

# 高密度脂蛋白胆固醇水平对药物洗脱支架植入后早期血管愈合的影响\*

刘健迪<sup>1</sup> 龚韧<sup>1</sup> 夏华松<sup>1</sup> 吴延庆<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:在动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者植入药物洗脱支架(DES)后第1和第2个月,使用光学相干断层扫描(OCT)研究基线高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平对早期血管愈合的影响。方法:此回顾性研究建立于PIONEER-II OCT临床试验(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02747329)基础上。不论DES的品牌,根据基线HDL-C水平对每个队列中存在高出血风险的患者进行分组(高HDL-C水平 $\geq 1.0$  mmol/L,低HDL-C水平 $< 1.0$  mmol/L)。队列1中的患者在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后1个月行OCT成像(高HDL-C组:16例患者,17个血管病变;低HDL-C组:15例患者,18个血管病变);队列2中的患者在PCI术后2个月行OCT成像(高HDL-C组:25例患者,28个血管病变;低HDL-C组:17例患者,19个血管病变)。结果:在第1个月随访时,高HDL-C组的支架小梁血管内膜覆盖率明显高于低HDL-C组( $P=0.021$ ),愈合评分显著优于低HDL-C组( $P=0.019$ );在第2个月随访时,高HDL-C组与低HDL-C组之间支架小梁血管内膜覆盖率和愈合评分均差异无统计学意义( $P=0.42, 0.46$ )。结论:在DES植入后1个月,基线HDL-C水平 $\geq 1.0$  mmol/L的患者比基线HDL-C水平 $< 1.0$  mmol/L的患者有更好的支架小梁血管内膜覆盖;但是在DES植入后第2个月的随访患者中,支架小梁血管内膜覆盖的差异不显著。这表明在DES植入后靶血管愈合的过程中,较高的HDL-C水平很可能促进了早期(术后1个月)新生内膜覆盖。

**[关键词]** 高密度脂蛋白胆固醇;药物洗脱支架;稳定型心绞痛;支架小梁血管内膜覆盖;光学相干断层扫描

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.02.009

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:8166020210);江西省优势科技创新团队建设计划项目(No:20181BCB24013)

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

通信作者:吴延庆,E-mail:wuyanqing01@sina.com

- [4] 张增磊,郑颖颖,唐俊楠,等.术前单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对冠心病PCI术后患者预后的预测[J].郑州大学学报(医学版),2020,55(3):305-308.
- [5] 艾民,颜昌福,夏福纯,等.血清hs-CRP及VEGF水平对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后心血管事件的影响[J].山东医药,2018,58(1):16-18.
- [6] 陈万义,张庆民.Hcy,CRP,SAA,APN检测在冠状动脉病变严重程度评估中的价值[J].检验医学与临床,2019,16(12):1687-1691.
- [7] Yayla KG,Canpolat U,Yayla Ç,et al. A Novel Marker of Impaired Aortic Elasticity in Never Treated Hypertensive Patients: Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio[J]. Acta Cardiol Sin, 2017, 33(1):41-49.
- [8] 余云华,于亚梅,李茂巍,等.高龄冠心病患者PCI术后主要心脑血管不良事件风险评估模型验证与分析研究[J].介入放射学杂志,2018,27(10):953-958.
- [9] 武金娥,霍建华,蒋永荣,等.老年冠心病患者PCI术后不良心脑血管事件的随访研究[J].西安交通大学学报(医学版),2019,40(4):579-582.
- [10] Peikert A,Kaier K,Merz J,et al. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort[J]. Clin Res Cardiol,2020,109(3):315-323.
- [11] 黄乐,林德智,倪卫,等.冠心病患者血清RBP4、hs-CRP、IL-6水平检测的临床意义[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(6):691-693,697.
- [12] 娜尔给扎·艾尔肯,胡力哈尔·拜合提亚尔,布娃加·吾守尔.脂联素、血管紧张素II血液水平及其基因多态性与新疆维吾尔族原发性高血压的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2020,36(12):1110-1114.
- [13] Ghazouani L,Elmufti A,Baaziz I,et al. Contribution of adiponectin polymorphisms to the risk of coronary artery disease in a North-African Tunisian population[J]. J Clin Lab Anal,2018,32(7):e22446.
- [14] 彭宏超,阮春雨.冠心病患者血清中hs-CRP、APN和BNP的表达及意义研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(5):669-672.
- [15] 徐慧,刘芳.单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值与早发冠心病的相关性分析[J].临床心血管病杂志,2020,36(8):709-713.
- [16] Zhao Q,Li J,Yang J,et al. Association of total cholesterol and HDL-C levels and outcome in coronary heart disease patients with heart failure[J]. Medicine(Baltimore),2017,96(9):e6094.
- [17] 段运霞,周荣,贺杰.冠心病患者MHR与冠脉狭窄程度的相关性及其临床意义[J].心脏杂志,2019,31(3):282-285.
- [18] 李莉,李阳,樊泽元,等.外周血MHR与冠状动脉粥样硬化易损斑块的关系[J].山东医药,2020,60(7):26-29.
- [19] 杨小英,邓晓剑,常荣.单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与冠心病SYN-TAX积分的关系[J].岭南心血管病杂志,2018,24(3):266-271.

