMS。DES 载药涂层过敏反应诱导的慢性炎症和内皮延迟修复可能在其晚期再狭窄及支架内血栓中扮演着重要角色。

嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)是嗜酸性粒细胞激活敏感标志物<sup>[5]</sup>。既往研究<sup>[6-7]</sup>显示,术前血清 ECP 水平可预测 DES 及 BMS 植入后临床不良事件。同时支架载药涂层降解与血清 ECP 水平动态变化相关。血清 ECP 水平仅在植入永久涂层支架(durable polymer DES, DP-DES)患者中升高,而在植入可降解涂层支架(biodegradable polymer DES, BP-DES)患者中无升高<sup>[8]</sup>。然而,目前关于 ECP 与 ISR 的研究随访周期仅为 18 个月,DES 晚期 ISR 血清 ECP 水平仍未见相关报道,因此本研究将研究人群聚焦于晚期 ISR,旨在探讨血清 ECP 水平在晚期 ISR 患者中的表达情况及其相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2016 年 7 月在复旦大学附属中山医院冠脉支架植入后复查造影患者 202 例,分为 ISR 组(100 例)和无 ISR 组(102 例)。ISR 定义为冠脉造影随访支架近段和远端 5 mm 内及支架内血管内径再次狭窄 $\geq 50\%$ 。在 ISR 组和无 ISR 组,根据支架载药涂层,进一步分为永久涂层-DES 组(DP-DES 亚组)及可降解涂层-DES 组(BP-DES 亚组),分析血清 ECP 水平与载药涂层的关系。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:稳定性及不稳

定性心绞痛患者;于我院植入药物洗脱支架,至复查造影时长超过 1 年。排除标准:应用不同载药涂层支架;严重慢性心力衰竭(美国纽约心脏病协会心功能分级 III~IV 级);急性心肌梗死(包括急性 ST 段抬高型心肌梗死及非 ST 段抬高型心肌梗死);合并严重心脏瓣膜疾病;急性或慢性感染;自身免疫性疾病;慢性肾功能不全;恶性肿瘤;过敏性疾病;应用抗炎或免疫抑制剂及近期(3 个月内)进行过手术患者。

1.3 观察指标 记录患者的人口学资料、病史、体格检查、常规实验室检查、手术信息等基线资料。采集患者术前空腹情况下 5 mL 静脉血,2 500 r/min 离心 10 min,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存。根据试剂盒说明书操作步骤,应用夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 ECP(LifeSpan, 美国)和嗜酸性粒细胞趋化因子(DuoSet, R&D Systems, 美国)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 进行统计学分析。计量资料正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,偏态分布数据以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,计数资料以  $n(\%)$  表示。计量资料应用独立样本  $t$  检验及 Mann-Whitney  $U$  检验进行比较,分类变量比较应用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归分析。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 结果(表 1)显示:ISR 发生时长为 61.0(33.0, 92.3)个月,与无 ISR 组支架植入时长差异无统计学意义。ISR 组 ECP 水平显著升高( $P=0.003$ )。然而,2 组 IgE 和 Eotaxin 差异无统计学意义。

表 1 ISR 组与无 ISR 组患者基线资料及实验室指标比较

指标	ISR 组(N=100)	无 ISR 组(N=102)	P 值
手术时年龄(岁)	63.3 $\pm$ 8.8	60.7 $\pm$ 10.0	0.05
支架植入时长(月)	61.0(33.0,92.3)	49(33.8,71.0)	0.21
男性 $n(\%)$	78(78.0)	85(83.3)	0.15
高血压病 $n(\%)$	61(61.0)	71(69.6)	0.06
糖尿病 $n(\%)$	38(38.0)	32(31.4)	0.15
吸烟 $n(\%)$	20(20.0)	19(18.6)	0.69
LVEF( $\%$ )	62.0(59.0,66.3)	63(60,67)	0.24
肌酐 $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	81.6 $\pm$ 28.0	80.0 $\pm$ 24.0	0.66
总胆固醇 $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	3.4(3.9, 4.1)	3.4(2.8, 4.1)	0.90
低密度脂蛋白胆固醇 $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.8 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 0.8	0.37
C-反应蛋白 $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	1.3(0.4,3.4)	0.6(0.2,1.5)	0.01
IgE $z_B/(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$	30.0(10.0,103.0)	42.5(16.0,132.0)	0.17
Eotaxin $\rho_B/(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	51.1(38.3,77.0)	54.7(40.3,74.2)	0.78
ECP $\rho_B/(\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	20.6(6.7, 45.6)	10.5(3.6,25.3)	0.003

