

光学相干断层显像观察强化他汀治疗 对支架内新生内膜的影响

孟培娜¹ 钟赞¹ 尤威¹ 吴志明¹ 陈芑如¹ 陈绍良¹ 叶飞¹

【摘要】 目的:通过光学相干断层显像(OCT)分析强化他汀治疗对支架内膜增生的影响。**方法:**入选2014-01—2016-02在我院心内科行冠脉造影+经皮冠状动脉支架植入术(PCI)治疗并于术后1年后行OCT复查的患者44例分为2组:强化剂量他汀治疗组(强化组,阿托伐他汀40 mg/d或瑞舒伐他汀20 mg/d),常规剂量他汀治疗组(常规组,阿托伐他汀20 mg/d、10 mg/d或瑞舒伐他汀10 mg/d、5 mg/d);比较2组之间的临床基线水平、PCI术中参数及复查OCT指标的差异;**结果:**2组患者的临床基线资料、PCI术中各项参数指标类似,OCT结果发现强化组支架内膜增生厚度较常规组更薄[(212.86±85.16) μm vs (355.65±155.62) μm, P<0.05],同质性比例更高(81.0% vs 47.8%, P<0.05)。**结论:**强化他汀治疗能够抑制支架内膜增生,且发生同质性比例相对更高,可能对稳定内膜及降低支架内再狭窄更具有优势。

【关键词】 光学相干断层显像;他汀;支架内膜增生;同质性;异质性

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.007

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

Effect of intensive statins to in-stent neointima from optical coherence tomography observations

MENG Peina ZHONG Yun YOU Wei WU Zhiming
CHEN Qianru CHEN Shaoliang YE Fei

(Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, 210006, China)

Corresponding author: YE Fei, E-mail: yefei@medmail.com.cn

Abstract Objective: Neointimal hyperplasia is the leading cause of in-stent restenosis. OCT is a superior intravascular imaging modality with a higher resolution to discriminate morphological features of neointima (homogeneous and heterogeneous optical properties). The aim of this study is to assess the effect of intensive statins to in-stent neointimal hyperplasia from OCT observations. **Method:** The study population consisted of 44 patients with 44 drug-eluting stent-treated lesions. Patients received a follow-up OCT examination without any other intervention after about 12 months of statins using. They were divided into two groups: first group: intensive dose group (21 patients, atorvastatin 40 mg/d or rosuvastatin 20 mg/d) and second group: conventional dose group (23 patients, atorvastatin 20 mg/d, 10 mg/d or rosuvastatin 10 mg/d, 5 mg/d), then compared the difference of the two groups. **Result:** There were no differences of clinical characteristics and parameters during PCI procedural between the two groups. OCT imagings indicated that in-stent neointima was thinner [(212.86±85.16) μm vs (355.65±155.62) μm, P<0.05] and homogeneity occupied higher proportion in the first group compared with second group (81.0% vs 47.8%, P<0.05). **Conclusion:** Intensive dose statins could depress in-stent neointimal hyperplasia and may induce higher proportion of homogeneous property, it may stabilize neointima and reduce the incidence of in-stent restenosis.

Key words optical coherence tomography; statins; in-stent neointima; homogeneous; heterogeneous

经皮冠状动脉支架植入术(PCI)是急性冠脉综合征患者的重要治疗手段,然而,支架内膜增生导致的病理生理学改变及其继发的临床不良事件大大削弱了手术疗效,是晚期再血管化及支架植入失

败的重要原因。光学相干显像技术(Optical coherence tomography, OCT)是目前分辨率最高的腔内影像学手段,能够清晰的观察支架内膜增生的亚结构特点及定量分析内膜厚度^[1-2],依据新生内膜组织成分不同导致的光学背散射和衰减系数的差异, OCT可将其分为同质性、异质性和分层性3种形态学,分别与不同的临床事件相关联^[2-4]。同质性

¹南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院心血管内科 (南京,210006)
通信作者:叶飞, E-mail: yefei@medmail.com.cn