(收稿日期:2021-08-31;修回日期:2021-09-02)

## Impact of high-density lipoprotein cholesterol level on early vascular healing following implantation of drug-eluting stent

LIU Jiandi GONG Ren XIA Huasong WU Yanqing

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: WU Yanqing, E-mail: wuyanqing01@sina.com

**Abstract Objective:** To investigate the impact of baseline high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level on early vascular healing of drug-eluting stent (DES) in patients with arteriosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), using optical coherence tomography (OCT) at the first and second month after stenting. **Methods:** This retrospective study was based on the PIONEER-II OCT trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02747329). Regardless of DES type, we grouped patients with high bleeding risk in each cohort based on baseline HDL-C levels (high level  $\geq 1.0$  mmol/L; low level  $< 1.0$  mmol/L). Patients in cohort-1 underwent OCT imaging 1 month after percutaneous coronary intervention (PCI) (high HDL-C group: 16 patients with 17 lesions; low HDL-C group: 15 patients with 18 lesions); Cohort-2 underwent OCT imaging 2 months after PCI (high HDL-C group: 25 patients with 28 lesions; low HDL-C group: 17 patients with 19 lesions). **Results:** At the first month of follow-up, the strut coverage in the high HDL-C group was significantly higher than that in the low HDL-C group ( $P = 0.021$ ), and healing scores showed better healing than that in the low HDL-C group ( $P = 0.019$ ). At the second month of follow-up, the strut coverage and healing score were not significantly different between the high and low HDL-C groups ( $P = 0.42, 0.46$ ). **Conclusion:** Patients with higher baseline HDL-C levels ( $\geq 1.0$  mmol/L) had a greater strut coverage than patients with lower baseline HDL-C levels ( $< 1.0$  mmol/L) 1 month following DES implantation, but the difference in strut coverage became less evident at the second month, which suggests that higher HDL-C enhances early neointimal coverage in the vascular healing process following DES implantation.

**Key words** high-density lipoprotein cholesterol; drug-eluting stents; stable angina; strut neointimal coverage; optical coherence tomography

高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 是最小的脂蛋白颗粒, 其主要功能是将多余的胆固醇从外周组织 (如血管壁) 转运至肝脏进行分解代谢, 因此被认为是一种抗动脉粥样硬化因子<sup>[1]</sup>。较低水平的血清 HDL-C 通常是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 患者伴随的异常指标<sup>[2]</sup>。许多流行病学研究表明, HDL-C 水平与 ASCVD 发生率呈负相关, 并认为低水平的血清 HDL-C 是 ASCVD 的独立危险因素<sup>[3]</sup>。多项研究血脂与 ASCVD 发生风险之间关系的长期观察研究结果显示, 血清 HDL-C 值低于 1 mmol/L 的患者伴有较高的 ASCVD 发生率, 为异常 HDL-C 水平<sup>[4]</sup>。

ASCVD 是一种全球常见的疾病, 会导致动脉特别是冠状动脉 (冠脉) 狭窄或阻塞, 从而阻碍心肌灌注<sup>[5]</sup>。因此, 对于 ASCVD 患者, 经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 联合支架植入扩张部分或完全闭塞的冠脉腔是一种越来越普遍的改善心肌灌注的治疗方案。随着支架设计技术的进步, 药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 的出现大大克服了传统裸金属支架 (bare-metal stent, BMS) 的局限性, 因为 DES 可以抑制新生内膜的增殖、促进血管的愈合, 从而防止支架内再狭窄的发生<sup>[6-7]</sup>。然而, 由于 DES 局部释

放抗增殖药物引起的内皮化延迟增加了晚期和极晚期支架内血栓形成的风险, 因此植入 DES 的患者需要长期的双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT)<sup>[8]</sup>。长期 DAPT 是一把双刃剑, 其在预防支架血栓形成的同时增加了出血的风险。因此, 探索能够促进支架小梁血管内膜覆盖而缩短 DAPT 治疗周期的因素是很重要的。

虽然 HDL-C 被广泛认为是保护血管内皮完整性和正常功能的重要抗动脉粥样硬化因子, 但是 HDL-C 水平与 DES 植入后早期血管愈合的关系尚不清楚<sup>[9]</sup>。本研究的目的是在 ASCVD 患者植入 DES 支架后 1 个月和 2 个月, 利用光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 探索基线 HDL-C 水平对早期血管愈合的影响。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

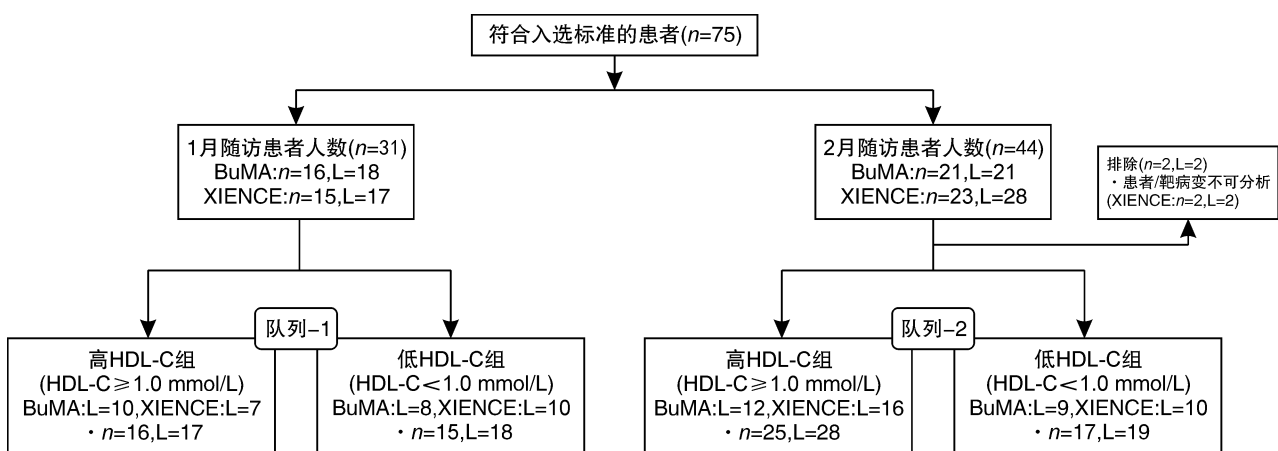
这项纳入 75 例存在高出血风险 ASCVD 患者的回顾性研究建立于 PIONEER-II OCT 临床试验分析的基础上 (入组期: 2016 年 5 月—2017 年 3 月)。PIONEER-II OCT 临床试验是在中国进行的前瞻性、多中心、随机对照研究, 此研究分为两个队列来比较 BuMA<sup>®</sup> Supreme 支架与 XIENCE 支架在 PCI 植入后的短期血管愈合反应: ① 31 例患者在支架置入术后 1 个月行定量冠脉造影 (quantitative coronary angiography, QCA) 及 OCT 评估;