LVEF:左室射血分数;IgE:免疫球蛋白 E;Eotaxin:嗜酸性粒细胞活化趋化因子

2.2 手术及再狭窄病变信息比较 结果(表2)显示:2组患者在支架植入数量、支架总长度、支架最

大管腔直径、支架涂层类型、再狭窄类型上均无统计学意义。

表2 ISR组与无ISR组患者手术及再狭窄病变信息

指标	ISR组(N=100)	无ISR组(N=102)	P值
病变支架植入数量(个)	1.5±0.6	1.5±0.7	0.66
支架总长度(mm)	41.2±18.4	41.1±21.0	0.97
病变支架最大直径(mm)	3.1±0.4	3.2±0.4	0.11
支架类型 n			0.89
DP-DES	69	67	
BP-DES	31	35	
Merhan分型 n			
I型	55	/	
II型	18	/	
III型	14	/	
IV型	13	/	

2.3 ISR危险因素分析 结果(表3)显示:手术年龄、ECP水平是ISR发生的独立危险因素。

表3 ISR患者多因素 logistic 回归分析

变量	OR	95%CI	P值
手术年龄	0.020	1.004~1.071	0.029
ECP	1.009	1.001~1.018	0.037

2.4 ECP水平与支架涂层类型关系分析 结果(图1)显示:在ISR组中,血清ECP水平在DP-DES亚组显著高于BP-DES亚组[24.9(8.4,59.1)μg/mL vs 17.7(2.4,27.9)μg/mL, P=0.012]。同时ISR组DP-DES亚组血清ECP水平高于无ISR组DP-DES亚组[24.9(8.4,59.1)μg/mL vs 10.5(3.1,22.4)μg/mL, P=0.002],而2组的BP-DES亚组的血清ECP水平差异无统计学意义。

著高于无ISR患者,ECP水平是ISR的独立危险因素。ECP水平在植入DP-DES的ISR患者中显著较高。

长期临床研究<sup>[2]</sup>结果显示,DES远期靶血管血运重建率明显高于BMS。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及病理学结果亦显示,DES与BMS晚期ISR病理生理形成过程可能存在差异<sup>[9]</sup>。动物实验<sup>[10]</sup>显示,紫杉醇DES周围嗜酸性粒细胞聚集量为BMS的3倍。亦有应用雷帕霉素DES后局部超敏反应的相关病例报道<sup>[11]</sup>。持续过敏反应引起植入处内皮细胞功能不全及内膜增生可能是DES植入后晚期不良事件增多的潜在机制。ECP是过敏反应的敏感标志物<sup>[12]</sup>,血清ECP水平升高提示嗜酸性粒细胞活化<sup>[13]</sup>。既往研究<sup>[14]</sup>显示,ECP与斑块破裂及心血管不良事件存在相关性,术前ECP水平升高可预测DES及BMS植入后不良事件发生<sup>[6-7]</sup>。

然而,当前研究的造影随访时长较短,均未超过18个月。考虑到DES晚期ISR发生率显著增高,目前的随访时长不能充分反映DES的ISR现状。本研究将研究人群聚焦于晚期ISR,中位随访时间为5年。ISR组更高的ECP水平提示过敏反应可能在晚期ISR形成中发挥作用。与既往研究<sup>[15]</sup>结果相似,2组血清IgE及Eotaxin水平差异无统计学意义,该结果显示嗜酸性细胞激活可能并非通过IgE介导,而是通过IV型超敏反应发挥作用<sup>[5]</sup>。

本研究一个有趣的发现在于植入DP-DES和BP-DES的ISR患者血清ECP水平的显著差异。从亚组分析结果看,植入DP-DES的ISR患者ECP水平显著高于无ISR组,而植入BP-DES患者在2