多由富含平滑肌细胞及胶原纤维组织的内膜构成均匀一致的强光学区,而异质性多由蛋白多糖,纤维蛋白样组织及血栓,少量的平滑肌细胞构成的不均匀的低光学区域。既往研究表明他汀治疗能够显著改善冠心病患者预后,降低病死率及心血管不良事件发生率,尤其是强化他汀治疗后疗效更显著,一系列血管内超声研究表明强化他汀治疗能够缩小甚至逆转斑块体积^[5-8],然而强化他汀治疗对支架内膜增生的影响目前尚不够清晰,本研究旨在观察强化他汀治疗对支架内膜增生的厚度及不同OCT形态学的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

入选 2014-01—2016-02 在我院心内科行冠脉造影(CAG)+PCI治疗并进行OCT复查的患者44例,其中男35例,女9例;平均年龄62.30岁;平均随访349.89d;均于PCI术后服用阿托伐他汀或瑞舒伐他汀;复查中对明确支架内再狭窄需再血管化治疗的患者不纳入此项研究范围。

1.2 分组

依据服用他汀剂量的不同分为2组:强化剂量他汀治疗组21例(强化组,阿托伐他汀40mg/d或瑞舒伐他汀20mg/d),常规剂量他汀治疗组23例(常规组,阿托伐他汀20mg/d、10mg/d或瑞舒伐他汀10mg/d、5mg/d)。

1.3 OCT操作

在进行CAG复查术后即刻进行,使用FD-OCT((Model M2 imaging system or the C7-XR imaging systems),在普通肝素注射后,0.014英寸的PCI导丝放置在靶血管远端,然后腔内注射200 μ g硝酸甘油,将OCT导管沿该导丝送至距目标病变段10mm以上,后将造影剂注入目标血管,由有经验的技师确定OCT图像质量满意后以20mm/s的速度回撤OCT导管,在图像获取过程中,冠脉血流被持续注射的造影剂替代。图像获取需包括距离靶病变近端及远端各5mm的区域组织。OCT靶目标选取:单支病变单个支架内病变;单支病变多个支架选取新生内膜增生最厚的支架内病变;多支病变多个支架选取新生内膜增生最厚的支架内病变;所有的影像资料均有数字化存储及备份,最后统一由我科核心实验室采用线下分析软件(OCT offline Review software, St. Jude Medical)整理并分析。所有的OCT图像由2位分析者独立完成,有意见不一致处重新分析并请第3位分析者讨论后给出最终结果。

1.4 观察指标

基础临床特点:年龄、性别、体重指数(BMI)、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、药物服用史等。血

清学检查:肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR),总胆固醇(total cholesterol,TC),总三酰甘油(total triglyceride,TG),低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL-C),高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL-C),空腹血糖,非高密度脂蛋白(non-HDL),谷丙转氨酶(alanine transaminase,ALT),肌酸激酶(creatine kinase,CK)。PCI术中参数:支架植入目标血管,支架类型,支架直径,支架长度,预扩比例,最大预扩球囊直径,最大预扩压力,后扩比例,最大后扩球囊直径,最大后扩压力。OCT指标:最大新生内膜厚度(maximum neointimal thickness,MNT),最大新生内膜面积(maximum neointimal area,MNA),最小管腔面积(minimum luminal area,MLA),最小管腔直径(minimum luminal diameter,MLD),新生内膜横截面积(cross section area,CSA)/支架内CSA,同质性,异质性。

1.5 统计学处理

所有数据由SPSS18.0进行统计分析。定量资料用K-S检验或S-W检验评估其是否为正态性,如果是正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;如果是非正态分布,以四分位数表示(25%、75%),比较采用Mann-Whitney U检验。定性资料的比较采用 χ^2 检验或者Fisher确切概率法。变量间相关性分析采用Spearman秩相关检验、Pearson系数。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

2组患者的性别、年龄、BMI、既往高血压史、糖尿病史、吸烟史、ACEI/ARB服用史、 β 受体阻滞剂(包括美托洛尔,卡维地洛,比索洛尔)使用史等均无显著差异;PCI术前1周内的血清学检查结果(包括GFR、TG、TC、HDL-C、LDL-C、non-HDL、ALT、CK、空腹血糖等)与术后1年复查前1周内比较,差异均无统计学意义(表1)。

2.2 PCI术中参数比较

2组PCI术中应用的支架类型(其中Firebird2支架和XienceV支架的合金平台、几何构造、涂层药物及polymer几乎相同),支架直径及长度,预扩及后扩比例,最大预扩/后扩球囊直径,最大预扩/后扩压力等各项参数均无明显差异(表2)。