②44例患者在支架置入术后2个月行QCA及OCT评估。主要纳入标准包括:①年龄18~85岁;②冠心病患者有心肌缺血的证据,即使肌钙蛋白未升高(如稳定或不稳定的心绞痛、功能试验阳性的无症状心肌缺血);③受试者具有一种或多种与高出血风险相关的因素;④患者有两个(含)以下的原发病变(在不同的心外膜血管),且病变直径狭窄目测 $\geq 70\%$ 且 $< 100\%$ ;⑤靶血管管腔直径(RVD)必须在2.5~4.0 mm,单个病变长度不超过40 mm。

本研究符合《赫尔辛基宣言》,并得到各参与机构的医学伦理委员会的批准。所有患者均提供书面知情同意。

## 1.2 分组

为研究基线HDL-C水平对DES植入后血管内膜愈合的影响,本研究不将关注点放在支架品牌上(BuMA<sup>®</sup> Supreme支架与XIENCE支架),而是根据基线HDL-C水平(高水平: $\geq 1.0$  mmol/L;低水平: $< 1.0$  mmol/L)将每个队列内的患者分为两组。在研究中,队列-1(术后第1个月随访),基线HDL-C $\geq 1.0$  mmol/L的患者16例,基线HDL-C $< 1.0$  mmol/L的患者15例;队列-2(术后第2个月随访),基线HDL-C $\geq 1.0$  mmol/L的患者25例,基线HDL-C $< 1.0$  mmol/L的患者17例。分组流程见图1。



注:n为患者例数,L为靶血管数量。

图1 分组流程

Figure 1 The flow chart of the study

## 1.3 研究用器械与PCI流程

BuMA<sup>®</sup> Supreme西罗莫司药物洗脱支架(SI-NOMED, Tianjin, China)是具有可降解聚合物涂层的药物洗脱支架,具有较快的药物洗脱速度,在支架植入后的28 d完成92%药物洗脱,并在支架植入后2个月完成全部药物洗脱<sup>[10-12]</sup>。XIENCE系列支架(Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)是具有永久聚合物涂层的依维莫司药物洗脱支架,在支架植入后的1个月完成75%药物洗脱,并在支架植入后4个月完成全部药物洗脱<sup>[13-15]</sup>。

按照医院常规手术操作,术者根据靶血管情况判断预扩张的必要性。为避免支架扩张、贴壁不充分,对植入DES的患者进行球囊后扩张处理。PCI术后,患者需要长期服用阿司匹林(100 mg/d),并服用替格瑞洛(180 mg/d)或氯吡格雷(75 mg/d)至少12个月。QCA在DES植入术前、术后、术后1个月(队列-1)与2个月(队列-2)随访时进行。OCT在支架植入后1个月(队列-1)或2个月(队列-2)进行。

## 1.4 QCA分析

QCA评估基于独立的核心实验室(Cardialysis BV; Rotterdam, Netherlands)使用心血管造影分析系统(CAAS; Pie Medical Imaging, Maastricht, Netherlands)进行分析。分析以下主要的支架内和病变节段内的QCA参数:最小管腔直径(MLD),参考管腔直径,管腔狭窄率(%),即刻血管直径获得值(PCI术前MLD与PCI术后MLD的差值),晚期管腔丢失值(LLI; PCI术后MLD与随访时MLD的差值)。

## 1.5 OCT分析

OCT评估基于独立的核心实验室(Cardialysis BV; Rotterdam, Netherlands)使用QIvus 3.0版本软件(Medis Medical Imaging Systems; Leiden, Netherlands)进行分析。根据靶血管腔内轮廓,测量支架小梁血管内膜覆盖率(被覆盖的支架小梁被定义为支架小梁上新内膜厚度 $> 0$   $\mu\text{m}$ )、支架覆盖厚度、支架获得性贴壁不良等相关数据<sup>[16]</sup>。愈合评分(healing score, HS)根据之前研究所发表的方

法,将 OCT 结果的 4 个组成部分的评分叠加,从而反映血管愈合的程度<sup>[17]</sup>。这 4 个组成部分为:①是否存在腔内团块(4 分);②出现未覆盖并且贴壁不良的支架小梁(3 分);③仅存在未覆盖的支架小梁(2 分);④仅存在贴壁不良的支架小梁(1 分)<sup>[17]</sup>。低 HS 总分意味着良好的血管愈合,而高 HS 总分表明靶血管愈合不佳<sup>[18]</sup>。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。正态分布的连续变量以  $\bar{X} \pm S$  表示,两组间的比较采用独立样本 *t* 检验。分类变量以例或构成比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。必要时采用 Fisher 精确概率法进行组间比较。使用 Spearman 检验分析特定的基线特征与支架小梁内膜覆盖之间的相关性,其中年龄与内膜覆盖的相关性分析使用 Pearson 检验。基线特征的选择基于既往报道过的对血管内膜增生、覆盖有影响的因素(如糖尿病、不稳定型心绞痛、球囊后扩张)<sup>[19]</sup>。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

入组患者的基线特征见表 1、2。总体而言,除队列-2 中组间甘油三酯水平差异有统计学意义外( $P = 0.001$ ),其余组间比较的人口学资料、病史、临床表现均差异无统计学意义。

