

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.27.006

hs-CRP 和 IL-6 动态变化与脑动脉狭窄支架成形术后再狭窄的相关性研究

温昌明¹,王新凯²,张保朝¹

(1. 河南省南阳市中心医院神经内科 473000; 2. 解放军 71669 部队医院内科, 河南南阳 473000)

摘要:目的 探讨血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 IL-6 的动态变化与脑动脉狭窄支架成形术后再狭窄的相关性。方法 回顾分析 2011 年 3 月至 2013 年 3 月在河南省南阳市中心医院行脑动脉狭窄支架成形术的患者 65 例,观察其术前、术后不同时间点 hs-CRP 和 IL-6 水平变化,并分析其与血管再狭窄的相关性。结果 (1)脑动脉狭窄程度与患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平呈正相关($P < 0.05$)。(2)术后各时间点患者 hs-CRP 和 IL-6 水平明显升高,并于术后 12 h 达到最高值后逐渐下降,而且再狭窄患者手术 7 d 后 hs-CRP 和 IL-6 水平均显著高于无再狭窄患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(3)术后 6 个月与术前比较,无再狭窄患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平下降明显,但再狭窄患者的差异无统计学意义($P > 0.05$);有无再狭窄患者之间 Δ hs-CRP 和 Δ IL-6 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 hs-CRP 和 IL-6 可能在支架成形术后脑动脉再狭窄的过程中起着重要作用,监测血清 hs-CRP 和 IL-6 的动态变化对评估血管再狭窄具有一定价值。

关键词:白细胞介素-6;超敏 C 反应蛋白;动脉狭窄;支架成形术;再狭窄

中图分类号:R743.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)27-3567-03

Study of relationship between levels of hs-CRP and IL-6 with restenosis after stent angioplasty in cerebral arterial stenosis

Wen Changming¹, Wang Xinkai², Zhang Baochao¹

(1. Department of Neurology, Nanyang Municipal Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China;

2. Department of Internal Medicine, Hospital of PLA Troop 71669, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the dynamic changes of hs-CRP and IL-6 with restenosis after stent angioplasty in cerebral arterial stenosis. **Methods** 65 patients with cerebral artery stenosis stent angioplasty in Nanyang Municipal Central Hospital from March 2011 to March 2013 were retrospectively analyzed. The changes of hs-CRP and IL-6 levels before operation and at different postoperative time points were observed and their correlation with vascular restenosis was analyzed. **Results** (1)The cerebral artery stenosis degree and serum hs-CRP and IL-6 levels were positively correlated($P < 0.05$). (2)Comparing the hs-CRP and IL-6 levels at different time points showed that the postoperative hs-CRP and IL-6 levels were significantly increased, reached the highest at postoperative 12 h and then gradually declined. The hs-CRP and IL-6 levels on postoperative 7 d in the patients with restenosis were significantly higher than those in the patients without restenosis($P < 0.05$). (3)The hs-CRP and IL-6 levels at postoperative 6 months in the patients without restenosis were significantly decreased compared with before operation, but which in the patients with restenosis had no statistically significant differences($P > 0.05$); Δ hs-CRP and Δ IL-6 had statistically significant differences between the patients with restenosis and the patients without restenosis($P < 0.05$). **Conclusion** hs-CRP and IL-6 may play an important role in the process of restenosis after stent angioplasty in cerebral arterial stenosis. Monitoring the dynamic changes of hs-CRP and IL-6 has certain value for evaluating vascular restenosis.

Key words: interleukin-6; high sensitive C-reactive protein; cerebral artery stenosis; stent angioplasty; restenosis