2.3 术后1年复查OCT结果比较

于PCI术后1年对2组行OCT复查,与常规组比较,强化组新生内膜更薄、内膜面积更小、同质性比例更高、未发现分层性内膜(表3);同质性OCT的支架内新生内膜光学信号均匀且背散射模式无明显差异,异质性OCT的光学信号不均匀且有不同的背散射模式(图1)。

表 1 基线资料比较
 Table 1 Comparison of clinical characteristics

	强化组(21例)	常规组(23例)	P 值
年龄/岁	63.48±9.03	61.22±10.28	0.445
男性	18(85.7)	17(73.9)	0.278
高血压病史	12(57.1)	11(47.8)	0.376
糖尿病史	6(28.6)	6(26.1)	0.560
吸烟史	7(33.3)	9(39.1)	0.467
BMI/(kg·m ⁻²)	23.79±3.30	24.47±2.85	0.468
PCI 术前			
GFR/(ml·min ⁻¹ ·1.73 mm ⁻²)	87.43±24.22	87.94±30.03	0.674
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.01±0.57	4.18±0.87	0.445
TG/(mmol·L ⁻¹)	2.00±0.91	1.70±1.01	0.306
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.29±0.52	2.45±0.91	0.487
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.02±0.20	1.04±0.24	0.729
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.67±0.95	5.34±1.06	0.284
non-HDL/(mmol·L ⁻¹)	2.99±0.63	3.10±0.91	0.660
ALT/(U·L ⁻¹)	23.09±7.35	20.86±6.41	0.615
CK/(U·L ⁻¹)	90.91±46.82	105.30±40.46	0.919
PCI 术后 1 年			
GFR/(ml·min ⁻¹ ·1.73 mm ⁻²)	86.59±22.36	91.63±32.42	0.410
TC/(mmol·L ⁻¹)	3.66±0.44	3.71±0.77	0.809
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.41±0.57	1.53±0.81	0.561
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.47±0.28	1.60±0.31	0.159
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.15±0.15	1.12±0.16	0.519
空腹血糖(mmol·L ⁻¹)	5.61±1.25	5.62±1.46	0.981
non-HDL(mmol·L ⁻¹)	2.51±0.45	2.59±0.75	0.685
ALT/(U·L ⁻¹)	30.91±6.05	28.52±6.44	0.965
CK/(U·L ⁻¹)	209.50±80.08	226.05±64.22	0.642
ACEI/ARB 服用史	11(52.4)	10(43.5)	0.387
β受体阻滞剂	12(57.1)	13(56.5)	0.604

PCI 术前指 PCI 术前当天或 1 周内;PCI 术后 1 年指复查 CAG+OCT 当天或近 1 周内。

表 2 PCI 术中参数比较
 Table 2 Parameters during PCI procedural

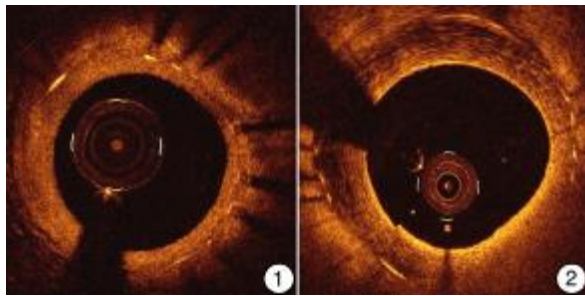
	强化组(21例)	常规组(23例)	P 值
支架目标血管			
左前降支	14(66.7)	17(73.9)	0.422
回旋支	4(19.0)	2(8.7)	0.288
右冠	3(14.3)	4(17.4)	0.553
支架直径/mm	3.11±0.49	3.35±0.48	0.106
支架长度/mm	21.95±5.88	24.78±7.27	0.165
预扩张	15(71.4)	16(69.6)	0.578
最大预扩张压力/atm	10.33±3.70	11.00±2.19	0.543
最大预扩张球囊直径/mm	2.37±0.35	2.38±0.22	0.937
后扩张	20(95.2)	23(100)	0.477
最大后扩压力/atm	17.70±2.27	19.13±2.69	0.069
最大后扩球囊直径/mm	3.41±0.65	3.76±0.60	0.074
Firebird2/XienceV 支架	15(71.4)	12(52.2)	0.159
Resolute 支架	6(28.6)	11(47.8)	0.159