### 2.2 PCI 术后第 1 个月随访结果

在队列-1 中,高、低 HDL-C 组间血清 HDL-C 水平差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。QCA 和 OCT 成像结果分别见表 3、4。在第 1 个月的随访中,QCA 分析的组间比较均差异无统计学意义。OCT 结果显示高 HDL-C 组的支架小梁内膜覆盖率显著高于低 HDL-C 组的内膜覆盖率( $P = 0.021$ )(图 2a)。高 HDL-C 组的平均血管内膜增生面积显著大于低 HDL-C 组的平均增生面积( $P = 0.024$ ),且血管内膜增生体积阻塞百分率也高于低 HDL-C 组( $P = 0.039$ )。在 HS 评分方面,高 HDL-C 组的评分显著低于低 HDL-C 组的评分( $P = 0.019$ )(图 3a)。其余组间比较均差异无统计学意义。

表 1 入组患者的一般基线资料

Table 1 Baseline characteristics of enrolled patients

例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	队列-1			队列-2		
	高 HDL-C 组 (16 例)	低 HDL-C 组 (15 例)	<i>P</i>	高 HDL-C 组 (25 例)	低 HDL-C 组 (17 例)	<i>P</i>
男性	10(62.5)	9(60.0)	1.0	12(48.0)	12(70.6)	0.15
年龄/岁	63.75±9.68	61.27±8.30	0.45	62.88±7.60	64.82±12.67	0.58
糖尿病	7(43.8)	3(20.0)	0.25	5(20.0)	6(35.3)	0.27
高血压	11(68.8)	10(66.7)	1.0	19(76.0)	13(76.5)	1.0
肾功能衰竭	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	
心房颤动	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	2(11.8)	0.16
有出血史	3(18.8)	2(13.3)	1.0	3(12.0)	0(0.0)	0.26
有脑血管疾病史	3(18.8)	3(20.0)	1	8(32.0)	2(11.8)	0.25
有心肌梗死病史	2(12.5)	0(0.0)	0.48	0(0.0)	0(0.0)	
既往接受过 PCI 术	0(0.0)	1(6.7)	0.48	0(0.0)	0(0.0)	
既往接受过 CABG 术	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	
临床表现						
无明显心绞痛	3(18.8)	1(6.7)	0.60	2(8.0)	2(11.8)	1.0
稳定型心绞痛	3(18.8)	2(13.3)	1.0	5(20.0)	3(17.6)	1.0
不稳定型心绞痛	9(56.3)	11(73.3)	0.46	17(68.0)	12(70.6)	0.86
未知	1(6.3)	1(6.7)	1.0	1(4.0)	0(0.0)	1.0
血脂						
总胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.82±0.75	3.95±0.94	0.67	4.39±0.99	3.98±0.87	0.17
甘油三酯/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.53±0.70	2.20±1.15	0.06	1.19±0.45	2.35±1.09	0.001
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.20±0.26	0.83±0.15	<0.001	1.36±0.30	0.86±0.11	<0.001
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.18±0.63	2.23±0.76	0.85	2.64±0.87	2.47±0.69	0.49
他汀治疗	16(100.0)	15(100.0)		25(100.0)	17(100.0)	
抗血小板/抗凝治疗						
单联抗血小板治疗	1(6.3)	0(0.0)	1.0	1(4.0)	0(0.0)	1.0
DAPT	15(93.8)	15(100.0)	1.0	24(96.0)	16(94.1)	1.0
DAPT + 口服抗凝药	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	1(5.9)	0.41

CABG:冠脉旁路移植;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇。



表 2 入组患者的靶病变特征  
Table 2 Target lesion characteristics of enrolled patients

处(%), $\bar{X} \pm S$

靶病变特征	队列-1			队列-2		
	高 HDL-C 组 (17 处)	低 HDL-C 组 (18 处)	<i>P</i>	高 HDL-C 组 (28 处)	低 HDL-C 组 (19 处)	<i>P</i>
靶血管						
左主干	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	
前降支	10(58.8)	6(33.3)	0.18	16(57.1)	6(31.6)	0.09
回旋支	2(11.8)	2(11.1)	1.0	4(14.3)	4(21.1)	0.83
右冠脉	5(29.4)	10(55.6)	0.18	8(28.6)	9(47.4)	0.19
PCI 术前冠脉造影						
病变长度/mm	13.77±6.03	15.61±10.68	0.54	15.80±7.46	16.35±9.40	0.83
病变管腔直径/mm	2.91±0.41	2.75±0.53	0.33	2.87±0.49	2.86±0.49	0.99
最小管腔直径/mm	1.16±0.36	1.05±0.46	0.43	1.17±0.42	1.11±0.42	0.64
管腔狭窄率/%	59.82±12.86	61.61±15.40	0.71	59.21±13.08	61.44±13.95	0.59
球囊预扩张率/%	14(82.4)	14(77.8)	1.0	20(71.4)	15(78.9)	0.81
球囊直径/mm	2.25±0.24	2.21±0.26	0.71	2.34±0.31	2.40±0.26	0.53
最大扩张压力/atm	11.86±2.77	10.57±2.95	0.25	11.95±3.02	11.33±2.79	0.54
支架植入						
BuMA supreme 支架	10(58.8)	8(44.4)	0.51	12(42.9)	9(47.4)	0.76
支架直径/mm	3.22±0.36	3.03±0.41	0.15	3.18±0.41	3.20±0.38	0.88
支架长度/mm	24.29±6.78	23.28±6.69	0.66	25.43±7.25	26.63±8.33	0.60
最大扩张压力/atm	12.53±2.79	11.83±2.73	0.46	12.00±2.80	12.16±2.50	0.84
球囊后扩张率/%	17(100.0)	14(77.8)	0.10	25(89.3)	17(89.5)	1
球囊直径/mm	3.50±0.48	3.36±0.53	0.43	3.50±0.43	3.54±0.46	0.75
最大扩张压力/atm	17.00±3.04	19.07±4.05	0.12	17.68±2.98	19.06±3.75	0.19
手术成功率/%	100	100		100	100	