随着现代物质生活的提高及生活压力的增加,中老年人脑卒中的发生率呈直线上升趋势,脑卒中容易导致身体残疾,严重者甚至会死亡。脑动脉狭窄是引起脑卒中的重要因素之一,因此可以通过治疗脑动脉狭窄以起到预防脑卒中的作用。动脉狭窄的支架成形术以其适用范围广、微创且安全有效等优点,近年来在临床上获得了推广应用,但是其存在着脑出血、过度灌注、血栓形成和再狭窄等并发症^[1-3]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 IL-6 是重要的炎性因子,具有促进平滑肌细胞增殖的作用,可能与支架成形术后血管内膜增生及再狭窄有密切关系^[4-5]。本研究对 65 例行脑动脉狭窄支架成形术的患者血清中 hs-CRP 和 IL-6 水平进行监测,分析二者与脑动脉狭窄支架成形术后再狭窄的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2011 年 3 月至 2013 年 3 月河南省南阳市中心医院收治的脑血管狭窄患者 65 例,均经全脑血管造影和头颅核磁共振肾动脉成像(MRA)/螺旋 CT 血管造影(CTA)检查确诊,明确了侧支循环状况及病变血管结构,并行脑动脉狭窄支架成形术。纳入标准:症状性的脑血管狭窄程度大于 50%,非症状性的脑血管狭窄大于 70%,患者及其家属均知情同意。排除标准:合并各种感染性疾病、心肝肾功不全和肿瘤者;对介入器材或造影剂过敏者;不能耐受抗凝药物和抗血小板治疗者;血管迂曲或难以输送支架者。65 例患者中,男 46 例,女 19 例,年龄 56~72 岁,平均(66.44±6.83)岁,脑动脉狭窄程度:20 例 50%~70%狭窄,35 例 71%~90%狭窄,

10 例 91%~99% 狭窄。全部患者均随访 1 年或以上, 术后出现脑动脉再狭窄的患者 14 例, 其中男 11 例, 女 3 例, 高血压 5 例, 糖尿病 6 例, 酗酒史 3 例, 吸烟史 7 例; 术后未出现脑动脉再狭窄的患者 51 例, 其中男 35 例, 女 16 例, 高血压 17 例, 糖尿病 19 例, 酗酒史 10 例, 吸烟史 25 例。有无脑动脉再狭窄患者性别、年龄、高血压、糖尿病、酗酒史和吸烟史等基础资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 全部患者均在支架置入前 5 d 开始联合应用双重抗血小板药物, 口服氯吡格雷 (每日 1 次, 每次 75 mg) 和阿司匹林 (每日 1 次, 每次 100 mg), 根据病变部位按指南标准选择支架类型, 并且造影和血管内治疗均由同一组医师合作完成。手术成功标准: 支架完全覆盖斑块, 保留重要穿支, 并且残存狭窄率小于 20%。手术后维持术前双重用药标准, 6 个月后终生服用阿司匹林。

1.2.2 观察指标 所有患者均于不同时间点抽取清晨空腹静脉血检测 hs-CRP 和 IL-6 水平, 时间点包括: 术前 1 d、术后 12 h、术后 7 d、术后 3 个月和术后 6 个月。同时检测患者术前血压、血糖、血脂及肝肾功能。hs-CRP 和 IL-6 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司, 操作步骤严格按照说明书进行。术后所有患者均随访 1 年或以上, 并于术后 3 个月和 6 个月行全脑血管造影或头颅 MRA/CTA 检查。详细记录患者术后血管再狭窄、缺血性脑卒中和死亡等情况。由于支架成形术后 1 年内发生支架内再狭窄的概率较低, 本研究将管径丢失 30%~50% 的患者纳入轻度支架内再狭窄的范围, 以扩大阳性样本容量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较使用方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度脑动脉狭窄患者术前 hs-CRP 和 IL-6 水平 随着脑动脉狭窄程度的增加, 患者术前 hs-CRP 和 IL-6 整体水平也有不同程度的升高, 组间比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 其中脑动脉狭窄程度 91%~99% 的患者 hs-CRP 和 IL-6 水平为最高, 狭窄程度 50%~70% 的患者则最低, 见表 1。

表 1 不同程度脑动脉狭窄患者术前 hs-CRP 和 IL-6 水平 ($\bar{x} \pm s$)

脑动脉狭窄程度 (%)	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
50~70	20	6.85±0.72	7.41±1.05
71~90	35	8.23±1.13 ^a	8.65±1.27 ^a
91~99	10	9.81±1.46 ^{ab}	10.36±0.94 ^{ab}