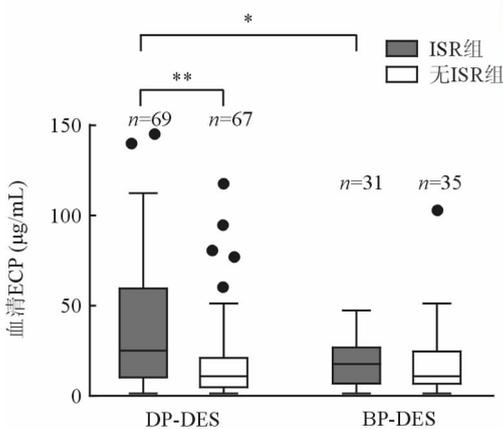


图1 血清ECP水平在DP-DES亚组和BP-DES亚组表达情况

\* P<0.05; \*\* P<0.01

### 3 讨论

本研究发现,血清ECP水平在晚期ISR者中显

组间则差异无统计学意义。既往研究<sup>[8]</sup>显示,DES植入后炎症反应与药物涂层相关。仅DP-DES再狭窄患者ECP水平显著升高,显示高聚物涂层可能诱导了持续的过敏反应。既往体外实验<sup>[16]</sup>亦显示,高聚物涂层内皮细胞覆盖速度较金属表面慢,嗜酸性粒细胞浸润可能导致血管重构,引起支架获得性贴壁不良及局部血栓。本研究显示,涂层诱导过敏炎症反应可能在晚期再狭窄中发挥作用。目前BP-DES与DP-DES真实研究<sup>[17-18]</sup>亦显示,可降解涂层在中短期性能及安全性上不劣于永久涂层支架,部分应用更细支架梁的BP-DES可降低靶病变失败发生率,但是由于支架骨架设计及抗增殖药物存在区别,仍需要严谨随机对照试验探讨可降解涂层减少晚期不良事件的潜在获益。

本研究有以下局限性。首先是病例对照研究,因此无法建立血清ECP水平升高与晚期ISR的因果关系。其次,本研究为单中心研究,样本量相对较小。最后,本研究单纯应用冠脉造影评价ISR,若应用腔内影像学技术可更好了解支架内膜性质,进一步探讨嗜酸性粒细胞激活引起晚期ISR的详细机制。

综上所述,血清ECP水平在晚期ISR患者中显著升高,可能与支架药物涂层有关。

## 参考文献

- [1] COSGRAVE J, MELZI G, CORBETT S, et al. Comparable clinical outcomes with paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in unrestricted contemporary practice[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(24): 2320-2328.
- [2] NATSUAKI M, MORIMOTO T, FURUKAWA Y, et al. Late adverse events after implantation of sirolimus-eluting stent and bare-metal stent: long-term (5-7 years) follow-up of the coronary revascularization demonstrating outcome study-Kyoto registry cohort-2 [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 168-179.
- [3] NICCOLI G, MONTONE R A, FERRANTE G, et al. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(22): 1783-1793.
- [4] GAO S, DENG Y, WU J, et al. Eosinophils count in peripheral circulation is associated with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 286: 128-134.
- [5] OLIVEIRA P C R DE, LIMA P O DE, OLIVEIRA D T, et al. Eosinophil cationic protein: overview of biological and genetic features[J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(9): 1442-1446.
- [6] NICCOLI G, SGUEGLIA G A, CONTE M, et al. Eosinophil cationic protein and clinical outcome after bare metal stent implantation[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1): 166-169.
- [7] NICCOLI G, SCHIAVINO D, BELLONI F, et al. Pre-intervention eosinophil cationic protein serum levels predict clinical outcomes following implantation of drug-eluting stents [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(11): 1340-1347.
- [8] NICCOLI G, CALVIERI C, MINELLI S, et al. Permanent polymer of drug eluting stents increases eosinophil cationic protein levels following percutaneous coronary intervention independently of C-reactive protein[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2): 816-820.
- [9] NAGOSHI R, SHINKE T, OTAKE H, et al. Qualitative and quantitative assessment of stent restenosis by optical coherence tomography[J]. *Circ J*, 2013, 77(3): 652-660.
- [10] RIBICHINI F, JONER M, FERRERO V, et al. Effects of oral prednisone after stenting in a rabbit model of established atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(2): 176-185.
- [11] VIRMANI R, GUAGLIUMI G, FARB A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent [J]. *Circulation*, 2004, 109(6): 701-705.
- [12] LEE L Y, GU Q, LIN A H, et al. Airway hypersensitivity induced by eosinophil granule-derived cationic proteins[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 57: 101804.
- [13] GIUSTI D, GATOUILLAT G, JAN S L, et al. Eosinophil cationic protein (ECP), a predictive marker of bullous pemphigoid severity and outcome [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4833.
- [14] SUNDSTRÖM J, SÖDERHOLM M, BORNÉ Y, et al. Eosinophil cationic protein, carotid plaque, and incidence of stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(10): 2686-2692.
- [15] KATO M, YAMADA Y, MARUYAMA K, et al. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 152 Suppl 1(1): 62-66.
- [16] EPIPHIMER M J, SUSHKOVA N, GRIMSBY J L, et al. Impact of stent surface on thrombogenicity and vascular healing: a comparative analysis of metallic and polymeric surfaces[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(4): 370-377.
- [17] LANSKY A, WIJNS W, XU B, et al. Targeted therapy with a localised abluminal groove, low-dose sirolimus-eluting, biodegradable polymer coronary stent (target all comers): a multicentre, open-label, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1117-1126.
- [18] HÄNER JD, RÄBER L, WINDECKER S. Biodegradable vs permanent polymer drug-eluting stents: the need for a new nomenclature to classify drug-eluting stent technology[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(31): 2616-2619.