表 3 QCA 结果  
Table 3 Results of QCA

$\bar{X} \pm S$

项目	队列-1			队列-2		
	高 HDL-C 组 ( <i>n</i> = 16, <i>L</i> = 17)	低 HDL-C 组 ( <i>n</i> = 15, <i>L</i> = 18)	<i>P</i>	高 HDL-C 组 ( <i>n</i> = 25, <i>L</i> = 28)	低 HDL-C 组 ( <i>n</i> = 17, <i>L</i> = 19)	<i>P</i>
支架内分析						
PCI 术后						
病变管腔直径/mm	3.00±0.42	2.88±0.47	0.43	2.90±0.42	3.02±0.49	0.38
最小管腔直径/mm	2.65±0.37	2.58±0.45	0.61	2.57±0.37	2.65±0.46	0.51
管腔狭窄率/%	11.26±5.16	10.28±5.90	0.60	11.00±8.14	12.18±4.70	0.57
即刻血管直径获得值/mm	1.54±0.65	1.56±0.47	0.89	1.35±0.34	1.57±0.50	0.10
随访						
病变管腔直径/mm	2.88±0.40	2.81±0.47	0.64	2.84±0.36	2.93±0.45	0.46
最小管腔直径/mm	2.60±0.39	2.51±0.45	0.54	2.50±0.40	2.59±0.43	0.49
管腔狭窄率/%	9.50±7.05	10.59±5.32	0.62	11.96±6.32	11.68±4.80	0.87
二元再狭窄率/%	0	0		0	0	
晚期管腔丢失值/mm	0.06±0.26	0.09±0.19	0.73	0.06±0.24	0.06±0.18	0.93
病变节段内分析						
PCI 术后						
病变管腔直径/mm	2.89±0.43	2.83±0.50	0.69	2.80±0.46	2.91±0.51	0.45
最小管腔直径/mm	2.39±0.55	2.28±0.49	0.55	2.26±0.46	2.46±0.53	0.19
管腔狭窄率/%	18.12±11.09	19.72±8.37	0.63	19.15±9.31	15.89±6.59	0.17
随访						
病变管腔直径/mm	2.81±0.46	2.71±0.43	0.50	2.71±0.41	2.86±0.47	0.28
最小管腔直径/mm	2.35±0.50	2.24±0.51	0.54	2.26±0.43	2.42±0.46	0.23
管腔狭窄率/%	16.78±8.49	18.09±10.55	0.70	16.93±8.34	15.58±5.39	0.54
二元再狭窄率/%	0	0		0	0	
晚期管腔丢失值/mm	0.09±0.28	0.05±0.28	0.66	0.00±0.28	0.04±0.18	0.61