^a: $P<0.05$, 与狭窄程度 50%~70% 比较; ^b: $P<0.05$, 与狭窄程度 71%~90% 比较。

2.2 患者不同时间点 hs-CRP 和 IL-6 的动态变化 比较患者术前、术后不同时间点的 hs-CRP 和 IL-6 水平, 结果显示所有患者术前 hs-CRP 和 IL-6 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 手术后均显著升高, 于术后 12 h 达到最高值后呈逐渐下降, 而术后 6 个月降至最低值, 各时间点间比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。出现脑动脉再狭窄的患者, 手术 7 d 后 hs-CRP 和 IL-6 水平均显著高于未发生脑动脉再狭窄的患者 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 行脑动脉狭窄支架成形术患者不同时间点 hs-CRP 和 IL-6 的动态变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	hs-CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)	
	再狭窄患者 (<i>n</i> =14)	无再狭窄患者 (<i>n</i> =51)	再狭窄患者 (<i>n</i> =14)	无再狭窄患者 (<i>n</i> =51)
术前 1 d	7.81±1.36	7.95±1.13	9.06±1.65	9.13±1.47
术后 12 h	13.36±2.73 ^a	12.93±2.06 ^b	17.20±2.98 ^a	16.91±2.35 ^b
术后 7 d	10.23±1.43 ^{ab}	9.38±1.37 ^{abc}	13.53±1.80 ^{ab}	11.59±1.65 ^{abc}
术后 3 个月	8.84±1.04 ^{bc}	6.43±1.25 ^{abce}	11.44±1.72 ^{abc}	9.06±1.58 ^{bce}
术后 6 个月	7.79±0.83 ^{bcd}	6.08±0.93 ^{abce}	8.99±1.23 ^{bcd}	7.17±1.61 ^{abede}

^a: $P<0.05$, 与术前 1 d 比较; ^b: $P<0.05$, 与术后 12 h 比较; ^c: $P<0.05$, 与术后 7 d 比较; ^d: $P<0.05$, 与术后 3 个月比较; ^e: $P<0.05$, 与再狭窄患者比较。

表 3 Δ hs-CRP 和 Δ IL-6 与脑动脉狭窄支架成形术后再狭窄的关系 ($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	Δ hs-CRP(mg/L)	Δ IL-6(pg/mL)
再狭窄	14	0.39±0.65	0.45±0.22
无再狭窄	51	2.48±1.37	3.16±1.78
<i>t</i>		7.623	8.546
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.3 Δ hs-CRP (Δ hs-CRP: 术后 6 个月与术前 hs-CRP 差值的绝对值) 和 Δ IL-6 (Δ IL-6: 术后 6 个月与术前 IL-6 差值的绝对值) 与脑动脉狭窄支架成形术后再狭窄的关系 术后 6 个月与

术前比较, 患者的血清 hs-CRP 和 IL-6 水平均有不同程度下降, 但发生脑动脉再狭窄的患者 hs-CRP 和 IL-6 下降幅度较小, 无再狭窄患者 hs-CRP 和 IL-6 水平下降明显, 有无再狭窄患者间 Δ hs-CRP 和 Δ IL-6 比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

3 讨论

心脑血管疾病是目前威胁人类健康的重要因素, 其中脑动脉狭窄是公认的脑卒中危险因素。近年来, 支架成形术已替代血管球囊扩张成形术作为治疗动脉狭窄的重要手术方法。支架成形术是指将具有固定和支撑作用的支架置于血管狭窄处, 从而改善狭窄血管的腔径, 固定粥样硬化斑块, 恢复血管血流。支架成形术的适用范围十分广泛, 不仅能在颅外的颈内动脉和锁骨下动脉中开展, 还能在颅内的椎基底动脉及大脑中动脉等

次级血管中实施^[6-8]。支架成形术的疗效受支架内膜增生与再狭窄影响,Yoneda 等^[9]研究指出,支架内再狭窄与支架置入后局部或全身的炎性反应被触发有关。hs-CRP 是一种肝脏合成的敏感的急性反应蛋白,正常情况下其含量极低,但会受到疾病的影响而被激活致含量升高。IL-6 与细胞的生长分化有关,具有介导炎症损伤的作用。hs-CRP 和 IL-6 是近年来备受关注的炎性介质,被认为是缺血性脑血管病中最强有力的炎性标记物^[10-11],但是二者动态变化与脑动脉狭窄支架成形术后再狭窄的关系报道较少,本研究就这方面内容进行了探讨。