表 3 OCT 观察指标比较

Table 3 OCT observations in follow-up period

例(%), $\bar{x} \pm s$

	强化组(21 例)	常规组(23 例)	P 值
MLA/mm ²	7.38±3.19	6.84±2.41	0.527
MLD/mm	2.80±0.66	2.67±0.55	0.495
MNA/mm ²	0.87±0.91	1.52±0.88	0.022
新生内膜 CSA : 支架内 CSA/%	0.11±0.09	0.17±0.09	0.027
MNT/ μ m	212.86±85.16	355.65±155.62	0.001
同质性	17(81.0)	11(47.8)	0.024
异质性	4(19.0)	12(52.2)	0.024



①同质性; ②异质性。

图 1 同质性、异质性 OCT 特征的支架内新生内膜

Figure 1 Homogeneous property and heterogeneous property of in-stent neointima from OCT observations

3 讨论

本研究提示 3 组患者的临床基线资料及 PCI 术中参数基本平衡,术后 1 年的随访中发现:①强化组新生内膜厚度比常规剂量组更薄,同质性比例更高,本研究未发现分层性新生内膜形态;②强化组导致的肝功能异常、CK 升高、肾功能异常等不良反应的比例未见增高。

OCT 是一种在体的血管内光学检查手段,有高达 10~15 μ m 的分辨率,是血管内超声分辨率的 10~15 倍,可以观察到支架内膜增殖、血栓形成、脂核、纤维帽等,并可以检测巨噬细胞浸润等细节,研究发现,OCT 观察的亚结构特点与组织学有高度相关性^[1-2]。支架内新生内膜形成主要包括 3 个过程:血栓形成,细胞募集,血管平滑肌细胞增殖;PCI 24 h 内,PCI 致斑块损伤诱发血栓形成,导致血小板黏附、激活、聚集以及富含纤维素的血栓形成;由于内皮受损血小板进一步聚集黏附;细胞募集包括血栓的内皮化及单核巨噬细胞浸润,这个过程持续 3~8 d;增殖过程发生在 8 d 后,激活的血小板释放血小板衍生生长因子等诱导血管平滑肌细胞增殖迁移并合成细胞外基质形成早期新生内膜^[9-10]。新生内膜分 2 层结构:内层常常由强光学区组成(富含平滑肌细胞及胶原组织),外层则由低光学区(纤维、黏蛋白为主的细胞外基质及炎性细胞等)组成^[1-2]。本研究未观察到分层性新生内膜。既往研

究报道,同质性内膜多被认为相对稳定,发生消退的概率高于异质性,而发生新生动脉粥样硬化及不良心血管事件的风险低于异质性,异质性内膜被认为相对不成熟的内膜,发生新生动脉粥样硬化病变则继发的临床不良事件相对较多^[2]。

本研究结果提示,强化组新生内膜厚度更薄,发生同质性比例更高,这与既往研究有相似点。动物实验表明,阿托伐他汀能够通过降低血浆中 survivin 及 sFas 水平诱导血管平滑肌细胞的凋亡而降低新生内膜增生^[11]。Jang 等^[12]研究表明,严格控制 LDL-C 水平组发生同质性内膜比例相对更高。他汀抑制新生内膜增生并稳定内膜的机制可能有以下几点^[13]:①抗炎抗氧化作用:抑制细胞间黏附因子(ICAM-1),血管细胞黏附因子(VCAM-1),白介素(包括 IL-1 β 、IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),CD-11b,单核细胞趋化因子-1(MCP-1)^[14-15],基质金属蛋白酶(MMPs)及环氧化酶-2(COX-2)^[16],降低超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平^[17];②增加内皮祖细胞的水平和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达^[18],促进内皮修复;③降低糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGE),增加循环中可溶性 AGE 受体(RAGE),低水平的内源性分泌型 RAGE 与高水平的 AGE 和 RAGE 可增加炎症反应,而 AGE 和 RAGE 能促进动脉粥样硬化进展及新生内膜形成^[19];④抑制血管平滑肌细胞迁移增殖;强化他汀治疗对于降脂以外的多效性疗效比常规剂量可能更强,不管是系列血管内超声研究分析结果^[5-8],还是小样本 EASY-FIT 研究^[20],均体现出强化他汀治疗对稳定并逆转斑块的绝对优势性。从本研究结果分析,强化他汀对抑制支架内膜增生更加有益,且强化组发生同质性比例相对较高,可能对稳定新生内膜更具有优势,依据术前及术后 1 年的 ALT 及 CK、GFR 的比较,再次说明强化剂量他汀使用的安全性。但本研究是一项回顾性观察性分析,样本量较小,无法对其中包含的瑞舒伐他汀及阿托伐他汀逐一分类比较,另外,本研究缺乏完整的炎症指标数据分析炎症与同质性、异质性内膜及他汀剂量之间的关联性,笔者期待有更大样