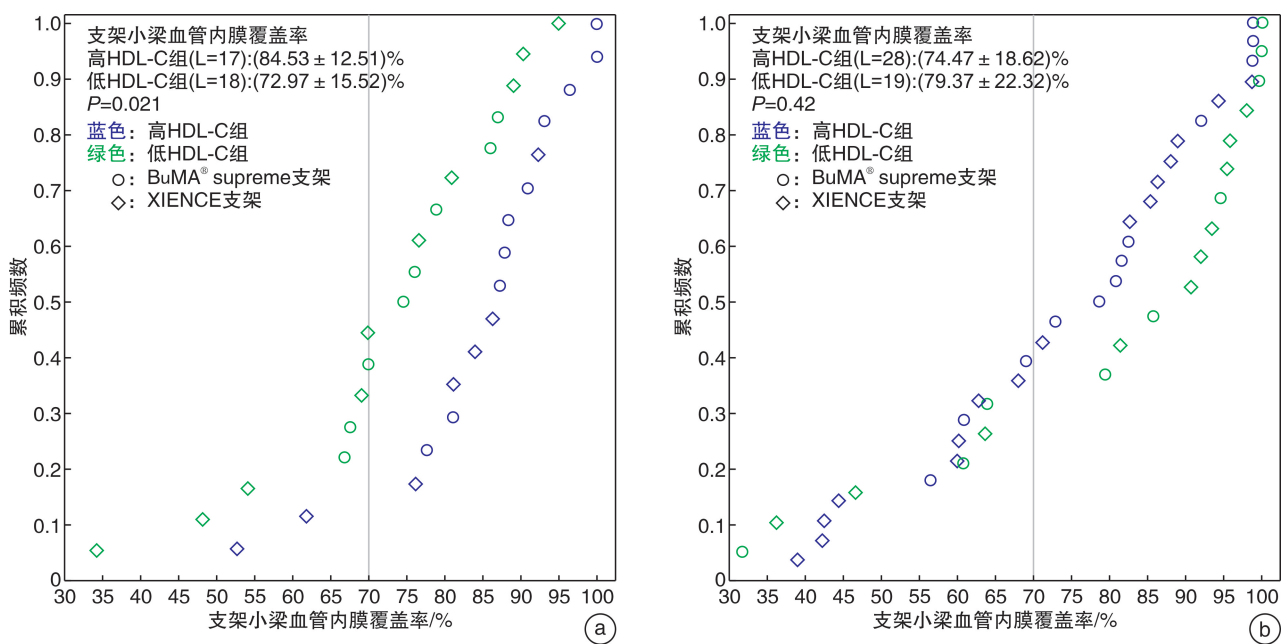
表 4 OCT 结果  
 Table 4 Results of OCT

项目	队列-1			队列-2		
	高 HDL-C 组	低 HDL-C 组	P	高 HDL-C 组	低 HDL-C 组	P
	(n=16, L=17)	(n=15, L=18)		(n=25, L=28)	(n=17, L=19)	
随访						
支架小梁血管内膜覆盖率/%	84.53±12.51	72.97±15.52	0.021	74.47±18.62	79.37±22.32	0.42
支架小梁内膜未覆盖率>30%的靶病变比例/%	11.8	44.4	0.06	39.3	31.6	0.59
平均血管内膜增生面积/mm <sup>2</sup>	0.62±0.38	0.38±0.15	0.024	0.53±0.23	0.59±0.41	0.56
血管内膜增生体积阻塞百分率/%	7.71±5.08	4.87±1.48	0.039	6.34±2.75	6.71±4.91	0.74
平均支架贴壁不良面积/mm <sup>2</sup>	0.04±0.07	0.03±0.05	0.65	0.02±0.06	0.03±0.05	0.73
HS 评分	31.13±25.81	54.79±30.69	0.019	51.23±37.44	42.11±45.87	0.46
支架区域长度/mm	26.70±11.03	27.57±14.30	0.84	26.85±8.66	36.19±15.58	0.025
平均支架面积/mm <sup>2</sup>	8.42±1.62	7.72±2.37	0.32	8.58±2.29	9.00±2.83	0.58
最小支架面积/mm <sup>2</sup>	7.05±1.52	6.12±2.14	0.15	6.98±2.12	7.40±2.78	0.55
平均管腔面积/mm <sup>2</sup>	7.95±1.76	7.54±2.35	0.56	8.22±2.21	8.57±2.77	0.63
最小管腔面积/mm <sup>2</sup>	6.55±1.45	5.72±2.01	0.18	6.44±2.00	6.94±2.83	0.49
支架小梁水平分析						
支架小梁数量	308.47±146.33	312.44±169.54	0.94	293.71±95.39	418.68±222.73	0.05
未覆盖的支架小梁比例/%	15.47±12.51	27.03±15.52	0.021	25.53±18.62	20.63±22.32	0.42
贴壁并覆盖良好的支架小梁比例/%	83.03±13.28	71.47±14.92	0.021	73.40±18.77	77.94±23.33	0.47
贴壁不良的支架小梁比例/%	1.00±1.59	1.18±1.59	0.75	0.67±1.42	1.00±1.91	0.50
贴壁不良并覆盖良好的支架小梁比例/%	0.95±1.53	1.06±1.57	0.83	0.65±1.43	0.98±1.83	0.49
贴壁不良并未覆盖的支架小梁比例/%	0.05±0.21	0.11±0.40	0.57	0.02±0.12	0.02±0.10	1.00

### 2.3 PCI 术后第 2 个月随访结果

在队列-2 中,高、低 HDL-C 组间血清 HDL-C 水平差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。术后第 2 个月随访的 QCA 和 OCT 成像结果分别见表 3、4。QCA 分析的组间比较均差异无统计学意义。术后

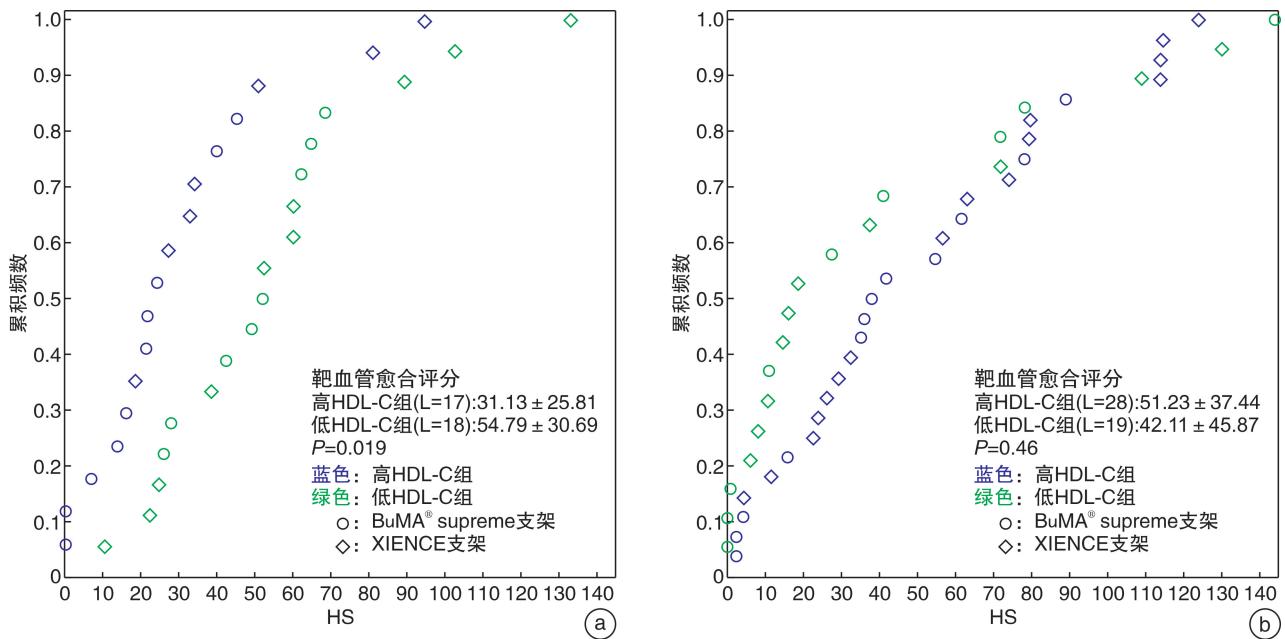
第 2 个月随访的 OCT 结果显示,高 HDL-C 组与低 HDL-C 组在支架小梁内膜覆盖率方面差异无统计学意义( $P = 0.42$ ) (图 2b),组间 HS 评分差异无统计学意义( $P = 0.46$ ) (图 3b)。其他各项参数比较差异也无统计学意义。



a: 术后 1 个月; b: 术后 2 个月。

图 2 术后支架小梁血管内膜覆盖率的累积频数分布曲线

Figure 2 Cumulative frequency distribution curves of strut coverage



a: 术后 1 个月; b: 术后 2 个月。

图 3 术后靶血管愈合评分累积频数分布曲线

Figure 3 Cumulative frequency distribution curves of healing score

## 2.4 相关性分析结果

相关性分析结果见表 5。在队列-1 中, 基线 HDL-C 水平  $\geq 1.0$  mmol/L 与支架小梁血管内膜覆盖率呈显著正相关, 其他基线特征与支架小梁血管内膜覆盖率无显著相关性。在队列-2 中, 球囊后扩张与支架小梁内膜覆盖率有负相关趋势, 不过其相关性没有统计学意义。队列-2 中其他基线特征与支架小梁血管内膜覆盖率无显著相关性。