本研究结果显示,患者术前 hs-CRP 和 IL-6 水平随着脑动脉狭窄程度增加有不同程度的升高,提示脑动脉狭窄的形成与炎性因子有关,hs-CRP 和 IL-6 均参与了动脉粥样硬化过程,在动脉粥样硬化中发挥重要作用。脑动脉狭窄支架成形术后,患者体内 hs-CRP 和 IL-6 水平显著上升,与有关研究一致^[12],表明 hs-CRP 和 IL-6 均参与了术后的炎性反应过程。发生脑动脉再狭窄的患者术后 hs-CRP 和 IL-6 整体水平均较未发生脑动脉再狭窄的患者高,原因可能是支架作为外来刺激物,会导致血小板在其表面聚集,然后分泌大量的各种炎性因子,引起血栓;随之白细胞大量聚集于血管损伤部位,并分泌细胞因子介导炎性反应,致使大量平滑肌细胞向血管损伤部位迁移和增殖,大量的新生内膜增生即导致支架内再狭窄。但是术后 12 h 再狭窄患者与未再狭窄患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平差异不明显,而有再狭窄患者间比较 Δ hs-CRP 和 Δ IL-6 差异显著,提示支架成形术后近期(术后 12 h)hs-CRP 和 IL-6 水平对远期(术后 6 个月)脑动脉再狭窄预示作用较低。由于动脉内膜再狭窄是一个多环节、多因素参与的复杂过程,因此有待后续更深入的探讨。

综上所述,hs-CRP 和 IL-6 等炎性因子可能在支架置入后动脉再狭窄的过程中发挥重要作用,可以通过检测 hs-CRP 和 IL-6 水平为临床上评估支架成形术后血管再狭窄提供参考依据。

参考文献:

- [1] 李敬伟,罗云,徐运,等. 症状性脑动脉狭窄合并颅内动脉瘤的治疗策略和远期随访[J]. 中华医学杂志,2012,92(41):2885-2888.
- [2] Yamamoto Y, Otani H, Iwasaka J, et al. Comparison of neointimal morphology of in-stent restenosis with sirolimus-eluting stents versus bare metal stents; virtual histology-intravascular ultrasound analysis [J]. Cardiovasc Interv Ther,2011,26(3):186-192.
- [3] 倪立新,袁建新,冯玉婧,等. 颈内动脉系统短暂性脑缺血发作患者脑动脉狭窄的分布特征[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,21(6):545-548.
- [4] Cekici Y, Korkmaz H, Celik A, et al. The effect of the duration of clopidogrel use on hsCRP levels after stenting the target vessel in patients with acute coronary syndrome [J]. Clin Invest Med,2011,34(4):E211.
- [5] Versaci F, Reimers B, Prati F, et al. Prediction of cardiovascular events by inflammatory markers in patients undergoing carotid stenting [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2012,87(1):50-58.
- [6] 陈渊,陈志,钟维章,等. 75 岁以上症状性脑动脉狭窄患者血管内支架治疗的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(4):386-389.
- [7] Funada R, Oikawa Y, Yajima J, et al. Prediction of late restenosis after sirolimus-eluting stent implantation using serial quantitative angiographic and intravascular ultrasound analysis [J]. Cardiovasc Interv Ther,2011,26(1):26-32.
- [8] 王贤军,宫健,韩红星,等. 症状性大脑中动脉狭窄支架成形术的临床疗效评价[J]. 实用医学杂志,2013,29(9):1482-1484.
- [9] Yoneda S, Abe S, Kanaya T, et al. Late-phase inflammatory response as a feature of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation [J]. Coron Artery Dis,2013,24(5):368-373.
- [10] 李媛媛,张丽梅,潘红红,等. 联合检测 Hcy、叶酸、VitB12 和 Hs-CRP 在脑梗死诊断中的意义[J]. 重庆医学,2013,42(13):1516-1517.
- [11] 吕渭辉,陈纪言,阮新民,等. 急性冠状动脉综合征介入治疗围手术期 IL-6、IL-8 及 CRP 的变化[J]. 广东医学,2010,31(15):1969-1970.
- [12] 黄越冬,段金梅,莫建伟,等. 脑动脉狭窄支架成形术后 hs-CRP、IL-6 水平变化及他汀类药物的干预作用[J]. 中国老年学杂志,2012,32(11):2277-2278.

(收稿日期:2014-03-25 修回日期:2014-05-29)

(上接第 3566 页)

- mellitus independent of insulin resistance and obesity [J]. Diabetes Res Clin Pract,2011,91:154-158.
- [6] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. Science,2005,307(5708):426-430.
 - [7] López-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration [J]. Diabetes,2006,55(10):2871-2875.
 - [8] Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes; a compar-

- ative study across various degrees of glucose tolerance [J]. Diabetologia,2007,50(5):1033-1037.
- [9] McGlothlin JR, Gao L, Lavoie T, et al. Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony enhancing factor [J]. Biochem Genet,2005,43(34):12741.
 - [10] Akbarzadeh S, Nabipour I, Jafari SM, et al. Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract,95(1):132-138.

(收稿日期:2014-03-18 修回日期:2014-05-12)