本、更多种类及剂量的他汀分组比较探讨以上观点。

参考文献

- [1] MALLE C, TADA T, STEIGERWALD K, et al. Tissue characterization after drug-eluting stent implantation using optical coherence tomography[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 1376–1383.
- [2] KIM J S, AFARI M E, HA J, et al. Neointimal patterns obtained by optical coherence tomography correlate with specific histological components and neointimal proliferation in a swine model of restenosis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15: 292–298.
- [3] OTAKEA H, SHITEA J, IKENOB F, et al. Evaluation of the peri-strut low intensity area following sirolimus- and paclitaxel-eluting stents implantation: Insights from an optical coherence tomography study in humans[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157: 38–42.
- [4] NAGAI H, ISHIBASHI-UEDA H, FUJII K. Histology of highly echolucent regions in optical coherence tomography images from two patients with sirolimus-eluting stent restenosis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75: 961–963.
- [5] NISSEN S E, TUZCU E M, SCHOENHAGE P, et al, REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291: 1071–1080.
- [6] NISSEN S E, NICHOLLS S J, SIPAHI I, et al, ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial[J]. *JAMA*, 2006, 295: 1556–1565.
- [7] RABER L, TANIWAKI M, ZAUGG S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36: 490–500.
- [8] NICHOLLS S J, BALLANTYNE C M, BARTER P J, et al. Effects of two intensive statin regimens on progression of coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2078–2087.
- [9] SCHWARTZ R S, HENRY T D. Pathophysiology of coronary artery restenosis[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2002, 3: S4–S9.
- [10] GREWE P H, DENEKE T, MACHRAOUI A, et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: Pathologic findings in human specimen[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 157–163.
- [11] XU Y, ZHOU S, FANG Z, et al. Inhibition of neointima hyperplasia in rats treated with atorvastatin after carotid artery injury may be mainly associated with down-regulation of survivin Fas expression[J]. *Pharm Boil*, 2014, 52: 1196–1203.
- [12] JANG J Y, KIM J S, SHIN D H, et al. Favorable effect of optimal lipid-lowering therapy on neointima tissue characteristics after drug-eluting stent implantation: Qualitative optical coherence tomographic analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242: 553–559.
- [13] PRASAD K. Do statins have a role in reduction/prevention of post-PCI restenosis? [J]. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31: 12–26.
- [14] FERRO D, PARROTTO S, BASILI S, et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 427–431.
- [15] SUKHOVA G K, WILLIAMS J K, LIBBY P. Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 1452–1458.
- [16] MASSARO M, ZAMPOLLI A, SCODITTI E, et al. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: Anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86: 311–320.
- [17] KENT S M, FLAHERTY P J, COYLE L C, et al. Effect of atorvastatin and pravastatin on serum C-reactive protein[J]. *Am Heart J*, 2003, 145: e8.
- [18] TOUSOULIS D, ANTONIADES C, KOUMALLOS N, et al. Novel therapies targeting vascular Endothelium[J]. *Endothelium*, 2006, 13: 411–421.
- [19] TAM H L, SHIU S W, WONG Y, et al. Effects of atorvastatin on serum soluble receptors for advanced glycation end-products in type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209: 173–177.
- [20] KOMUKAI K, KUBO T, KITABATA H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography[J]. *JACC*, 2014, 64: 2207–2217.

(收稿日期:2016-03-23;修回日期:2016-06-21)