表 5 相关性分析结果

Table 5 Results of correlation analysis

项目	队列-1		队列-2	
	r	P	r	P
性别	0.036	0.84	-0.074	0.62
年龄 <sup>a)</sup>	-0.085	0.63	0.177	0.24
基线 HDL-C 水平 $\geq 1.0$ mmol/L	0.430	0.01	-0.185	0.21
糖尿病	0.053	0.76	-0.041	0.78
BuMA 支架的使用	0.289	0.09	-0.180	0.23
不稳定型心绞痛	-0.200	0.25	-0.139	0.35
球囊后扩张	0.196	0.26	-0.290	0.05

<sup>a)</sup>使用 Pearson 检验; 其他指标使用 Spearman 检验。

## 3 讨论

根据本研究结果, 在术后第 1 个月随访时, 与低 HDL-C 组相比, 高 HDL-C 组患者支架小梁血管内膜覆盖率明显更好; 然而在第 2 个月随访时, 高、低 HDL-C 组之间的差异不明显。血脂水平在短期内是相对稳定的(除甘油三酯水平外), 调脂药

物的疗效可在开始治疗后 6~8 周进行评估, 而生活方式干预的效果需要在更长的时间后显现<sup>[20]</sup>。因此, 在这项短期随访研究中, 基线 HDL-C 水平能够真实地反映患者在这段时期内的血清 HDL-C 水平。

### 3.1 支架小梁血管内膜覆盖率是支架植入术后早期评估的重要指标

一项人体尸检组织学分析显示, 支架小梁血管内膜覆盖率是晚期支架血栓形成(LST)的最佳组织学预测因子, 而且在支架小梁内膜未覆盖率  $> 30\%$  的支架中, 血栓形成的比值比非常高(9.0)<sup>[21]</sup>。因此, 支架内良好的血管内膜覆盖对于预防 LST 是至关重要的。在队列-1 中, 尽管无显著的统计学意义, 但是高 HDL-C 组中支架小梁内膜未覆盖率  $> 30\%$  的靶病变占比明显更低( $P = 0.06$ )。这也表明较高的 HDL-C 水平对 PCI 术后第 1 个月的支架小梁血管内膜覆盖有益。

### 3.2 HDL-C 对 PCI 术后血管愈合过程的潜在益处

既往研究显示, 支架小梁血管内膜覆盖与很多因素有关, 如糖尿病、斑块形态、基线高敏 C 反应蛋白水平、支架小梁的材料与设计、聚合物涂层与药物洗脱等<sup>[22]</sup>。很少有研究探索 HDL-C 水平与支架小梁血管内膜覆盖之间的相关性。然而, 一项临床报道, 支架小梁血管内膜覆盖与 LDL-C 水平呈负相关<sup>[23]</sup>。由于 HDL 的主要功能与 LDL 相反, 因此我们认为更好的支架小梁血管内膜覆盖可能与更高的 HDL-C 水平相关。另一项研究显

示, HDL-C 水平较低( $<1$  mmol/L)的患者发生支架内再狭窄的可能性大约是 HDL-C 水平 $\geq 1.0$  mmol/L 患者的 4 倍(64% : 17%)<sup>[24]</sup>。还有一些临床证据显示, HDL-C 水平较高( $>1.125$  mmol/L)患者在支架植入术后 1 年的支架通畅性更良好<sup>[25]</sup>。另外一项大型临床研究发现, 低 HDL-C 水平( $\leq 0.875$  mmol/L)的患者在 PCI 术后 1 年内的死亡风险大大增加<sup>[26]</sup>。这些研究都为 HDL-C 对支架植入术后的患者有益提供了证据。此外, 体外研究表明, HDL 能够通过 B 族 I 型清道夫受体(SR-BI)介导的 Rac GTP 酶激活促进内皮细胞修复和迁移<sup>[27]</sup>, 以及通过细胞内 pH([pH]<sub>i</sub>)的碱化促进内皮细胞增殖<sup>[28]</sup>, 对血管内皮细胞具有保护作用。一系列支架模型实验报道了载脂蛋白 A-I(apoA-I)可以通过增强内皮祖细胞动员, 从而增加血管内皮细胞在支架植入术后靶血管中的数量<sup>[29]</sup>与附着<sup>[30]</sup>, 这意味着 apoA-I 促进了靶血管的再内皮化。总之, 这些结果表明 HDL 可以促进 PCI 术后支架小梁血管内膜的覆盖。

在本研究中, 我们认为两个队列的结果不同主要与 DES 的药物洗脱有关, 即两种支架的药物释放动力学相似, 都在 PCI 术后第 1 个月内释放大部分抗增殖药物<sup>[11-12, 14-15]</sup>。因此我们相信, 由于术后第 1 个月内药物释放快速, 这两种 DES 在植入后的 1 个月内抗增殖作用非常强, 明显抑制了血管内皮细胞的增殖。在这种情况下, HDL-C 对支架内血管内膜覆盖的增强作用是明显的。然而在 1 个月, 由于药物释放大大减少和内皮细胞自身增殖能力增加, 支架内的抗增殖效应明显减弱, 导致 HDL-C 对支架内血管内膜覆盖的影响不显著。

上述假设还需要进一步的研究来验证。本研究数据基于由多中心开展的 PIONEER-II OCT 临床试验数据, 由于 BuMA<sup>®</sup> Supreme 支架与 XIENCE 支架都是 2 代 DES, 所以本研究不着眼于支架品牌, 而是分别将 PCI 术后 1 个月、2 个月随访的人群根据基线 HDL-C 水平重新分组, 从中分析 HDL-C 水平正常患者与 HDL-C 水平偏低患者在 DES 植入后靶血管的早期愈合是否存在明显差异。然而, 纳入样本量相对较少, 随访时间较短, 分组存在一定的选择偏倚和不可避免的混杂因素。此外, 本研究并没有对治疗过程中患者药物使用的数据进行详细记录, 导致部分细节信息缺乏。因此, 今后需要更大样本量的临床试验来进一步研究 HDL-C 水平与 PCI 术后早期血管愈合之间的关系。本研究的发现为这一关系提供了见解, 结果显示, 在 PCI 术后第 1 个月内高基线 HDL-C 水平( $\geq 1.0$  mmol/L)的患者比低基线 HDL-C 水平( $< 1.0$  mmol/L)的患者有更良好的支架小梁血管内膜覆盖, 提示较高的 HDL-C 水平可能有利于 DES

植入后靶血管的早期愈合。这表明基线 HDL-C 水平可能成为 PCI 术后早期血管愈合的重要预后指标, 这种脂蛋白可能是缩短 DAPT 时间的预测因子之一。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport [J]. *Circ Res*, 2005, 96(12): 1221-1232.
- [2] Toth PP. High-density lipoprotein and cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2004, 109(15): 1809-1812.
- [3] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. *JAMA*, 2009, 302(18): 1993-2000.
- [4] Joint committee for guideline revision. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(1): 1-29.
- [5] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [6] Chen W, Habraken TC, Hennink WE, et al. Polymer-free drug-eluting stents: An overview of coating strategies and comparison with polymer-coated drug-eluting stents [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(7): 1277-1288.
- [7] Ferns GA, Avades TY. The mechanisms of coronary restenosis: insights from experimental models [J]. *Int J Exp Pathol*, 2000, 81(2): 63-88.
- [8] Saleh YE, Gepreel MA, Allam NK. Functional nano-architectures for enhanced drug eluting stents [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40291.
- [9] Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, et al. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161(1): 1-16.
- [10] von Birgelen C, Asano T, Amoroso G, et al. First-in-man randomised comparison of the BuMA Supreme biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus a durable polymer zotarolimus-eluting coronary stent: the PIONEER trial [J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(17): 2026-2035.
- [11] Xu B, Gao R, Yang Y, et al. Biodegradable polymer-based sirolimus-eluting stents with differing elution and absorption kinetics: The PANDA III trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(19): 2249-2258.
- [12] Qian J, Zhang YJ, Xu B, et al. Optical coherence tomography assessment of a PLGA-polymer with electrografting base layer versus a PLA-polymer sirolimus-eluting stent at three-month follow-up: the BuMA-OCT randomised trial [J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(7): 806-814.
- [13] Ding NI, Pacetti SD, Tang FW, et al. XIENCE V<sup>TM</sup> stent design and rationale [J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 22



- (s1);S18-S27.
- [14] Perkins LEL, Boeke Purkis KH, Wang Q, et al. XIENCE V™ everolimus-eluting coronary stent system: A preclinical assessment [J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 22(s1):S28-S40.
- [15] Sheiban I, Villata G, Bollati M, et al. Next-generation drug-eluting stents in coronary artery disease: focus on everolimus-eluting stent (Xience V) [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(1): 31-38.
- [16] Suwannasom P, Onuma Y, Benit E, et al. Evaluation of vascular healing of polymer-free sirolimus-eluting stents in native coronary artery stenosis: a serial follow-up at three and six months with optical coherence tomography imaging [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(5): e574-e583.
- [17] Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, Nakatani S, et al. Serial optical frequency domain imaging in STEMI patients: the follow-up report of TROFI study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(9): 987-995.
- [18] Sabate M, Windecker S, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 229-240.
- [19] Suwannasom P, Sotomi Y, Corti R, et al. First-in-man six-month results of a surface-modified coronary stent system in native coronary stenosis [J]. *EuroIntervention*, 2017, 12(17): 2118-2127.
- [20] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [21] Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization [J]. *Circulation*, 2007, 115(18): 2435-2441.
- [22] Asano T, Jin Q, Katagiri Y, et al. A randomised comparison of healing response between the BuMA Superme stent and the XIENCE stent at one-month and two-month follow-up: PIONEER-II OCT randomised controlled trial [J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(12): e1306-e1315.
- [23] Suh Y, Kim BK, Shin DH, et al. Impact of statin treatment on strut coverage after drug-eluting stent implantation [J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(1): 45-52.
- [24] Shah PK, Amin J. Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 1992, 85(4): 1279-1285.
- [25] Topakian R, Sonnberger M, Nussbaumer K, et al. Postprocedural high-density lipoprotein cholesterol predicts carotid stent patency at 1 year [J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(2): 179-184.
- [26] Ghazzal ZB, Dhawan SS, Sheikh A, et al. Usefulness of serum high-density lipoprotein cholesterol level as an independent predictor of one-year mortality after percutaneous coronary interventions [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(7): 902-906.
- [27] Seetharam D, Mineo C, Gormley AK, et al. High-density lipoprotein promotes endothelial cell migration and reendothelialization via scavenger receptor-B type I [J]. *Circ Res*, 2006, 98(1): 63-72.
- [28] Tamagaki T, Sawada S, Imamura H, et al. Effects of high-density lipoproteins on intracellular pH and proliferation of human vascular endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 1996, 123(1-2): 73-82.
- [29] Vanags LZ, Tan J, Galougahi KK, et al. Apolipoprotein A-I reduces in-stent restenosis and platelet activation and alters neointimal cellular phenotype [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2): 200-209.
- [30] Vanags LZ, Tan J, Santos M, et al. Plasma activated coating immobilizes apolipoprotein A-I to stainless steel surfaces in its bioactive form and enhances biocompatibility [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(7): 2141-2150.
- (收稿日期:2021-05-09;修回日期:2021-09-23)